



**Manual
del
Residente
de
Aparato Digestivo**

**Coordinador General:
Dr. Antonio Caballero**



MRA

**Manual
del
Residente
de
Aparato Digestivo**

Coordinador General:

Dr. Antonio Caballero

© Madrid 2005

Dr. Antonio Caballero

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida de ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del autor del Copyright.

Editado por: ENE Publicidad

Julián Camarillo, 29

Ed. Diapasón D-2 1ª Pl.

28037 MADRID

ISBN: 84-689-5881-6

Depósito Legal: M-946-2006

Impresión: Gráficas Marte, S.A.



**PRÓLOGO Y AGRADECIMIENTOS AL
MANUAL DEL RESIDENTE DE
APARATO DIGESTIVO**



PRÓLOGO Y AGRADECIMIENTOS AL MANUAL DEL RESIDENTE DE APARATO DIGESTIVO

Dentro de las actividades programadas por la Comisión de Formación Continuada (CFC) de la SEPD, y a instancias de un compromiso adquirido por el entonces Presidente de la SEPD, Profesor Manuel Díaz Rubio, se diseñó un proyecto de Manual sobre las Enfermedades del Aparato Digestivo, con la particularidad de ser redactado por los Residentes *mayores* de nuestra especialidad. Para conseguir este objetivo ha sido fundamental la entusiasta participación de múltiples Servicios y Unidades de Aparato Digestivo a lo largo de toda la geografía española. Efectivamente, se trataba del trabajo de un nutrido grupo de Residentes asesorados por sus Tutores y Jefes de Servicio o Unidad. Por tanto, la integración de los diversos niveles de experiencia y asiduidad que vertebran un grupo hospitalario: los residentes con sus conocimientos de las necesidades inmediatas de los pacientes a nivel organizativo y asistencia, complementados por la veteranía de los tutores y médicos del Servicio. El resultado ha sido esta importante obra dentro de la Gastroenterología y Hepatología de nuestro país. En ella están representados casi todos los Centros hospitalarios en donde se practica la mejor medicina digestiva; asegurando así la garantía y marchamo de calidad a esta edición.

Desde este momento en que nace ya deseamos que, sobre todo, sea de gran utilidad para todas las promociones que desde el año 2006 ya podrán disponer de ella. Nuestra intención es que sirva de referencia para todos aquellos Residentes en sus primeros años de especialidad, hasta que sean competentes para definir personalmente su formación continuada y, por qué no, también para cualquier especialista de Aparato Digestivo. Algunos pueden opinar que este tipo de *obras enciclopédicas*, representa procedimientos anticuados y que hoy existen métodos más ágiles y didácticos. Evidentemente, existen métodos más actuales para aprender, aunque ello no siempre, ni necesariamente, asegure su verdadera utilidad. Por el contrario, sin menospreciar algunas de las nuevas técnicas docentes, consideramos que este tipo de Manuales siguen siendo útiles como forma de conocimiento, de formación y como trampolín para siempre –a partir de ahí– intentar llegar más lejos, una vez que los conocimientos básicos empiecen ya a solidificar.

Esta obra nace con voluntad de continuidad, y en ediciones subsiguientes seguiremos actualizándola, ampliándola, corrigiéndola y en conjunto mejorándola. La experiencia adquirida y la nueva información científica deben de quedar plasmadas en las sucesivas ediciones, las cuales deseamos sean esperadas por cada nueva promoción de Residentes de Aparato Digestivo, de *novatos*, que llegan a cada hospital docente.

Evidentemente, ante la magnitud de esta obra editorial los agradecimientos deben de ser múltiples. En primer lugar reconocer la excelente disposición de los Laboratorios Janssen-Cilag, nunca ajenos a la participación ilusionada en las diferentes actividades docentes de la SEPD. De justicia es referirnos a la exquisita y personalizada atención que D. Félix Castro, de Laboratorios Janssen-Cilag; prodiga a los diferentes Programas de Formación de la SEPD, a Elena Rodríguez, Jesús Santamaría y Alejandro Ramos, nuestro sufrido Alejandro, del Grupo Editorial ENE Publicidad y, como no, de forma muy sincera y especialmente cariñosa, a la ingente labor desarrollada por todos los Residentes que han participado en la redacción de los diversos temas, a sus Tutores y Jefes de Servicio o Sección, sin los cuales nunca hubiera sido posible disponer de este Manual, *El Manual*, pues así nos gustaría que fuera nombrado entre los residentes de Aparato Digestivo.

Por último, señalar que, desde la Junta Directiva de la Sociedad Española de Patología Digestiva, existe una clara determinación para potenciar la Formación Continuada al más alto nivel para todos nuestros Residentes y Especialistas en Aparato Digestivo; pues, básicamente, en ello se soporta la calidad y excelencia de nuestro servicio a la sociedad.

Dr. Juan Ramón Malagelada Benaprés
Presidente de la SEPD

Antonio M^a Caballero Plasencia
Presidente de la CFC de la SEPD

MRA2

MANUAL DEL RESIDENTE DE APARATO DIGESTIVO

ÍNDICE

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS GENERALES

1. Radiología Simple y con Bario en el Aparato Digestivo. TAC y RMN Abdominales. 7

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS

2. Manometría Esofágica. Manometría Ano-rectal. pHmetría de 24 horas 31
3. Endoscopia Digestiva Alta Diagnóstica y Terapéutica. 45
4. Endoscopia Digestiva Baja Diagnóstica y Terapéutica 67
5. CPRE Diagnóstica y Terapéutica 79
6. Ecoendoscopia Digestiva 93
7. Enteroscopia y Capsuloendoscopia 105
8a. Ecografía Abdominal diagnóstica 123
8b. Ecografía Abdominal intervencionista 145
9. Laparoscopia y Biopsia Hepática 161
10. Pruebas Funcionales en Aparato Digestivo 173

SÍNDROMES DEL APARATO DIGESTIVO

11. Estudio General de la Disfagia. 193
12. Estudio General de la Dispepsia. 207
13. Dolor Abdominal Agudo 221
14. Diarrea Aguda 235
15. Diarrea Crónica 249
16. Estreñimiento Agudo y Crónico 259
17. Hemorragia Digestiva Alta y Baja 271
18. Colestasis 289
19. Ascitis 301
20. Masas Abdominales y LOES. 311

TUBO DIGESTIVO ALTO

21. Trastornos Motores del Esófago y Gastrointestinales	325
22. Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico	337
23. Otras enfermedades del esófago	351
24. Tumores del esófago	367
25. Gastropatías agudas. Gastritis crónicas. Lesiones premalignas gástricas	381
26. Úlcera péptica	397
27. Patología del estómago operado	413
28. Tumores gástricos	421

TUBO DIGESTIVO BAJO

29. Enfermedad Celiaca	439
30. Otros Síndromes de Malabsorción	461
31. Tumores del Intestino Delgado	475
32. Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal	489
33. Síndrome del Intestino Irritable	509
34. Pólipos y Poliposis Intestinales	519
35. Carcinoma Colorrectal	531
36. Parasitosis intestinales	543
37. Enfermedad vascular del intestino delgado y grueso	565
38. Enfermedades del ano y recto	585

HÍGADO

39. Hepatitis Agudas Virales. Insuficiencia Hepática Aguda Grave	605
40. Hepatitis Tóxicas	623
41. Hepatopatía Alcohólica y Esteatohepatitis no alcohólica	635
42. Hepatitis Crónicas Virales	651
43. Hepatitis Crónicas Autoinmunes y Colangitis autoinmune	667
44. Enfermedades por depósito hepático	681
45. Cirrosis Hepática	701
46. Fisiopatología de la Hipertensión Portal	713
47. Ascitis hepática y peritonitis bacteriana espontánea	725
48. Encefalopatía hepática	735
49. Cirrosis Biliar Primaria	747
50. Carcinoma Hepatocelular	757
51. Afectación Hepática en Procesos No Digestivos	773
52. Trasplante hepático	787

VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

53. Litiasis biliar: Cólico biliar, Coledocolitiasis y Colangitis	805
54. Litiasis biliar: Colecistitis aguda, íleo biliar y neoplasias de la vía biliar y ampolla de Vater	819
55. Pancreatitis Aguda	827
56. Pancreatitis Crónica	843
57. Cáncer de Páncreas	857

ANEXO

Selección de Imágenes	871
-----------------------	-----



TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS GENERALES



TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS GENERALES

1. Radiología Simple y con Bario en el Aparato Digestivo. TAC y RMN Abdominales. . . . **7**

CAPÍTULO 1

RADIOLOGÍA SIMPLE Y CON BARIO EN EL APARATO DIGESTIVO. TAC Y RMN ABDOMINALES

Autores

Francisco Javier Fernández Mena

Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Departamento de Radiología y Medicina Física

Palabras clave: Estudios con bario, Enteroclis, Tomografía axial computerizada, Colonografía virtual TC, Estudios TC multifásicos, RMI abdominal, Colangiografía RM, Colonografía RM.

RADIOLOGÍA SIMPLE Y CON BARIO EN EL APARATO DIGESTIVO. TAC Y RMN ABDOMINALES

INTRODUCCIÓN: LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN ENSEÑANZA

Debido al intenso y extensivo campo que la tecnología ha abierto en todos los campos de la Medicina, los responsables en formación en Radiología han propuesto un programa meditado y sistemático para incorporar a los diseños básicos de enseñanza la instrucción tecnológica. Las nuevas modalidades de imagen han sido posibles con el desarrollo del procesamiento de la información, incluyendo los espectaculares avances en Ultrasonografía, Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y Tomografía de Emisión de Positrones. En la misma línea, la tecnología de la información ha revolucionado la práctica clínica de la Radiología, y ello, se amplía a la educación radiológica. Los viejos sistemas de entrenamiento radiológico, incluyendo los libros de texto y un modelo de aprendizaje basado en la interacción uno a uno, necesitan ser puestas al día. El uso de herramientas de educación tecnológica tales como computadores e Internet pueden hacer posible el desarrollo de un proceso más efectivo en la enseñanza de la Radiología. A pesar de todo ello, se considera de todo un peligro el disminuir el elemento humano vital en educación, el cara a cara, los seminarios y la enseñanza en base a lo más amplio de su lectura. La enseñanza, en base a las nuevas tecnologías, puede suplir a un libro de texto pero no a un profesor o formador en Clínica o Radiología⁽¹⁾.

La enseñanza tecnológica es difícil de especificar, pero puede ser ampliamente definida como el uso de los procesos de la información y la tecnología de las comunicaciones que soportan el proceso educacional. El valor de la instrucción tecnológica se decanta en su disponibilidad para almacenar, analizar y comunicar extensos contenidos de información a un rango amplio de velocidad. Los estudiantes pueden acceder a una enseñanza virtual desde cualquier lugar con solo poseer un ordenador y su conexión a Internet a cualquier hora del día o de la noche⁽²⁾.

En un corto plazo, la enseñanza tecnológica (ET) puede mejorar el acceso a la educación y,

simultáneamente, mejorar su coste. El uso de las nuevas Tecnologías de enseñanza no precisa de materiales impresos y puede agrupar a imagen, texto y sonido en una forma estándar y permite la organización de la información de una forma individualizada⁽³⁾.

Las Tecnologías aplicadas a la enseñanza aportan a los profesores la elección que prefieran en el momento preciso, es decir, que pueden particularizar estilos, elegir el mejor material, programarlo y adaptarlo. Las lecturas tradicionales basadas en preguntas y respuestas pueden ser distribuidas a una audiencia más amplia a través de las Tecnologías de la enseñanza y comunicación actuales y permite su impartición en varios lugares diferentes a través de video-conferencias⁽⁴⁾.

Las Tecnologías de enseñanza no son un fin en sí mismo. La aplicación de las nuevas tecnologías no puede sustituir a los profesores en la enseñanza. Ellos deben decidir qué enseñan, cómo enseñan cualitativa y cuantitativamente y, definir lo que enseñan, mejorando la eficacia y la eficiencia de todos sus programas mediante la ayuda de las Tecnologías aplicadas a la enseñanza, diseñando el verdadero aprendizaje. Los campos de alta tecnología en Radiología Diagnóstica provocan un natural entusiasmo en su acceso a través de las Tecnologías de entrenamiento profesional y, aunque los educadores deben encontrarse involucrados en las mismas, debe existir un mensaje claro y rotundo en que los medios no reemplazan al mensaje.

Los programas de enseñanza de la Radiología Diagnóstica deben desarrollar una adecuada infraestructura para que soporte las nuevas tecnologías de enseñanza, que optimice sus tiempos, que ayude y aporte materiales para la investigación y que sean una herramienta efectiva para completar y mejorar los procesos de educación y desarrollo de los alumnos, bien sean de Pre-Grado o de Postgrado pero, las Tecnologías de enseñanza nunca podrán suplantar la extensa visión cultural de la misma y de los que la promueven.

UNA PÁGINA DE HISTORIA: MEDIO SIGLO DE RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA EN EL ÁREA GASTROINTESTINAL

En 1950, la Radiología Gastrointestinal se concretaba en dos métodos para la evaluación del tubo digestivo: la radiología convencional y el examen con medio baritado de contraste. La Fluoroscopia se consideraba como una técnica especial y una gran parte de médicos residentes se entrenaba en las Secciones de Radiología Gastrointestinal. Las unidades de fluoroscopia se dotaban de pantallas fluorescentes a la radiación X que requerían entre 10 y 15 minutos para adaptar la visión a la oscuridad. La anatomía y patología del tracto gastrointestinal era catalogada en base a estos estudios.

La práctica totalidad de la plantilla en Radiología Gastrointestinal realizaba fluoroscopia G.I. pero pocos fueron considerados auténticos maestros en el fino arte de la Fluoroscopia. Carman, Hampton, Hodges, Schatzki, Wolf, Marshack y Margulis han escrito páginas maestras, al respecto, en los Anales de la Radiología Gastrointestinal y merecen, desde estas páginas, todo el reconocimiento ⁽¹⁻⁵⁾.

Para el diagnóstico de las enfermedades del esófago, estómago, intestino delgado y colon, los estudios con medio de contraste se consideraban como el referente estándar hasta el advenimiento de la endoscopia de tubo rígido, no flexible y con uso limitado. Los órganos gastrointestinales fuera del tracto digestivo (Vesícula biliar y vías biliares) se estudiaban con medios de contraste orales (Colecistografía oral, 1925) ⁽⁶⁾. Hoppe y Archer, en 1957 ⁽⁷⁾ introdujeron el ácido iopanoico para el estudio de las litiasis biliares y 20 años más tarde hacían eclosión en el campo de la Medicina Diagnóstica los Ultrasonidos modo B ⁽⁸⁾.

Diez años más tarde, en 1960, se produjeron los mayores cambios en técnicas y equipamientos y se instauró una focalización académica y de entrenamiento en el estudio de la patología del tracto G.I. Las técnicas de doble contraste con aire y sulfato de bario promovieron la redefinición de la detección radiográfica de las enfermedades del tracto GI: pequeñas úlceras, carcinomas en fases iniciales, el estudio intenso de la enfermedad de Crohn, la enfermedad poliposa y muchas otras entidades clínicas se vieron sistematizados en el estudio mediante técnicas radiológicas y comprobadas sus distintas presentaciones y fases evolutivas ⁽⁹⁾. El desa-

rollo de los intensificadores de imagen permitió el uso de técnicas Aire-Bario reemplazando a la "pantalla verdosa" de la fluoroscopia con un sensible incremento en la resolución espacial y con una respetable disminución en la dosis de radiación.

1970 fue la línea de salida de las innovaciones técnicas. La Ultrasonografía B abrió las puertas al conocimiento de las anomalías de la vesícula biliar y de las vías biliares de un modo efectivo, de bajo costo, no invasivo y sin utilización de radiación ionizante ⁽¹⁰⁾ y se convirtió en un competidor nato con la Colecistografía, oral o intravenosa. La TAC, a partir de 1975 se eleva en el modo de diagnóstico por imagen como un modo óptimo en el estudio del abdomen (hígado y páncreas), aunque con limitaciones técnicas tales como el dilatado tiempo de barrido (resolución temporal) y su aún pobre resolución espacial ⁽¹¹⁾.

Aparecen los primeros endoscopios fiberopticos flexibles (Basil Hirschowitz) ⁽¹²⁾ y permiten la visualización directa de la luz esofágica, gástrica y colónica.

Otras innovaciones diagnósticas las contemplan la Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la Cinefluoroscopia con documentación funcional ⁽¹³⁾.

En 1980, las tecnologías TC experimentaron una gran mejora en relación a la velocidad de scan o barrido y la resolución espacial. Por otra parte, la RMI se inicia en el estudio de la patología hepática, del bazo y el páncreas ⁽¹⁴⁾.

La TC mejoró su velocidad de barrido hasta 2 segundos y se incrementó la capacidad de enfriamiento de los tubos de RX, con lo que se optimizaron las técnicas de inyección de medio de contraste yodado y se abrió el paso al estudio de los aspectos murales y extramurales de la patología intestinal mediante la TC.

La demostración de procesos inflamatorios tales como apendicitis, diverticulitis o de neoplasias primarias tales como el adenocarcinoma de colon o los linfomas gastrointestinales supuso un serio avance, no solo en la detección de tal patología sino en el estadiaje de las mismas.

La detección y caracterización de las neoplasias hepáticas y pancreáticas representa una línea paralela al desarrollo de la Ultrasonografía, la Tomografía axial Compu-

tarizada y la Resonancia Magnética de Imagen, y así, la detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas, propiciado por los incrementos dramáticos de la resolución, tanto espacial como temporal de las nuevas tecnologías y el uso de los nuevos medios de contraste en TAC y RMI, han propiciado en las dos últimas décadas del siglo XX los más espectaculares avances en diagnóstico y caracterización tisular de lesiones de toda una centuria. La introducción de secuencias rápidas en RMI, la utilización de control respiratorio y de movimientos en la adquisición de imágenes en RMI y el desarrollo de antenas más sensitivas y rápidas así como de secuencias especializadas, abrieron el marco a la utilización de la RMI como una de las herramientas de más valor en el siglo XXI⁽¹⁵⁾.

A partir del año 2000 nacen nuevas áreas terapéuticas en Radiología Gastrointestinal. La TC comienza a utilizarse en diagnóstico y evaluación de apendicitis aguda, diverticulitis, estadio de la pancreatitis aguda y aplicación de los criterios de Ramson, evaluación global del trauma abdominal, situaciones de absceso abdominal, vólvulo, invaginación intestinal y perforación de víscera hueca, isquemia intestinal y otras entidades de carácter inflamatorio.

La enteroclisia, diseñada técnicamente en 1980, y aportando una extremada sensibilidad en el diagnóstico de las obstrucciones del intestino delgado, se incorpora en 1990 al campo de la TC y aporta no solo la determinación del nivel sino la causa de obstrucción con o sin infarto o necrosis, la existencia de vólvulo, tumor, metástasis o enfermedad de Crohn.

La TC helicoidal mejora la adquisición en base a la rapidez de ciclo en trauma abdominal de hiperpresión en daños hepáticos, esplénicos, pancreáticos y del tracto gastrointestinal en general y determina la existencia de sangrado peritoneal o retroperitoneal⁽¹⁶⁾.

La TC y la RM se convierten en las herramientas primarias en detección de tumor y estadificación y la US, en el modo primario de guía para biopsia de lesiones hepáticas o grandes masas abdominales, mientras que la TC se perfila para las masas profundas o lesiones pancreáticas.

La Fluoroscopia TC y los imanes abiertos RM se convierten en modos de gran efectividad para asistir a decisiones terapéuticas intervencionistas percutáneas⁽¹⁷⁾.

El desarrollo de los TC multidetectores propicia la realización de TC multifásicos con realce i.v. en la evaluación de la extensión tumoral y del atrapamiento vascular tumoral. La Ultrasonografía, la TC y la RMI se perfilan como elementos diagnósticos básicos en la detección, caracterización y estadiaje metastático del carcinoma hepatocelular primario, carcinoma ductal biliar, infiltración grasa, hemocromatosis, cirrosis, Budd-Chiari y otras entidades de afectación hepática y biliar.

La US con medio de contraste y su uso para la diferenciación de lesiones hepáticas a través de las características físicas y biológicas de la microburbujas suponen, en la actualidad, uno de los campos de actuación en práctica clínica e investigación en Imagen Molecular más activos y prometen un gran futuro para ésta área⁽¹⁸⁾. Los US armónicos, la imagen basada en pulsos de inversión y la optimización de la detección de las señales generadas por los agentes de contraste son líneas actuales de desarrollo.

La RM, por otra parte, ha contribuido a partir del desarrollo de las técnicas RARE (Rapid acquisition and relaxation enhancement) y derivadas (Hidrografía RM) en una forma muy eficaz para el diagnóstico de las patologías obstructivas en el área Bilio-pancreática de una forma fiable, no invasiva, sin requerimiento de medios de contraste, con visualización de estructuras litíasicas con tamaño < a 3 mm y de masas intraluminales⁽¹⁹⁾.

La Colonografía TC (Colonoscopia virtual) y su muestra 3D se están convirtiendo en una técnica de cribado ideal para la detección de pólipos. Por otra parte, la TC multidetector-multicorte desarrolla técnicas de angiografía 3D en forma no invasiva y con una gran capacidad de resolución temporal y especial para la valoración de flujos portales, en la arteria mesentérica superior, tronco celiaco o mapas abdominales vasculares generales en el área hepática, biliar y pancreática o intestinal⁽²⁰⁾.

ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y PAPEL CLÍNICO DE LOS ULTRASONIDOS, TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA, RESONANCIA MAGNÉTICA DE IMAGEN Y RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

El amplio grado actual en modos de diagnóstico por imagen ha hecho necesario un sistema de organización y una política de cambios neces-

rios y precisos en Radiología Gastrointestinal debido a la intensa amalgama entre Ciencias Radiológicas y Tecnología y Técnicas.

El cribado del cáncer, como el colorectal, puede ser una de las actuaciones en donde se están produciendo mayores cambios, tanto en su diseño como en sus modos de efectuarlo. Tras la aparición del sigmoidoscopio flexible, la valoración de población de riesgo: edad, factores hereditarios, enfermedad inflamatoria intestinal, factores de dieta, consumo de alcohol y otros, suponía la práctica del Test de sangre oculta en heces, la realización de una Enema de Bario y una Colonoscopia. En la actualidad, asistimos a una franca disminución de los exámenes con bario y un incremento sustancial de los estudios endoscópicos. La Colonoscopia Virtual se ha convertido en pocos años en una herramienta potencial en la detección de pólipos de una forma no invasiva y de alta fiabilidad, de realización relativamente rápida, de coste no excesivo y dándole a la TAC un papel central^[1].

La Imagen 3D, con los desarrollos de la TC multidetector-multicorte, de la RMI o de los Ultrasonidos, está ganando en aceptación y dependencia por parte de los clínicos. La realización de mapas pre-quirúrgicos en cirugía hepatobiliar, el análisis de la posibilidad o no de la resección de tumores pancreáticos, la velocidad de generación de las imágenes y la amplia disponibilidad de reconstrucciones 3D hacen que estos recursos tecnológicos vayan a marcar profundamente el desarrollo actual y futuro de la Radiología GI.^[2]

La Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética ha hecho posible la visualización de la anatomía y patología de las vías bilio-pancreáticas y el dibujo de los ductus principales extrahepáticos, de la vesícula biliar, de los ductus intrahepáticos y los ductus pancreáticos, así como la de sus variaciones anatómicas. La CP-RMI ha provocado una disminución de las actuaciones en CPRE y ha supuesto un incremento del binomio coste-beneficio y del tiempo y ha suprimido casi totalmente las actuaciones de Colangiografía transhepática diagnóstica al indicar el índice de necesidad o no de procedimientos terapéuticos quirúrgicos o percutáneos. Asimismo se establece como una tecnología no invasiva, sin riesgo de sepsis y sangrado^[3].

Por otra parte, la RMI está jugando un papel crucial en la detección y caracterización de las lesiones hepáticas, especialmente, con el desa-

rollo de nuevos agentes de contraste superparamagnéticos intracelulares y paramagnéticos como los nuevos quelatos de Gadolinio, en el estadio pre-quirúrgico de los tumores pancreáticos, de las lesiones del árbol biliar y con la utilización de la Espectroscopia RM en base a la lectura de Colina en detección tumoral^[4].

La Radiología Intervencionista tuvo su momento de eclosión hace 15-20 años. Sus campos de actuación primarios fueron la extracción percutánea de cálculos, la Colangiografía transhepática diagnóstica, los drenajes biliares percutáneos, emplazamientos de stents, gastrostomías y gastroenterostomías percutáneas y el drenaje de abscesos. Nuevos materiales y stents para emplazamiento en tumores colonícos no resecables y del área gástrica, la ablación de tumores por radiofrecuencia, las terapias con laser, instilación de alcohol y la crioterapia, representan las nuevas actuaciones en Radiología Intervencionista o cirugía percutánea en base a Colectomías percutáneas o el bloqueo del ganglio celíaco en extensiones tumorales abdominales^[5].

La Radiología Vascular en el Área Gastrointestinal presenta actuaciones en embolización hepática y QT, práctica de shunts portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS), emboloterapia por sangrado gastrointestinal y terapias percutáneas en pancreatitis, por lo que se ha incrementado, notoriamente, la colaboración entre clínicos, cirujanos y radiólogos dentro del nuevo y complejo sistema de organización de la Imagen Abdominal^[6].

RADIOLOGÍA BARITADA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La mayor mejora en el diagnóstico, no solo del carcinoma del tracto GI, sino de otras entidades clínicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, situaciones de enfermedad malabsortiva, de condiciones ulcerativas gastro-duodenales o de afectaciones de tipo oclusivo pueden ser atribuidas, en base al conocimiento morfológico, funcional y de su evolución temporal al descubrimiento de los Rayos X. El incremento sustancial en el desarrollo y el refinamiento de las técnicas de estudio basadas en los Rayos X han reducido dramáticamente el retraso en el estadio histológico de los carcinomas tempranos. La fibroendoscopia y los procedimientos citológicos han contribuido enérgicamente al conocimiento de tales entidades y su correlación anatomo-radio-

lógica en base a la apariencia de las lesiones mucosas y a la evaluación de la disfunción en base a la motilidad del órgano que las mismas provocan y de las alteraciones posibles en la topografía de estructuras que las rodean.

Los exámenes con Sulfato de Bario exigen suspensiones del medio, específicamente diseñadas para examinar diferentes áreas del tracto gastrointestinal y su optimización para adherirse a la mucosa. Debido a la variabilidad de los niveles de acidez de los distintos segmentos, es necesario seleccionar, previo al estudio, los productos apropiados⁽¹⁾.

Para los estudios con aire y bario se precisan altas densidades y una baja viscosidad, mientras que, para exámenes simples con bario debe recomendarse una baja densidad. La distensión adecuada del tracto gastrointestinal se provoca usando un líquido efervescente o gránulos formadores de CO₂. Si debe establecerse una monitorización fluoroscópica o radiográfica de la motilidad esofágica y gastrointestinal no debe administrarse medicación anticolinérgica. No obstante, si el detalle de la mucosa fuera de primordial interés puede frenarse el peristaltismo con Butilescopolamina en dosis de 40 mg. i.m. o i.v. en pacientes que no presenten taquicardia o hipertrofia de próstata o Glucagón en dosis de 0,3 mg i.v. a excepción de pacientes que tengan feocromocitoma o insulinoma⁽²⁾.

Las indicaciones para usar medios de contraste solubles en agua son escasas: perforación espontánea o examen post-quirúrgico intestinal. Se usan soluciones aromatizadas del diatrizoato de meglumina sódica como el Gastrografin® añadido a una suspensión de sulfato de bario de baja densidad al 2%.

Los estudios simples con Sulfato de bario requieren suspensiones de baja densidad, entre 50 y 100 p/V %. A estas concentraciones el producto se hace semitraslúcido a la radiación X con alto kilovoltaje. Si las lesiones provocan una protusión suficiente en la luz se reemplaza un volumen aceptable de sulfato de bario para provocar un efecto de radiolucencia. Lesiones pequeñas como pólipos o úlceras planas se diagnostican con proyecciones tangenciales, dado que, en proyección antero-posterior, estas lesiones son difíciles de establecer si la columna de bario no se comprime externamente. La compresión reduce el espesor de la columna de bario y una lesión mínimamente protuyente en mucosa puede observarse como una radiolu-

cencia, mientras que, una úlcera puede llenarse de bario. Debido a estos factores puede verse afectado el examen de bario por: (a) densidad del medio, (b) espesor del órgano, (c) kilovoltaje empleado, (d) compresión externa y (e) destreza y experiencia en la técnica del examen simple con Sulfato de bario⁽³⁾.

Con el examen de doble contraste se reduce la cantidad de suspensión de sulfato de bario de alta densidad (200-250 p/V%) que se usa para tapizar la mucosa. Cualquier defecto mucoso se delinea con un fino estrato de bario y esto es reproducible en cualquier proyección. No obstante, una lesión intraluminal o dependiente de la pared se detecta mejor dentro de un pozo de bario. La posición del paciente puede mejorar el tapizado de la mucosa^(4,6-11).

El estudio de la motilidad del tracto GI se puede registrar radioscopicamente, mediante grabación en cinta de video o mediante múltiples exposiciones (> 6/seg). Su análisis nos ayudará a observar el comportamiento de regiones como la hipofaringe, vallécula y los senos piri-formes en la deglución. Se debe administrar en un primer acto un material efervescente en polvo o gránulos que liberan CO₂ para la demostración de superficies mucosas, úlceras, pólipos. Con el paciente en decúbito supino se estudiará el peristaltismo y los fenómenos de reflujo gastroesofágico al incrementarse la presión hidrostática intrabdominal. En posición erecta, y con las paredes distendidas por el CO₂, se estudian primariamente el estómago y el duodeno. La administración de pequeñas cantidades de sulfato de bario de alta densidad exhibirá el cardias y el esófago distal y el decúbito, con movimientos del paciente siguiendo la dirección de las agujas de un reloj, demostrará imágenes excelentes del cuerpo y el antro en doble contraste.

Para el estudio del Intestino delgado se debe usar una gran cantidad de sulfato de bario diluido (20-30%). La compresión abdominal es electiva para provocar una adecuada separación entre asas. La anamnesis previa debe siempre efectuarse para conocer intervenciones quirúrgicas anteriores y posibilidad de bridas. El avance lento del medio baritado hará que se difieran las secuencias radiográficas, mientras que, un avance rápido hará que se estimen tiempos de lectura cada 15". El tránsito completo del I. delgado deberá mostrar la región del ileon terminal, la válvula ileocecal, el ciego y parte del colon ascendente⁽⁵⁾.

Dado que el intestino delgado es un segmento del tracto alimentario de gran interés y la endoscopia es poco o nada efectiva en el mismo, la práctica de Enteroclisia baritada ofrece grandes ventajas en el diagnóstico. Las enfermedades del I. delgado comprometen a menos del 2% de los problemas gastrointestinales y su estudio se requiere de forma indiscriminada por parte de los clínicos. La mayor parte de los estudios convencionales son de pobre calidad técnica y la Enteroclisia se perfila como una buena solución con más ventajas que desventajas. Las ventajas más netas de la enteroclisia son las de infusión entérica, la mejoría de la distensión intestinal, la visualización de todas las asas, la demostración fiable del patrón mucoso y la eliminación de la floculación. Las desventajas son la intubación al paciente y el incremento sustancial de la dosis de radiación X.

La preparación adecuada para la enteroclisia precisa administrar 10 mg de Metoclopramida i.v. para acortar el tiempo de intubación y de infusión mediante relajación pilórica y promover la peristalsis intestinal junto a Diazepam 5 mg. La intubación se suele efectuar con un catéter 14F de 125 cms (Bilbao-Dotter) con balón para minimizar el reflujo duodeno-gástrico. La infusión se realiza mediante una bomba a un flujo de 80 ml/min o 100 ml/min. Relaciones de flujo superiores a 125 ml/min son desaconsejables por producir aperistalsis en yeyuno y la mayor parte del ileon.

La enteroclisia puede efectuarse con contraste único, con doble contraste (aire-barío) o bifásica (con metilcelulosa). La infusión elonga las asas y las superpone con un calibre transversal máximo de 4,5 cms a nivel yeyunal y 3.0 a nivel del ileon. Los pliegues mucosos presentan un grosor de 0.2 cms o inferior y la distancia entre pliegues debe ser superior al grosor de los mismos y más numerosos en los segmentos proximales. Los criterios de lectura se basan en la dilatación luminal, el engrosamiento de pliegues, los defectos de relleno, la separación entre asas, la ulceración, la presencia de fístulas o la dilución del medio de contraste y las indicaciones más precisas de la Enteroclisia son las del estudio de la Enfermedad de Crohn, el sangrado gastrointestinal no explicado, la obstrucción intestinal y el síndrome de malabsorción⁽¹⁶⁾.

Durante las últimas dos décadas, el número de procedimientos fibroendoscópicos se ha incrementado notablemente en relación a los estudios radiográficos baritados. Este declinar se explica, principalmente, por el incremento del núme-

ro de pacientes que son sometidos al diagnóstico endoscópico por cambios mucosos mínimamente inflamatorios. En muchos hospitales de Europa y EEUU, la fibroendoscopia es hoy la técnica de elección para la detección de lesiones mucosas en el tracto gastrointestinal superior e inferior. Las razones para ello son, fundamentalmente, la combinación simple de una alta fiabilidad diagnóstica y su fácil realización, la obtención de especímenes titulares y la posibilidad de incorporar procedimientos terapéuticos.

¿Por qué los exámenes con Barío?

Paralelo al desarrollo de la endoscopia se han producido excelentes mejoras en la calidad de los exámenes con barío. Una realización adecuada de estudios de doble contraste se muestra ampliamente fidedigna cuando se interpreta correctamente. Estas técnicas son en la actualidad rutina en todo lo ancho del mundo, pero es necesario un control de calidad y un proceso de formación continuada.

Las técnicas de imagen estandarizadas surten cualquier demanda, mientras que los procedimientos fibroendoscópicos no lo hacen. Los detalles mucosos de una radiografía no pueden competir con la visión directa del endoscopio pero la radiografía permite mostrar topografía del intestino que la rodea, o a la vez mostrar una úlcera duodenal y gas en la vía biliar en un estudio de urgencias por dolor en cuadrante superior derecho o un asa sigmoide desplazada en una paciente con tumor de ovario.

Existen muchas razones para continuar con los estudios de barío. Los endoscopistas pueden sobrevalorar lesiones. Algunos estudios de seguimiento muestran que entre un 10 y un 30% de los estudios de falsos negativos son procedimientos endoscópicos. Por otra parte, la intubación puede ser dificultosa o incompleta en caso de estenosis y deformaciones.

Los estudios de Barío son preceptivos en el seguimiento después de cirugía para control de anastomosis y para estudios de motilidad en el tracto gastrointestinal superior y demuestra la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo, estructuras, hernias y lesiones extrínsecas al tracto GI.

En muchos hospitales, los procedimientos fibroendoscópicos son más rápidos que su correspondiente examen baritado, pero la Colonoscopia consume dos veces más tiempo que un Enema de doble contraste. La eficacia de un procedimiento se presenta, habitualmen-

te, en términos de Sensibilidad. La Sensibilidad de un procedimiento diagnóstico describe el número de lesiones detectadas en una población no seleccionada y a menudo se da en porcentaje. Desafortunadamente, la interpretación de este porcentaje se encuentra afectado por la prevalencia de la enfermedad y, en áreas de baja prevalencia, solo estudios de pacientes extremadamente amplios podrían indicar diferencias en diagnóstico entre procedimientos baritados y fibroendoscópicos, por ejemplo, en Cáncer gástrico inicial o temprano ⁽¹²⁾.

El cáncer esofágico puede detectarse en más de un 90% de los pacientes con estudios de bario si se compara con la endoscopia. La sensibilidad media de los estudios baritados es muy alta en el tracto gastrointestinal superior, aunque la endoscopia es el procedimiento más adecuado para diagnosticar el carcinoma gástrico y, siendo un método diagnóstico de primera línea, la proporción de exámenes con hallazgos anormales se ha incrementado en la última década de 0.44 a 0.54. La endoscopia debe ser primariamente realizada en pacientes seleccionados con signos clínicos de úlcera o enfermedad maligna y hay que tener en cuenta que, aunque los exámenes de bario son un procedimiento no invasivo y seguro, por el precio de una estación fluoroscópica se pueden adquirir entre 5 y 8 equipamientos completos fibroendoscópicos.

En neoplasias del tracto GI inferior, la sensibilidad del enema de bario mejora a la de la Colonoscopia total en el diagnóstico del carcinoma de colon (superior al 95%). No existe una diferencia significativa en la detección de pólipos con un calibre igual o superior a 7 mm con otros procedimientos, aunque la Radiología produce un alto número de falsos positivos diagnósticos ⁽¹³⁾.

La Colonoscopia es más sensitiva para detección de lesiones < a 6 mm pero el riesgo de malignización en formaciones iguales o inferiores a 5 mm es mucho menor que las complicaciones tras polipectomía ⁽¹⁴⁾.

¿Qué técnica debe usarse como primer método diagnóstico?

Algunos piensan que la fibroendoscopia es suficientemente superior al enema de bario en fiabilidad diagnóstica, seguridad y confort del paciente para justificar la Colonoscopia como primera elección. Otros, recomiendan Colonoscopia en pacientes seleccionados, debido a lesiones ocultas o falsos negativos de especime-

nes biopsicos. Desafortunadamente, muchas de las series que comparan Colonoscopia y estudio de bario están escritos por autores sin experiencia radiológica, son retrospectivos y basados en poblaciones seleccionadas.

La localización de un tumor por Colonoscopia puede resultar problemática, las mediciones de distancia son inseguras por variantes anatómicas y comportamiento de las asas y el estudio de bario se recomienda preceptivo para localización del tumor ante cirugía. En orden al colon sigmoide se ha sugerido el sigmoidoscopio flexible como rutina, precediendo al enema de doble contraste. La ventaja de esta combinación se refleja en el incremento de la sensibilidad y valor predictivo positivo del espectro de enfermedades colónicas. El enema de doble contraste realizado directamente después de biopsia tras colonoscopia no tiene riesgos valora- bles, mientras que, defectos mucosos amplios producidos por biopsias hacen diferir la rectos- copia algunos días.

Colonoscopia y Enema de Bario tienen sus pros y sus contras. El enema baritado aporta documentación, posibilidad de doble lectura, análisis retrospectivo y formación continua. La Colonoscopia es preceptiva ante positividad del test de sangre oculta en heces, signos clínicos significativos con enema de bario (-), pacientes con lesiones polipoides igual o superiores a 5 mm en RX, exámenes post-quirúrgicos de Colectomía parcial por carcinoma o una historia de 10 o más años de Colitis ulcerativa ⁽¹⁵⁾.

LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA MAGNÉTICA EN RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La Tomografía Axial Computarizada es la modalidad de estudio electivo para evaluar masas hepáticas en EEUU, mientras que los Ultrasonidos son la primera modalidad para el árbol biliar. En Europa, los Ultrasonidos representan la primera modalidad diagnóstica tanto para el árbol biliar como para el estudio de detección de masas hepáticas.

Las ventajas de los ultrasonidos agrupan un bajo coste y una gran disponibilidad. Están limitados por la presencia de mayor o menor acúmulo de gas intestinal. La sensibilidad para lesiones inferiores a 10 mm se estima en un 20%, mientras que la RM eleva su sensibilidad al 31% y la TAC al 49%. La TC permite estudiar

el abdomen y la pelvis por completo y tiene un coste inferior a la RM pero muestra como ventajas la precisa utilización de medios de contraste y la radiación ionizante. La RMI precisa mayor tiempo de exploración, se afecta profundamente por movimientos y aunque se han desarrollado secuencias rápidas para todo tipo de estudio, es necesario para una correcta caracterización la práctica de múltiples secuencias y planos junto a la utilización de medios de contraste y ofrece un solo campo de visión. Los desarrollos futuros de la RMI se prevén de gran intensidad y podría sustituir a la TC en el diagnóstico, caracterización y estudio del comportamiento biológico de las masas hepáticas.

Si el desarrollo de la TC helicoidal supuso un cambio revolucionario en la tecnología de la tomografía axial y en el diagnóstico basado en la dinámica de los medios de contraste yodados para multitud de procesos inflamatorios y neoplásicos, la TC multicorte-multidetector con la incorporación de hasta 64 filas de detectores de estado sólido, permite efectuar 64 cortes contiguos en 0,5 segundos y, consiguientemente, efectuar barridos completos de órganos en forma dinámica. Los estudios trifásicos dinámicos con interrupción única de los movimientos respiratorios presentan una gran fiabilidad en la demostración de pequeños vasos hepáticos arteriales y portales y acceder a una anatomía portal exacta en cualquier caso concreto⁽¹⁾. La TC multicorte-multidetector es una gran herramienta de trabajo en la detección y caracterización de neoplasias hepáticas hipervasculares (primarias o metastásicas), de tumores pancreáticos, del tipo de vascularización y la demostración del eje celiaco y sus ramas y de las arterias mesentéricas superior e inferior con un alto grado de precisión. La posibilidad de obtener excelentes imágenes tridimensionales completan el abanico de posibilidades de la TC. Con unidades TC helicoidales de única corona de detectores, el área hepato-pancreática es barrida en 30 segundos. La TC multicorte-multidetector adquiere múltiples datos en cada rotación y cubre extensas áreas anatómicas de 3 a 7 veces más rápida que la TC helicoidal convencional.

Los estudios trifásicos hepáticos se desarrollan en base a dos conjuntos principales de imágenes hepáticas: 1) la dominante arterial y 2) la fase portal. La demostración de pequeñas ramas arteriales hepáticas sin realce portal para planificación quirúrgica, o de otra índole, son uno de los atractivos de la modalidad. La tercera fase es

la denominada de equilibrio. La fase arterial es adquirida en tan solo 10,5 segundos y con 5 segundos de intervalo entre corte, se adquiere la fase portal en otros 10,5 segundos, con lo que las fases 1ª y 2ª de un estudio hepático consumen tan solo 26 segundos.

El incremento de la velocidad y capacidad de adquisición de imágenes hacen preciso la optimización de los tiempos de retraso de inicio de la exploración TC respecto a la administración de altos volúmenes de medio de contraste yodado. Así, el retraso en la fase primera se establece en 19 segundos (rango de 10-36 seg) y con respecto a segunda fase, se estima en 34 segundos (rango de 25-51 seg). La fase de equilibrio se desarrolla en 120 segundos después de la fase portal para espesores de corte de 2,5 mm, 30 cms de campo de visión e incrementos de 1,25 mm.⁽²⁾

Con estas posibilidades, la visualización de troncos arteriales principales (celíaco, hepática, mesentérica superior, gástrica izquierda, esplénica y gastroduodenal) se convierte en uno de los principales atractivos topográficos de este tipo de estudio y, la posibilidad de efectuar una esmerada clasificación de Michels sobre los 10 patrones base de distribución arterial para efectos, fundamentalmente, quirúrgicos del área³.

La TC helicoidal multicorte permite evaluar de una forma precisa las características de realce al medio de contraste yodado de los tumores hepáticos derivadas del tipo histológico al que corresponden. La TC multicorte, al presentar capacidad de barrido del hígado completo, permite efectuar una evaluación temporal de cualquier fase vascular del mismo y determinar: 1) presencia de tumor o tumores; 2) extensión del proceso tumoral y 3) diagnóstico patológico.

La diferenciación de hepatocarcinoma nodular y colangiocarcinoma periférico es posible con TC multicorte en base en sus diferentes hallazgos patológicos y patrones diferentes de realce. Respecto a este último aspecto, hay que estimar aspectos tanto subjetivos como objetivos. La valoración subjetiva del realce y los picos de atenuación de un tumor o tumores se observan en el estudio de la fase arterial por la apreciación visual de las diferencias de atenuación entre el parénquima y el tumor. El estudio objetivo es el que da la fase portal. Si bien en esta fase se dan las atenuaciones máximas entre el Carcinoma hepatocelular o el colangiocarcinoma periférico, la mayor atenuación la ofrece el

parénquima hepático sano frente al neoplásico, especialmente en el Colangiocarcinoma, que ofrece una atenuación más baja que el parénquima adyacente durante todas las fases: arterial, portal y de equilibrio, mientras que el Hepatocarcinoma ofrece una atenuación más alta en la fase arterial y disminuye rápidamente en la fase portal. Si medimos las diferentes atenuaciones del Hepatocarcinoma a lo largo de las distintas fases observaremos que, en forma neta, las diferencias van creciendo: Fase arterial, 33 unidades Hounsfield; Fase portal, 61 UH y Fase de equilibrio 69-90 UH. El hecho constatable es que, mientras que, la atenuación neta parece crecer la real respecto al parénquima es la disminución gradual por "lavado" de hasta un 95% de la misma. Eso sumado a la presencia de necrosis en un 40%, de fenómenos trombóticos portales en un 40% y los diferentes patrones de mosaico vascular en un 28-30% de los casos, hacen que las diferencias sean más acusadas ^[4].

La TC helicoidal multicorte se habilita como una técnica diagnóstica idónea en la práctica de Angiografía TC para el estudio de neoplasias del tipo periampular o pancreáticas. El carcinoma de páncreas presenta una incidencia de 9/100.000 personas y tiene una supervivencia media de 15.5 meses. A cinco años superviven únicamente un 21% de los pacientes. La TC helicoidal es útil para el diagnóstico, la evaluación del comportamiento tumoral y la determinación de su resecabilidad. Los criterios diagnósticos para afectación vascular en imágenes transversas son la oclusión vascular, la estenosis por contacto tumoral o el contacto superior al 50% del perímetro del vaso. La posibilidad de efectuar reconstrucciones multiplanares, reconstrucciones MIP (maximum intensity projections) y 3D, junto a la generación de planos oblicuos y sagitales para la valoración de la vena mesentérica superior (VMS) y la confluencia esplenoportal hacen de la TC helicoidal, en especial la multicorte-multidetector, una alternativa segura frente a la práctica de Angiografía convencional. La Angiografía TC presenta una fiabilidad para invasión vascular del 92%, una sensibilidad general del 92%, una especificidad del 91% y VPP y VPN del 82 y 95% respectivamente. La identificación de tumores resecables representa un cambio muy significativo en el manejo de este tipo de tumores. El valor predictivo de la TC para enfermedad resecable es del 28%, ya que las causas de irresecabilidad no las da únicamente la invasión vascular sino la presencia de metástasis y adenopatías ^[5].

En 1992, el Symposium Internacional sobre Pancreatitis Aguda en Atlanta (EEUU) clasificó la entidad en pancreatitis aguda media y grave. Este sistema no representa una clasificación perfecta, ya que, determinadas formas intermedias entre ambos grados pueden producirse. Una clasificación racional debe basarse en la extensión y grado de la afección pancreática, y solo puede asumirse en el tiempo de diagnóstico, por una confirmación quirúrgica más tarde o por el examen post-mortem. El diagnóstico primario definirá la gravedad de la enfermedad basada en la presencia de fallos multiorgánicos (parámetros de clínica y laboratorio) y por la morfología de la glándula pancreática en imagen TC con administración de medio de contraste i.v. El diagnóstico TC y estadiaje de la pancreatitis ha mejorado dramáticamente y ha provocado un cambio de manejo clínico en esta afección patológica. El uso de los valores de atenuación a la radiación X del parénquima pancreático en el transcurso de un estudio dinámico con bolus de medio de contraste TC puede ser usado como un indicador de necrosis pancreática y como predictor de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con pancreatitis intersticial de gravedad media tienen una red capilar intacta con vasodilatación y presentan un realce uniforme de la glándula pancreática. Las áreas de disminución de flujo o ausencia de realce se relacionan con áreas de isquemia o necrosis. La TC muestra una fiabilidad superior al 87% y una sensibilidad del 100% en la detección de necrosis pancreática.

La gradación A-E mediante estudios TC en pancreatitis aguda, clasifican los hallazgos TC en relación a:

- Páncreas normal
- Aumento del tamaño del páncreas
- Inflamación pancreática o grasa peripancreática
- Líquido peripancreático en única loculación
- Dos o más colecciones líquidas y aire retroperitoneal

Los pacientes se gradan en TC con el sistema A-E y se puntúan de 0 a 4 puntos más dos puntos por necrosis superior al 30%, cuatro puntos para necrosis del 30-50% y seis puntos para necrosis superior al 50% de la glándula. A un paciente con grado D en TC se le asignan tres puntos. Si presenta más del 50% de necrosis se le suman seis puntos adicionales. Esta correlación anatomo-radiológica es estadísticamente

significativa y en términos de morbilidad-mortalidad, índices de 0 a 1 presentan un 0% de mortalidad y ausencia de morbilidad, mientras que pacientes con índices de 7 a 10 presentan un 17% de mortalidad y un 92% de complicaciones en el transcurso de la enfermedad⁽⁶⁾.

En los últimos años, los procedimientos intervencionistas usando imagen en tiempo real con control Ultrasonográfico se han incrementado e integrados en la rutina clínica, tanto diagnóstica como terapéutica. La combinación de Fluoroscopia TC y técnicas de TC multidetector-multicorte permiten procedimientos sin limitaciones en cualquier nivel corporal con altísima fiabilidad geométrica y sin artefactos de interferencia en la visualización del área en cuestión, incrementando la precisión en el control del "blanco", reduciendo los tiempos de intervención y mejorando la visualización de la aguja de biopsia. Las sondas de termablación por radiofrecuencias en pequeñas metástasis hepáticas pueden ser monitorizadas mediante Fluoroscopia TC. Sus indicaciones barren todo el espectro de procedimientos radiológicos percutáneos. Existen varios métodos de actuación: el método de registro rápido sin control RX en tiempo real, el de radiación pulsada o intermitente (12% de los estudios) y el de radiación continua (5% de los estudios de fluoroscopia TC). La TC, en determinadas ocasiones, puede ser superior a otros métodos no ionizantes como la US o la RMI debido a su aplicación simultánea en partes blandas, líquidos o estructuras conteniendo aire y su altísimo grado de resolución espacial y temporal. Aporta una buena reproducibilidad, campos de estudio amplios y variables, alta geometría y precisión y un grado de accesibilidad alto para los pacientes⁽⁷⁾.

El cribado en cáncer colorectal está sufriendo en los últimos años una auténtica revolución con la incorporación al armamentarium diagnóstico de la Colonografía TC.

El cáncer colorectal es la tercera neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la segunda causa de muerte en EEUU, aunque la incidencia y mortalidad ha disminuido en las últimas dos décadas. El cribado en cáncer colorectal ha sido netamente infrutilizado y se ha promovido una exéresis agresiva de pólipos adenomatosos. Los factores intrínsecamente relacionados con el problema son las claves estadísticas, los factores de riesgo, la distribución anatómica del cáncer y la consabida secuencia adenoma-carcinoma.

El cáncer colorectal representa el 11% de todos los nuevos casos de cáncer y afecta a hombres y mujeres por igual. La supervivencia depende del estadio y así, la enfermedad localizada exhibe una supervivencia del 90% a 5 años, mientras que, la enfermedad metastásica lo hace en un porcentaje inferior al 10% en el mismo período.

El 75% de los cánceres colorectales se presenta sin factores predisponentes y el 6% bajo condiciones hereditarias. El cómputo general de factores debería incluir a la edad, la historia familiar, la presencia de pólipos adenomatosos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibras, el consumo de alcohol y la vida sedentaria. Su distribución anatómica ha cambiado a lo largo del tiempo, a saber, en 1940, el predominio era de cáncer rectal y sigmoideo en un 65-80%, mientras que el cáncer ascendente y de ciego ocupaban entre un 10 y un 15%. En 1970 el cáncer recto-sigmoideo descendía al 52-61% y el cáncer ascendente ocupaba una frecuencia de entre el 19 y el 24%. La valoración de estos datos pasa por tener en cuenta el incremento de Colectomías y la presencia de sales biliares en la cara derecha del colon.

Otra visión del problema lo protagoniza la secuencia Adenoma-Carcinoma. La mayor parte de los cánceres se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos. Cánceres y pólipos tienen una misma distribución anatómica y los cánceres, raramente, se desarrollan en ausencia de pólipos. Los pólipos de tamaño igual o superior a 10 mm presentan un incremento del riesgo de cáncer en un futuro. Un pólipo de 10 mm desarrolla en un período de 10 años un cáncer, sin embargo, pólipos inferiores a 10 mm presentan tan solo un 1% de riesgo potencial, entre 10-20 mm un 10% y mayor de 20 mm un 25% de riesgo potencial en degeneración maligna. Los adenomas vellosos multiplican por 10 el riesgo de degeneración neoplásica⁽⁸⁾.

En esta configuración actual del problema, la Colonografía TC ha irrumpido en el mundo diagnóstico y del cribado del cáncer colorectal con una fuerza inusitada. La Colonografía TC es una técnica de nueva generación para la detección de neoplasias colorectales usando datos volumétricos combinados con un software de asistencia a la imagen muy específico. La Colonografía TC requiere preparación colónica, insuflación de gas y una doble adquisición de datos con el paciente en decúbito supino y

prono. El software utiliza imágenes transversas del abdomen y reconstrucciones multiplanares junto a imágenes endoluminales generadas en 3D. La Colonoscopia TC permite, asimismo, la observación de órganos pélvicos y abdominales extracolónicos, el mostrar por completo el colon proximal, no accesible a colonoscopios, la posibilidad de múltiples lecturas y de archivo completo de las imágenes⁽⁹⁾.

La preparación para una Colonografía TC se basa en lavados colónicos mediante una solución electrolítica de polietilenglicol. Este tipo de preparación puede dejar líquido residual en colon. El citrato de magnesio no deja líquido residual pero no efectúa un nivel de limpieza colónica tan amplio como el polietilenglicol. El uso de agentes espasmolíticos es controvertido (Glucagon) pero para la prevención del espasmo del sigmoide, 1 mg de Glucagón subcutáneo 10 minutos antes del examen o i.v. anterior a la insuflación del colon puede ser necesario. Tiene efectos negativos a nivel de la válvula ileocecal por reflujo de aire y la reducción de la distensión colónica.

Para la insuflación del colon el paciente se sitúa en decúbito lateral y se instala un catéter de enema por el que se instilan 1.5 a 2.0 litros de aire. Se adquieren imágenes en supino y prono y se adquieren cuatro paquetes de imágenes cada 20 segundos en TC multidetector-multicorte.

La técnica muestra un 100% de sensibilidad para la detección de pólipos de calibre superior a 5 mm por la colimación del haz y los intervalos para reconstrucción. Existen dos tipos básicos de reconstrucción 3D: a) de superficie y b) volumétricas.

Los falsos negativos los suelen provocar segmentos llenos de líquido, referentes a los modos de preparación y a segmentos espásticos. Los falsos positivos se basan en una mala interpretación de los pliegues colónicos como pólipos. Existen algunas estructuras como la válvula ileocecal que puede ser estimada falsamente como una formación polipoidea. Defectos lumbales como tumores vellosos o tumores infiltrantes pueden considerarse falsamente como pliegues haustrales y se debe evaluar detenidamente el tamaño y la profundidad de los pliegues de vecindad.

La Colonografía TC representa otra opción de cribado colorectal para médicos y pacientes. Compite directamente con el enema de bario y

la Colonoscopia y una gran mayoría de pólipos pueden observarse usando un test de cribado simple mediante Colonoscopia Virtual TC. Las ventajas de la Colonografía TC frente al enema de bario es la rapidez del examen, la no precisión de múltiples proyecciones, el dibujo anatómico del colon, la perspectiva endoluminal, la caracterización fiable de pólipos sin riesgo de sedación y biopsia, pero no permite muestras de tejido⁽¹⁰⁾.

La RM colonografía no utiliza radiación ionizante y muestra imágenes directas en planos no transversos, pero el enema de Gadolinio presenta un alto coste.

La TC multidetector-multicorte permite la adquisición simultánea de 4, 8, 12... cortes en una revolución de tan solo 500 milisegundos. Esto hace posible el examen entero del abdomen con una suspensión única de los movimientos respiratorios. Los valores de sensibilidad para la detección de pólipos con un rango entre 3 y 5 mm es del 96% con paquetes de datos de 1 mm de espesor, del 93% para 2 mm, del 85% para 3 mm y del 74% para 5 mm. De igual forma, los valores de sensibilidad para pólipos entre 6 y 9 mm se sitúan en el 94% y para pólipos igual o superiores a 10 mm en el 100%.

La Colonografía TC y la Fibroendoscopia pueden considerarse como métodos competitivos solo desde una perspectiva cercana. Con la apreciación del alto riesgo de carcinoma colorectal y los problemas asociados con la prevención y la evaluación preoperatoria de los pacientes, es importante el reconocer que tanto la fibroendoscopia y la endoscopia virtual basada en la TC multidetector-multicorte se complementan una a la otra y las potencialidades de los métodos individuales no deben observarse por separado sino de una forma sinérgica⁽¹¹⁾.

La apendicitis, un problema clínico frecuente en el cual la fiabilidad y la prontitud en el diagnóstico son esenciales para minimizar la morbilidad, presenta síntomas clásicos muy abundantes que aportan un diagnóstico clínico directo. También existen presentaciones atípicas que provocan confusión diagnóstica y un tratamiento diferido. En tales circunstancias la TC helicoidal y la Ultrasonografía Doppler pueden tener un papel crítico en los pacientes con sospecha de apendicitis.

El apéndice puede ser retrocecal, subcecal, retroileal, preileal y pélvico. Su patología tiene

una incidencia máxima en la 2ª década de la vida y su patogenia primaria pasa por la obstrucción luminal en base a fecalitos, hiperplasia linfoide, cuerpos extraños, parásitos, tumores primarios como el carcinoide, el sarcoma de Kaposi o el linfoma o los tumores metastáticos como el de mama y colon. Su diagnóstico clínico se basa en la Historia clínica y el examen físico, la presencia de dolor en cuadrante inferior derecho y la migración de un dolor periumbilical a dicho cuadrante. La fiabilidad diagnóstica es del 80% y la perforación apendicular goza de una frecuencia entre el 16 y el 39%.

La TC en apendicitis aguda supone: disponibilidad, rapidez, modo operador no dependiente, facilidad en la realización, facilidad en la interpretación, sensibilidad y especificidad excelentes (entre un 90-100% para S y un 91-99% para E). Los criterios que maneja la TC para apendicitis aguda son los de tamaño del apéndice, el incremento de espesor de la grasa periapendicular, el grado de opacificación ileocecal y la identificación de cambios inherentes al proceso inflamado. El apéndice normal aparece como una estructura tubular o en anillo pericecal colapsado o parcialmente lleno de líquido, material de contraste o aire. Su pared mide entre 1 y 2 mm y la grasa periapendicular aparece homogénea con un delgado mesoapéndice. En el apéndice mínimamente distendido, el tubo presenta entre unos 5 y 6 mm de calibre y la grasa es de atenuación homogénea. La inflamación transmural ocurre con calibres lumbales de 7-15 mm y existe un engrosamiento circunferencial simétrico. La inflamación periapendicular se sitúa en el 98% junto a un engrosamiento fascial local y apical cecal. La apendicitis perforada cursa con flemón pericecal, la formación de un absceso, presencia de aire extraluminal, un engrosamiento ileocecal y el desarrollo de una peritonitis.

La TC multidetector-multicorte se convierte en una herramienta diagnóstica de primera intención en base a cuadros de apendicitis aguda con presentaciones anómalas y, en criterios de morfología, densidad, topografía y complicaciones asociadas a su presentación y curso, obtiene mayores ventajas de diagnóstico y evaluación que la US modo B o con Doppler asociada⁽¹²⁾.

La Resonancia Magnética ha abierto el siglo XXI, dentro del ámbito del Diagnóstico por Imagen como una técnica que, aunque de una accesibilidad aún reducida, aporta como herra-

mienta base un gran poder de caracterización y contraste tisular. La ausencia de efectos ionizantes, la potencialidad de escrutar los movimientos del agua, la celularidad, el comportamiento de las moléculas dentro de las estructuras, los vasos, y los vasos como vehículo de medios de contraste específicos para RM, múltiples planos directos, la posibilidad de adquisición 2D y 3D, reconstrucciones de las proyecciones de máxima intensidad en señal y la investigación intensa que se efectúa en cada uno de sus campos hacen que la RMI sea un laboratorio completo de detección, caracterización y comportamiento biológico de multitud de lesiones y afecciones de órganos, aparatos y sistemas con un alto grado de sensibilidad, especificidad y fiabilidad diagnóstica.

La detección de lesiones hepáticas, fundamentalmente metástasis, se basa en la utilización de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético por efectos de susceptibilidad ferromagnética. El comportamiento de la señal RM varía con las diferentes secuencias de pulso y obligan a una optimización de parámetros para maximizar la detección de la lesión.

Las secuencias más fiables son las de gradiente de eco potenciadas en T2 y las convencionales spin-eco T2. Las de menor fiabilidad diagnóstica son las secuencias rápidas de spin-eco (Fast Spin Echo, FSE) debido a los efectos de transferencia de magnetización.

La adquisición de imágenes debe efectuarse con supresión de movimientos respiratorios para disminuir los artefactos.

La administración de óxido de hierro superparamagnético se hace en razón a 7,5 micromoles de Fe/ kg de peso diluidos en 100 ml de solución de glucosa al 5% e infundidos en 30 minutos. Las imágenes se adquieren en el plano transversal a través de secuencias de gradiente de eco (GRE) potenciadas en T2 (tiempos de relación transversales). Lesiones inferiores a 10 mm de tamaño son difíciles de evaluar (31-36%) pero las superiores a 10 mm obtienen un 83% de la sensibilidad sin utilización de realce superparamagnético y hasta un 95% con realce.

La dosis óptima de ferrumóxidos se desconoce y se han habilitado diferentes dosis (10 micromoles en EEUU y 15 micromoles en el ámbito Europeo). La pérdida de intensidad de señal RM en el hígado normal se observa más acentuada cuando se incrementa la dosis de nano-

partículas de óxido de hierro. Se recomienda una dosis estándar de 15 micromoles / kg de peso y de 7.5 micromoles en pacientes con sospecha de cáncer colorectal.

Puede usarse una combinación de quelatos de Gadolinio y de nanopartículas de óxido de hierro para el estudio de las lesiones focales hepáticas. Los quelatos de Gadolinio son un medio paramagnético de ámbito extracelular no específico. Presentan un coste relativamente bajo, una gran seguridad en su manejo, una buena tolerancia y caracteriza un amplio rango de enfermedades hepáticas. Las partículas superparamagnéticas de óxido de hierro (Ferrumóxidos o Ferrucarbotran) presentan como característica la captación del medio de contraste por parte de las células del sistema retículo-endotelial (SRE), las células de Küpffer en el hígado y los macrófagos en el bazo. La pérdida de intensidad de señal se debe a los efectos de susceptibilidad ferromagnética del hierro ingresado y mejora los índices de detección de las lesiones focales hepáticas incluyendo a enfermedades malignas metastásicas y primarias. Los Ferrumóxidos muestran una mayor sensibilidad que los quelatos de Gadolinio en enfermedad metastásica y Carcinoma Hepatocelular en relación al tamaño de la lesión y la combinación de Quelatos de Gadolinio después de la administración de Ferrumóxidos mejora la detección del Carcinoma Hepatocelular. En forma general se recomienda la utilización de Ferrumóxidos para lesiones hipovasculares como las metástasis y de los quelatos de Gadolinio para las lesiones hipervasculares como el Carcinoma Hepatocelular⁽¹³⁾.

Los tumores que contienen células del sistema retículo-endotelial como en el caso de la Hiperplasia Nodular Focal (HNF), los Adenomas hepáticos y los acúmulos de grasa focal muestran una intensa disminución de la intensidad de la señal con administración de Ferrumóxidos. Si existieran áreas tumorales sin función SER esta disminución de la intensidad de la señal no se presentaría y se diferenciarían netamente las áreas hepáticas normales con ingreso del hierro en sus células y las tumorales sin funciones de captación del mismo. Hay que tener en cuenta que el Carcinoma Hepatocelular bien diferenciado puede contener células SRE y precisa ser estudiado con Quelatos de Gadolinio solo o en combinación con Ferrumóxidos.

Las dos principales modalidades en el estudio y evaluación de las lesiones hepáticas son la TC y

la RM, y ambas, han sido sometidas a marcados avances técnicos en estos años pasados. Para la detección de una lesión focal se acepta generalmente el uso de medios de contrastes yodados y TC en fases dinámicas o multifásicas. Asimismo, la práctica de RM con quelatos de Gadolinio, compuestos de óxido de hierro y quelatos de manganeso permiten la caracterización de estas lesiones. Los estudios comparativos analizando los resultados obtenidos por ambas técnicas no son concluyentes. El Mangafodipir trisódico, un quelato de manganeso, tiene una especial afinidad por los hepatocitos y representa en la actualidad el agente de medio de contraste más específico para el hígado⁽¹⁴⁾. Después de la administración del quelato de manganeso, el compuesto se disocia lentamente y el manganeso se ingresa en el hepatocito. Esto juega un papel importante en el incremento de la intensidad de señal en el parenquima hepático normal en secuencias potenciadas en T1 causado por el acortamiento de sus tiempos de relajación longitudinal e incrementa el contraste entre el parénquima hepático normal y el patológico. La TC no dispone aún de medios de contraste específicos para el hígado y basa sus actuaciones en los comportamientos vasculares más que en las actividades y señales celulares. El uso de quelatos de manganeso permite la diferenciación entre lesiones benignas y malignas y su caracterización entre hepatocelulares y no hepatocelulares. El uso de estudios diferidos entre 1 y 24 horas después de la administración de quelatos de manganeso ayuda a mejorar la caracterización de determinado tipo de lesiones hepáticas como algunos subtipos de Carcinoma hepatocelular y las metástasis colorectales cuando la excreción de manganeso es deficiente y la retención del mismo persiste dando características de realce tardío. También las cicatrices centrales de la hiperplasia nodular focal y de la pseudocápsula del carcinoma hepatocelular pueden visualizarse más nítidamente en la adquisición de secuencias tardías con quelatos de manganeso.

La sensibilidad en la diferenciación de las lesiones benignas de las malignas con los quelatos de manganeso en comparación con la TC multifásica fue de 90% a 71% y la especificidad fue del 75 % frente al 60% para la TC. La sensibilidad para la diferenciación de carcinomas hepatocelulares de nohepatocelulares fue del 89% para RM y 56% para TC con una especificidad del 90% frente al 67% de la TC multifásica según el estudio comparativo de Oudkerk, similares al análisis ROC de Braga y Bluemke.

Las técnicas de imagen disponibles para la evaluación del hígado deben demostrar y caracterizar, fidedignamente, tanto procesos difusos como focales hepáticos y deben aportar detalles de la anatomía vascular y segmentaria que facilite el establecimiento de planes de tratamiento específicos. La elección de las técnicas de imagen deben poseer varios atributos. Primero, la imagen dinámica de realce por medios de contraste debe ser capaz de permitir la captura de fases arteriales hepáticas y de fases venosas portales. La fase arterial es crucial para la evaluación de muchas lesiones, particularmente, masas hipervasculares. Estos requisitos se enmarcan en una alta resolución temporal con tiempos cortos de adquisición de imagen. Segundo, la alta resolución espacial ayuda a la mejora en el proceso de evaluación de pequeñas lesiones hepáticas. Históricamente, los mayores obstáculos han sido la utilización de espesores de corte anchos y los intervalos de espacio entre las adquisiciones bidimensionales que contribuían a artefactos de volumen parcial. Tercero, las reconstrucciones 3D en estudios con realce ayuda netamente al establecimiento real de la anatomía vascular y segmentaria, bien para resecciones parciales hepáticas, bien para planificación pretransplante^[15].

La evidencia de masas hipervasculares en el hígado es mayor durante los periodos dominantes de fase arterial hepática, antes del realce de la fase portal. Tan solo un 7% de pequeños hepatomas y otras lesiones hipervasculares pueden ser observados únicamente en la fase arterial hepática. Además, deben establecerse diferentes patrones de realce durante las fases arterial, portal y de equilibrio para algunas lesiones hepáticas.

La fase arterial, tanto en TC como en RMI se realiza siguiendo un patrón fijo de imagen con un retraso de adquisición entre 15 y 30 segundos después del inicio de la inyección intravenosa de material de contraste. Las imágenes pueden variar como resultado de diferencias fisiológicas de circulación entre los individuos. El tiempo de tránsito entre una vena del antebrazo para provocar un realce arterial varía entre 8 y 32 segundos, mientras que el pico portal aparece entre los 20 y 55 segundos.

Una limitación potencial para la práctica de un test de bolus de medio de contraste es el efecto variable que puede provocar la suspensión de los movimientos respiratorios sobre el tiempo de circulación. Algunos periodos de las fases arterial y

portal se superponen (20-25 segundos) y pueden existir grados incipientes o medios de realce portal durante la adquisición de la fase arterial^[16].

La utilización de imagen 3D isotrópica o cercana a la isotropía, los errores por intersecciones de los intervalos y de volumen parcial pueden disiparse en relación a la adquisición 2D. La aplicación de estas técnicas permite la reconstrucción en cualquier plano del espacio sin pérdida de la resolución de imagen. El uso en imagen 3D de una dosis doble de quelatos de Gadolinio (0.2 milimoles/kg. De peso) mejora sustancialmente la adquisición angiográfica durante la secuencia dinámica. La identificación de variantes del sistema venoso portal es crucial para el establecimiento de una planificación quirúrgica. Una vena accesoria inferior puede permitir la preservación del área posteroinferior del lóbulo derecho en un plan de hepatectomía parcial y la RM se manifiesta como la técnica ideal frente a la TC o la Ultrasonografía para aseverar la existencia o no de variantes como la vena hepática inferior. Asimismo, las reconstrucciones que aporta el método 3D mejora la definición de la anatomía segmentaria con vistas quirúrgicas y determina fiablemente la localización de la lesión o lesiones hepáticas focales.

La vena portal principal, la vena esplénica y la vena mesentérica superior se visualizan con técnicas 3D en un 100% de los casos; la vena mesentérica inferior y la vena pancreatoduodenal posterosuperior se visualizan en un 95%; el tronco gastrocólico en un 92%; la vena gastropiploica derecha en un 84%; la vena cólica derecha en un 81%; la vena pancreatoduodenal anterosuperior en un 59% y la vena cólica media en un 78%. Las técnicas de supresión de la grasa en estudio volumétricos RM pueden mejorar la visualización de pequeñas venas por eliminación de artefactos de "cambio químico" y el aporte de una alta intensidad de señal de contraste entre el realce de los vasos y la baja intensidad de la señal de la grasa intrabdominal^[17].

Posiblemente, el producto estrella de la RM sea el de la Colangiopancreatografía, no solo para el establecimiento del estado de las vías biliares y pancreáticas sino para el estudio y análisis de variantes anatómicas de las mismas previo a cirugía o en la diferenciación de tumores benignos y malignos intraductales a nivel del páncreas.

La Colangiopancreatografía RM es la modalidad de elección no invasiva en el estudio de las

anomalías del árbol biliar en referencia a procedimientos quirúrgicos como resecciones hepáticas, trasplantes hepáticos y el establecimiento de variaciones anatómicas. La anatomía ductal normal, según la nomenclatura de Couinaud, delimita 8 segmentos hepáticos con suplencia venosa portal y drenaje venoso hepático. El segmento I (lóbulo caudado) está en relación con la fisura del ligamento venoso y la vena cava inferior. El lóbulo derecho hepático agrupa a los segmentos 5 al 8, mientras que, el lóbulo izquierdo comprende los segmentos 2 al 4. Los segmentos superiores 7 y 8 se separan de los inferiores (5-6) por porciones horizontales de la rama portal derecha. Los segmentos anteriores 5 y 8 se encuentran divididos de los segmentos posteriores (6 y 7) por un plano que contiene a la vena hepática derecha. El hígado izquierdo contiene los segmentos 2 al 4 y se divide en segmentos laterales (2 y 3) y otro medial (4 o cuadrado) mediante la cisura del ligamento redondo. La vena hepática izquierda conforma la separación coronal del segmento lateral. El segmento 2 es posterior y superior a la vena y el segmento 3 es anterior e inferior⁽¹⁸⁾.

El drenaje biliar es paralelo al portal. El conducto hepático derecho drena los segmentos del 5 al 8 y tiene dos ramas principales: el conducto anterior derecho (segmentos 6 y 7) y el conducto posterior derecho (segmentos 5 y 8). El conducto posterior derecho presenta un curso horizontal y el conducto anterior derecho muestra un curso más verticalizado. El conducto posterior derecho corre posterior al conducto anterior derecho y se fusiona para formar el conducto hepático derecho. El conducto hepático izquierdo se encuentra conformado por segmentos tributarios que drenan los segmentos del 2 al 4. El conducto hepático común se forma por la fusión del conducto hepático derecho (corto) y el conducto hepático izquierdo. El drenaje biliar del lóbulo caudado se une al origen del conducto hepático derecho con el izquierdo y el conducto cístico se une al conducto hepático común por debajo de la confluencia del conducto hepático derecho con el izquierdo.

La comprobación de variantes anatómicas comporta la realización de Colangiopancreatografías RM. La más frecuente afecta a la fusión del conducto posterior derecho con el conducto anterior derecho o con el conducto hepático izquierdo (13-19% de la población). Otra variante frecuente (11%) es la triple confluencia por parte del conducto posterior derecho, conducto anterior derecho y el conducto hepático izquierdo en el con-

ducto hepático principal. Con respecto al cístico existen tres variantes frecuentes de la anatomía normal: la inserción baja, caracterizada por la fusión del conducto cístico con el tercio distal del ductus biliar extrahepático (9%); la inserción cística media, en la cual el cístico drena en la cara izquierda del conducto hepático común (10-17%) y, por último, el curso paralelo del cístico y en conducto hepático común en aproximadamente 2 cms (1.5-2.5%)

Las aplicaciones clínicas de la colangiopancreatografía RM se establecen, fundamentalmente, en la evaluación preceptiva antes de cirugía hepática del árbol biliar. La familiarización con la anatomía segmentaria biliar hepática para establecer estadio y localización de neoplasias hepáticas o tumores que afecten a los ductus biliares (colangiocarcinoma) es primordial. Tumores como el de Klatzkin, directamente correlacionados con la extensión biliar de la enfermedad, de acuerdo con la clasificación de Bismuth, precisan de la Colangiopancreatografía RM para la estadificación correcta de la tumoración.

La evaluación del árbol biliar es esencial para la práctica de segmentectomías hepáticas o de lobectomías en base a comprobar si existen o no variantes del árbol biliar y proceder a su ligadura o sección evitando complicaciones. Cuando se realiza una hepatectomía izquierda en un donante vivo es crucial el reconocer el drenaje aberrante del conducto posterior derecho o del conducto anterior derecho dentro del conducto hepático izquierdo porque la ligadura de estos conductos produce cirrosis biliar de los segmentos 6 y 7 o de los segmentos 5 y 8 respectivamente.

La Colangiopancreatografía RM se debe de practicar ineludiblemente en la evaluación del árbol biliar antes de procedimientos intervencionistas y en la evaluación antes de Colectomías dada la incidencia de lesiones de los ductus biliares después de Colectomías laparoscópicas en casos de factores anatómicos, fundamentalmente expresadas en las variantes del conducto cístico.

Una alternativa a la Colonografía TC es la Colonografía RM sin exposición a la radiación ionizante. La sensibilidad en la detección de formaciones polipoideas es similar a la expresada por la TC. Otra de las ventajas de la Colonografía RM recae en el uso de medios de contraste. El proceso conocido como adherencia fecal se basa en hacer ingerir a los pacientes 36 horas antes del estudio un suplemento nutricional que contiene bario con lo que se

fabrica una deposición oscura que permite una buena delineación de la pared intestinal favoreciendo la detección de pólipos con una sensibilidad mayor del 90% para tamaños iguales o superiores a 10 mm.

La Colonografía RM permite la evaluación del colon completo en presencia de tumores estenosantes en el segmento distal que no puede atravesar el colonoscopio. La Colonografía RM puede jugar un papel importante en el screening del carcinoma colorectal junto a la práctica de los test de sangre oculta, exámenes clínicos y digitales rectales y procedimientos endoscópicos^[19].

Podemos extraer en conclusión que el último cuarto del siglo XX ha abierto unas magníficas puertas al diagnóstico en Medicina a través de la imagen radiológica y que esas tecnologías, aún en expansión, están permitiendo, a su vez, el desarrollo de otras áreas en Medicina. La Hepatología, la Cirugía percutánea gastrointestinal con aplicaciones como drenajes, biopsias, radioablaciones de tumores mediante radiofrecuencias, colecistectomías percutáneas y otras, los modelos de cribado como en carcinoma colorectal a través de Colonografías TC y RM, las evaluaciones pre-quirúrgicas del árbol portal y biliar a través de TC y RM y, en general, las bases de las reconstrucciones tridimensionales del abdomen, han provocado que las disciplinas médicas en Aparato Digestivo se complementen suficientemente junto a las técnicas endoscópicas para promover un mejor diagnóstico, cuantitativa y cualitativamente hablando, un mejor conocimiento de las patologías y un amplio campo de investigación tanto en clínica como en ciencia básica, habida cuenta de la irrupción en el mundo del diagnóstico de la imagen molecular a través de la adaptación de sus unidades diagnósticas más avanzadas, la Ultrasonografía, la Tomografía Axial Computadorizada, la Resonancia Magnética y la Tomografía de Emisión de Positrones unida a la TAC. Muy probablemente, la próxima década nos depara nuevos y asombrosos campos del conocimiento a través del diagnóstico y las nuevas tecnologías.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

1. Money GA, Bligh JG. Information technology in medical education: current and future applications. *Postgrad Med J* 1997;73:701-704.
2. Richardson ML, Norris TE: On-line delivery off continuing medical educations over the World-

Wide-WEB: an on-line needs assessment. *Am J Roentgenol*. 1997;168:1161-1164.

3. Jaffe CC, Lynch PJ.: Computer-aided instructions in radiology: opportunities for more effective learning. *Am J Roentgenol* 1995;164:463-467.

4. Wilkerson L, Irby D.: Strategies for improving teaching performance: a comprehensive guide to faculty development. *Acad Med* 1998;73: 387-396.

Una página de historia: medio siglo de radiología diagnóstica en el área gastrointestinal

1. Carman RD. A new roentgen-ray sign of ulcerating gastric cancer. *JAMA* 1921;77:990-992.

2. Hampton AO. A safe method for the roentgen demonstration of bleeding duodenal ulcers. *Am J Roentgenol* 1937;38:564-570.

3. Schatzki R, Gary JE. Dysphagia due to diaphragm like localized narrowing in lower esophagus ("lower esophageal ring") *Am J Roentgenol* 1953;70:911-922.

4. Marshak RH, Wolf BS. Chronic ulcerative granulomatous jejunitis and ileojeunitis. *Am J Roentgenol* 1953;70:93-112.

5. Goldberg HI, Margulis AR. Gastrointestinal Radiology in the United States: An overview of the past 50 Years. *Radiology* 2000; 216:1-7.

6. Graham EA, Cole WH., Copher GH. Cholecystography: an experiment and clinical study. *JAMA* 1925;84:14-16.

7. Hoppe JO, Archer S. Observations o a series of aryltriiodoalkanoic acid derivatives with particular reference to a new cholecystographic medium, Telepaque. *Am J Roentgenol* 1953;69:631-633.

8. Leopold GR, Sokoloff J. Ultrasonic scanning in the diagnosis of biliary tract disease. *Surg Clin North Am* 1973;53:1043-1048.

9. Laufer I, Mullens JE, Hamilton J. Diagnostic accuracy of barium studies of the stomach and duodenum: correlation with endoscopy. *Radiology* 1975;115:569-579.

10. Stanley RS, Sagel SS, Levitt RG. Computed tomography of the body: early trends in application and accuracy of the method. *Am J Roentgenol* 1976;127:53-67.

11. Kressel HY, Callen PW, Montagne JP et al. Computed tomography in the evaluation of disorders affecting the alimentary tract. *Radiology* 1978;129:451-455.

12. Shapiro Ha. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary tract disease. *Surg. Clin North Am* 1981;61:843-853.

13. Donner MW, Silbiger ML. Cinefluorographic analysis of pharyngeal swallowing in neuromuscular disorders. *Am J Med Sci* 1966;251:600-608.

14. Halvorsen RA, Thompson WM. Computed tomography staging of gastrointestinal tract malignancies. *Invest. Radiol* 1987;22:2-16.

15. Moss AA, Margulis AR, Schynder P, Thoeni RE. a uniform CT-based staging system for malignant neoplasm of the alimentary tube. Am J Roentgenol 1981;136:1251-1252.
16. Minowa O, Ozaki Y, Kyogoku S, Shindoh N. et.al Imaging of the small bowel using water as a contrast agent in a preliminary study with healthy volunteers. Am J Roentgenol 1999;173:581-582.
17. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functioning islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. Radiology 2000; 214:483-490.
18. Desser TS, Jeffrey RB, Lane MJ et al. Tissue harmonic imaging: utility in abdominal and pelvic sonography. J Clin Ultrasound 1999;27:135-142.
19. Soto JA, Barish MA, Nice EK et al. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology 1998;110:589-597.
20. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642.

Enseñanza, investigación y papel clínico de los ultrasonidos, tomografía axial computarizada, resonancia magnética de imagen y radiología intervencionista

1. Fenlon HM, Ferrucci JT. Virtual colonoscopy ; what Hill the issues be? Am J Roentgenol 1997;169:453-458.
2. Baron RL. Computed tomography of the bile ducts. Semin. Am J Roentgenol 1997;32:172-187.
3. Reinhold C, Bret PM. MR cholangiopancreatography. Abdom. Imaging 1996;21:105-116.
4. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. Radiology 1995; 196:481-488.
5. Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr. Percutaneous biliary drainage: technical and catheter related problems in 200 procedures. Am J Roentgenol 1982;138:17-23.
6. Balthazar EJ, Robinson D, Megobow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174:331-336.

Radiología baritada del tracto gastrointestinal

1. Stewart ET, Dodds WJ. Radiology of the esophagus. En: Margulis and Burhenne. Alimentary Tract Radiology. Freeny PC; Stevenson GW (eds). St. Louis 1994. CV Mosby.
2. Gelfand DW, Hachiya J. The double contrast examination of the stomach using gas- producing granules and tables. Am J Roentgenol 1969; 93:1381-1384.
3. Montagne JP, Moss AA, Margulis AR. Double blind study of single and double contrast upper gas-

- trointestinal examinations using endoscopy as a control. Am J Roentgenol 1978; 130: 1041-1045.
4. Gelfand DW. High density, low viscosity barium for mucosal details on double contrast upper gastrointestinal examinations. Am J Roentgenol 1978; 130: 831-834.
5. Thoeni RF. Radiography of the small bowel and enteroclysis. Invest. Radiol 1987; 22: 930-935.
6. Laufer, I. double contrast enema. Myths and misconceptions. Gastrointestinal Radiol 1976; 1:19-23
7. Levine MS, Rubesin SE, Herlinger H, Laufer I. Double contrast upper gastrointestinal examination: Technique and interpretation. Radiology 1988; 168: 593-602.
8. Herlinger, H. A modified technique for the double contrast small bowel enema. Gastrointest. Radiol. 1978;3:201-207.
9. Ott DJ, Gelfand DW, Ramquist NA. Causes of error in gastrointestinal radiology. Barium enema examination. Gastrointest Radiol. 1980; 5: 99-105.
10. Martin TR, Vennes JA, Silvis, SE et al. A comparison of upper gastrointestinal endoscopy and radiography. J.Clin. Gastroenterol 1980; 2: 21-25.
11. Fraser GM, Earnshaw PM. The double contrast barium meal: a correlation with endoscopy. Clin. Radiol 1983; 34: 1-10.
12. Colin-Jones DJ. Endoscopy and radiology for upper gastrointestinal symptoms? Lancet 1986; 1: 1022-1023.
13. Fork FT. diagnostic procedures in colo-rectal cancer, barium enema or colonoscopy ? or both?. Europ J Surg Oncol 1988; 13:147-149.
14. Laufer I, Smith NCW, Mullens Je. The radiological demonstration of colorectal polyps undetected by endoscopy. Gastroenterology 1976;70:167-170.
15. Bloomfield JA. Reliability of barium enema in detecting colonic neoplasia. Med J Aust 1981;1:631-633.
16. Zalev, AH. Current concepts in radiology of the small bowel: enteroclysis. Applied Radiology 1992; (Septiembre) 71-76.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética en radiología diagnóstica del tracto gastrointestinal

1. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: Technique, Indications, Interpretation and Pitfalls. Radiology 1996; 201:1-14.
2. Takahashi S, Murakami T, Takamura M et al. Multi-Detector row Helical CT Angiography of hepatic vessels: Depiction with dual-arterial phase acquisition during single breath hold. Radiology 2002;222:81-88.
3. Michels NA. Newer anatomy of the liver and the variant blood supply and collateral circulation. Ann J Surg 1966;112: 337-347.
4. Loyer EM, Chin H, DuBrow RA. et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic perip-

- heral cholangiocarcinoma. Enhancement patterns with quadruple phase helical CT. A comparative study. *Radiology* 1999; 212:866-875.
5. Lepanto L, Arzoumanian Y, Gianfelice D, et al. Helical CT with CT angiography in assessing periampullary neoplasm: Identification of vascular invasion. *Radiology* 2002;222:347-352.
 6. Baltahazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002, 223:603-613.
 7. Stoeckerhuber BM, Schultz E, Melchert UH, et al. CT Fluoroscopy: New challenges in radiation protection. *Toshiba Med Sys J* 2003; 4. Vol(3) 28-33.
 8. Jung-Jang H, Lim HK, Park, ChK, et al. Segmental wall thickening in the colonic loop distal to colonic carcinoma at CT: Importance and histopathologic correlation. *Radiology* 2000;216:712-717.
 9. Rogalla P, Meiri N, Hein E, et al. Multislice CT Colonography, *Toshiba Med Sys. J.* 2002; 2 (Vol 2) 49-51
 10. McFarland EG, Pilgram ThK, Brink JA, et al. CT Colonography: Multiobserver diagnostic performance. *Radiology* 2002;225:380-390.
 11. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, et al. Occlusive colon carcinoma: Virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 1999;210:423-428.
 12. Curtin KR, Fitzgerald SW, Nemcek, A. et al. CT diagnosis of acute appendicitis: Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1995;164:905-909.
 13. Ward J, Guthrie JA, Wilson D, et al. Colorectal hepatic metastases: Detection with SPIO enhanced breath hold MR imaging. Comparison of optimized sequences. *Radiology* 2003;228:709-718.
 14. Bluemke DA, Weber ThM, Rubin D, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: Multicenter study of safety and effectiveness of direct injection protocol. *Radiology* 2003;228:457-464.
 15. Ito K, Blasbalg R, Hussain SM, et al. Portal vein and its tributaries: Evaluation with thin section three dimensional contrast enhanced dynamic fat suppressed MR imaging. *Radiology* 2000; 215:381-386.
 16. Braga HJ, Chot MA, Lee Vs. et al. Liver lesions.: Manganese- enhanced MR and dual phase Helical CT for preoperative detection and characterization comparison with Receiver Operating characteristic analysis. *Radiology* 2002;223:525-531.
 17. Mortelè KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR Cholangiographic findings and clinical applications. *Am J Roentgenol* 2001; 177:389-394.
 18. Irie H, Honda H, Aibe H, et al. MR Cholangio-pancreatographic differentiation of be-nign and malignant intraductal mucin producing tumor of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2000; 174:1403-1408.
 19. Hartmann D, Bassler B, Zindel C, et al. MR Colonography as an interdisciplinary cooperative project. Initial findings at the Ludwigshafen Teaching Hosp. *Electro Medica* 2003; Vol (71) 58-63.

MRA2

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS



TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS

2. Manometría Esofágica. Manometría Ano-rectal. pHmetría de 24 horas	31
3. Endoscopia Digestiva Alta Diagnóstica y Terapéutica	45
4. Endoscopia Digestiva Baja Diagnóstica y Terapéutica	67
5. CPRE Diagnóstica y Terapéutica	79
6. Ecoendoscopia Digestiva	93
7. Enteroscopia y Capsuloendoscopia	105
8a. Ecografía Abdominal Diagnóstica	123
8b. Ecografía Abdominal Intervencionista	145
9. Laparoscopia y Biopsia Hepática	161
10. Pruebas Funcionales del Aparato Digestivo	173

CAPÍTULO 2

MANOMETRÍA ESOFÁGICA. MANOMETRÍA ANORRECTAL. pHMETRÍA DE 24 HORAS

Autores

Miguel Marín Moreno
Salvador Sánchez-Gey Venegas

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: pH metría de 24 horas, manometría esofágica, manometría anorrectal, biofeedback, pH metría BRAVO, sistema hidroneumocapilar, sistema de microtransductores, manguito de Dent, ERGE, incontinencia fecal.

MANOMETRÍA ESOFÁGICA. MANOMETRÍA ANORRECTAL. PHMETRÍA DE 24 HORAS

MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría esofágica es la técnica de elección para estudiar la función motora del esófago, proporcionándonos una valiosa descripción de su actividad contráctil a distintos niveles y de manera simultánea. Las principales funciones del esófago es transportar el material alimentario ingerido de la faringe al estómago e impedir el reflujo del contenido ácido gástrico. Para ello consta de tres sistemas neuromusculares interrelacionados entre sí: el esfínter esofágico superior (EES), el cuerpo esofágico y el esfínter esofágico inferior (EEI). Mediante la manometría esofágica se mide la amplitud y la duración de los cambios de presión, reflejo de la fuerza y duración de la contracción y relajación de la musculatura circular esofágica.

COMPONENTES TÉCNICOS

El equipo estándar para realizar el estudio manométrico esofágico consta de dos grandes sistemas:

- El formado por un sensor y un transductor de presión, que detecta cambios de presión intraluminales y los transforma en señales eléctricas.
- Un sistema de registro, que amplifica las señales eléctricas y las almacena.

Actualmente se están empleando dos clases de sensores y transductores: 1) el formado por una sonda perfundida de agua acoplada a un transductor de cambios volumétricos, y 2) el formado por unos pequeños transductores localizados en la misma sonda.

- 1) El sistema de perfusión de agua es más barato y versátil, aunque requiere de personal cualificado para su mantenimiento. La sonda está formada por un conjunto de catéteres de polivinilo continuamente perfundidos, cada uno de los cuales presenta un orificio lateral cerca de su extremo distal. Cada orificio está situado a diferente nivel, equidistantes entre ellos, de tal manera que la presión puede ser medida de manera simultánea en diferentes

localizaciones a lo largo de la sonda. Se utiliza agua destilada la cual se perfunde mediante una bomba de infusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad. Esta bomba está formada por un depósito de agua destilada mantenida a alta presión normalmente por una bala de nitrógeno, y conectada a los transductores mediante finos tubos que ofrecen una gran resistencia (Figura 1). Los cambios de presión detectados en los catéteres son transformados en señales eléctricas mediante los transductores. Las sondas suelen estar formadas por entre 3 y 8 catéteres, siendo las de mayor número las utilizadas para las manometrías de alta resolución. Los orificios suelen estar separados entre sí 5 cms, excepto en los de 8 catéteres que están situados cada 3 cms. La sonda de 8 catéteres permite estudiar la actividad motora de todo el cuerpo esofágico sin necesidad de mover la sonda, además de que al estar más cerca los sensores entre sí es más difícil que pase desapercibido cualquier cambio de presión. Una variante de la sonda es el conocido como manguito de Dent, el cual se utiliza para los registros manométricos esfinterianos, fundamentándose en que el esfínter esofágico superior y el inferior se mueven en dirección cefálica durante la deglución, pudiendo quedar el sensor fuera de la zona de alta presión esfinteriana, y ser malinterpretada esta caída de presión como una relajación. Este manguito está formado por una membrana de silicona de unos 6 cms de longitud que cubre un segmento aplanado del extremo distal de la sonda, en el cual existe un orificio por el que fluye agua de manera constante. Por lo que cualquier cambio de presión es detectado al deformar la membrana y alterar el flujo constante de agua. Sin embargo este manguito no se suele utilizar para medir las presiones del esfínter esofágico superior al no poder detectar de manera fiable los rápidos cambios de presión generadas por las fibras musculares estriadas. Por otra parte a pesar de la utilidad del manguito en detectar las relajaciones incompletas del esfínter esofágico superior, no refleja de manera exacta la duración de las relajaciones.



Figura 1. Transductores de presión.



Figura 2. Polígrafo.

Otra limitación de este sistema de perfusión es la incapacidad para medir los cambios de presión a nivel faríngeo, que alcanzan unos valores indetectables.

Nos podemos encontrar artefactos de presión en diversas situaciones: la existencia de burbujas de aire en los catéteres provoca detecciones bajas de presión, al igual que la baja presurización por la bomba hidroneumocapilar. Por otra parte la obstrucción o compresión de los orificios por restos alimentarios provoca falsas elevaciones de presión.

- 2) El sistema de los microtransductores está formado por una sonda que presenta en su interior varios transductores en miniatura que están situados linealmente y a intervalos regulares, conectados mediante cables a un amplificador. Con este sistema se miden las variaciones de presión directamente en la luz esofágica. Este sistema es capaz de detectar los rápidos y elevados cambios de presión producidos en la faringe y en el esfínter esofágico superior, por lo que está especialmente indicado para detectar patología motora a este nivel. Además permite el estudio de la motilidad de larga duración a nivel ambulatorio y no requieren de tanta experiencia como el sistema de perfusión. Sin embargo son más caros y frágiles, y de reparación larga y costosa, por lo que su utilización queda limitada a determinadas circunstancias.

Una vez detectados los cambios de presión intraesofágicos y transformados en señales eléctricas, éstas son convertidas en trazados gráficos mediante el uso de polígrafos, aunque lo más utilizado son los equipos informáticos que permiten el análisis y almacenamiento de los resultados (Figura 2). Aunque existen programas que son capaces de interpretar los resultados manométricos, no están lo suficientemente desarrollados como para sustituir al análisis manual realizado por un personal experimentado.

La utilización de un sistema de registro de las degluciones es muy útil para determinar cuándo se producen éstas.

Otro sistema que se puede utilizar aunque opcional es un monitor de la respiración, el cual ayuda a identificar los artefactos respiratorios.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

El paciente debe guardar ayunas de 6 horas previo a la realización de la manometría, que será de 12 horas si se sospecha achalasia, y deberá suprimir aquellos medicamentos que alteren la motilidad esofágica al menos 24 horas antes de la exploración. Entre estos medicamentos se encuentran los antagonistas del calcio, procinéticos, nitratos, anticolinérgicos, cafeína, antagonistas β -adrenérgicos, loperamida, o los agonistas y antagonistas de los opioides. Se deberá dar una adecuada explicación de la exploración a la que va a ser sometido, y se obtendrá su consentimiento informado.

Una vez calibrado el equipo y asegurado su correcto funcionamiento, y tras colocar los sensores de deglución y de movimientos respiratorios, se procede a introducir la sonda de manometría lubricada a través de la boca o preferiblemente a través de la nariz, ya que es mejor tolerada al inducir menos náuseas y evita su mordedura. Tras esto se coloca al paciente en decúbito lateral. En el caso de utilizar un sistema de perfusión, el transductor se debe colocar al mismo nivel que la región centrotorácica. La sonda debe introducirse hasta que todos los puntos de registro estén en el estómago, lo cual se verifica al observar los pequeños efectos que la respiración profunda produce en el registro manométrico, aumentando las presiones con la inspiración y disminuyendo con la espiración, sin cambiar con la deglución. A considerar que cuando los puntos de registro están situados por debajo del diafragma las presiones aumentan con la inspiración, al contrario que si están

situados por encima del diafragma. Una vez en cavidad gástrica se toma el valor de presión medida como valor de referencia "cero", y se comienza a retirar la sonda deteniéndose cada centímetro y registrando los cambios de presión: es la conocida como maniobra de retirada estacionaria. Esta maniobra no debe realizarse con el manguito de Dent ya que con él se mide la presión que existe simultáneamente en un segmento de 6 cms. Se realizará el registro manométrico tanto en reposo como durante las degluciones, que se harán con 5 cc de agua (degluciones húmedas) a una frecuencia no inferior a 20-30 segundos, para permitir que se recuperen los valores normales.

REGISTRO MANOMÉTRICO

Esfínter Esofágico Inferior (EEI)

Se corresponde con una zona de alta presión asimétrica de unos 3-4 cms de longitud, localizada en la unión esofagogástrica. En esta zona existe un punto a partir del cual las variaciones de presión producidas con la inspiración profunda pasan de ser positivas a negativas: es el punto de inversión respiratoria (PIR) y representa cuando el sensor atraviesa el diafragma al pasar de la cavidad abdominal a la torácica, de tal manera que divide al EEI en supra e infra-diafragmático. Es útil medir la presión a este nivel en reposo durante unos minutos ya que puede variar con el tiempo y cambiar de manera refleja con el movimiento de la sonda. El registro de la presión a nivel del EEI adopta la forma de una onda de seno debido a la respiración, por lo que para determinar el valor de presión en reposo del EEI se suele utilizar la presión media de esta onda. También se puede utilizar el pico o la zona más profunda de la onda presiva. Otra forma de calcular este valor es mediante la retirada rápida de la sonda a una velocidad constante de entre 1 y 2 cms/segundo realizada de manera manual o con ayuda mecánica, debiendo estar el paciente en espiración no forzada y sin deglutir, considerándose el pico que se mide como valor de presión de reposo del EEI. Por otra parte el valor obtenido varía en función del método y de la sonda usada, con valores entre 15 y 30 mm Hg (en nuestro gabinete según grupo control), por lo que se recomienda realizarlo siempre de la misma manera. Al ser el esfínter de disposición asimétrica se recomienda realizar varias medidas con diferentes orientaciones de la sonda. Con la deglución se produce la relajación del EEI a los 2-3 segundos, de unos 5-10 segundos de duración, contrayéndose posteriormente con la llegada de

la onda peristáltica del cuerpo esofágico. El valor presivo que se registra durante la relajación debe ser prácticamente cero, similar al de la presión intragástrica. El estudio del EEI debe realizarse con al menos 5 degluciones húmedas. Se deben recoger datos como la distancia desde los orificios nasales hasta el comienzo de la zona de alta presión, la longitud del EEI, la presión basal y la residual del EEI, siendo esta última la que se produce tras una relajación máxima del esfínter tras una deglución.

Cuerpo Esofágico

Su estudio se inicia colocando el último sensor de la sonda justo por encima del EEI o bien a su nivel. En reposo se registrarán presiones negativas con ondulaciones debidas a los movimientos respiratorios, en sentido inverso y un poco mayores que las que se producían en el estómago. Incluso pueden detectarse las ondas presivas procedentes de la aorta o del corazón. Para evaluar la función motora esofágica se procede a la deglución, con lo que se generan unas ondas presivas que se desplazan a lo largo del esófago (peristalsis primaria). En ocasiones la onda peristáltica está precedida por una caída transitoria de la presión intraesofágica de menos de 0.5 segundos, de etiología aún no aclarada. También se puede observar un pequeño aumento de la presión intraluminal, en el esófago proximal y aproximadamente un segundo después de iniciarse la deglución, de amplitud variable, la cual se cree que representa la presión por la que el bolo alimenticio ingerido es propulsado a la cabeza de la onda peristáltica. Las ondas presivas peristálticas atraviesan el cuerpo esofágico en 5-6 segundos, a una velocidad de 3 cm/seg, 5 cm/seg y 2.5 cm/seg en el tercio superior, tercio medio y tercio distal respectivamente. La amplitud también varía a lo largo del esófago, siendo mayor en el esófago proximal y distal que en el medio. Además la amplitud puede variar en cada deglución. La peristalsis inducida por la deglución se acompaña de una contracción de la musculatura longitudinal que acorta el esófago en 2-2.5 cms, en sentido craneocaudal al igual que las ondas peristálticas, aunque no supone cambios en la presión intraesofágica. Se deben realizar al menos diez degluciones líquidas con una separación entre ellas de 20-30 segundos para un correcto estudio del cuerpo esofágico, ya que degluciones rápidas inhiben la peristalsis esofágica. Se deben recoger datos como las características de las ondas presivas, entre las que incluye su amplitud y duración, y si tienen muchos picos presivos. Se considera que una

onda presiva registrada es consecuencia de una contracción esofágica cuando se produce un aumento de la presión de al menos 20 mm Hg. Se evalúa también el porcentaje de degluciones que se acompañan de ondas peristálticas normales, de ondas simultáneas o terciarias (cuando el pico presivo es detectado a la vez en varios puntos de registro), de ondas retrógradas (cuando se desplaza en sentido oral), de ausencia de respuesta motora, o la aparición de ondas espontáneas (las que aparecen sin deglución previa). Se consideran como ondas secundarias aquellas que presentan una amplitud y duración similar a las ondas peristálticas primarias pero que no se desencadenan por la deglución sino por la distensión esofágica, originándose en el lugar de la distensión progresando distalmente. Las ondas de 3 o más picos presivos son patológicas. Aquellas ondas con 2 picos presivos, si son menos del 20% del total se consideran como dentro de la normalidad. También se puede evaluar el porcentaje de degluciones que se acompaña de respuesta motora excesiva o débil (considerándose ésta cuando es inferior a 30-35 mmHg) o la velocidad de la peristalsis. Se hará una media de la amplitud y de la duración de las ondas registradas en el esófago distal.

ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR (EES)

Es una zona de alta presión de unos 2-4 cms, localizada en la unión entre la faringe y el esófago, muy asimétrico, y que se relaja con las degluciones en menos de 0.5 segundos, seguido de una contracción que llega a alcanzar manométricamente más del doble de su valor en reposo, volviendo posteriormente a su estado normal. Su valor varía con la respiración, aumentando la presión con la presencia y el movimiento de la sonda a su nivel, lo que hace que sea difícil valorar su presión en reposo. Se deben recoger datos como su localización, y las presiones en reposo y tras la deglución.

INDICACIONES DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA

Las indicaciones se muestran en la tabla 1. Dado que la manometría esofágica es una técnica que valora el comportamiento funcional del esófago, antes de su realización habrá que descartar patología orgánica a este nivel con pruebas como la endoscopia digestiva alta o los estudios radiológicos. Se consideran contraindicaciones para su realización la falta de colaboración del paciente y la existencia de una grave enfermedad cardiopulmonar.

Tabla 1. Indicaciones de la manometría esofágica

- Disfagia sin diagnóstico definitivo tras endoscopia y/o radiología.
- Dolor torácico tras descartar origen cardiológico, osteomuscular, ansioso, o por patología orgánica esofágica (neoplasia,...).
- Establecimiento del diagnóstico definitivo de acalasia.
- Evaluación de trastornos de motilidad gastrointestinal generalizados.
- Determinar la afectación esofágica en las enfermedades del tejido conectivo.
- Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico con síntomas atípicos o en los que falla el tratamiento médico.
- Localización del EES para realizar una pHmetría de 24 horas.
- Evaluar la función motora esofágica previo a la realización de una funduplicatura.
- Evaluar la disfagia postoperatoria tras funduplicatura o tratamiento de acalasia.

MANOMETRÍA ESOFÁGICA TRAS PROVOCACIÓN

En aquellos casos en los que la manometría no es definitiva, se pueden utilizar diferentes estímulos que provoquen una respuesta que se manifieste mediante un síntoma o un trastorno motor y pueda ser registrado.

Así se puede utilizar la instilación de ClH 0.1N, la insuflación de balones, o el uso de fármacos por vía intravenosa como el edrofonio.

PHMETRÍA DE 24 HORAS

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomática es una entidad de elevada prevalencia, que se puede presentar con síntomas típicos o atípicos. Los síntomas típicos son la pirosis y la regurgitación, y son los más frecuentes. Entre los síntomas atípicos se encuentran la tos, el dolor torácico, la ronquera, o el asma. Aquellos pacientes con síntomas típicos y que responden de manera empírica al tratamiento con supresores ácidos son diagnosticados de ERGE. Sin embargo en aquellos pacientes con sintomatología atípica o en los que presentan síntomas típicos pero que no responden a la supresión ácida es necesario la realización de una prueba diagnóstica para confirmar el diagnóstico de ERGE. Se han desarrollado diferentes exploraciones para este fin, pero el mejor método que determina directamente la existencia de reflujo ácido al esófago es la pHmetría. La pHmetría de 24 horas es la técnica de elección para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%.

COMPONENTES TÉCNICOS

El equipo básico necesario para realizar una pHmetría de 24 horas es un registrador, unos electrodos para detectar el pH (Figura 3), y un ordenador con un programa específico para el análisis de los datos.

El registrador es una unidad portátil y ligera que se puede llevar en el cinturón, con varios canales que permiten el estudio simultáneo del pH en diferentes partes del esófago, y con un marcador que permite al paciente registrar los episodios sintomáticos, aunque se recomienda que también lo anote por escrito. Estos registradores detectan el pH intraesofágico cada 6-8 segundos, lo que hace que un descenso del pH inferior a 4 durante unos pocos segundos no sea registrado aunque estos descensos son insignificantes en comparación con la totalidad del registro y carecen de relevancia clínica.

Existen fundamentalmente dos tipos de electrodos: de cristal y de antimonio (los nuestros de antimonio monocristalino). Sin embargo, ninguno de los dos cumple las características del electrodo ideal: estabilidad, de respuesta lineal, con un tiempo de respuesta corto, pequeño, de fácil esterilización o de un solo uso, y baratos. Los electrodos de cristal presentan una mayor respuesta lineal, un tiempo de respuesta más corto, son de mayor duración y más estables. Sin embargo son más caros y frágiles, de mayor tamaño, y menos confortables. Los electrodos de antimonio son más baratos, más pequeños y por lo tanto mejor tolerados. Sin embargo son más difíciles de esterilizar y su vida es más corta. Estudios comparativos han observado resultados similares con ambos electrodos.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

El paciente debe venir en ayunas de al menos 6 horas. Tiene que suspender la toma de fármacos antagonistas de los receptores H-2 (Ranitidina, Famotidina, Cimetidina) entre 48-72 horas, de procinéticos 72 horas, los inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol) 7 días, y los antiácidos 24 horas previos al estudio. Cualquier otra medicación que tome debe seguir igual, además de que durante el estudio debe hacer una vida normal, incluyendo la comida, el tabaco o el alcohol. Es necesario informar al paciente del procedimiento al que va a ser sometido para obtener un registro aceptable.



Figura 3. Registrador y electrodos.

El electrodo debe ser calibrado en soluciones con pH de 7 y 1, tras lo cual se introduce por vía nasal y se coloca 5 cm por encima del borde superior del EEL, el cual se ha localizado previamente mediante la realización de una manometría esofágica. Esta distancia es para evitar el posible desplazamiento del electrodo al estómago, sobre todo durante la deglución en la cual se acorta el esófago. Existen otras maneras para determinar el lugar de colocación del electrodo, como la endoscopia o las técnicas radiológicas (ambas de escasa eficacia y prácticamente en desuso), o la retirada lenta del electrodo entre otras, aunque de elección se sigue prefiriendo la manometría. En función del tipo de electrodo utilizado puede ser necesaria la colocación de un electrodo de referencia en la piel facilitándose la transmisión mediante un gel conductor.

La pHmetría esofágica proximal se utiliza para aquellos pacientes que presentan síntomas atípicos, encontrándose que entre el 60 y el 80% de estos pacientes presentan episodios de reflujo esofágico proximal y distal, y que entre el 20 y el 30% presentan sólo reflujo proximal. El electrodo se suele colocar justo por debajo del EES. El principal problema de la pHmetría esofágica proximal es su escasa sensibilidad y reproducibilidad.

La duración de la técnica es de 24 horas, adoptándose este tiempo porque es en el que se va a registrar mejor todos los episodios de reflujo que suceden en la vida normal del paciente.

El paciente deberá anotar en una hoja el inicio y el fin de las comidas, los períodos de tiempo en los que se encuentra en decúbito, y los episodios sintomáticos.

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Se define el episodio de reflujo como la caída del pH esofágico a menos de 4. Se ha escogido

este valor porque es muy diferente del pH intraesofágico normal que es de 7, porque es el pH en el que el pepsinógeno se convierte en pepsina, y porque es el que mejor se relaciona con la sensación de pirosis y el que mejor delimita los sujetos sanos de los que padecen reflujo patológico.

Se deben recoger datos como el porcentaje total de tiempo que el pH es inferior a 4 tanto en bipedestación como en supino, la cantidad total de tiempo que el pH es inferior a 4, el número total de episodios de reflujo, la duración de la exposición ácida del esófago en cada episodio, el número de episodios cuya duración es superior o igual a 5 minutos, los episodios sintomáticos, y el episodio de mayor duración. De estas variables, la que presenta mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar entre RGE fisiológico y patológico, es el porcentaje de tiempo en el que el pH es inferior a 4 tanto en bipedestación como en supino.

Es importante determinar si el episodio de reflujo se asocia a un evento sintomático (considerándose relacionados si ocurren los dos en un período de 2 minutos), para lo cual se han establecido varios índices, entre los que se encuentran: El índice sintomático, el índice de sensibilidad sintomático y el índice binomial sintomático.

Se define como índice sintomático al porcentaje de episodios sintomáticos que se asocian a episodios de reflujo, pretendiéndose con este índice cuantificar la relación entre el reflujo y la ERGE. Así, se establece que existe una buena relación cuando es superior al 75%, mientras que si es inferior al 25% no se considera su relación. El índice sintomático es útil en tres situaciones: en aquellos pacientes con pHmetría de 24 horas normal, en los que los episodios de reflujo se relacionan con la sintomatología; en pacientes con un registro de reflujo anormal, en los que los síntomas se relacionan con la caída del pH a menos de 4; y en aquellos pacientes con numerosos síntomas en los que se pretende ver si se relacionan con el reflujo ácido. Sin embargo este índice no tiene en cuenta el número de episodios de reflujo.

El índice de sensibilidad sintomático se define como el porcentaje de episodios de reflujo asociados a síntomas. Un valor del 50% en cualquiera de los dos índices refleja un estudio positivo. Con el uso de los dos índices nos podemos encontrar con varias situaciones: 1) Si ambos índices presentan una baja sensibilidad y especificidad, no existe relación entre los síntomas y

el reflujo; 2) si su sensibilidad y especificidad es alta existe una clara relación; 3) un índice con baja especificidad asociado a un índice de alta sensibilidad indica que la ERGE se asocia con la producción de los síntomas, pero que puede haber otros factores implicados; 4) un índice con una alta especificidad asociado a un índice con baja sensibilidad refleja un elevado número de episodios sintomáticos asociados a múltiples episodios de reflujo.

El índice binomial sintomático evalúa la probabilidad de que los síntomas y los episodios de reflujo ácido estén relacionados o bien que su asociación sea casual. Existe relación cuando la p obtenida es inferior a 0.05.

El reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico normal que ocurre en los sujetos sanos, sobre todo en los períodos postprandiales. Por lo tanto habría que diferenciar a los sujetos sanos de los que padecen una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), de la que no existe aun una definición universalmente aceptada aunque el término más utilizado es el de "exposición anormal del esófago al jugo gástrico independientemente de los síntomas o las complicaciones". En aquellos pacientes en los que se objetiva esofagitis por endoscopia el diagnóstico es claro. Sin embargo el problema está en aquellos pacientes en los que no se objetiva esofagitis, en los cuales existe una gran coincidencia de la exposición ácida esofágica con los sujetos sanos. Esta coincidencia parece ser debida tanto a una exposición ácida esofágica discretamente elevada sobre el nivel normal como a una mala definición de sujetos sanos controles.

El reflujo fisiológico se suele caracterizar por episodios de corta duración que ocurren sobre todo en bipedestación y períodos postprandiales, siendo raro que aparezca en decúbito.

Diversos estudios han descrito tres patrones de reflujo patológico: 1) Pacientes con un elevado número de episodios de reflujo en bipedestación sobre todo postprandiales y normalmente de corta duración, siendo normal en supino. Suelen tener una pirosis importante debido a una sensibilidad aumentada esofágica, además de aerofagia debido a que degluten saliva frecuentemente para calmar la sintomatología, lo que a su vez contribuye al reflujo. Endoscópicamente no hay lesión o es mínima. Se ha especulado que el principal mecanismo de reflujo en estos pacientes es un aumento de la frecuencia de relajaciones transitorias del

Tabla 2. pH metría de 24 horas: Grupo control (40 casos)

Parámetros	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Perc. 95
% T. total pH<4	2,38	2,3	0,2	5,4	4,8
% T. de pie pH<4	3,1	3	0	7,8	7,6
% T supino pH<4	1,28	0,3	0	7,3	4
Nº total episodios	28,5	26	4	75	53
Nº episodios>5 minutos	0,97	1	0	4	3
Episodio más largo	7,9	7	2	24	19

U.P.F. Servicio Aparato Digestivo H.U.V.M.

esfínter esofágico inferior con una relativa preservación del aclaramiento del esófago distal. 2) Pacientes con episodios de reflujo en supino, de larga duración, siendo normal en bipedestación. La sensibilidad esofágica es inferior que los pacientes anteriores por lo que la sensación de pirosis es menos intensa. Estos pacientes presentan un grado de esofagitis mayor, además de afectación pulmonar. El principal origen es la alteración del mecanismo de aclaramiento ácido esofágico debido a una combinación de factores como la ausencia del efecto de la gravedad, el estar dormido y una disminución de la secreción salivar. 3) Pacientes con numerosos episodios de reflujo, de larga duración, tanto en bipedestación como en decúbito. Presentan una sensibilidad esofágica similar al grupo anterior, existiendo lesiones importantes de esofagitis. El mecanismo de producción posiblemente se debe a una combinación de los factores implicados en los dos patrones de reflujo anteriores.

A la hora de definir los valores de la pH metría de 24 horas que limitan lo normal de lo patológico se propone que cada centro que realice esta técnica diagnóstica use los valores normales de un grupo voluntario de individuos sanos (Tabla 2). Se puede estudiar también a un grupo de individuos con enfermedad por reflujo y tras compararlos con el grupo control determinar con diferentes técnicas estadísticas aquellos valores que permitan una óptima separación entre ambos grupos.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO ALCALINO

Se ha observado en algunos pacientes con complicaciones de la ERGE la presencia de alcalinización en la pHmetría de 24 horas, lo que sugiere el paso de contenido duodenal al esófago, y su capacidad de lesionar la mucosa esofágica. Sin embargo un pH esofágico superior a 7 no siempre es debido al paso de contenido biliar al esófago, y el mero hecho de que se sobrepase este valor no conlleva daño al

esófago. Además se ha apreciado reflujo duodenogastroesofágico nocturno en individuos sanos. Las principales causas del aumento del pH intraesofágico por encima de 7 es el aumento de producción de saliva o la producción de bicarbonato por las glándulas esofágicas. El daño esofágico es producido por la combinación de ácidos biliares, tripsina y pepsina, de tal manera que la combinación de secreciones gástricas y biliares son más nocivas que las gástricas solo. Cuando el pH es neutro, la mayoría del daño celular es producido por las sales biliares conjugadas y por las enzimas pancreáticas, mientras que cuando el pH es ácido la mayoría del daño celular es producido por las sales biliares desconjugadas y por la pepsina.

Existen diferentes métodos para el diagnóstico del reflujo duodenogastroesofágico, cada uno con sus ventajas y limitaciones:

- Endoscopia digestiva alta: Permite evaluar la presencia de esofagitis, de esófago de Barrett, hernia de hiato, anillos, membranas, además de tomar biopsias. Sin embargo presenta una baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo, además de que es costosa.
- Análisis del aspirado: Es una técnica fácil y barata. Sin embargo es incómoda y sometida a errores en la toma de muestras.
- Escintigrafía: Es una técnica fácil, no invasiva. Sin embargo es una técnica cara, no cuantitativa y que implica irradiación.
- Monitorización de la bilirrubina (Bilitec 2000): Utiliza la espectrometría de fibra óptica para medir la bilirrubina a nivel esofágico. Al igual que la pHmetría permite un estudio prolongado, es mínimamente invasivo, y permite correlacionar los hallazgos con los síntomas, las comidas o las actividades. Sin embargo presenta una baja sensibilidad para detectar la bilirrubina cuando coexiste reflujo ácido, además de que el paciente

debe realizar una dieta estricta para prevenir falsos positivos. Por lo que debido al efecto sinérgico del reflujo biliar y gastroesofágico, y la pobre sensibilidad para detectar la bilirrubina en medio ácido, la medición de la bilirrubina se debe realizar simultáneamente con la pHmetría para evaluar el reflujo duodenogastroesofágico (a veces nos guía algo la doble esofago-gástrica). Las indicaciones del Bilitest son las mismas que las de la pHmetría de 24 horas.

INDICACIONES DE LA PHMETRÍA DE 24 HORAS

Las indicaciones de la pHmetría aparecen en la tabla 3. No está indicada sin embargo en pacientes con esofagitis y en aquellos en los que los síntomas mejoran con tratamiento médico.

La pHmetría esofágica de 24 horas tiene su aplicación clínica en determinadas situaciones:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La pHmetría esofágica de 24 horas discrimina entre los sujetos sanos controles y los pacientes con esofagitis con una sensibilidad del 77-100% y una especificidad del 85-100%. La sensibilidad y especificidad respecto a aquellos pacientes con síntomas típicos pero sin esofagitis es del 61-71% y del 85-100% respectivamente. La correlación entre los síntomas y los hallazgos en la pHmetría es buena si predomina la pirosis y la regurgitación, mientras que es pobre cuando predomina la clínica atípica. La pHmetría es especialmente útil en aquellos pacientes con síntomas típicos de ERGE resistentes a la supresión ácida y sin esofagitis en la endoscopia. Aproximadamente un cuarto de estos pacientes tienen reflujo gastroesofágico persistente, requiriendo un tratamiento médico agresivo con inhibidores de la bomba de protones. Si los síntomas persisten sugiere que el tratamiento no ha sido lo suficientemente agresivo o que la clínica no es debida a la ERGE. En estos pacientes la pHmetría se debería realizar mientras están realizando tratamiento. Si el estudio es normal se excluye que el reflujo sea el causante de los síntomas, aunque muchos de estos pacientes responden a un aumento en la dosis de IBP.

Dolor torácico no cardíaco

Son aquellos pacientes con dolor torácico y coronariografía normal, lo cual ocurre entre el 20 y el 30% de los pacientes con dolor torácico de repetición. El dolor torácico por ERGE puede simular un dolor anginoso. La ERGE suele ser la causa de aproximadamente el 60% de los

Tabla 3. Indicaciones de la pH-metría de 24 horas

- Síntomas típicos de ERGE con endoscopia negativa y resistentes a la supresión ácida.
- Síntomas atípicos de ERGE: Dolor torácico no cardiogénico, tos, ronquera, asma,...
- Previo a la cirugía reparadora antirreflujo, y en aquellos pacientes que continúan con síntomas tras su realización.
- En aquellos pacientes que no pueden comunicar bien sus síntomas (niños,...).
- Pacientes con disfagia u otros trastornos de la motilidad esofágica que puedan estar causados por la ERGE.
- Pacientes con otras enfermedades torácicas o abdominales en las que se sospeche ERGE.

casos de dolor torácico de origen no cardíaco, respondiendo además a un tratamiento adecuado. La manometría esofágica se utiliza en combinación con la pHmetría esofágica para la evaluación de estos pacientes, apreciándose mayor alteraciones en la pHmetría que en la manometría. En aquellos pacientes con episodios frecuentes de dolor torácico y pHmetría normal se excluye la ERGE como causa del dolor. Sin embargo si durante la pHmetría no se produce dolor torácico, los resultados no son concluyentes. Se ha postulado la opción de tratamiento con altas dosis de IBP en estos pacientes para diagnosticar la ERGE como causa del dolor torácico atípico, requiriéndose la pHmetría en aquellos pacientes no respondedores.

Manifestaciones pulmonares y del área otorrinolaringológica (ORL)

Se ha demostrado la asociación entre la ERGE y entidades pulmonares como asma, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar intersticial y bronquitis, y con entidades del área ORL como laringitis crónica o ronquera. La mayoría de estos pacientes no presentan los síntomas típicos de pirosis o regurgitación, además de que no suele existir esofagitis, por lo que la endoscopia no es útil en el diagnóstico de estos pacientes.

La pHmetría esofágica es la técnica indispensable para establecer la relación entre el reflujo y el asma. Para su realización se requieren dos sondas, una colocada a 5 cms y la otra a 20 cms del EEI (pHmetría doble esofágica). Se ha observado una exposición ácida patológica que oscila entre el 30 y el 90% de los adultos asmáticos, siendo este rango tan variable debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas. La etiopatogenia del asma en estos pacientes se cree que es debida a microaspiraciones de contenido gástrico o a la estimulación de los receptores ácido-sensitivos mediados por el nervio vago con lo que se

provoca un broncoespasmo reflejo. La mayoría de estos pacientes responden a un tratamiento agresivo con IBP hasta controlar el reflujo ácido, lo cual es documentado con diversas pHmetrías. Se consideran factores predictivos de respuesta del asma a los IBPs: episodios frecuentes de regurgitación (más de 1 episodio por semana), reflujo esofágico proximal excesivo (pH <4 de >1.1%) en la pHmetría inicial, y asma nocturna. Otra opción diagnóstica más coste-efectiva es el tratar a los pacientes asmáticos en los que se sospeche la ERGE como causa con dosis dobles de IBP, y si no mejoran, realizar la pHmetría.

En los pacientes con ronquera, con laringitis crónica y en los pacientes con sensación de globo faríngeo la frecuencia de una pHmetría patológica es del 55-79%, 50%, y del 52-64% respectivamente, considerándose como causa la acción directa del ácido sobre las cuerdas vocales. Ante la sospecha se recomienda el tratamiento inicial con altas dosis de IBP, y si no mejora, realizar una pHmetría de 24 horas. Aproximadamente un 11% de estos pacientes tienen un tiempo de exposición ácida distal normal. Aquellos pacientes con un grado grave de reflujo gastroesofágico proximal suelen tener lesiones como estenosis laríngea o traqueal, o incluso carcinoma laríngeo.

Cirugía antirreflujo

Un paciente con pHmetría anormal y en ausencia de esofagitis es candidato a la cirugía anti-reflujo, aunque no existen datos suficientes que avalen que la cirugía es el tratamiento óptimo en estos pacientes. También está indicada en aquellos pacientes en los que se sospecha la existencia de un reflujo anormal tras la cirugía.

pHMETRÍA SIN Sonda

El método convencional de pHmetría de 24 horas es molesto y socialmente poco aceptado, de tal manera que los pacientes limitan sus actividades de vida diaria adoptando una vida sedentaria, lo que impide una correcta evaluación de los resultados al reducirse las actividades que provocan reflujo. Además de los efectos secundarios como molestias faríngeas. Para mejorar la aceptación de este método diagnóstico y evitar sus efectos secundarios se ha desarrollado un sistema de pHmetría libre de sonda basado en la radiotelemedicina y denominado sistema de pHmetría BRAVO, consistente en una cápsula que contiene un electrodo sensor de pH de antimonio y un electrodo de referencia en su extremo distal, una pila y un transmisor. La cápsula

es colocada en la mucosa esofágica mediante una sonda por vía transnasal a unos 5 cms del margen superior del EEL determinado previamente mediante manometría. La cápsula envía los datos mediante radiotelemedicina a un receptor externo que el paciente lleva en el cinturón. Esta técnica permite un registro del pH esofágico similar a la pHmetría convencional, siendo mucho mejor tolerado y permitiendo al paciente llevar una vida más normal. Además al estar la cápsula sujeta a la mucosa esofágica se mueve con ésta durante la deglución y el acortamiento esofágico, con lo que se evita la caída a la cavidad gástrica, lo cual puede ocurrir con la sonda de pHmetría convencional.

MANOMETRÍA ANORRECTAL

La región ano-rectal en condiciones normales debe mantener la continencia y evacuar el material fecal de forma controlada, manteniendo dicho material fecal períodos de tiempo variables y permitiendo defecar en el momento adecuado. La manometría anorrectal es una técnica muy útil en el estudio de la función del recto y del ano, siendo sus aplicaciones más importantes en la práctica diaria: diagnóstico (como es en la Enf. de Hirschprung), localización y cuantificación de anomalías motoras o sensitivas (Incontinencia o Estreñimiento) y tratamiento (Biofeedback).

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

El equipo técnico utilizado para realizar la manometría anorrectal es similar al de la manometría esofágica, formado por un sensor y un transductor de presión, y un sistema de registro, siendo el sistema de perfusión de agua el más utilizado. Se recomienda que tanto la sonda de perfusión como la de microtransductores tengan 6 sensores, cuya disposición debe ser radial, separados 1, 2, 3, 4, 5 y 8 cms del punto de referencia. También se pueden utilizar sondas de cuatro sensores, de disposición igualmente radial, a 1-3 cms del extremo distal de la sonda. La sonda además debe estar provista de un balón en su extremo distal para determinar la sensibilidad rectal y simular la presencia de heces en la ampolla rectal (Figura 4).

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La exploración debe realizarse con la ampolla rectal vacía, por lo que se recomienda un micro-enema (micralax R) dos horas antes de la explo-



Figura 4. Balón de manometría anorrectal.

ración. En caso de impactación fecal deben administrarse enemas de limpieza hasta su resolución. No es necesario que el paciente venga en ayunas, aunque debe suspender aquella medicación que influya en la sensibilidad o motilidad anorrectal dos días antes del estudio. Se debe informar al paciente sobre la exploración a la que va a ser sometido, además de realizar una anamnesis sobre la patología de la zona anorrectal. El paciente se colocará en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas flexionadas. Una vez calibrado el sistema se lubrica la sonda y se introduce por el canal anal unos 20 cms, tras lo cual se espera unos minutos para que el complejo esfinteriano retome su tono basal. Se debe mantener siempre la misma orientación de la sonda. Entonces se retira la sonda entre 0.5 y 1 cm cada vez, deteniéndose en cada punto de 30 a 60 segundos, hasta que se establezca el registro, obteniendo de esta manera la presión de reposo. Después en la misma retirada o bien repitiendo la exploración se le pide al paciente que en cada punto de registro distal en el que nos detenemos realice una contracción anal máxima durante varios segundos. Los valores obtenidos deben compararse con los de un grupo control de voluntarios sanos, recomendándose que toda unidad de exploraciones funcionales tenga el suyo. Podemos determinar:

- **Presión máxima basal:** Es la media de los valores más altos obtenidos en reposo en el canal anal con los diferentes sensores.
 - **Presión máxima durante la contracción voluntaria:** Es la media de los valores más altos obtenidos durante la contracción anal voluntaria. Su valor es debido fundamentalmente a la contracción del esfínter anal externo (EAE).
 - **Ondas ultralentas:** Son variaciones de presión a 1-1.5 ciclos por minuto, de amplitud superior a 40 mmHg, que no siempre aparecen, y de las que se desconoce realmente su significado, siendo más frecuentes en varones, con un esfínter normal o hipertónico.
- Una vez realizadas estas determinaciones se procede al estudio de otros parámetros mediante la distensión de un balón en la ampolla rectal:
- **Reflejo rectoanal inhibitorio:** consistente en la relajación refleja del esfínter anal interno tras la distensión de las paredes rectales provocada por la llegada de heces (o por el llenado de un balón rectal). De esta manera se valora la integridad del plexo mientérico. Previo a esta relajación existe una contracción breve del esfínter anal externo debida a un reflejo espinal. Para el estudio de este reflejo se distiende el balón rectal rápidamente con 50 mL de aire. En el caso de no detectar la caída de presión porque nos encontremos en un paciente con megarrecto se procede a insuflar 50 mL más de aire, hasta un máximo de 250 mL. También se puede determinar el reflejo mediante la distensión rectal intermitente, que nos permite valorar también la sensibilidad rectal y la elasticidad rectal. El reflejo rectoanal inhibitorio se encuentra ausente en la enfermedad de Hirschprung, y está alterado en pacientes con enfermedad de Chagas, incontinencia fecal por lesión completa del esfínter anal interno, megarrecto, o tras una anastomosis colorrectal baja.
 - **Sensibilidad rectal:** se valora mediante la distensión rectal intermitente, consistente en el llenado del balón rectal de 10 en 10 mL, hasta que el paciente nota la primera sensación. A partir de aquí se llena el balón de 30 en 30 mL, de tal manera que cada volumen que se alcanza debe mantenerse durante 30 segundos, tras los cuales se desinfla el balón, y tras un período de reposo de 30 segundos se vuelve a inflar, esta vez alcanzando el nivel volumétrico superior. Se define como:
- **Presión rectal:** corresponde a la presión registrada desde que se inicia el estudio hasta que se registra una elevación brusca y superior a 5 mmHg, que corresponde al canal anal.
 - **Longitud del canal anal:** El canal anal se define como el tramo en el que la presión asciende bruscamente y supera en 5 mmHg la presión rectal. La presión en reposo registrada en este nivel es la presión basal del canal anal, y es debida hasta un 80% al esfínter anal interno (EAI).

1) Umbral sensitivo rectal al volumen de distensión que provoca la primera sensación rectal. 2) Umbral de sensación defecatoria persistente al volumen que provoca un deseo de defecar continuo de duración superior a 15 segundos, y 3) Máximo volumen tolerado al volumen tal que el paciente puede tolerar, provocándole o no dolor. Existe hipersensibilidad en pacientes con patología inflamatoria digestiva, tras irradiación, o en pacientes con síndrome de intestino irritable. La sensibilidad rectal está disminuida en pacientes con megarrecto y con neuropatías secundarias a la diabetes o a la esclerosis múltiple. Tanto la hipersensibilidad como la hiposensibilidad conducen a la incontinencia fecal.

- La elasticidad o “compliance” rectal refleja la capacidad del recto para retener un volumen de materia fecal para realizar la defecación en el momento adecuado. Consiste en determinar los cambios de presión rectal ante aumento progresivos de volúmenes, y se determina con la técnica de la distensión rectal intermitente. Se puede medir con un balón de látex relleno de aire o agua, o con un balón de polietileno con un barostato, obteniéndose una curva de presión/volumen, caracterizada inicialmente por una relación directa proporcional entre presión y volumen, produciéndose posteriormente una menor respuesta presión, debido a una adaptación del recto a aumentos de volúmenes. En pacientes con megarrecto secundario a estreñimiento existe una elasticidad aumentada, mientras que en pacientes con procesos inflamatorios rectales se aprecia una elasticidad disminuida.
- Reflejo de la tos: Consistente en que un aumento brusco de la presión intraabdominal, por ejemplo tras la tos, provoca un aumento de la presión anal esfinteriana que supera a la presión intrarrectal, impidiendo la salida de materia fecal de forma involuntaria.
- Evaluación de la variación de presión rectoanal durante la defecación: Se valora rellorando la sonda balón con 50 mL de agua en el recto y se le indica al paciente que la expulsa. Durante la defecación se produce en condiciones normales un aumento de la presión intrarrectal y una relajación del complejo esfinteriano anal. En condiciones patológicas se puede observar una ausencia de relajación o una relajación incompleta del complejo esfinteriano, e incluso una contracción paradójica del EAE, conocido como “Anismo”.

BIOFEEDBACK

Basado en el condicionamiento operante, el biofeedback consiste en una serie de técnicas con las que se pretende “reeducar” de forma visual y auditiva al paciente en el acto de la defecación. Para ello se utiliza la sonda de balón y un monitor en el que se muestra al paciente la actividad motora de la defecación pretendiéndose su mejoría, siendo fundamental la colaboración del paciente para lograr el efecto deseado. Se utiliza como tratamiento de la incontinencia fecal y del anismo. Es un procedimiento simple, barato y sin efectos secundarios.

En la incontinencia fecal el biofeedback se utiliza cuando falla el tratamiento médico, siendo el objetivo principal mejorar la contracción del esfínter anal externo en respuesta a la distensión rectal. Se suelen utilizar tres protocolos: 1) Entrenamiento de coordinación, mediante el cual se enseña al paciente a contraer el esfínter en respuesta a la distensión rectal. 2) Entrenamiento sensitivo, en el que se enseña a reconocer progresivamente pequeños volúmenes de distensión rectal. 3) Entrenamiento de fuerza, en el que se enseña a aislar y ejercitar el músculo esfinteriano sin utilizar la distensión rectal. Los defectos esfinterianos limitan pero no impiden la posibilidad de una buena respuesta. La neuropatía del pudendo no provoca que los resultados sean peores, aunque en aquellos pacientes con incontinencia fecal grave neurogénica con pérdida de sensibilidad rectal los resultados son pobres. La duración y el número de sesiones es variable. La tasa de éxito suele ser del 75%. Sin embargo la mayoría de los estudios son retrospectivos, rara vez son randomizados, utilizan pocos enfermos, el seguimiento es corto, utilizan pocos enfermos, en la mayoría no se exponen los criterios de selección y la definición de éxito es muy variable. Es necesario establecer unos criterios para la selección de pacientes bien identificados, además de un protocolo óptimo, el equipo y la duración del tratamiento.

Tabla 4. Indicaciones de la manometría anorrectal

- Incontinencia fecal.
- Estreñimiento de origen anorrectal.
- Exclusión de la Enfermedad de Hirschsprung.
- Biofeedback en pacientes con trastornos de la defecación.
- Otras: Dolor funcional anorrectal, valoración pre/post quirúrgica de la región anorrectal (fisura anal, reservorios,...).

Igualmente el biofeedback es utilizado en el anismo para conseguir la relajación anal en el momento adecuado. Sin embargo los diferentes estudios presentan las mismas limitaciones que en el caso de la incontinencia fecal.

INDICACIONES DE LA MANOMETRÍA ANORRECTAL

Las indicaciones de la manometría anorrectal aparecen en la Tabla 4.

En la incontinencia fecal la manometría anorrectal nos proporciona información sobre la función del esfínter anal interno y del externo, la sensibilidad rectal y el reflejo inhibitorio anorrectal, además de la posibilidad de tratamiento con el "biofeedback".

En pacientes con anismo contribuye a su diagnóstico al apreciarse una contracción o ausencia de relajación del esfínter anal externo durante la defecación en lugar de su relajación. Además de la opción terapéutica con el "biofeedback".

En pacientes en los que se sospeche la enfermedad de Hirschsprung está indicada la manometría anorrectal, de tal manera que la presencia del Reflejo Rectoanal Inhibitorio descarta esta entidad, no obstante debe confirmarse el aganglionismo con biopsia rectal profunda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pandolfino J, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:209-224.
2. Sánchez-Gey Venegas S., Yerro Páez V.M., Pellicer Bautista FJ., Fuerte Seda M., Herrerías Esteban JM., Herrerías Gutiérrez JM. Relationship between endoscopic esophagitis and patterns of gastroesophageal reflux in ambulatory pHmetry. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:125-128.
3. Sevilla-Mantilla C, Ruiz de León A, Pérez de la Serna J, Taxonera C, Díaz-Rubio M. Manometry and

- 24-hour ambulatory pH monitoring at two levels of the esophagus in patients with and without esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:145-149.
4. Ruiz de León A, Sevilla-Mantilla C, Pérez de la Serna J, Taxonera C, Díaz-Rubio M. Simultaneous two-level esophageal 24-hour pH monitoring in patients with mild and severe esophagitis. Does probe position influence results of esophageal monitoring? *Dig Dis Sci* 1995;40:1423-7.
5. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:591-606.
6. Cool M., Poelmans J., Feenstra L., Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2317-2323.
7. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Why, when and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:14-22.
8. Dhiman RK, Saraswat VA, Naik SR. Ambulatory esophageal pH monitoring. Technique, interpretations, and clinical indications. *Dig Dis Sci* 2002;47:241-250.
9. Sarani B, Gleiber M, Evans S. Esophageal pH monitoring, indications, and methods. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:200-206.
10. Kahrilas PJ, Quigley EM. AGA medical position statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-1996.
11. Pandolfino J, Richter J, Ours T, Guardino J, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-749.
12. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:735-760.
13. Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, Enck P, Tougas G, Wald. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Mot* 2002;14:553-559.
14. Bright T, Kapoor R, Voyvodich F, Schlotthe A, Wattchow D. The use of a balloon catheter to improve evaluation in anorectal manometry. *Colorectal Disease* 2004;7:4-7.
15. Cheung O, Wald A. Review article: the management of pelvic floor disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:481-495.

MRA

CAPÍTULO 3

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Autores

M. Ángeles Vázquez Millán
Remedios Pardeiro Pértega

Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña

Servicio de Gastroenterología

Palabras clave: Endoscopia digestiva alta, profilaxis antibiótica, anticoagulación, hemorragia varicosa, hemorragia no varicosa, úlcera péptica, causticación esofágica, cuerpos extraños esofágicos, enfermedad por reflujo, esófago de Barrett, esofagitis infecciosas, neoplasias de tracto digestivo superior.



ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

INDICACIONES

La endoscopia digestiva alta es el método diagnóstico de elección en la mayor parte de los procesos que afectan al tracto digestivo superior y además permite realizar procedimientos terapéuticos en muchas patologías. La American Society for Gastrointestinal Endoscopy ha propuesto las siguientes indicaciones para la realización de una endoscopia digestiva alta¹:

- Síntomas localizados en hemiabdomen superior en pacientes de edad superior a 45 años.
- Síntomas localizados en hemiabdomen superior que persisten a pesar de tratamiento médico.
- Síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico que persisten a pesar de tratamiento médico.
- Síntomas localizados en hemiabdomen superior asociados a signos/síntomas de alarma.
- Seguimiento de úlcera gástrica o esofágica.
- Anemia ferropénica crónica o sangrado digestivo crónico.
- Sangrado gastrointestinal activo o reciente.
- Toma de muestras de tejido o fluidos.
- Disfagia/odinofagia.
- Seguimiento periódico del esófago de Barrett.
- Cribado o tratamiento de varices esofágicas.
- Colocación de sondas de alimentación o drenaje.
- Dilatación de estenosis.
- Enfermedades sistémicas con afectación del tracto gastrointestinal alto.

Dichas indicaciones pueden ser utilizadas como guía para seleccionar a los enfermos que deben ser sometidos a una endoscopia digestiva alta. Sin embargo y para evitar omisiones diagnósticas, la necesidad o no de realización de esta exploración se debe establecer en cada paciente de forma individualizada teniendo en cuenta la facilidad de acceso a dicha exploración en cada contexto clínico².

PREPARACIÓN PREVIA A LA ENDOSCOPIA

Todos los enfermos que van a ser sometidos a una endoscopia digestiva alta deben encontrar-

se en ayunas desde la noche anterior o en las ocho horas previas al procedimiento. Además en todos los casos es obligada la explicación de los riesgos de la técnica (consentimiento informado). Existen circunstancias especiales que deben ser tenidas en cuenta:

MANEJO DE ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES

En el momento actual existe un elevado porcentaje de pacientes que reciben medicación anticoagulante o antiagregante. Estos enfermos requieren un manejo especial antes de ser sometidos a una endoscopia digestiva alta³:

Pacientes anticoagulados con hemorragia digestiva alta aguda

En estos enfermos la decisión de revertir la anticoagulación debe ser tomada sopesando el riesgo de sangrado en caso de mantener la medicación anticoagulante frente a la probabilidad de sufrir fenómenos embólicos si se suspenden dichos fármacos. En enfermos con INR por encima de los valores terapéuticos se debe revertir el efecto anticoagulante, para lo cual se prefiere la trasfusión de plasma fresco congelado a la administración intravenosa de vitamina K, ya que ésta última tiene un inicio de acción más lento y puede interferir en mayor medida cuando se decide la reintroducción de la medicación anticoagulante. En estos pacientes una vez que se ha llevado un adecuado manejo endoscópico se considera segura la reintroducción de anticoagulación en los días posteriores.

Pacientes anticoagulados que van a ser sometidos a procedimientos endoscópicos electivos

La actitud en este grupo de enfermos dependerá del riesgo de sangrado del procedimiento endoscópico al que van a ser sometidos y del riesgo embolígeno del proceso por el que están recibiendo medicación anticoagulante. Así, se considera que la endoscopia digestiva alta con o sin toma de biopsias, la ERCP sin esfinterotomía y la ecoendoscopia sin punción son técnicas con bajo riesgo hemorrágico. Se incluyen dentro de las técnicas de endoscopia digestiva alta de elevado riesgo de sangrado la polipectomía gástrica, la esfinterotomía, la dilatación endoscópica, la gastrostomía endoscópica per-

cutánea, la ecoendoscopia con punción, la coagulación con argón o láser y la escleroterapia de varices esofágicas.

Por otra parte las patologías por las que los enfermos reciben medicación anticoagulante pueden ser divididas en dos grupos en función del potencial embolígeno:

Patologías de alto riesgo: fibrilación auricular asociada a valvulopatía, prótesis valvular mecánica en posición mitral y prótesis valvular mecánica en cualquier localización cuando se han producido fenómenos embólicos previos.

Patologías de bajo riesgo: trombosis venosa profunda, fibrilación auricular crónica o paroxística no asociada a valvulopatía, prótesis valvular biológica y prótesis mecánica en posición aórtica no asociada a fenómenos embólicos previos.

Según lo dicho anteriormente la ASGE propone las siguientes recomendaciones para el manejo de los enfermos anticoagulados³:

- En procedimientos de bajo riesgo de hemorragia no es necesario efectuar modificaciones en la terapia anticoagulante. Se debe demorar el procedimiento siempre que el INR se encuentre por encima del rango considerado terapéutico en cada caso.
 - Procedimientos de alto riesgo hemorrágico en pacientes con patologías de bajo riesgo embolígeno: se debe suspender la medicación anticoagulante en los 3-5 días previos al procedimiento. La necesidad de realizar una determinación de los parámetros de coagulación antes de la técnica debe ser individualizada.
 - Procedimientos de alto riesgo hemorrágico en pacientes con patologías de alto riesgo embolígeno: se debe suspender la medicación anticoagulante en los 3-5 días previos al procedimiento. La decisión de realizar anticoagulación con heparina intravenosa debe ser individualizada. En caso de que se lleve a cabo la infusión de heparina debe ser interrumpida 4-6 horas antes del procedimiento y reintroducida 2-6 horas después.
- En el momento actual y aunque no existen estudios realizados en pacientes que van a ser sometidos a técnicas endoscópicas se considera que las heparinas de bajo peso molecular se pueden utilizar en los pacientes de alto riesgo como terapéutica alternativa mientras se suspende su medicación anticoagulante habitual.

Pacientes que reciben terapias antiagregantes

En la actualidad se considera que el consumo de aspirina y de la mayor parte de los AINE no incrementa el riesgo de hemorragia tras endoscopia digestiva alta con o sin biopsia, polipectomía o esfinterotomía, por lo que no se considera necesario su suspensión previa a dichas técnicas.

En el momento actual cada vez es más habitual la utilización de medicaciones antiagregantes de nueva generación como ticlopidina, el clopidogrel o el tirofiban, que en la mayor parte de los casos se utilizan en asociación con la aspirina. Cuando estos enfermos presentan un cuadro de hemorragia gastrointestinal es necesario valorar de forma cuidadosa la relación riesgo/beneficio, pero siempre que sea posible se recomienda suprimir estos fármacos, especialmente cuando están siendo utilizados simultáneamente con el ácido acetilsalicílico. En el caso de que los enfermos que reciben este tipo de medicación en asociación con aspirina tengan que ser sometidos a procedimientos electivos de alto riesgo como la polipectomía o esfinterotomía se recomienda su suspensión temporal.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

En algunos casos es necesaria la realización de profilaxis antibiótica con el fin de evitar la aparición de complicaciones infecciosas. La necesidad de administrar antibióticos de forma profiláctica dependerá del procedimiento endoscópico realizado y del riesgo del paciente de desarrollar complicaciones infecciosas⁴.

Profilaxis de endocarditis bacteriana y bacteriemia sintomática

La AEED estratifica a los pacientes en grupos de riesgo:

Pacientes con riesgo elevado: portadores de prótesis valvulares, antecedente de endocarditis bacteriana, comunicaciones sistémico-pulmonares quirúrgicas, prótesis vasculares sintéticas en el primer año posterior a su implantación y neutropenia grave ($<100 \times 10^9/\text{litro}$).

Pacientes de riesgo intermedio: malformaciones cardíacas congénitas, valvulopatías adquiridas, cardiomiopatía hipertrófica, prolapso mitral con regurgitación valvular o sin regurgitación en individuos mayores de 45 años, derivación ventrículo-peritoneal, trasplante cardíaco, neutropenia moderada ($100-500 \times 10^9/\text{litro}$).

Se recomienda la administración de profilaxis antibiótica a los individuos de riesgo elevado cuando se practiquen técnicas de elevada incidencia de bacteriemia (escleroterapia de varices, láser, dilatación endoscópica y colocación de prótesis), no siendo necesaria en el resto de los procedimientos (aunque debe individualizarse en cada caso). En los pacientes de riesgo intermedio no se considera necesaria la profilaxis en ninguno de los procedimientos endoscópicos, aunque debe individualizarse en cada caso.

Los antibióticos recomendados son:

- En pacientes no alérgicos a penicilina: amoxicilina (1g im) + gentamicina (1,5-2 mg/Kg de peso im) en el momento previo al procedimiento endoscópico, seguido de 500 mg de amoxicilina oral 6 horas después. Como alternativa puede utilizarse ampicilina (2g iv o im) + gentamicina (1,5-2 mg/Kg de peso im) 30 minutos antes del procedimiento, seguido de 2 g de amoxicilina oral 6 horas después.
- En pacientes alérgicos a penicilina o a los que se les haya administrado penicilina en más de una ocasión en el último mes, está indicada la administración de vancomicina (1g, iv lenta) seguida de gentamicina (1,5-2 mg/Kg de peso, iv) 15 minutos antes del procedimiento. Una alternativa es la administración de teicoplanina (400 mg iv) + gentamicina (1,5-2 mg/Kg de peso, iv) 15 minutos antes del procedimiento.
- En pacientes con neutropenia grave, a cualquiera de las pautas anteriores debe asociarse metronidazol (7,5 mg/Kg de peso, iv).

Profilaxis antibiótica en la CPRE

Se recomienda la profilaxis antibiótica en la CPRE terapéutica y ante toda CPRE que se efectúe en pacientes con sospecha de obstrucción de la vía biliar, pancreática o antecedente de colangitis. En estos casos el antibiótico recomendado es ciprofloxacino (750 mg, oral) 60-90 minutos antes de la exploración, o bien quinolona, cefalosporina, ureidopenicilina o gentamicina inmediatamente antes de la CPRE.

Profilaxis antibiótica en la gastrostomía endoscópica percutánea

Se recomienda la profilaxis en todos los pacientes mediante la administración de cefotaxima (2g, parenteral, 30 minutos antes del procedimiento) o piperacilina/tazobactam (4/0,5 g, parenteral) o amoxicilina-clavulánico (1g, iv).

PROCEDIMIENTO

Antes de iniciar la exploración el enfermo debe ser situado en decúbito lateral izquierdo, y se debe colocar un protector bucal. La introducción del endoscopio debe ser llevada a cabo preferiblemente con visión directa con el objeto de evitar lesiones en la hipofaringe y en el esófago cervical y de evitar omisiones diagnósticas. La introducción sin visión directa pero guiada digitalmente por el endoscopista es igualmente válida y puede resultar más sencilla para los principiantes, pero puede resultar peligrosa en enfermos con lesiones cervicales altas como puede ser el divertículo de Zencker.

Existen diferentes técnicas de endoscopia digestiva alta pero en todos los pacientes sometidos a esta técnica se debe llevar a cabo una inspección minuciosa del esófago, el estómago y el duodeno, independientemente de los síntomas que motivaron la exploración. Una vez introducido el endoscopio se debe avanzar lentamente por el esófago para poder efectuar una exploración exhaustiva del mismo que descarte la presencia de lesiones. El cardias suele vencerse con facilidad y con una leve presión con el gastroscopeco, salvo en aquellos casos en los que exista patología. Para la exploración adecuada de la cavidad gástrica se recomienda la insuflación de una pequeña cantidad de aire, que consigue distender las paredes del estómago y de esta forma evitar la omisión de lesiones. Es necesario explorar minuciosamente la cavidad gástrica, incluso con maniobras de retrovisión, que permiten una valoración adecuada del fundus y el cardias. Para atravesar el píloro con el endoscopio se debe aprovechar una relajación del mismo y de esta forma se consigue acceder al bulbo duodenal y explorarlo adecuadamente. La retirada del endoscopio se debe llevar a cabo lentamente para realizar una exploración adecuada de los distintos tramos del tracto digestivo alto⁵.

URGENCIAS ENDOSCÓPICAS

ENDOSCOPIA EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Introducción

La endoscopia es una técnica diagnóstica esencial en los pacientes con hemorragia digestiva alta. Su realización de forma precoz ofrece múltiples ventajas. En primer lugar permite reducir el riesgo de recidiva hemorrágica mediante las diferentes técnicas de hemostasia utilizadas, y por tanto reducir la morbi-mortalidad asociada a las

lesiones de alto riesgo de recidiva hemorrágica⁶. Del mismo modo permite identificar a aquellos enfermos con lesiones de bajo riesgo de resangrado que podrían recibir un alta hospitalaria precoz^{7,8}. De todo ello se deriva una reducción en los costes al evitar ingresos innecesarios en pacientes con lesiones de bajo riesgo de recidiva hemorrágica y acortar los tiempos de estancia hospitalaria en pacientes con lesiones de riesgo elevado⁹. En general la exploración debe ser realizada cuanto antes, si es posible en la mañana posterior al ingreso y nunca después de 24 horas porque la demora en su realización disminuye el rendimiento diagnóstico¹⁰. Sólo un pequeño porcentaje de enfermos necesitarán que la exploración sea llevada a cabo de urgencia. Si es posible debe conseguirse la estabilidad hemodinámica del enfermo antes de la realización de la endoscopia. En aquellos casos en los que esto no sea posible es necesario plantearse la indicación de cirugía urgente, con eventual endoscopia intraoperatoria.

La endoscopia en la hemorragia digestiva alta tiene tres objetivos fundamentales:

- Identificar la causa de la hemorragia
- Establecer el pronóstico que variará en función de la etiología del sangrado y de la presencia o no de estigmas que sugieren un mayor riesgo de recidiva hemorrágica
- Efectuar tratamiento hemostático

Hemorragia digestiva por varices esofágicas **Hemorragia aguda por varices esofágicas**

Las técnicas de endoscopia utilizadas para conseguir el control de la hemorragia aguda por varices esofágicas son la escleroterapia endoscópica y la ligadura con bandas. En el momento actual se acepta que cualquiera de ellas debe asociarse al tratamiento médico con fármacos vasoactivos como la somatostatina, que deben ser administrados de forma precoz (si es posible antes de la realización de la endoscopia)¹¹.

Se han realizado múltiples estudios que tratan de diferenciar cuál de las dos técnicas endoscópicas es más efectiva en el control del sangrado y en la actualidad se acepta que ambas son útiles en la hemorragia aguda por varices esofágicas. En un estudio publicado por Lo et al¹², los autores observaron que ambas técnicas tenían una eficacia similar en el sangrado "a chorro" (Figura 1) mientras que la ligadura con bandas era superior cuando las varices presentaban un sangrado "babeante", y además presentaba una menor incidencia de complicaciones. La ligadura con bandas puede presentar sin embargo mayores



Figura 1. Sangrado a chorro por varices esofágicas. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

dificultades técnicas en pacientes en los que el sangrado es cuantitativamente importante.

El manejo endoscópico de las varices fúndicas ofrece mayores dificultades al presentar mayor tasa de complicaciones y recidiva. En general las técnicas preferidas son la ligadura con bandas y la utilización de pegamentos biológicos como el cianoacrilato.

Prevención de recidiva de hemorragia por varices

En la prevención de la recidiva hemorrágica tras un episodio de sangrado por varices esofágicas la técnica endoscópica de elección es la ligadura con bandas. En los meta-análisis publicados se ha observado una menor incidencia de complicaciones en los pacientes tratados con esta técnica que cuando se utiliza la escleroterapia endoscópica, además de ser necesarias menos sesiones de terapéutica^{13,14}.

Profilaxis primaria de sangrado por varices

En un meta-análisis de los ensayos clínicos que comparaban la ligadura endoscópica de varices con la administración de beta-bloqueantes como profilaxis del primer episodio de sangrado se encontró que el riesgo absoluto de un primer episodio de sangrado era respectivamente 7,6% y 15,7% en ambos grupos y que la reducción del riesgo relativo en los pacientes sometidos a tratamiento endoscópico era del 52%. No se observaron diferencias en la mortalidad global o relacionada con otras causas¹⁵. En el momento actual son necesarios estudios con mayor número de pacientes y que incluyan medición de parámetros relacionados con costes y calidad de vida para poder recomendar de forma clara una u otra medida.

Hemorragia digestiva no varicosa

La hemorragia digestiva no varicosa es una patología de elevada incidencia que puede ser debida a lesiones muy variadas y con manejo muy diferente. Se ha utilizado el índice de Rockall¹⁶ como método de estratificación de riesgo en pacientes con hemorragia digestiva alta. Para calcularlo se utilizan cinco variables de obtención sencilla en el momento del ingreso hospitalario: edad, enfermedades asociadas, situación hemodinámica del paciente, lesión responsable de la hemorragia y hallazgos endoscópicos. Su aplicación permite identificar enfermos con bajo riesgo de recidiva hemorrágica y por tanto subsidiarios de tratamiento ambulatorio o alta precoz.

Síndrome de Mallory-Weiss

La lesión se presenta como un desgarro longitudinal más o menos profundo localizado en la unión esófago-gástrica o en un margen de 2 cm por encima o por debajo de la misma y que en ocasiones presenta un coágulo centinela. Se trata de una lesión que habitualmente tiene un pronóstico favorable y que en la mayor parte de los casos no requiere terapéutica endoscópica¹⁷. En los casos en los que es necesaria la hemostasia endoscópica las técnicas más utilizadas son la inyección de adrenalina diluida, los hemoclips o la ligadura con bandas elásticas¹⁸.

Úlcera péptica

Las úlceras gástricas y duodenales son la causa más común de hemorragia digestiva alta. La endoscopia es una técnica de gran utilidad en estos pacientes dado que permite establecer el diagnóstico y realizar procedimientos terapéuticos. Además mediante la descripción de las lesiones se puede estratificar a los pacientes según el riesgo de recidiva hemorrágica. Así es de gran utilidad la clasificación de Forrest¹⁹, según la cual las úlceras se clasifican en grados según los hallazgos endoscópicos (Tabla 1).

En los grados Ia, Ib, IIa y IIb debe realizarse terapéutica endoscópica dado que el riesgo de recidiva hemorrágica es mayor (Figuras 2 y 3).

Existen diferentes técnicas que permiten conseguir una adecuada hemostasia en las úlceras con sangrado activo o con estigmas de sangrado reciente:

- Inyección de sustancias: la más utilizada es la adrenalina diluida a 1:10000, que debe inyectarse en los cuatro cuadrantes que rodean a la úlcera y posteriormente en el vaso central y que consigue la hemostasia al pro-

Tabla 1. Clasificación de Forrest

Grado	Hallazgos Endoscópicos
Hemorragia Activa	
Ia	Hemorragia en chorro
Ib	Hemorragia babeante
Hemorragia Reciente	
IIa	Vaso visible no sangrante
IIb	Coágulo adherido
IIc	Hematina
Ausencia de signos de sangrado	
III	Base de fibrina



Figura 2. Úlcera duodenal grado IIa (vaso visible). (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

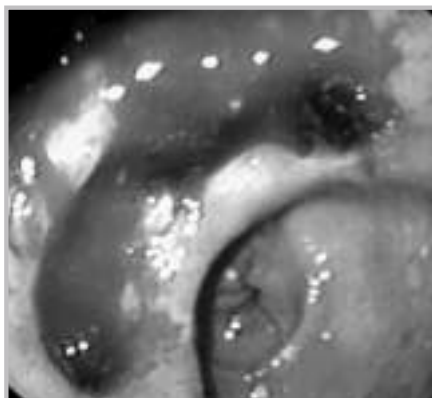


Figura 3. Úlcera gástrica grado Ib (hemorragia babeante). (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

ducir vasoconstricción, modificación de la actividad plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación²⁰. Parece que la asociación de otras sustancias como el polidocanol reduce el riesgo de recidiva hemorrá-

gica. Sin embargo la inyección de alcohol absoluto no presenta ventajas con respecto a la adrenalina pero incrementa el riesgo de perforación^{21,22}.

- Electrocoagulación y termocoagulación: los diferentes estudios que han evaluado la eficacia de estas técnicas han demostrado que son efectivas en la consecución de la hemostasia y en la reducción del riesgo de recidiva hemorrágica y de necesidad de cirugía^{23,24}. En pacientes en los que se observa sangrado arterial activo la asociación de inyección de adrenalina y métodos térmicos parece mejorar los resultados²⁵.
- Clips hemostáticos: Son especialmente útiles en úlceras con sangrado activo tipo Ia²⁶. El principal problema que presentan es la dificultad técnica que ofrece su colocación.

Otros

Las lesiones vasculares pueden dar lugar a la presencia de una hemorragia digestiva alta. Entre ellas destacan las ectasias vasculares, que pueden ser tratadas eficazmente con diferentes técnicas como la termocoagulación o la coagulación con argón²⁷. Ésta última se está generalizando por su comodidad y eficacia.

Otra lesión vascular menos frecuente pero que puede ser causa de hemorragias digestivas masivas es la lesión de Dieulafoy, que suele ofrecer dificultades para el diagnóstico y tratamiento. Se han propuesto como técnicas terapéuticas eficaces para tratar esta lesión la ligadura con bandas, los clips hemostáticos y la inyección de adrenalina^{28,29}.

CAUSTICACIÓN ESOFÁGICA

La ingesta de sustancias cáusticas ocasiona lesiones de gravedad variable en la cavidad oral y en el tracto digestivo superior. Entre las diferentes medidas de tratamiento se encuentran el mantenimiento de los pacientes en dieta absoluta con sueroterapia o nutrición parenteral y la administración de corticoides y antibióticos en los casos de mayor gravedad.

La primera endoscopia se debe realizar en las primeras 24 horas tras la ingestión del cáustico, y en todo caso no debe demorarse más allá de 48 horas. Nos permitirá evaluar la intensidad y extensión de las lesiones, estableciendo un pronóstico aproximado y ayudará a decidir la actitud terapéutica inmediata. Se deben evitar las maniobras intempestivas, introduciendo el endoscopio siempre bajo control visual. Las

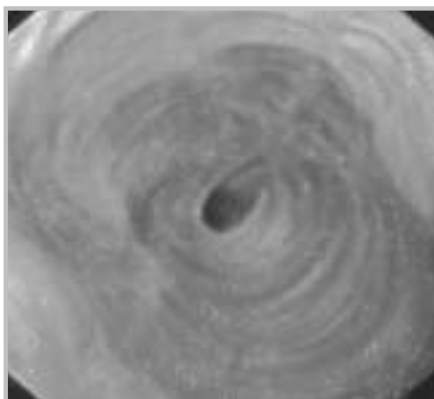


Figura 4. Estenosis esofágica cáustica. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

contraindicaciones de la endoscopia en este momento son el shock, las alteraciones de la permeabilidad de las vías aéreas y la perforación del tubo digestivo. Por ello, hay que realizar una exploración clínica adecuada y una radiografía de tórax previa a la endoscopia. Cuando la gravedad del caso lo requiera se hará con intubación previa de la vía aérea.

En la primera fase las lesiones se clasifican en³⁰:

- Grado I: hiperemia y edema de la mucosa.
- Grado II: erosiones superficiales, exudado fino en las mucosas, con zonas de descamación superficial de las mismas.
- Grado III: mucosas muy ulceradas y hemorrágicas, con importante exudado, así como áreas de necrosis parietal.

Las complicaciones aparecen con mayor frecuencia en lesiones grado III y son las estenosis esofágicas las más frecuentes.

Las lesiones grado I no necesitan control endoscópico. El control endoscópico en lesiones grado III debe llevarse a cabo a las 3-4 semanas, y permite establecer si existen lesiones de estenosis cicatricial y por tanto si será necesaria la realización de dilataciones endoscópicas^{31,32}. (Figura 4)

CUERPOS EXTRAÑOS

Ante la sospecha de ingesta de cuerpo extraño hay que realizar endoscopia urgente, para confirmar el diagnóstico y proceder a su extracción. Previamente se debe realizar una radiografía de tórax y/o abdomen, según la sospecha, que nos permitirán localizar cuerpos extraños radiopacos y descartar perforaciones esofágicas.



Figura 5. Fragmento de hueso impactado en el esófago. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

En el estudio endoscópico se debe estar atento no sólo al descubrimiento del objeto en cuestión, sino también a la existencia de lesiones en otros puntos del tubo digestivo, que pudo haber producido el cuerpo extraño durante su recorrido. Todo cuerpo extraño debe ser extraído endoscópicamente, especialmente si son punzantes o cortantes⁵.

La endoscopia se realiza en la posición habitual, introduciendo el endoscopio con visión directa. Es imprescindible disponer de una pincería variada, específica o no, en la que no deben faltar pinzas para monedas y huesos, asas de polipsectomía y dormias. Asimismo, se debe contar con un sobretubo para aquellos casos que lo precisen, especialmente objetos cortantes o punzantes y, para la retirada de cuerpos extraños del estómago nos podrá ser útil la campana reversible, que entra en una posición a la cavidad gástrica y se da la vuelta al retirar el endoscopia, cuando este es abrazado por el cardias.

Una de las reglas de oro en la extracción del cuerpo extraño es no empujarlo nunca, ya que no sabemos lo que hay distalmente y, siempre puede traducir la presencia de una estenosis. Un cuerpo extraño que merece especial reseña son los paquetes de droga, que no deben ser extraídos nunca dado que puede suponer la muerte por sobredosis y, siempre se extraerán quirúrgicamente.

El disponer de un objeto igual o similar al cuerpo extraño, permite ensayar las maniobras de agarre con las diferentes pinzas antes de proceder a la endoscopia. En cualquier caso, dada la amplia variedad de cuerpos extraños que podemos encontrarnos, en ocasiones el éxito de

la extracción dependerá de la capacidad de improvisación del endoscopista (Figura 5).

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

INDICACIONES DE LA ENDOSCOPIA EN LA ERGE

En el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico la prueba más utilizada es la endoscopia, dado que es la única que permite detectar la presencia de esofagitis, esófago de Barrett, estenosis pépticas, úlceras o adenocarcinoma esofágico, y la única técnica que permite descartar otras enfermedades relacionadas con el ácido como la úlcera péptica que pueden producir síntomas similares a los de la ERGE. Dado que en más del 50% de los pacientes con enfermedad por reflujo no existen lesiones en la mucosa esofágica se ha planteado si es necesaria la realización de endoscopia a todos los enfermos que presentan síntomas compatibles con enfermedad por reflujo gastroesofágico³³. En la siguiente tabla se resumen las indicaciones obligadas de endoscopia en la ERGE (tabla 2).

ESOFAGITIS POR REFLUJO

La lesión encontrada con mayor frecuencia al realizar endoscopia en pacientes con ERGE es la esofagitis. Se han propuesto distintas clasificaciones de la esofagitis por reflujo (Los Angeles, Savary-Miller, MUSE, Hetzel, Tygat). De todas ellas la única que ha sido sometida a un procedimiento de validación y la más utilizada en la actualidad es la de Los Angeles, que clasifica las lesiones de esofagitis en cuatro grados³⁴:

- Grado A: Existe una o más pérdidas de sustancia en la mucosa esofágica, de longitud inferior a 5mm de longitud, que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos.
- Grado B: Una o más pérdidas de sustancia en la mucosa del esófago, de longitud supe-

Tabla 2. Indicaciones de Endoscopia en la enfermedad por reflujo

- Síntomas de alarma: disfagia, anemia, síndrome general
- ERGE con síntomas atípicos
- ERGE de larga evolución
- Ausencia de respuesta a terapia antisecretora
- Necesidad de terapia de mantenimiento con IBP
- Síntomas de ERGE en pacientes con edad superior a 50 años

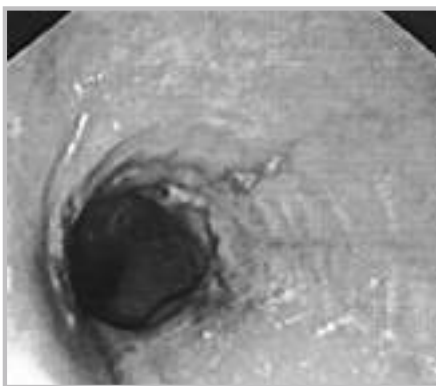


Figura 6. Esofagitis por reflujo grado B de Los Angeles. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

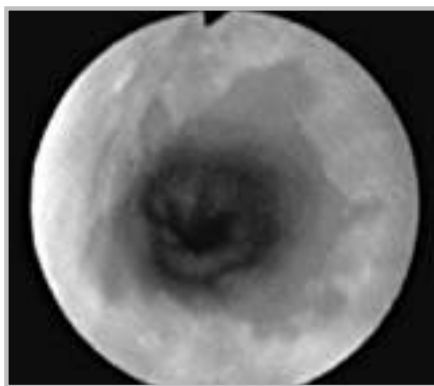


Figura 7. Imagen endoscópica del esófago de Barrett. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

- rior a 5mm, que no se extienden entre las crestas de dos pliegues mucosos (Figura 6).
- Grado C: Una o más pérdidas de sustancia que se extienden entre las crestas de dos o más pliegues mucosos pero que ocupan menos del 75% de la circunferencia esofágica.
 - Grado D: Una o más pérdidas de sustancia que ocupan al menos el 75% de la mucosa esofágica.

En la mayoría de los pacientes con esofagitis por reflujo no es necesaria la endoscopia de control, salvo en aquellos casos en los que no existe respuesta al tratamiento o en los que existen esofagitis en grado grave, úlceras esofágicas u otras complicaciones de la enfermedad por reflujo³⁵.

ESÓFAGO DE BARRETT

Una de las complicaciones fundamentales de la ERGE es el esófago de Barrett (Figura 7). Su definición ha sufrido modificaciones a lo largo de los últimos años, pero actualmente se considera como tal la presencia de metaplasia intestinal en el tercio distal del esófago, independientemente de su longitud. Se trata de una lesión con potencial de degeneración maligna. Debido a ello, todos los enfermos con síntomas de reflujo de larga evolución, especialmente si

su edad es superior a 50 años deben ser sometidos a una endoscopia para descartar la presencia de esófago de Barrett. La endoscopia es la única técnica que permite establecer el diagnóstico al permitir la toma de biopsias que demuestren metaplasia intestinal en la mucosa del tercio inferior del esófago. En los enfermos diagnosticados de esófago de Barrett es necesario establecer un programa de seguimiento que incluye la realización de endoscopias de control de forma periódica. La frecuencia con la que se deben llevar a cabo estas endoscopias de revisión varía en función del grado de displasia que se demuestra en el estudio histológico (Tabla 3)³⁶.

TERAPÉUTICA ENDOSCÓPICA EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO

Desde la introducción de técnicas de endoscopia antirreflujo y de ablación endoscópica del esófago de Barrett, la endoscopia tiene también un papel terapéutico en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Técnicas endoscópicas anti-reflujo

En los últimos años se han diseñado una serie de procedimientos endoscópicos para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. En general

Tabla 3. Seguimiento endoscópico del esófago de Barrett

Displasia	Endoscopia de control
No	Tras 2 endoscopias de control sin displasia, controles cada 2-3 años
Grado intermedio	Los dos primeros controles cada 6 meses; si no hay progresión, posteriormente cada año
Alto grado	Esofagectomía parcial (tras confirmación de displasia de alto grado con nueva endoscopia y biopsia) o endoscopia de control cada 3 meses

se considera que son subsidarios de tratamiento endoscópico de la ERGE aquellos enfermos que requieren tratamiento de mantenimiento con IBP, con hernias de hiato de pequeño tamaño (menos de 2,5-3 cm) y en los que se descartan esofagitis graves o complicaciones (estenosis, esófago de Barrett). Estas técnicas pueden ser divididas fundamentalmente en tres grupos³⁷.

- **Gastroplastia endoscópica (Endocinch):** consiste en la creación mediante endoscopia de una plicatura gástrica inmediatamente por debajo o a nivel de la unión esófago-gástrica. Para ello se aspira la mucosa hacia el interior de una cápsula hueca fijada en el extremo distal del endoscopio. A través de la mucosa aspirada se introduce una aguja precargada con un hilo de sutura que se utiliza para crear y fijar el pliegue de la mucosa. No está claro el número de pliegues que es necesario crear para que la técnica sea efectiva pero se considera que entre 2 y 3 suele ser suficiente. En la actualidad han surgido otros dispositivos para llevar a cabo la gastroplastia endoscópica pero todavía no han sido aceptados para su difusión comercial.
- **Radiofrecuencia (método Stretta):** se ha observado que la aplicación de radiofrecuencia en la unión esófago-gástrica consigue aumentar la presión del esfínter esofágico inferior y mejorar los síntomas de la ERGE.
- **Inyección de sustancias biocompatibles (Enteryx):** consiste en la inyección de un polímero biocompatible no biodegradable en la musculatura del cardias mediante control fluoroscópico, que consigue incrementar la eficacia de la barrera gastro-esofágica. Se ha diseñado también el sistema Gatekeeper, consistente en la colocación submucosa de prótesis de gel.

Aunque por los datos publicados hasta el momento todos ellos parecen métodos efectivos en el tratamiento del reflujo³⁸, no existen ensayos clínicos que permitan evaluar de forma objetiva su eficacia (excepto para el método Stretta). Por otro lado son métodos no exentos de complicaciones por lo que son necesarios más estudios para poder recomendarlos de forma extensa.

Técnicas endoscópicas de tratamiento del esófago de Barrett

Para el tratamiento endoscópico del esófago de Barrett existen diferentes técnicas que pueden

ser utilizadas individualmente o de forma combinada³⁹. Entre ellas destacan:

- **Mucosectomía:** es la técnica endoscópica más utilizada para el tratamiento de la displasia de alto grado. Las recurrencias son poco frecuentes pero existen lesiones meta-crónicas hasta en un 25% de los casos. En el momento actual la mayor parte de los estudios intentan evaluar la eficacia de la ablación de la totalidad del esófago de Barrett.
- **Terapia fotodinámica:** existen estudios que demuestran una alta eficacia de esta técnica, con resolución de la displasia de alto grado en el 77% de los pacientes tratados⁴⁰.
- **Coagulación con argón**
- **Otras técnicas:** recientemente se ha diseñado un balón de radiofrecuencia para la ablación de la superficie de mucosa esofágica afectada por el Barrett, pero por el momento son necesarios estudios que evalúen su eficacia.

ESOFAGITIS INFECCIOSAS

La mayoría de los pacientes con esofagitis de causa infecciosa son enfermos inmunodeprimidos. Estas patologías han cobrado especial relevancia con la aparición del SIDA, siendo paralelo el aumento de ambas. Sin embargo son hallazgos frecuentes también en pacientes que reciben terapias oncológicas agresivas y trasplantes de órganos⁴¹.

ESOFAGITIS FÚNGICAS

La endoscopia digestiva alta es el método diagnóstico de elección. En pacientes con SIDA y síntomas de esofagitis con candidiasis oral se admite el tratamiento empírico con fluconazol y se reserva la endoscopia para aquellos enfermos que no responden o no presentan candidiasis oral⁴².

Inicialmente la lesión se caracteriza por placas blanquecinas a modo de pseudomembranas de 2 a 5 mm distribuidas de manera irregular con normalidad de la mucosa circundante. Al desprender estas placas con el cepillado, la mucosa subyacente tiene un aspecto hiperémico con sangrado fácil al roce. En las fases precoces de la infección las lesiones predominan en los dos tercios proximales del esófago, extendiéndose a medida que progresa la lesión en forma de cordones longitudinales que alcanzan la transición esófago-gástrica⁴³ (Figura 8).

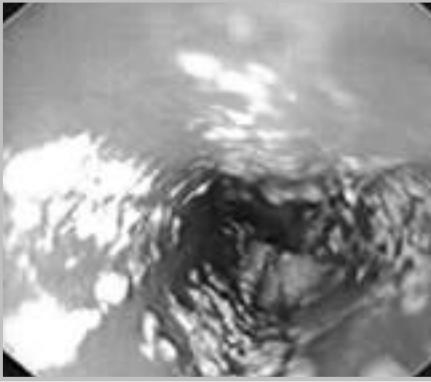


Figura 8. Imagen endoscópica de candidiasis esofágica. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

El diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio citológico o histológico, siendo la citología tan sensible como la biopsia, por tratarse de un proceso superficial. El cultivo de las biopsias es de poca utilidad, salvo en caso de resistencia a antimicóticos para discernir el tipo de hongo⁴⁴.

ESOFAGITIS POR VIRUS

- Virus del herpes simplex: La infección por herpes puede diagnosticarse en pacientes no inmunocomprometidos aunque esto es poco frecuente. Las lesiones herpéticas son vesiculares, subepiteliales, redondeadas y de 1-3mm, a veces agrupadas. Sin embargo, debido a su elevada fragilidad, las lesiones encontradas con mayor frecuencia en la endoscopia son úlceras de unos 3 mm, superficiales, de bordes sobreelevados y con un fondo amarillento o grisáceo. Habitualmente están rodeadas de tejido normal y están localizadas en el tercio distal del esófago (50%), aunque hasta un 32% afectan a todo el esófago. La biopsia en las lesiones de esofagitis herpética presenta un elevado número de falsos negativos (especialmente en formas graves en las que es difícil precisar el borde de la lesión). Para aumentar su rentabilidad deben ser tomadas del fondo de la úlcera.
- Citomegalovirus: El 100% de los homosexuales varones con infección por VIH tienen serología positiva a CMV, sin embargo la serología presenta una pobre correlación con la infección activa. La afectación esofágica por CMV ocurre en el 9,2% de los casos y la lesión más característica es la úlcera esofágica, localizada fundamentalmente en el tercio medio y distal. Se

trata de una o varias úlceras de bordes cortantes y profundos, que en pocas ocasiones alcanzan más de 10 cm aunque a veces pueden afectar a todo el esófago. Dado que el CMV nunca infecta el epitelio escamoso, sino los fibroblastos y células endoteliales, las biopsias deben tomarse del fondo de la úlcera⁴⁵.

- Virus Varicela Zoster: La infección por VVZ es muy grave y tiene una elevada mortalidad. La afectación esofágica precede a la cutánea y el aspecto endoscópico es variable, desde lesiones vesiculares a pequeñas o grandes úlceras confluentes que pueden producir necrosis. Las lesiones son similares a las cutáneas aunque más graves.
- Virus del papiloma humano: La afectación esofágica por VPH suele ser un hallazgo endoscópico, dado que clínicamente suele ser asintomática. Se trata de una lesión única, que puede variar desde un área de eritema, placas blanquecinas (similares a las de acantosis glucogénica) hasta lesiones vegetantes o úlceras.

ÚLCERA ESOFÁGICA IDIOPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

La úlcera esofágica idiopática es una entidad frecuente en pacientes con infección por VIH. Se considera que es la segunda etiología más frecuente de úlcera esofágica en estos pacientes^{46,47}, aunque en algunas series se considera la primera causa⁴⁸. Inicialmente la lesión endoscópica consiste en pequeñas lesiones aftoides que en el curso de la infección por VIH progresan a úlceras profundas y grandes de varios centímetros. En ocasiones⁴¹ pueden complicarse con formación de fístulas, perforación, hemorragia o sobreinfección. El diagnóstico se establece por la presencia endoscópica o histológica de ulceración en ausencia de otra causa identificable⁴⁸.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

ANILLO DE SCHATZKI

Consisten en finos repliegues mucosos de unos 2-3 mm de grosor, con epitelio esofágico proximal y mucosa de características gástricas en situación distal. Suelen asociarse a la presencia de una hernia de hiato.

MEMBRANAS ESOFÁGICAS

Pueden localizarse en cualquier punto del esófago y suelen ser de forma semilunar. Las del

esófago proximal son las más frecuentes y están presentes en el síndrome de Plummer-Vinson. Su localización hace que puedan romperse durante la introducción del endoscopio, por lo que en caso de que se sospeche su existencia la introducción debe ser cuidadosa.

HERNIA DE HIATO

La endoscopia permite identificar el tipo de hernia (por deslizamiento, paraesofágica o mixta), su tamaño y la existencia o no de reflujo y sus complicaciones.

DIVERTÍCULOS ESOFÁGICOS

El divertículo faringoesofágico o de Zenker obliga a la introducción del endoscopio con visión directa si se sospecha su existencia ya que existe riesgo de perforación. Los divertículos del tercio medio suelen ser de pequeño tamaño y con cuello ancho por lo que raramente producen síntomas y suelen ser hallazgos casuales en endoscopias realizadas por otro motivo. Los divertículos epifrénicos o del tercio distal del esófago pueden retener alimentos que causen incluso compresión de la luz esofágica. Su pared es fina por lo que existe riesgo de perforación en caso de introducir el endoscopio en su interior. Pueden poner de manifiesto la existencia de un trastorno motor esofágico como la acalasia⁵.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

El papel fundamental de la endoscopia en los trastornos motores esofágicos es descartar la presencia de lesiones orgánicas⁵. En el caso de la acalasia tiene además un importante papel en la terapéutica.

ACALASIA

Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son la dilatación del esófago que puede llegar a adoptar un aspecto sigmoide, y la retención de restos de alimentos. El cardias suele mostrarse fruncido y en ocasiones puede ofrecer dificultad al paso del endoscopio. En general se recomienda la toma de biopsias de la mucosa del cardias para descartar infiltración neoplásica (pseudocalasia), especialmente en pacientes de edad avanzada. Se recomienda la revisión endoscópica en pacientes con acalasia de largo tiempo de evolución ya que incrementa el riesgo de desarrollo de lesiones esofágicas malignas (revisión endoscópica cada 3-4 años).

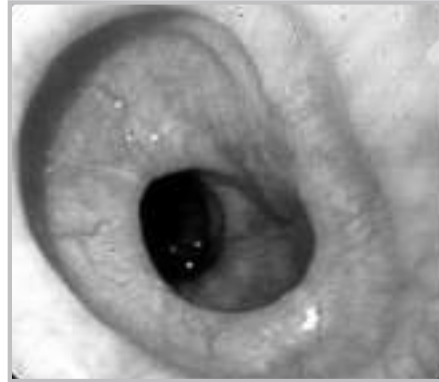


Figura 9. Esófago en sacacorchos (espasmo esofágico difuso). (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

La dilatación endoscópica en la acalasia se trata en profundidad más adelante.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO

El papel fundamental de la endoscopia es el de descartar la presencia de lesiones orgánicas. En ocasiones puede observarse una imagen característica de esófago en escalera de caracol que se corresponde con la imagen radiológica de esófago en sacacorchos (Figura 9).

ESCLERODERMIA

El hallazgo fundamental en la endoscopia es la presencia de un esfínter esofágico inferior incompetente junto con lesiones de esofagitis grave.

GASTRITIS Y DUODENITIS

ENDOSCOPIA EN LAS GASTRITIS

El término gastritis hace referencia a cambios inflamatorios en la mucosa gástrica por lo que el diagnóstico es fundamentalmente histológico. Ya que no existe una buena correlación entre las alteraciones histológicas y los cambios macroscópicos en la mucosa gástrica y que existen múltiples procesos que pueden conducir a inflamación gástrica es difícil establecer una clasificación práctica de las gastritis. En 1990 se presentó la clasificación de Sydney que incluye aspectos endoscópicos y anatómo-patológicos⁴⁹. Cuando nos centramos en el aspecto endoscópico existen distintas alteraciones que sugieren inflamación entre las que se encuentran el edema, eritema,

friabilidad, exudado mucoso, erosiones, alteraciones del patrón vascular y nodularidad. En función de los hallazgos anteriores se puede considerar que existen fundamentalmente los siguientes tipos de gastritis⁵⁰:

Gastritis eritematosa: es la alteración encontrada con mayor frecuencia en la endoscopia digestiva alta. En función del grado de afectación puede ser leve, moderada o grave. Con frecuencia se asocia con infección por *H. Pylori*.

Gastritis erosiva: se caracteriza por la presencia de una o más erosiones de predominio antral, que en ocasiones se disponen de forma lineal siguiendo los pliegues gástricos hacia el píloro. Con frecuencia se relaciona con el consumo de AINE.

Gastritis varioliforme: se caracteriza por la presencia de erosiones sobreelevadas acompañada con frecuencia de eritema focal. Se ha visto que en ocasiones las lesiones de gastritis varioliforme se corresponden con cambios histológicos de gastritis linfocítica.

Gastritis atrófica: la visualización de los vasos de la mucosa gástrica es el principal dato que sugiere atrofia mucosa en la realización de una endoscopia digestiva alta. Existen otras alteraciones que también pueden estar presentes como la coloración blanquecina de la mucosa o la atrofia de los pliegues gástricos en mayor o menor grado. En ocasiones pueden observarse áreas de metaplasia intestinal focal, que se visualizan como áreas de mucosa de aspecto blanco-grisáceo parcheadas.

En las gastritis el estudio histológico es el único que puede establecer el diagnóstico definitivo. Sin embargo la toma de biopsias no es obligada en todos los casos. Se considera necesaria en la gastritis varioliforme (para realizar un diagnóstico diferencial con el linfoma gástrico) y en la gastritis atrófica. En esta última en los casos en los que la afectación predominante se localiza en cuerpo y fundus es también necesaria la toma de biopsias del antro gástrico para establecer la presencia de *Helicobacter pylori*.

ENDOSCOPIA EN LAS DUODENITIS

Las duodenitis o lesiones inflamatorias del bulbo duodenal se pueden clasificar en función de la anomalía endoscópica predominante en los siguientes grupos⁵⁰:

Duodenitis eritematosa: la mucosa duodenal presenta un aspecto eritematoso, deslustrado y friable con áreas de exudado mucoso. En función de la gravedad de los cambios se puede clasificar en leve, moderada y grave.

Duodenitis erosiva: la alteración mucosa predominante es la presencia de una o más erosiones cubiertas de exudado blanquecino-amarillento, generalmente asociadas a edema, friabilidad y eritema mucoso.

Duodenitis hemorrágica: la anomalía fundamental es la presencia de un punteado hemorrágico de mayor o menor gravedad.

Duodenitis nodular: se caracteriza por la presencia de una mucosa duodenal de aspecto nodular, y se observa con cierta frecuencia en pacientes con insuficiencia renal crónica o diálisis.

ÚLCERA PÉPTICA

La endoscopia es el método diagnóstico fundamental en la úlcera gástrica y duodenal y en el momento actual no existen dudas de que es superior a cualquier otra exploración (estudios con contraste baritado), permitiendo además la toma de biopsias para diferenciar la úlcera péptica de las úlceras neoplásicas y la obtención de muestras de tejido del estómago para identificar la presencia de gérmenes del tipo *Helicobacter pylori*.

Aunque la diferenciación entre úlceras gástricas benignas y malignas sólo puede realizarse mediante el estudio histológico, existen características macroscópicas que pueden orientar al endoscopista⁵. Las úlceras gástricas benignas se pueden encontrar en cualquier punto de la cavidad gástrica, pero la localización más habitual es la curvatura menor gástrica desde la porción distal del cuerpo hasta el píloro, toda la región del ángulo gástrico y el antro (Figura 10). Las úlceras gástricas benignas suelen tener una morfología regular (oval o circular), con bordes regulares, cortantes y rojizos y un fondo limpio cubierto de fibrina o ligeramente granular y su tamaño no suele superar los 2cm. El tejido circundante suele encontrarse edematoso y los pliegues presentan una radiación uniforme. Por el contrario cuando el endoscopista se encuentra ante úlceras de forma irregular, con bordes rígidos, polipoides o nodulares, fondo sucio, gran tamaño y con el tejido

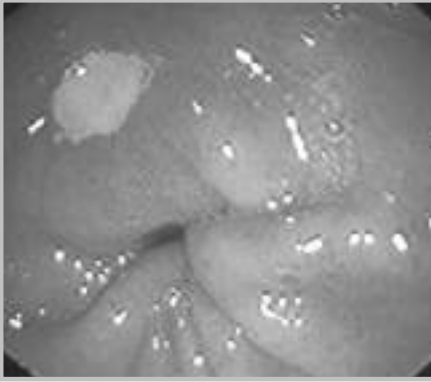


Figura 10. Imagen endoscópica de una úlcera gástrica antral. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)



Figura 11. Imagen endoscópica de una úlcera duodenal. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

circundante rígido y duro debe sospechar que se trata de una úlcera neoplásica y por tanto insistir en la toma cuidadosa de biopsias. Las muestras para estudio histológico deben ser tomadas del borde de la úlcera. Ha sido discutida la necesidad de realización de endoscopias de control tras el tratamiento médico, pero en nuestra opinión siempre se debe comprobar mediante endoscopia la curación de este tipo de lesiones, realizando tomas para estudio anátomo-patológico en todos los controles, para evitar omisiones de diagnóstico de otros procesos como el linfoma MALT.

En el caso de las úlceras duodenales la localización es muy variable, aunque la mayor parte se encuentran en la cara anterior del bulbo duodenal, suelen tener morfología redondeada y su tamaño suele ser menor que

el de las úlceras gástricas (Figura 11). La endoscopia permite además detectar la presencia de secuelas cicatriciales de úlceras previas, que en ocasiones producen deformidades duodenales que dificultan la realización de una correcta exploración endoscópica. En las úlceras duodenales no es necesaria la toma de biopsias de forma sistemática, dado que las úlceras duodenales malignas son excepcionales.

En todas las úlceras independientemente de su localización gástrica o duodenal es necesaria la toma de muestras de antro gástrico para establecer la presencia de *Helicobacter pylori*.

DILATACIÓN ENDOSCÓPICA

DILATACIÓN ESOFÁGICA

La dilatación esofágica está indicada en todos aquellos procesos que cursan con una obstrucción esofágica sintomática. De ellos los más habituales son las estenosis esofágicas pépticas, la acalasia, las lesiones tras causticación esofágica y los anillos y membranas esofágicas.

Existen distintos procesos que si bien no contraindican formalmente la dilatación esofágica hacen que se trate de un procedimiento de mayor riesgo y por lo tanto deben ser tenidos en cuenta. Así, las estenosis neoplásicas y en pacientes que han recibido radioterapia presentan un mayor riesgo de perforación. Es importante conocer también los antecedentes del enfermo, puesto que la presencia de coagulopatía grave y las enfermedades cardiorespiratorias hacen que se incremente el riesgo de la técnica.

La dilatación esofágica es una técnica que no está exenta de complicaciones, entre las que destaca la perforación, que ocurre en torno al 1% de los casos, pudiendo alcanzar el 4% en las dilataciones en la acalasia. La hemorragia, la neumonía por aspiración y la bacteriemia son complicaciones menos frecuentes de esta técnica. Dado que se trata de una técnica invasiva, en todos los pacientes que van a ser sometidos a este tipo de procedimientos es fundamental conocer exactamente las características de la estenosis (para ello es recomendable disponer de un estudio con contraste del esófago que ayuda a definir la morfología y longitud de la lesión y de biopsias que permiten descartar la presencia de estenosis malignas que

incrementan el riesgo de complicaciones). Todos los pacientes que vayan a ser sometidos a dilatación esofágica deben permanecer en ayunas al menos desde la noche anterior y deben ser informados de los riesgos de la técnica (consentimiento informado)⁵¹.

La técnica de dilatación varía en función del tipo de dilatador utilizado:

Dilatación con bujías: se debe introducir el endoscopio hasta la estenosis. A través del canal de trabajo del endoscopio se introduce una guía, cuyo extremo distal debe situarse en el antro gástrico (para asegurar una adecuada posición de la guía es recomendable el control radiográfico). Posteriormente se retira el endoscopio asegurándonos de que la guía permanece en su posición. A continuación se introduce la bujía (Savary) a través de la guía. Se recomienda utilizar en cada sesión un máximo de tres dilatadores con incrementos de diámetros de 3 French en cada uno de ellos ("Regla de tres")⁵².

Dilatación con balones TTS: se introduce el endoscopio hasta la estenosis. (Figura 12) A través del canal de trabajo del endoscopio se pasa el balón a través del área estenosada y se retira suavemente hasta comprobar que la parte media del mismo queda situada en la región central de la lesión. Posteriormente se infla el balón (el tiempo que se debe mantener inflado es variable en función del tipo y gravedad de la estenosis y la presión máxima de inflado suele venir especificada por el fabricante).

Dilatación de acalasia con balón tipo Witzel: se introduce el endoscopio con el balón de Witzel montado sobre él. Este tipo de dilatador permite, en retrovisión, comprobar que el balón se encuentra adecuadamente situado sobre el cardias. Se infla posteriormente para conseguir una dilatación adecuada⁵³.

Dilatación de acalasia con balón tipo Rigiflex: en este tipo de dilatadores se introduce una guía hasta el estómago mediante visión endoscópica directa. Posteriormente se retira el endoscopio y se introduce el balón sobre la guía. Con el inflado posterior del balón se consigue una dilatación adecuada.

La dilatación esofágica es una técnica eficaz que permite en muchos casos que los pacientes eviten someterse a tratamientos quirúrgicos agresivos y con elevada morbilidad. Los

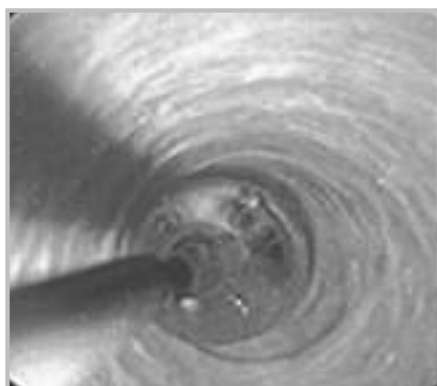


Figura 12. Dilatación con balón de una estenosis esofágica cáustica. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

mejores resultados se han observado en la dilatación de anillos y membranas esofágicas y en las estenosis pépticas, donde se han descrito respuestas favorables superiores al 90%. En las estenosis cáusticas existe una mayor tasa de recurrencias que obliga a dilataciones repetidas si bien se puede conseguir una mejora de los resultados a largo plazo mediante la inyección intralesional de corticoides.

DILATACIÓN PILÓRICA

La dilatación pilórica está indicada en aquellos pacientes que presentan síntomas en relación con una dificultad para el vaciado gástrico, lo cual ocurre fundamentalmente en pacientes con estenosis pilórica péptica, con retracción de anastomosis quirúrgicas, secuelas de causticación y lesiones piloro-duodenales secundarias a enfermedad de Crohn⁵⁴.

En la dilatación pilórica se utilizan los dilatadores de balón, bien se trate de balones TTS o de balones de doble luz (con guía), con una técnica similar a la descrita en la dilatación endoscópica.

Los mejores resultados se han descrito en las estenosis de anastomosis quirúrgicas y en las estenosis pépticas, con respuestas favorables en torno al 100% y al 70% respectivamente. En los pacientes con lesiones secundarias a causticación o a enfermedad de Crohn existe una elevada tasa de recurrencias que obliga a dilataciones repetidas o a tratamiento quirúrgico⁵⁵.

La dilatación pilórica es una técnica segura en la que se ha descrito menos de un 1% de complicaciones.

TUMORES DEL TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR

ASPECTOS GENERALES

Las lesiones neoplásicas del tracto digestivo alto pueden ser clasificadas según su aspecto endoscópico. Esta clasificación se utilizaba inicialmente en las neoplasias gástricas pero en el momento actual se ha generalizado su uso a todo el tracto digestivo.

Las lesiones neoplásicas pueden ser clasificadas según su aspecto endoscópico en seis subtipos⁵⁶:

- Tipo 0: lesión superficial. Incluye todas aquellas lesiones cuya apariencia endoscópica sugiere no existe invasión más allá de la submucosa. A su vez se divide en tres subtipos (Figura 13):
 - 0I: lesión de morfología polipoide, ya sea pediculada (0Ip) o sesil (0Is).
 - 0II: lesión no polipoide y no ulcerada. A su vez las lesiones se dividen en sobreelevadas (0IIa), planas (0IIb) y deprimidas (0IIc).
 - 0III: lesión ulcerada
- Tipo 1: carcinomas con morfología polipoide, que habitualmente presentan una amplia base de implantación.
- Tipo 2: carcinomas ulcerados con límites bien definidos.
- Tipo 3: carcinomas ulcerados e infiltrantes con límites mal definidos.
- Tipo 4: carcinomas difusamente infiltrantes no ulcerados.
- Tipo 5: lesiones que no pueden ser clasificadas en ninguno de los grupos anteriores.

La clasificación endoscópica de las lesiones tumorales es útil a la hora de decidir en qué

casos es posible la aplicación de una terapéutica endoscópica. Las lesiones neoplásicas superficiales son subsidiarias de tratamiento endoscópico que puede considerarse curativa en muchos casos y debe ser la primera opción terapéutica especialmente en pacientes con riesgo quirúrgico elevado.

TUMORES ESOFÁGICOS

Los tumores esofágicos benignos son poco frecuentes y a su vez pueden diferenciarse en dos tipos⁵⁷:

- Epiteliales: de ellos el más frecuente es el papiloma, seguido del adenoma (siempre aparece asociado a esófago de Barrett).
- No epiteliales: de ellos los más frecuentes son el leiomioma, schwannoma, pólipo fibrovascular, hemangioma, hamartoma y lipoma.

Los tumores esofágicos más frecuentes son los tumores malignos, y de ellos destacan el carcinoma epidermoide de esófago y el adenocarcinoma esofágico. El reflujo gastro-esofágico de larga evolución y el esófago de Barrett son factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico, que se localiza con mayor frecuencia en el tercio distal del esófago o en la unión esófago-gástrica, mientras que las localizaciones más frecuentes del carcinoma epidermoide son el tercio proximal y medio del esófago.

La endoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de las neoplasias esofágicas, ya que permite establecer la localización, tamaño y morfología de la lesión, así como la confirmación diagnóstica mediante toma de biopsias y citología para estudio histológico (Figura 14).

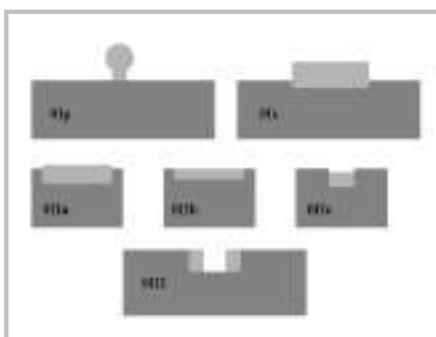


Figura 13. Representación esquemática de las neoplasias tipo 0



Figura 14. Imagen endoscópica de neoplasia de cardias. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

En algunos enfermos con lesiones neoplásicas en estadios muy precoces se puede intentar la ablación endoscópica de la lesión. En general se acepta que la resección con intención curativa está indicada en carcinomas epidermoides bien o moderadamente diferenciados que no sobrepasan la lámina propia y sin evidencia de invasión venosa o linfática. Para que el procedimiento se lleve a cabo con intención curativa es necesario tener en cuenta los siguientes criterios⁵⁸:

- Tamaño de la lesión: en pacientes en los que no existen contraindicaciones para la cirugía sólo se puede intentar la ablación en lesiones inferiores a 2 cm. En lesiones neoplásicas de mayor tamaño sólo está indicada cuando existen enfermedades asociadas que implican un elevado riesgo quirúrgico.
- Morfología de la lesión: la ablación endoscópica es más sencilla en lesiones con morfología polipoide, y presenta más dificultades en las lesiones ulceradas o deprimidas.
- Profundidad de la lesión: sólo está indicada la ablación endoscópica en lesiones que no invaden en profundidad las capas del esófago. Por tanto es recomendable realizar ecoendoscopia a todos los pacientes con lesiones esofágicas que parecen inicialmente subsidiarias de tratamiento endoscópico.

Existen diferentes técnicas de ablación endoscópica de las neoplasias esofágicas, entre las que se incluyen el láser, la coagulación con argón y la inyección de cáusticos o esclerosantes⁵⁹.

En el tratamiento de las neoplasias de esófago la endoscopia como arma terapéutica tiene un papel fundamental en la paliación, con la utilización de prótesis autoexpandibles. En los últimos años se han introducido mejoras en los dispositivos que permiten su utilización como método paliativo en pacientes con lesiones del esófago cervical o en pacientes con fístulas traqueoesofágicas. Además se han diseñado prótesis que disminuyen la tasa de migración y que evitan el reflujo secundario a la colocación de la endoprótesis⁶⁰.

Se pueden utilizar prótesis plásticas o metálicas pero en general se prefieren estas últimas ya que al tratarse de dispositivos autoexpandibles requieren con menos frecuencia la realización de procedimientos de dilatación previos a su colocación. A su vez las prótesis metálicas pueden presentarse con o sin recubrimiento plástico. Las prótesis recubiertas evitan la obstrucción del dispositivo al impedir el crecimiento de la masa tumoral a través

de la malla metálica y en el caso de tumores que producen fístulas al árbol respiratorio permiten aislar la vía aérea. Sin embargo presentan una mayor facilidad para la migración por lo que en tumores de la unión esófago-gástrica en los que la posibilidad de desplazamiento es mayor se prefiere el uso de prótesis no recubiertas.

TUMORES GÁSTRICOS

El adenocarcinoma gástrico es el tumor gástrico más frecuente. Sin embargo existen otras neoplasias que pueden afectar al estómago entre las que se encuentran los linfomas (tanto primarios como originarios de otras localizaciones con afectación gástrica secundaria), los carcinoides, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y las lesiones metastásicas. En todos ellos la endoscopia tiene un papel fundamental en el diagnóstico ya que permite una visión directa de la lesión y por tanto establecer su morfología y tamaño y además permite la toma de muestras de biopsia para estudio histológico.

En el caso de los linfomas gástricos existen fundamentalmente tres patrones endoscópicos que deben ser reconocidos por el endoscopista:

- Tipo exofítico: aspecto tumoral, con lesiones de aspecto polipoide.
- Tipo ulcerado: lesiones ulceradas o múltiples erosiones (Figura 15).
- Tipo hipertrófico: pliegues gástricos engrosados, nodulares y en ocasiones gigantes. En ocasiones el aspecto sugiere una gastritis y es la toma de biopsias la única que permite establecer un diagnóstico diferencial.

Con frecuencia las biopsias son negativas, especialmente en los linfomas de bajo grado, por lo que en ocasiones se requieren múltiples

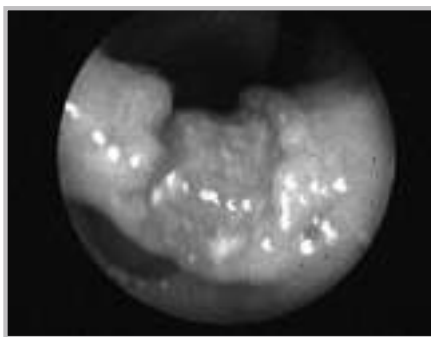


Figura 15. Neoplasia ulcerada de la incisura gástrica. (Imagen cedida por JL Vázquez Iglesias)

endoscopias con biopsias repetidas o macrobiopsias para poder llegar al diagnóstico. La ecoendoscopia es una técnica de utilidad para el diagnóstico y el estadiaje de estos procesos.

En el momento actual la endoscopia con magnificación y cromoendoscopia son técnicas de gran ayuda para establecer con seguridad las características morfológicas y el tamaño de la lesión y de esta forma establecer si es posible llevar a cabo un tratamiento endoscópico con intención curativa con seguridad. Se trata de una técnica que presenta especial utilidad en las lesiones de tipo 0-II, puesto que sus diferentes subtipos son difíciles de diferenciar si no se utiliza este método. El colorante utilizado en las neoplasias gástricas con mayor frecuencia es el índigo carmín, que permite poner de manifiesto los límites de la lesión, identifica áreas de mucosa neoplásica que pasan desapercibidas en la endoscopia habitual y permite detectar áreas deprimidas en las que se deposita el colorante. En general se recomienda la realización de ecoendoscopia previa a la terapéutica endoscópica para confirmar la ausencia de invasión de capas profundas.

En general se acepta que son subsidiarias de resección endoscópica las lesiones gástricas malignas que cumplen las siguientes características:

- Adenocarcinoma gástrico bien o moderadamente diferenciado y/o adenocarcinoma papilar.
- Tamaño inferior a 2cm en lesiones tipo 0Ia o menores de 1cm en lesiones tipo 0IIb o 0IIc.
- No evidencia de ulceración en la endoscopia o en el estudio histológico.
- No evidencia de infiltración vascular o linfática.

Existen diferentes procedimientos que pueden ser llevados a cabo para el tratamiento con intención curativa de las neoplasias gástricas superficiales o de algunas condiciones consideradas premalignas (displasia de alto grado) entre las que se encuentran el láser o la terapia fotodinámica, pero en el momento actual la técnica que presenta una mayor aceptación es la mucosectomía, ya que permite la obtención de una pieza para el estudio histológico y de esta forma la confirmación de que la lesión se ha resecado completamente.

La mucosectomía puede ser llevada a cabo según diferentes técnicas pero todas ellas comparten algunos puntos⁶¹. Tras la identificación de la lesión a ser posible mediante endoscopia con magnificación se deben marcar (mediante diatermia o clips) los bordes de la misma con el fin de que la resección sea completa. A continuación se procede a la inyección submucosa de adrenalina diluida, con lo que se consigue elevar la lesión y de esta forma la resección puede ser llevada a cabo con un menor riesgo de hemorragia y perforación. Posteriormente se lleva a cabo la resección de la lesión con un asa de diatermia de forma similar a la técnica de polipectomía endoscópica. Existen dispositivos que hacen más sencilla y segura la técnica como la utilización de capuchones (se pueden utilizar los del sistema de bandas para ligadura de varices esofágicas) que permiten la aspiración de la lesión antes de su resección^{62,63}. Otra posibilidad es la utilización de una pinza de biopsia que tracciona de la lesión y favorece así su resección, pero obliga a la utilización de endoscopios de doble canal, de los que no se dispone en todas las Unidades de Endoscopia.

MISCELÁNEA

Enfermedad celiaca: existen alteraciones de la mucosa duodenal que pueden poner en alerta al endoscopista de la presencia de una celiaquía, entre los que se encuentran el aplastamiento de los pliegues duodenales y el patrón mucoso en mosaico. Cuando se encuentran estas alteraciones se deben tomar muestras de tejido para estudio histológico que permitan confirmar el diagnóstico⁶⁴.

Enfermedad de Crohn: la afectación del tracto digestivo alto por la enfermedad de Crohn es un problema con frecuencia infradiagnosticado. Dado que las tasas de prevalencia son elevadas (17-75%), especialmente en pacientes sintomáticos (disfagia, dolor torácico, pirosis, dispepsia, dolor epigástrico), todos los pacientes diagnosticados de esta enfermedad deben ser sometidos al menos a una endoscopia digestiva alta. Los hallazgos más frecuentes incluyen hiperemia y granularidad de la mucosa, úlceras aftoides y estenosis. Con frecuencia estas alteraciones se acompañan de afectación del intestino delgado o el colon, pero ocasionalmente puede existir exclusivamente afectación gástrica o duodenal⁶⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minoli G, Prada A, Gambetta G, Formenti Schalling R, Lai L, et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of upper gastrointestinal endoscopy in an open access system. *Gastrointest Endosc* 1995;42:387-9.
2. Rossi A, Bersani G, Ricci G, Defabritiis G, Pollino V, Suzzi A, et al. ASGE guidelines for the appropriate use of upper gastrointestinal endoscopy: association with endoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 2002;56:714-19.
3. Eisen G, Baron T, Dominitz J, Faigel D, Goldstein J, Johanson J, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:775-9.
4. Doménech E. Profilaxis antibiótica en endoscopia digestiva. Protocolos y directrices en endoscopia de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (fecha de acceso: 20/12/2004). Disponible en <http://www.aeed.org/protgeneral4.htm>.
5. Vázquez-Iglesias J.L. Endoscopia digestiva alta (I y II). La Coruña. Galicia Editorial S.A. 1992.
6. Cooper GS, Chak A, Way L, Amar P, Harper D, Rosenthal G. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999;49:145-52.
7. Lai K, Hui W, Wong B, Cing C, Lam S. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998;45:26-30.
8. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-21.
9. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrod GA. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997;278:2152-6.
10. Ling HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996;22: 267-71.
11. Van Stiegmann G. Update of endoscopic band ligation therapy for treatment of esophageal varices. *Endoscopy* 2003;35(Suppl 1):S5-S8.
12. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1101-4.
13. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-7.
14. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:914-20.
15. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802-807.
16. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44: 331-5.
17. Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003;35:22-6.
18. Chung IK, Kim EJ, Hwang KY, Kim IH, Kim HS, Park SH et al. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002; 34: 474-79.
19. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 17:394-7.
20. O'Brien JR. Some effects of adrenaline and anti-adrenaline compounds on platelets in vitro and in vivo. *Nature* 1963;200:763-4.
21. Lazo MD, Andrade R, Medina MC, García-Fernández G, Sánchez-Cantos AM, Franquelo E. Effect of injection sclerosis with alcohol on the rebleeding rate of gastroduodenal ulcers with unbleeding visible vessels; a prospective controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1992;87:843-6.
22. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51(Suppl IV):iv1-iv6.
23. Ullach J, Bordas JM, Salmerón JM, Panés J, García Pagán JC, Feu F et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1996;43:117-20.
24. Jaramillo JL, Carmona C, Gálvez C, De la Mata M, Miño G. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non-bleeding visible vessel. A controlled randomised study. *Gut* 1993; 34:1502-6.
25. Chung SCS, Lau JY, Sung JL. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding peptic ulcer. *BMJ* 1997; 314:1307-11.
26. Chung IK, Ham JS, Kim HS. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-8.
27. Machicado GA, Jensen DM, Randall GM. Upper gastrointestinal angiomata-diagnosis and treatment. *Gastrointest Clin North Am* 1991;21:241-62.

28. Savides TJ, Jensen DM. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Clin North Am* 2000;29:465-87.
29. Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:70-85.
30. Showkat AZ, Rakesh K, Birender N, Saroj M, Satish KM. Ingestion of corrosive acids. *Gastroenterology* 1989; 97: 702-707.
31. Sebastian Domingo JJ, Santos Castro L, De Diego Lorenzo A, Castellanos Franco D, Perez de Ayala V, Senent C. Role of endoscopy in caustic gastroesophageal lesions. *Rev Esp Enf Digest* 1990;77:176-8.
32. Garcia Diaz E, Castro Fernandez M, Romero Gomez M, Castilla Higuero L. Upper gastrointestinal tract injury caused by ingestion of caustic substances. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:191-95.
33. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.
34. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
35. ASGE guidelines: The role of endoscopy in the management of esophagitis. *Guidelines for clinical application. Gastrointest Endosc* 1988; 34(Suppl):9S.
36. Sampliner R. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32.
37. Arts J, Tack J, Galmiche JP. Endoscopic antireflux procedures. *Gut* 2004;53:1207-14.
38. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, Byrne PJ, Reynolds JV, Murphy EM et al. Endocinch therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a one year prospective follow up. *Gut* 2003;52:34-39.
39. Rösch T. DDW Reports 2003 Orlando: Reflux Disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003;35:809-15.
40. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2003;58:183-8.
41. Kearney D, Mc Donald G. Esophageal disorders caused by infection, systemic iones, medications, radiation and trauma. En: Sleisenger & Fordtran's. *Gastrointestinal & Liver disease* 2 Volume Set 7th Edition.
42. Lopez-Dupla M, Mora Sanz P, Pintado Garcia V, Valencia Ortega E, Uriol PL, Khamashta MA et al. Clinical, endoscopic, immunologic and therapeutic aspects on oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV-infected patient: a survey of 114 cases. *Am J Gastroenterol* 1992;87: 1771-6.
43. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996;110:1803-9.
44. Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN, Clark WS. Etiology of esophageal disease in human immunodeficiency virus-infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med* 1996;101:599-604.
45. Marnejon T, Scoccia V. The coexistence of primary esophageal lymphoma and candida glabrata esophagitis presenting as dysphagia and odynophagia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:354-6.
46. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Alonso MJ, Alvarez I, Gonzalez-Lahoz JM. Pseudotumoral appearance of cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1108-11.
47. Borum ML, Marks ZH. Esophageal stricture from idiopathic ulcers in an AIDS patient: a case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:260.
48. Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS. Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy and long-term outcome. *Ann Intern Med* 1995;123:143-9.
49. Misiewicz JJ. The Sydney system: a new classification of gastritis. *J Gastroent Hep* 1991;6:207-8.
50. Tytgat GNJ. Endoscopic gastritis and duodenitis. *Endoscopy* 1992;24:34-40.
51. Riley S, Attwood S. Guidelines on the use of oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut* 2004;53(suppl 1):1-6.
52. Langdon D. The rule of three in esophageal dilation. *Gastrointest Endosc* 1997;45:111.
53. Alonso-Aguirre P, Aba-Garrote C, Estevez-Prieto E, Gonzalez-Conde B, Vazquez-Iglesias JL. Treatment of achalasia with the Witzel dilator: a prospective randomized study of two methods. *Endoscopy* 2003;35:379-82.
54. Solt J, Bajor J, Szabo M, Horvath OP. Long term results of balloon catheter dilation for benign gastric outlet stenosis. *Endoscopy* 2003;35:490-5
55. Misra S, Dwivedi M. Long term follow up of patients undergoing balloon dilation for benign pyloric stenoses. *Endoscopy* 1996;28:552-4.
56. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;6(suppl): S3-S27.
57. Esophageal tumors. En: Sleisenger & Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver disease* 7th Edition.

58. Lambert R. Treatment of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2000;32: 322-30.
 59. Kozarek R. Endoscopic palliation of esophageal malignancy. *Endoscopy* 2003;35(S1): S9-S13.
 60. Shim C. Esophageal stenting in unusual situations. *Endoscopy* 2003;35(S1):S14-S18.
 61. Lambert R. Treatment of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2003; 35:118-126.
 62. Suzuki H. Endoscopic mucosal resection using ligating device for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:511-18.
 63. Inoue H, Fukami N, Yoshida T, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection of esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:382-88.
 64. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak M. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002;56:407-15.
 65. Hommes D, Van Deventer S. Endoscopy in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol* 2004;126:1561-73.
- Imágenes cedidas por J.L. Vázquez Iglesias.



CAPÍTULO 4

ENDOSCOPIA DIGESTIVA BAJA

DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Autores

César Prieto de Frías
Cristina Carretero
Miguel Muñoz-Navas

Clínica Universitaria de Navarra

Área Funcional de Enfermedades Digestivas

Palabras clave: Colonoscopia, diagnóstica, terapéutica, profilaxis antibiótica, anticoagulación, polipectomía.



ENDOSCOPIA DIGESTIVA BAJA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

INTRODUCCIÓN

En 1967, Overholt presentó a la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) el primer colonoscopio de fibra óptica disponible de forma comercial. En 1969, Shinya y Wolff describieron la primera colonoscopia total¹. Actualmente, la colonoscopia está considerada como el método de elección para el estudio del tracto intestinal bajo, especialmente para el diagnóstico etiológico de la hemorragia digestiva baja² y como la prueba de referencia (gold standard) para la detección y la prevención de los tumores colorrectales³.

MÉTODO DE LA ENDOSCOPIA BAJA DIAGNÓSTICA

ANATOMÍA Y LOCALIZACIÓN DEL ENDOSCOPIO

En la colonoscopia, es importante conocer la anatomía y la imagen endoscópica propia de cada región del colon, tanto para saber localizar un hallazgo como para adquirir una buena técnica de intubación. No existe ninguna maniobra ni marca anatómica que interpretada de forma aislada, nos indique de forma inequívoca la posición exacta de la punta del endoscopio, a excepción de la mucosa ileal, la válvula ileocecal o la visualización clara del ciego con el orificio apendicular. Sin embargo, la suma de ciertos datos como la longitud de endoscopio insertada, imágenes características de ciertos tramos, la deformidad producida en la pared del colon por la presión manual sobre distintos puntos del abdomen, o la transluminación de la luz del aparato a través de la pared abdominal anterior, interpretados de forma conjunta, pueden indicarnos con bastante precisión la posición del instrumento¹.

TÉCNICA DE LA COLONOSCOPIA

Se considera que se ha realizado una colonoscopia completa cuando se alcanza el fondo de saco cecal, o en caso de cirugía previa, la anastomosis ileocólica. Actualmente, se considera aceptable un porcentaje de colonoscopias completas de en torno a un 90%. Los porcenta-

jes más bajos corresponden a pacientes ancianos, pacientes con diverticulosis y mujeres, y los más altos a los pacientes con cirugías colónicas previas y colitis de largo tiempo de evolución⁴.

La colonoscopia se inicia generalmente con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo. Previamente se realiza una inspección anal así como un examen digital de ano y recto con el fin descartar alguna lesión y lubricar la zona de inserción del tubo⁵. Se puede aprovechar para aplicar algún gel con efecto analgésico local en esa zona. Puede realizarse también una exploración del canal anal con un anuscopio, con el objetivo de visualizar lo mejor posible la zona distal de la ampolla rectal, la línea dentada, y las hemorroides internas¹.

Recto

Al introducir el endoscopio, la punta impacta con la pared del canal anal y posteriormente con la mucosa rectal, lo que impide ver la luz. Para desimpactar el endoscopio, se debe insuflar aire al tiempo que se retira y se realiza un leve movimiento rotatorio con la punta del aparato⁵. Atravesar el recto, de unos 15 cm. de longitud, no suele presentar gran dificultad, ya que es un espacio amplio, tiene pocas angulaciones, y al estar fijo no gira sobre sí mismo.

Sigma

Aproximadamente a 15 cm. del margen anal comienza el sigma. El modo en que se realice la intubación en este tramo determina en gran medida la dificultad del resto de la colonoscopia. Debido a la falta de tramos rectos es fácil perder la luz intestinal, lo que exige movimientos finos. En caso de estar pegados a la pared mucosa, no se debe seguir empujando, ya que de hacerlo, no solo no avanzaremos, sino que produciremos estiramientos innecesarios e incluso podríamos provocar una perforación. La actitud correcta será realizar una pequeña retirada hasta encontrar de nuevo la luz, y reintentar el avance. Este movimiento de avance-retirada-avance es el modo de progresión del tubo más útil en el sigma en particular, y en toda endoscopia baja en general^{1,5}.

Además, cuando la punta del endoscopio impacta sobre la pared del colon, la fuerza motriz se

transfiere a lo largo del tubo en vez de a su extremo, lo que provoca estiramientos o rotaciones del colon sobre su meso. En este caso, notaremos que no avanzamos conforme a la longitud de tubo que introducimos o incluso retrocedemos, precisando movimientos más forzados de los mandos para conseguir centrar la luz intestinal produciendo dolor visceral intenso por estiramiento del meso. Para resolver la situación, debemos retirar y enderezar con cuidado la punta del endoscopio, rectificando su posición (a veces es conveniente añadir una rotación del tubo sobre sí mismo en sentido horario), de forma que deshagamos el "giro" (Fig. 1). Cuando esta maniobra no sea efectiva, lo mejor es hacer movimientos cortos de introducción y retirada del tubo, hasta que estos se traduzcan en un avance de la punta¹.

En ocasiones, cuando tras sucesivos avances y retiradas la progresión no es posible, podemos intentar pasar las flexuras "arrastrando" la punta del endoscopio sobre la superficie mucosa, viendo deslizarse por la lente el patrón vascular. Esta maniobra se debería evitar siempre que fuera posible, y si es preciso realizarla, debería hacerse exclusivamente a lo largo de trayectos cortos y sabiendo con seguridad que estamos dirigiendo la punta del endoscopio en la dirección correcta. Si al realizar esta maniobra la punta no avanza más, la vasculatura no se desliza por delante sino que queda fija y la mucosa palidece, debemos retirar el endoscopio, buscando de nuevo la luz, ya que si seguimos empujando, podemos perforar la pared¹.

Las intervenciones quirúrgicas en el hemiabdomen inferior, así como los episodios repetidos de diverticulitis, favorecen la formación de adherencias, que provocan angulaciones muy agudas en esta zona^{1,6}.

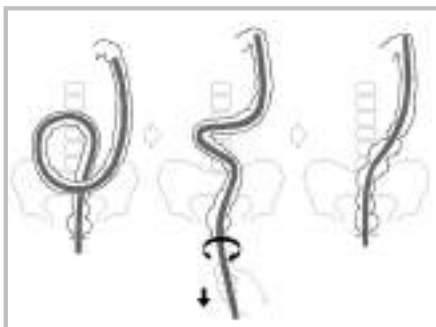


Figura 1. Resolución de un bucle mediante giro del endoscopio en sentido horario y tracción del mismo. (Dibujo: Juan Luis Roquette).

Colon Transverso

El ángulo esplénico puede reconocerse por la marca gris-azulada que deja la superficie del bazo sobre el colon. La combinación simultánea de un suave avance del tubo, un giro de éste en sentido horario y la presión abdominal sobre la fosa ilíaca izquierda, suele permitir pasar hacia el colon transverso¹. También puede ser útil colocar al paciente en decúbito lateral derecho, lo que permite la "caída" de la flexura esplénica por gravedad, abriendo el ángulo, y facilitando el paso del endoscopio así como el drenaje hacia otras partes de los líquidos acumulados por gravedad en esa zona⁶.

Podemos reconocer fácilmente el colon transverso por la típica configuración triangular de sus pliegues. A partir de esta zona, resulta muy útil aspirar todo el aire posible, lo que ayuda a plegar el colon sobre el tubo, produciendo su acortamiento longitudinal, y facilitando llegar a ciego con menos tubo introducido. De hecho, como aspecto general, es conveniente realizar la intubación insuflando la mínima cantidad de aire posible, con el fin de no alargar el colon. Para avanzar a lo largo del colon transverso, también puede ser útil colocar al paciente en decúbito supino^{1,5,6}.

El ángulo hepático puede localizarse por la marca azulada de contornos bien definidos que deja el hígado sobre el colon, similar a la sombra esplénica. La angulación de esta curva a veces impide ver la continuación del colon ascendente, y no es infrecuente confundirla con el fondo de saco cecal. Para pasar el ángulo hepático, puede ayudar colocar al paciente de nuevo en decúbito lateral izquierdo⁶.

Colon Ascendente y Ciego

Una vez en colon ascendente, en caso de dificultad para avanzar, se puede colocar al paciente en decúbito supino o prono, para facilitar la progresión⁶. Otra maniobra útil es aspirar todo el aire posible, de forma que disminuya el volumen del ángulo hepático, y la punta del tubo caiga hacia el fondo del saco cecal. Una vez en ciego, se debe distender de nuevo la mucosa, para reconocerla a fondo, y poder encontrar con más facilidad el orificio apendicular. La trayectoria que sigue la abertura del orificio suele apuntar hacia la válvula ileocecal^{1,5}.

Ileon

Realizar la ileoscopia y objetivar los últimos 10 cm. de íleon terminal a menudo aporta información valiosa, y en la mayoría de los casos no

es una maniobra difícil. En algunos centros se realiza como una exploración de rutina dentro de la colonoscopia habitual⁷. Una vez realizada, se reconoce de forma sencilla la mucosa ileal, granular, y de aspecto vellositario al magnificar con agua. Ocasionalmente, sobre todo en niños, pueden observarse múltiples nódulos de unos 2 mm de diámetro sin significación patológica, correspondientes a hiperplasia folicular linfoide^{1,5}.

Durante la colonoscopia podemos servirnos de dos procedimientos que pueden ayudar a superar una curva muy angulada, o evitar rotaciones del meso.

El primero es la compresión abdominal manual, que consiste en empujar con la palma de la mano, de forma firme y continua, la zona de la pared abdominal en donde esté empezando a formarse una angulación (Fig. 2). El objetivo es "sujetar" el vértice de la misma e impedir que se forme o que siga creciendo. En general, la presión sobre el cuadrante inferior izquierdo, dirigida hacia la pelvis evita la formación de angulaciones o rotaciones en el sigma y la presión en la zona periumbilical o hipogástrica hacia arriba impide su formación en el transverso⁶.

El segundo, citado previamente de forma indirecta, son los cambios de posición del paciente, que ayudan a continuar avanzando en más de dos tercios de los casos en que la progresión con el tubo es dificultosa. Estos cambios son importantes tanto durante la intubación, para hacer más accesibles algunos ángulos, como durante la retirada, para movilizar los líquidos acumulados y revisar correctamente toda la superficie mucosa. En principio, el recto, sigma, ángulo hepático y colon ascendente se ven y se

intuban mejor en decúbito lateral izquierdo, el colon transverso en decúbito supino, y el ángulo esplénico en decúbito lateral derecho⁶.

Aunque la parte técnicamente más complicada de la colonoscopia es llegar a ciego, el verdadero objetivo del procedimiento es el diagnóstico y posible tratamiento de lesiones en la pared intestinal, y esto en la mayoría de los casos se realiza durante la maniobra de retirada. Ésta debe ser, por lo tanto, lo más minuciosa posible. Todos los líquidos y restos fecales semisólidos que tapicen áreas de mucosa y no permitan valorarla correctamente deben ser aspirados siempre que no haya riesgo de obstruir el endoscopio. Es conveniente revisar la zona que queda detrás de algunos pliegues, así como repasar los tramos que no hayan podido ser valorados correctamente en una primera visión. Para una correcta exploración de la mucosa, es preciso tener el colon bien distendido, y ocasionalmente, como ya se ha dicho, podrían ser útiles los cambios de posición del paciente⁶.

Algunos endoscopistas utilizan antiespasmódicos de forma rutinaria con el fin de evitar las contracciones o espasmos de la pared colónica y valorar mejor la presencia de lesiones entre los pliegues. Sin embargo, la atonía que provocan estos fármacos en la pared muscular dificulta la inserción y favorece los estiramientos y rotaciones del colon^{8,9}.

Cuando lleguemos a la ampolla rectal, al finalizar la retirada del tubo, y si no se ha realizado al comenzar una exploración con el anoscopio, debe realizarse una maniobra de retroflexión, con el objetivo de visualizar lo mejor posible la zona distal de la ampolla.

LA PREPARACIÓN

La correcta preparación del colon antes del procedimiento es un factor importante para conseguir realizar la colonoscopia de la forma más cómoda, segura, precisa y completa posible². Se ha comprobado que una buena preparación reduce la duración del procedimiento y los requerimientos de sedación⁵. Aunque el tipo y duración de la preparación depende de la urgencia de la prueba y la situación clínica del paciente, en general el objetivo debe ser provocar una diarrea clara, líquida y profusa que elimine los restos fecales permitiendo la intubación y la correcta visión de la pared del colon. En contra de lo que a veces se piensa, aquellos pacientes con diarrea acuosa, hemorragia baja o tramos de

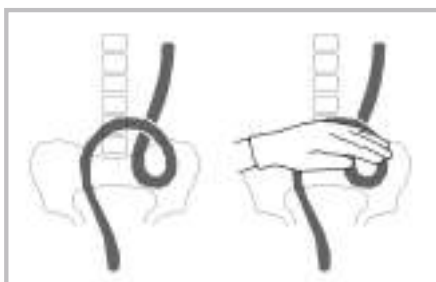


Figura 2. Efecto de la presión manual sobre la formación de un loop.

(Dibujo: Juan Luis Roquette).

intestino desfuncionalizados, también necesitan preparación, ya que aunque por lo general no encontraremos grandes moldes fecales, la mucosa se encontrará tapizada por restos de heces, sangre, o residuos mucosos respectivamente, que impedirán su correcta valoración ^{1,9}.

En caso de que la exploración se limite a las zonas distales del colon, como en la sigmoidoscopia, puede ser suficiente con pautar uno o dos enemas una media hora antes de que comience el examen ⁹.

Tipos de Preparación

Para realizar una colonoscopia completa es necesario que el paciente utilice una preparación vía oral. Actualmente, las preparaciones más utilizadas son el Poli-etilen-glicol (PEG) y el Fosfato sódico.

El PEG es una solución osmótica y electrolíticamente equilibrada, que impide la deshidratación y los grandes cambios electrolíticos lo que hace que sea la preparación de elección en pacientes con enfermedades cardíacas, renales, o hepáticas. Debe ingerirse a un ritmo de 1-2 litros por hora. Su principal inconveniente es la cantidad de líquido (3-4 l) y su sabor salado, que provoca el vómito hasta en un 10% de los pacientes. En general se tolera mejor fría, si se reparte durante un intervalo de tiempo prolongado o administrando un procinético veinte minutos antes de comenzarla ^{5,6,9}.

El Fosfato sódico es un catártico muy osmótico, siendo suficiente con dos dosis de 45 ml., lo que hace que sea mejor tolerado y preferido por los pacientes ^{6,9}. Puede tomarse una dosis el día antes y otra la mañana misma de la colonoscopia, aunque esto podría dificultar una posible sedación profunda debido al riesgo de aspiración, por lo que una alternativa es pautar ambas dosis la tarde anterior al procedimiento, con unas horas de separación. El inconveniente de los fosfatos es que producen mayores desequilibrios electrolíticos (hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia) y osmóticos, que si bien carecen de importancia clínica en individuos sanos, hacen contraindicar esta preparación en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática. Otro inconveniente de los fosfatos es que hasta en un 14% de los pacientes provocan la aparición de unas pequeñas lesiones aftosas en la mucosa del colon, que podrían interferir en el diagnóstico endoscópico de aquellos casos en que se sospeche una enfermedad inflamatoria intestinal ^{6,9}.

Ambas preparaciones se han mostrado igual de efectivas ^{6,9}.

Cualquiera que sea la preparación indicada, debe acompañarse de una serie de cambios en el régimen de vida del paciente durante los días anteriores. Durante las 48 horas previas a la prueba la dieta deberá ser lo más pobre en residuos posible. Durante las 12-24 horas antes la ingesta debería limitarse a líquidos claros, que no dejen residuos y que eviten una posible deshidratación. Dado que la solución con fosfatos puede producir alteraciones hidroelectrolíticas, podría ser de utilidad completar la preparación con bebidas isotónicas disponibles en comercios. Deben evitarse los medicamentos astringentes como la codeína o la loperamida desde al menos 12 horas antes de la prueba. Aquellos que contengan hierro oral, deberán ser suspendidos una semana antes ^{1,6,9}.

Como ya se ha dicho, tanto la preparación laxante elegida como los cambios dietéticos y farmacológicos deben ser ajustados a cada paciente de la forma más personalizada posible, siempre que se cumplan unas condiciones mínimas que garanticen una correcta limpieza del colon. Se deben tener en cuenta la urgencia de la prueba, así como las patologías concomitantes importantes, la ancianidad, o el ayuno prolongado previo a la indicación de la prueba, circunstancias estas que pueden no hacer necesario tomar la preparación de forma completa. En caso de sospecha de suboclusión intestinal, hemorragia digestiva baja, o enfermedad inflamatoria intestinal grave, la preparación podría entrañar riesgos importantes y debería realizarse con menores volúmenes de líquido (o al menos repartidos durante un periodo más largo de tiempo), y siempre bajo supervisión médica. Los pacientes con estreñimiento crónico, aquellos a los que se les haya realizado en días previos un enema de bario o en los que la preparación no haya sido suficientemente efectiva en ocasiones anteriores deberían realizar una preparación más intensa ^{1,9}. Por último, una vez ya en la unidad de endoscopias, es útil preguntar a los pacientes de forma sistemática como ha sido la respuesta a la preparación. A aquellos cuya deposición no sea lo suficientemente líquida y clara se les podría indicar un enema unos 30 minutos antes de realizar el procedimiento ⁶.

SEDACIÓN Y MONITORIZACIÓN

La colonoscopia es una prueba molesta en la mayoría de los casos. Es inevitable que durante

el procedimiento se produzcan estiramientos de los mesos causando un dolor visceral agudo que puede llegar a ser insoportable. La distensión del recto por el aire insuflado provoca a su vez una molesta sensación de necesidad de defecar, y además no hay que olvidar que la visita al médico, el ambiente desconocido, el miedo a revivir un procedimiento previo doloroso y la propia vergüenza ante la naturaleza de la exploración condicionan una situación de ansiedad que no ayuda a sobrellevar las molestias. Una sala de endoscopia con un ambiente relajado y tranquilo, así como una breve conversación o explicación del procedimiento al paciente antes del comienzo de la prueba es determinante para reducir la ansiedad y la percepción del dolor. La aspiración del aire insuflado y las rectificaciones de las rotaciones del meso ayudan también a paliar el dolor durante el procedimiento⁶. El problema es que a menudo, todas estas estrategias no son suficientes, planteándose entonces la conveniencia de usar medicación para conseguir no solo un efecto analgésico, sino también ansiolítico y amnésico⁹. La indicación e intensidad de esa medicación en la endoscopia es un tema en permanente discusión en la actualidad, aunque su uso está cada vez más extendido. El realizar la colonoscopia sin sedación facilita al endoscopista el cambio de posición del paciente durante el procedimiento así como obtener importante información sobre la marcha de la endoscopia a partir de las quejas de éste. Por otra parte, permite al paciente marcharse más rápida y lúcidamente tras la prueba. Algunos estudios han reflejado, sin embargo, que la proporción de colonoscopias completas respecto a las intentadas podría ser menor en aquellas unidades en las que nunca se usa sedación¹. En el otro extremo están aquellos otros centros que realizan las endoscopias de forma rutinaria bajo una sedación profunda, lo que redundaría en mayor comodidad para el paciente, pero dificulta los cambios de posición y anula parcial o totalmente el feedback de información que suponen los comentarios o las quejas por dolor de éste. Entre un extremo y otro existen diferentes grados de sedación, sin estar tampoco claro cuales de estas opciones intermedias son mejor opción, a que dosis, ni cuales pueden ser usados por el endoscopista sin la supervisión del personal de anestesia.

Actualmente se usa el término "analgesia-sedación moderada", para definir la situación de depresión de la conciencia inducida farmacológicamente durante la cual los pacientes respon-

den adecuadamente a las órdenes verbales, ya sea de forma aislada o acompañada de estimulación táctil, sin necesidad de realizar ningún procedimiento para mantener la vía aérea, con adecuada ventilación espontánea, y funciones cardiovasculares mantenidas¹⁰. En este contexto, está muy extendido el uso de pequeñas dosis de Midazolam (1-4 mg) y Petidina (25-75 mg), que producen una analgesia efectiva, una sedación suave y una amnesia retrógrada parcial⁶. Si el paciente prefiere empezar la prueba sin sedación, es importante insistirle en que en cualquier momento ésta podría estar disponible si lo considera oportuno⁹. Hay pacientes en los que esta medicación no es suficiente, o se encuentran tan ansiosos que no se someterían a la exploración si no es dormidos. En estas situaciones se puede recurrir al Propofol iv. El Propofol tiene un rápido inicio de acción y una vida media corta, lo que le convierte en un fármaco muy cómodo de utilizar ya que el paciente se recupera mucho antes que con otros analgésicos o sedantes. La intensa sedación que produce hace que pudiera requerirse la presencia de un anestesta en caso de depresión respiratoria⁹, aunque recientes trabajos han demostrado la posibilidad de su uso de forma segura por personal no anestesta entrenado para ello¹⁰. En todo caso, sea cual sea la medicación que se utilice, el equipo de personas que están a cargo del paciente deben estar familiarizados con los principios de reanimación cardiopulmonar y tener razonablemente disponible un equipo de resucitación. Antes de administrar la medicación, se debe obtener el consentimiento firmado del paciente⁹.

Otros fármacos utilizados, aunque con menos frecuencia, son el fentanilo, el droperidol, o el óxido nítrico⁵.

Tanto el procedimiento endoscópico en sí, como el uso cada vez más frecuente de fármacos durante la prueba, hacen que cada vez más endoscopistas realicen el procedimiento con el paciente monitorizado. La monitorización consiste en la valoración y asistencia del estado general del paciente antes, durante y después de la endoscopia, lo que en la mayoría de los casos se realiza objetivando la tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y CO₂ espirado (capnografía), así como una tira de ritmo cardíaco. El fin de esta monitorización es detectar signos tempranos de disfunción orgánica, antes de que ocurra compromiso de las funciones vitales. En caso de utilizar sedación, se suele administrar oxígeno por mascari-

lla o gafas nasales. Por supuesto, tanto el grado de vigilancia como los parámetros valorados estarán determinados por el estado general del paciente, sus antecedentes, comorbilidad y circunstancias de la prueba⁹.

Después de la prueba, se debe disponer de un lugar donde el paciente pueda recuperarse y despertarse si se ha utilizado sedación. En este caso, además, deberá existir personal que le vigile durante el espacio de tiempo en que continúe bajo los efectos de la medicación. Una vez razonablemente despierto, se le debe recordar que ha de evitar el alcohol y algunos fármacos así como las actividades que requieran un alto nivel de concentración (conducción, manejo de maquinaria peligrosa, toma de decisiones importantes) hasta que los efectos de la medicación no hayan desaparecido por completo. También se le deben explicar los posibles síntomas y molestias que puede notar después de la prueba, y proporcionarle un teléfono para aclarar las posibles dudas o al que acudir en caso de que ocurra algún síntoma o complicación imprevista. Debido a que el paciente podría tener todavía cierto grado de amnesia, sería bueno darle estas instrucciones por escrito, hablar con los acompañantes, o explicárselo antes de la prueba. Por lo general, especialmente si no se ha utilizado sedación, y salvo circunstancias especiales, el paciente podrá reanudar su actividad, dieta y medicación en un breve espacio de tiempo⁹.

INDICACIONES DE LA COLONOSCOPIA⁶

Tabla 1. Indicaciones de la Colonoscopia

1. Estudio de una imagen anormal objetivada en un enema de bario previo o en otra prueba de imagen.
2. Estudio de la hemorragia digestiva baja no filiada:
 - Rectorragia o hematoquecia sin causa anorrectal conocida.
 - Melenas habiéndose excluido HDA.
 - Test de SOH positivo.
3. Estudio de anemia ferropénica no filiada.
4. Cribado y seguimiento del cáncer de colon.
5. Diagnóstico y estudio de extensión y gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal cuando se espere que los hallazgos vayan a modificar la actitud diagnóstica o terapéutica.
6. Estudio de cuadros diarreicos moderados graves no filiados.
7. Localización intraoperatoria de una lesión no identificable por el cirujano.

CONTRAINDICACIONES¹¹

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas de la Colonoscopia

- Negativa del paciente.
- Paciente que no colabora y no puede ser sedado adecuadamente.
- Colitis fulminantes o graves.
- Perforación visceral que comunica libremente a cavidad peritoneal.
- Megacolon tóxico.
- Diverticulitis aguda documentada.
- Enfermedad concomitante con situación hemodinámica inestable.
- IAM reciente o TEP.
- Postoperatorio inmediato.
- Aneurisma de aorta de gran tamaño o sitomático.
- Embarazo.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA¹²

En general, los episodios transitorios de bacteriemia son relativamente frecuentes y se relacionan con un gran número de actividades diarias. Sin embargo, la necesidad de controlarlos es mayor en aquellos pacientes con lesiones cardíacas, ya que aumentan significativamente el riesgo de padecer una endocarditis.

El riesgo de bacteriemia tras la realización de una colonoscopia diagnóstica es bajo, de un 4%, siendo los gérmenes más frecuentemente implicados los enterococos, *E. Coli* y *bacteroides*. Además, no hay evidencia de que los procedimientos endoscópicos diagnósticos aumenten el riesgo de endocarditis. Se han reportado muy pocos casos, relacionados en la mayoría de ocasiones con situaciones de inmunosupresión (cirrosis hepática, diálisis, o enfermedad inflamatoria intestinal).

Por lo tanto, la evidencia, hasta ahora, es que el uso de profilaxis antibiótica en la colonoscopia diagnóstica disminuye la incidencia de bacteriemia pero no necesariamente de endocarditis.

A diferencia de las patologías cardíacas, no hay datos suficientes para indicar el uso de profilaxis antibiótica en pacientes portadores de prótesis ortopédicas o vasculares. Tampoco hay evidencias para indicar su uso en pacientes inmunocomprometidos como pueden ser los pacientes transplantados o HIV positivos.

Tabla 3. Profilaxis antibiótica recomendada

No alérgicos a penicilina	Adultos	Pre	Amoxicilina (1g im) + Gentamicina (120 mg im)
		Post	Amoxicilina (500 mg vo) a las 6 h
	Niños <10 a	Pre	Amoxicilina (500 mg iv) + Gentamicina (2 mg/kg im)
		Post	Amoxicilina (125 mg si < 4 años o 250 mg si 5-9 años, vo) a las 6 h
Alergia a penicilina o tras recibir penicilina más de una vez en el último mes	Adultos		Vancomicina (1g iv en 100 min) + Gentamicina (120 mg iv en 15 min) o Teicoplanina (400 mg iv) + Gentamicina (120 mg iv en 15 min)
	Niños <10 a		Vancomicina (1g iv en 100 min) + Gentamicina (120 mg iv en 15 min) o Teicoplanina (400 mg iv) + Gentamicina (120 mg iv en 15 min)
En pacientes con neutropenia grave: añadir metronidazol (7,5 mg/kg iv) a los regímenes anteriores			

RECOMENDACIONES DE LA SEED PARA LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN ENDOSCOPIAS DIGESTIVAS BAJAS¹²

- Tanto la colonoscopia como la sigmoidoscopia diagnóstica se consideran procedimientos endoscópicos de bajo riesgo. No hay ningún procedimiento terapéutico en endoscopia digestiva baja que sea considerado de alto riesgo.
- Se consideran pacientes con riesgo alto de desarrollar una endocarditis tras una bacteriemia aquellos con:
 - Válvula protésica cardiaca.
 - Endocarditis previa.
 - Shunt sistémico-pulmonar quirúrgico.
 - Injerto vascular sistémico de menos de un año.
 - Neutropenia grave.
- Solamente en aquellos pacientes comprendidos en el grupo de alto riesgo que sean sometidos a una endoscopia digestiva baja se valorará individualmente la indicación de recibir profilaxis antibiótica.

El uso de profilaxis antibiótica fuera de estas circunstancias aumenta los costes, así como el riesgo de efectos adversos como reacciones alérgicas, anafilaxia y colitis antibióticas.

La pauta antibiótica queda reflejada en la tabla 3.

MEDICACIÓN ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE EN LA ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA BAJA

La colonoscopia y sigmoidoscopia diagnóstica se consideran procedimientos de bajo riesgo en pacientes anticoagulados, aún en el caso de que

se tomen biopsias, lo que implica que en principio no hay indicación específica de solicitar analítica para comprobar el estado de la coagulación, ni será necesario interrumpir el tratamiento anticoagulante o antiagregante siempre que este se esté realizando a las dosis habituales y no existan otras circunstancias añadidas. De todas formas, el sentido común indica que todos aquellos procedimientos endoscópicos electivos, aunque sean exclusivamente diagnósticos, deberían retrasarse en la medida de lo posible hasta finalizar el tratamiento anticoagulante o antiagregante¹³.

La necesidad de suspender o revertir la anticoagulación (ACO) y antiagregación del paciente en una endoscopia terapéutica va a depender del riesgo del procedimiento y del riesgo del paciente.

Tabla 4. Riesgo del procedimiento

Alto riesgo	Bajo riesgo
Polipectomía	Diagnóstico: biopsias en colonoscopia
Ablación con láser/coagulación	

Tabla 5. Riesgo del paciente

Alto riesgo	Bajo riesgo
Fibrilación auricular asociada a valvulopatía	Trombosis venosa profunda
Prótesis mitral mecánica	Fibrilación auricular paroxística
Prótesis valvular y antecedentes de tromboembolismo	Prótesis biológica
	Prótesis aórtica mecánica

Tabla 6.

Riesgo procedimiento	Riesgo Tromboembolismo	
	Alto	Bajo
Alto	Retirar ACO 3-5 días antes. Considerar heparina si INR por debajo de niveles terapéuticos.	Retirar ACO 3-5 días antes. Reinroducir tras la endoscopia.
Bajo	No cambiar ACO. Esperar si INR por encima de niveles terapéuticos.	

Se han realizado diversos estudios para determinar la necesidad de suspender la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) antes de exploraciones endoscópicas. Algunos autores abogan por no realizar ninguna maniobra terapéutica si el paciente ha tomado AINES en la semana previa a la exploración sin embargo no existe consenso a este respecto¹³.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA BAJA TERAPÉUTICA

Los procedimientos terapéuticos que pueden llevarse a cabo durante una endoscopia digestiva baja son la polipectomía, la electrocoagulación, la inyección de sustancias en lesiones vasculares, la coagulación con argón, el manejo de la HDB, la dilatación de estenosis, la colocación de prótesis autoexpandibles, el tratamiento de las hemorroides y el tratamiento de los vólvulos sigmoides.

POLIPLECTOMÍA ENDOSCÓPICA

Las técnicas disponibles para la resección de pólipos son la polipectomía con asa diatérmica, la polipectomía fría, la polipectomía mediante "hot-biopsy" y la polipectomía asistida (para los pólipos planos).

La polipectomía con asa diatérmica es un procedimiento relativamente rápido y eficaz, con un riesgo de sangrado postpolipectomía que varía entre el 0,2 al 3,3%¹⁴. Consiste en estrangular el pólipo mediante el asa de polipectomía mientras una corriente eléctrica recorre el asa, esto consigue el corte y coagulación de la base del pólipo.

Otra opción para este tipo de pólipos es la "hot biopsy". Está especialmente indicada cuando se quiere biopsiar y coagular pólipos de pequeño tamaño¹⁵. La corriente de cauterización se produce entre la superficie externa de la pinza y el punto de corte, sin afectar al tejido incluido en la pinza. Todo ello permite que el pólipo

pueda ser estudiado íntegramente por el patólogo¹⁵. En los pólipos más pequeños (menores de 5 mm) puede optarse por no aplicar la electrocoagulación, y exclusivamente cortar con el asa de polipectomía (polipectomía fría).

Una vez extirpados, los pólipos pueden recuperarse a través del canal de aspiración mediante unas cestas conectadas al endoscopio.

Los pólipos planos son más difíciles de extirpar completamente con el asa de polipectomía. Suele ser de utilidad inyectar en los bordes alguna sustancia que consiga elevarlos (suero fisiológico, ácido hialurónico) para facilitar su captura por el asa de polipectomía.

En los pólipos de gran tamaño o potencialmente malignizados es aconsejable el tatuaje con tinta china por encima y por debajo de los mismos para facilitar la localización de las bases en caso de precisar cirugía¹⁶.

DESCOMPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE OGILVIE

La enfermedad de Ogilvie es una dilatación progresiva de todo el colon, sin evidencia de obstrucción mecánica. El tratamiento está dirigido a evitar la perforación del ciego. Puede intentarse una descompresión por vía endoscópica mediante la colocación de sondas de descompresión. En caso de que ésta no sea resolutive, será necesario el tratamiento quirúrgico¹⁷.

ESTENOSIS

Es importante distinguir las estenosis que deben resolverse quirúrgicamente y las que son susceptibles de tratamiento endoscópico. Las estenosis que precisan cirugía son aquellas producidas por una neoplasia y aquellas en las que el tratamiento endoscópico ha fracasado. La dilatación endoscópica está indicada, por ejemplo, en las estenosis secundarias a cirugía, a tratamiento con radioterapia y a enfermedad inflamatoria intestinal.

Uno de los métodos para la dilatación de estenosis puede realizarse mediante balones hidrostáticos de expansión radial controlada con o sin la colocación de un alambre guía.

Otro método para resolver estenosis es realizar cortes radiales en la misma mediante electrocoagulación (con needle-knife, la punta de un asa de polipectomía o un papilotomo)¹⁸.

En los casos en los que no es posible dilatar la estenosis, puede colocarse una endoprótesis autoexpandible, por ejemplo en las estenosis neoplásicas no susceptibles de tratamiento quirúrgico o de forma previa al tratamiento para resolver el cuadro agudo.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

El tratamiento de la hemorragia digestiva baja depende fundamentalmente del origen de la misma. En primer lugar es importante recordar que generalmente las hemorragias digestivas bajas son autolimitadas²⁰. En caso de precisar tratamiento endoscópico, es necesario que el colon esté lo más limpio posible para permitir una correcta visualización de la mucosa y localizar eficazmente el origen de la hemorragia. La preparación más adecuada para estos casos es la preparación estándar con soluciones evacuantes ya que la preparación con enemas puede desplazar la sangre en sentido proximal, falseando el origen del sangrado²¹.

Las hemorragias diverticulares²¹ pueden ser tratadas mediante la colocación de endoclips o inyección de sustancias. Las secundarias a ectasias vas-

culares pueden resolverse mediante la inyección de sustancias (por ejemplo adrenalina) o mediante la coagulación con gas argón²². Las producidas tras una polipectomía pueden tratarse mediante la colocación de endoclips o endoloops que ocluyen el punto de sangrado o con gas argón.

TRATAMIENTO DE VÓLVULOS

El vólvulo se produce por la rotación del colon sobre el mesenterio en un punto fijo, produciendo un cuadro de obstrucción intestinal. Se puede tratar mediante el simple paso del endoscopio²³. En los casos en los que la mucosa del colon presente signos sugestivos de isquemia (cambios en la coloración de la mucosa, signos de hemorragia...) se debe interrumpir la exploración endoscópica y resolver el vólvulo mediante cirugía.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE HEMORROIDES

Las hemorroides internas pueden tratarse endoscópicamente de dos formas:

- a) *Esclerosis*. Consiste en inyectar una sustancia esclerosante en el vaso.
- b) *Ligadura con bandas*. Es la técnica más utilizada. Está indicada para las hemorroides grado II y III. Se puede realizar a través del anoscopio o bien utilizar el sistema de bandas a través del endoscopio, como se hace para la ligadura de varices esofágicas. Puede realizarse mediante visión directa o bien en retroversión. En cualquiera de los casos debe intentarse no capturar la línea pectínea con la banda ya que es muy doloroso para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wayne J.D, Williams C.B. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. En: Tadataka Yamada, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Volume Two. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 2851-2865.
2. Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, Shorvon P, Stevenson GW, Hunt RH. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut* 1998;29:1188-93.
3. Winawer Sj, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-72.
4. G. Dafnis, F. Granath, L Pahlman, A Ekblom, P Blomqvist. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. *Dig Liv Dis* 2005; 37: 113-18.
5. Williams C.B. Insertion technique. En: Wayne J.D, Rex D.K, Williams C.B, Eds. *Colonoscopy principles and practice*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003: 318-338.
6. Brian P. Colonoscopy: Basic instrumentation and technique. En: Clossen M; Tytgat G. Lightdale C.J, Eds. *Gastrointestinal Endoscopy*. Stuttgart: Thieme 2002: 135-151.
7. Coss A, Aftab AR, Power D et al. Routine terminal ileal intubation at colonoscopy increases the diagnosis yield. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB 268.
8. Marshall JB, Patel M, Mahajan RJ, Early DS, King PD, Banerjee B. Benefit of intravenous antispasmodic (hyoscine sulfate) as premedication for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 720-6.
9. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Preparation of patients for Gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 446-450.
10. Bell GD; Preparation, Premedication, and Surveillance. *Endoscopy* 2004; 36: 23-31.
11. Habr-Gama A, Arruda-Alves PR, Rex D.K. Indications and contraindications. En: Wayne J.D, Rex D.K, Williams C.B, Eds. *Colonoscopy principles and practice*. Oxford: Blackwell Publishing 2003: 102-110.
12. Rey JR, Axon A, Budzynska A, Kruse A, Nowak A; Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E.S.G.E) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy* 1998;30:318-24.
13. American Society For Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anti-coagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:775-9
14. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Tajiri A, Fujita R. Colonoscopic polypectomy with cutting current: Is it safe? *Gastrointest Endosc* 2000; 51:676-81.
15. Monkemuller KE, Fry LC, Jones BH, Wells C, Mikolaenko I, Eloubeidi M. Histological quality of polyps resected using the cold versus hot biopsy technique. *Endoscopy* 2004;36:432-6.
16. Sawaki A, Nakamura T, Suzuki T, Hara K, Kato T, Kato T, Hirai T, Kanemitsu Y, Okubo K, Tanaka K, Moriyama I, Kawai H, Katsurahara M, Matsumoto K, Yamao K. A two-step method for marking polypectomy sites in the colon and rectum. *Gastrointest Endosc* 2003;57:735-7.
17. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbaugh J; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:789-92.
18. Brandimarte G, Tursi A, Gasbarrini G. Endoscopic treatment of benign anastomotic colorectal stenosis with electrocautery. *Endoscopy* 2000;32:461-3
19. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Yoshida M, Saida Y, Sakai Y. Self-expandable metallic stent placement as palliative treatment of obstructed colorectal carcinoma. *J Gastroenterol* 2004;39:334-8.
20. Angtuaco TL, Reddy SK, Drapkin S, Harrell LE, Howden CW. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2-year experience from a single center. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1782-5.
21. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;13;342:78-82.
22. Vargo JJ. Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2004;59:81-8.
23. Dulger M, Canturk NZ, Utkan NZ, Gonullu NN. Management of sigmoid colon volvulus. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1280-3.

MRA

CAPÍTULO 5

CPRE DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Autores

Carolina Malagelada Prats
Silvia Rodríguez Mondejar
José Ramón Armengol Miró

Hospital Vall D'Hebrón, Barcelona

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Litiasis biliar, Tumor de Klatskin, Colangitis aguda bacteriana, Colangitis esclerosante, Colangiocarcinoma, Pancreatitis aguda biliar, Seudoquistes pancreáticos, Pancreatitis crónica, Pancreatitis idiopática, Cáncer de páncreas, Páncreas divisum, Fístulas pancreáticas, Ampuloma, Disfunción del esfínter de Oddi



CPRE DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada (CPRE) fue descrita por primera vez en 1968 y desde entonces ha desarrollado un importante papel en el estudio y tratamiento de las enfermedades biliopancreáticas. Actualmente sus indicaciones son mayoritariamente intervencionistas dado el avance en las técnicas radiológicas, especialmente la colangiografía por resonancia magnética, que permite un estudio diagnóstico no invasivo.

La CPRE es un procedimiento complejo que requiere un entrenamiento prolongado para su aprendizaje y que por su constante evolución precisa una formación continuada. A continuación detallamos la técnica y sus principales indicaciones y complicaciones.

PREPARACIÓN

EQUIPO

- **Duodenoscopio de visión lateral:** permite captar imágenes frontales de la ampolla de Vater imposibles de obtener con los endoscopios estándar de visión frontal. Así mismo dispone de un deflector en su extremo distal mediante el cual se puede modificar la dirección de los diferentes catéteres.
- **Catéteres:** tubos de teflón de 1,7 mm de diámetro (5 F); el extremo distal es ligeramente redondeado y con marcas para comprobar radiológicamente la profundidad de la inserción; el proximal tiene dos orificios: uno para el paso de una guía metálica para impedir el enroscamiento, otro para acoplar una jeringa con contraste.
- Instalación de Rayos X

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

- Obtención del Consentimiento Informado.
- Ayuno durante un mínimo de 4 horas.
- Colocación del paciente: en decúbito prono.
- Sedación.

TÉCNICA

- Durante la introducción del duodenoscopio debe explorarse también esófago, estómago, bulbo y primera porción duodenal.
- Localización de la papila: en la cara interna de duodeno descendente. Es de color más rosado que el resto de mucosa duodenal, y menos brillante; a menudo existe un pliegue horizontal que cruza inmediatamente por encima de ella y que a veces tapa el orificio, que está situado en el vértice del mamelón papilar y que puede estar más o menos oculto. El curso del colédoco puede ser evidente por encima, en forma de un abultamiento longitudinal de 1-2 cm.
- Cateterismo de la papila: Puede ser dificultoso por diferentes motivos:
 - Peristaltismo duodenal: administrar Butilescopolamina endovenosa.
 - Divertículos peripapilares: muy frecuentes; si son de pequeño tamaño suelen localizarse por encima de la papila, si son grandes pueden incluso ocluir el orificio papilar, en cuyo caso se debe traccionar la papila con el catéter y con la punta del endoscopio hasta poner de manifiesto el orificio.
 - Cálculo enclavado: un cálculo enclavado en la papila da lugar a un abombamiento de ésta en el duodeno con el orificio dirigido hacia abajo; esta situación se resuelve utilizando o bien un catéter tipo bisturí eléctrico (con alambre recto que sobresale unos 3 mm de extremo del catéter) con el que se secciona la pared de la papila sobre el cálculo, o bien arqueando el esfinterotomo habitual de forma que la punta se introduzca formando un gancho hacia el orificio.
 - Cirugía previa:
 - Duodenotomía para acceso a la papila: provoca cicatrices que pueden simular pólipos o neoformaciones.
 - Gastrectomía Billroth II: tras localizar el asa aferente (generalmente la de orificio menos evidente y más difícil de penetrar) y la papila, el principal problema radica en que los catéteres están diseñados para acceder a ella desde

arriba y no desde abajo; esto se solventa utilizando catéteres nuevos (con menos incurvación), intentando el acceso desde una mayor distancia que en condiciones habituales o mediante el uso de guías.

- Intervención de Whipple: los orificios de los conductos biliar y pancreático quedan fuera del alcance del endoscopio.

D) Cateterismo selectivo: casi siempre existe un solo orificio y canal común de 1-10 mm que después se bifurca, dando lugar a colédoco y Wirsung. La parte más complicada de la CPRE consiste en aprender a canular el conducto deseado y cambiar en caso necesario de uno a otro; en general la pancreatografía es más sencilla que la colangiografía, pero con la debida experiencia se debe lograr el éxito en por lo menos el 95 % de los casos. Nos podemos encontrar con dificultades en el cateterismo:

- Del colédoco: disponemos de varios recursos.
 - Cateterizar con el esfinterotomo: es un catéter con un trozo de alambre conductor enhebrado en su extremo distal; es más rígido y podemos cambiar con mayor facilidad la dirección de la punta al tensar el alambre.
 - Emplear una guía metálica a través del catéter.
 - Utilizar un catéter de punta afilada.
- Del Wirsung: considerar la posibilidad de que exista una anomalía congénita, como la presencia de un páncreas ventral. En esta situación es obligado intentar el cateterismo de la papila menor.
- De la papila menor: localizada a unos 2 cm por encima y a la derecha de la papila mayor; puede ser desde un pequeño nódulo hasta una estructura suficientemente grande como para confundirla con la mayor. El cateterismo se realiza con sondas de punta fina, con punta metálica o cortas de tipo "pezón".
- Inyección de contraste: debe conseguirse la opacificación de todas las ramas principales, sin que lleguen a distenderse.

dad que oscila entre el 89-98% y una especificidad entre 89-100%. Sus principales ventajas frente a otros procedimientos diagnósticos son:

- Proporciona imágenes directas de los conductos biliares y región periampular.
- Permite tomar muestras para anatomía patológica:
 - Aspiración de bilis o jugo pancreático, y/o cepillado para citologías o estudios bioquímicos.
 - Biopsias del interior de los conductos (más frecuentemente el biliar), de tumores de papila y de neoplasias pancreáticas ulceradas a duodeno, todo ello con pinzas normales de biopsia e incluso a veces con asa de polipectomía; en ocasiones es necesario realizar previamente una esfinterotomía.
 - Permite la intervención terapéutica simultánea.

PATOLOGÍA DE LA VÍA BILIAR

Litiasis biliar

La CPRE es el tratamiento de elección en la mayoría de los contextos clínicos, y permite buenos resultados en más del 90% de los casos.

• Esfinterotomía endoscópica:

- Previamente al procedimiento debemos comprobar que la coagulación del paciente es correcta.
- Canulación del colédoco con el esfinterotomo e inyección de contraste que permita visualizar la vía biliar y confirmar la presencia de cálculos. Posteriormente retirar lentamente el esfinterotomo hasta que el extremo proximal del alambre se haga visible, apuntando hacia una posición horaria situada entre las 11 y la 1. La longitud del alambre que debe estar en contacto con la mucosa debe ser poca (para aumentar la densidad local de la corriente y facilitar la incisión y coagulación) así como la presión ejercida, para evitar cortes demasiado profundos.
- Precorte: consiste en iniciar la incisión sin haber logrado el cateterismo biliar profundo; se ha de reservar para pacientes con indicación imperiosa de esfinterotomía y en quienes han fracasado las técnicas habituales, ya que es una técnica más peligrosa que la esfinterotomía habitual (riesgo de perforación). Se puede realizar de dos maneras:
 - Existe un esfinterotomo especial en el que el alambre de corte llega hasta el extremo

INDICACIONES

ESTUDIO DE ICTERICIA

La CPRE es muy precisa en el diagnóstico de la obstrucción biliopancreática, con una sensibili-

distal del catéter; se coloca en colédoco (según se juzgue por la inyección de contraste) y se aplica la corriente ejerciendo presión hacia arriba. Esto debería permitir el cateterismo biliar profundo.

- Mediante un esfinterotomo tipo bisturí eléctrico; el alambre se inserta en el orificio papilar y se aplica la corriente ejerciendo presión en la dirección horaria de las 12. El orificio del colédoco se suele identificar en el fondo de la incisión.

En ocasiones es preferible reintentar la canulación 24-48 horas después del precorte ya que la retracción de los tejidos en fase de cicatrización la facilita.

- **Extracción de cálculos:** gran parte de ellos se liberan espontáneamente tras la esfinterotomía. Pero para asegurar la limpieza coledocal utilizaremos un catéter con un balón en su extremo que se hincha en conducto hepático y se retira después bajo control radiológico arrastrando todos los cálculos pequeños que no se hayan eliminado previamente. Si el cálculo es grande (≥ 1 cm) es preferible utilizar un catéter con una cestilla en su extremo distal que se abre sobre el cálculo y luego se cierra atrapándolo. Si este método fracasa podemos recurrir a un litroptor mecánico, que es una cestilla más resistente con la que se fragmenta el cálculo.

Dolor post-colecistectomía

Puede obedecer a la presencia de litiasis residuales, en cuyo caso se realizará esfinterotomía y extracción de cálculos, o bien puede estar causado por la aparición de estenosis secundarias a accidentes quirúrgicos, siendo entonces la técnica apropiada la dilatación de la estenosis y colocación de un drenaje interno:

- **Dilatación con balón de las estenosis biliares:** requiere catéter con balón cuyo diámetro varía entre 4 y 10 mm, y de longitud que oscila entre 2 y 5 cm; llevan marcadores metálicos para la visualización radiológica. El balón se hincha en la estenosis y se mantiene así un máximo de 20 segundos.
- **Colocación de tubo de drenaje interno:** es necesario porque la mayoría de las estenosis recidivan tras una simple dilatación.
 - Prótesis de plástico: el tubo de drenaje se desliza sobre un catéter guía interno que a su vez se encuentra sobre una guía metálica flexible; el extremo proximal de la prótesis puede tener orificios laterales, y

el distal es afilado y ligeramente curvado para adaptarse a la anatomía del colédoco; existen dos aletas de fijación cerca de cada extremo para impedir su desplazamiento. El objetivo es que la aleta de fijación superior quede por encima de la estenosis y la inferior inmediatamente por fuera de la papila.

- Prótesis de metal autoexpansible: de colocación muy similar, tienen la ventaja de expandirse ampliamente provocando un canal de drenaje de gran diámetro, y además permanecen permeables durante más tiempo. Sin embargo tienen el inconveniente de no poder ser removidas y de acumular desechos con el consiguiente riesgo de obstrucción.

La tasa de éxito en la colocación de endoprótesis se aproxima al 90%, especialmente en el caso de estenosis distales.

Colangitis aguda bacteriana por cálculos

Además del tratamiento antibiótico precisa la descompresión de la vía biliar lo más tempranamente posible. Para ello podemos optar por:

- **Drenaje nasobiliar:** se coloca en espera de tratamiento definitivo. No precisa esfinterotomía; se trata de un catéter de longitud dos veces superior a la del endoscopio, con un extremo distal con múltiples orificios y preparado para quedar anclado en duodeno y vía biliar (incurvación "en cola de cerdo", ángulo recto distal...), que se introduce a través de una guía que supera la obstrucción proximal. Una vez anclado dicho extremo distal se retira el endoscopio; con una sonda naso-oral se redirige el catéter a través de la nariz, se sujeta a la cara del paciente y se conecta a una bolsa a través de un tubo provisto de una abertura lateral para inyectar o aspirar. Se tolera bien durante varios días. Su objetivo es proporcionar un drenaje eficaz, por lo que se debe controlar su permeabilidad. Se puede utilizar la abertura lateral para realizar colangiografías de control, perfundir suero fisiológico para la extracción de detritus biliares o inyectar sustancias para intentar la disolución de los cálculos.
- **Colocación de uno o varios tubos de drenaje interno:** precisa esfinterotomía amplia (10-15 mm de diámetro) previa a la colocación de las prótesis, con los cuales se previene la obstrucción del orificio papilar por cualquier deshecho o cálculo. Tiene la ventaja de que es mejor tolerado por el paciente, pero no permite estudios posteriores sin repetir la

endoscopia ni la realización de lavados o inyección de disolutores de cálculos.

En ambos casos es preferible introducir la mínima cantidad de contraste precisa, y posponer la evaluación total del árbol biliar hasta que el estado general del paciente haya mejorado.

Colangitis esclerosante

La CPRE puede proporcionar el diagnóstico de colangitis esclerosante y aportar información sobre la distribución de la enfermedad y la presencia de estenosis tributarias de tratamiento endoscópico. Se requiere opacificación de la vía biliar intra y extrahepática mediante contraste. Las alteraciones colangiográficas típicas de esta enfermedad son:

- Estenosis multifocales de distribución difusa, en general cortas, con segmentos interpuestos de segmentos normales o dilatados, lo cual produce un aspecto arrosariado.
- Las ramas pequeñas del sistema ductal intrahepático pueden llenarse poco de contraste, lo que les da un aspecto de "árbol podado".
- Pueden verse estenosis dominantes especialmente en la bifurcación del conducto hepático común.
- La vesícula biliar y el conducto cístico se afectan levemente; constituyen, por lo tanto, una vía de menor resistencia al paso del contraste, y se suelen replecionar antes que los conductos intrahepáticos.
- A nivel terapéutico se pueden realizar dilataciones y colocación de prótesis.

Colangiocarcinoma. Tumor de Klatskin

En la mayoría de los casos no es resecable y se recurre al tratamiento paliativo endoscópico de la ictericia y el prurito producidos por las estenosis tumorales, mediante la colocación de prótesis a través de la tumoración; puede utilizarse prótesis de plástico o, más frecuentemente, metálicas autoexpandibles. La tasa de éxitos de colocación de un tubo de drenaje en estas circunstancias supera el 90%. Durante la realización de la colangiografía se puede proceder a la citología por cepillado para confirmación anatomopatológica de la malignidad de la lesión; no obstante el rendimiento no supera el 75%.

PATOLOGÍA PANCREÁTICA

Pancreatitis aguda biliar

La CPRE con esfinterotomía y extracción de cálculos impactados tiene una baja morbilidad en la fase aguda de la pancreatitis de origen litia-

sico, y la evolución clínica posterior es muy favorable. Conviene evitar la inyección de contraste en el conducto pancreático, excepto en el caso de no hallar cálculos en el colédoco, ya que en ocasiones las litiasis pueden desplazarse hacia el Wirsung, y en esta situación deben ser extraídas también con ayuda de catéteres con balón o cestas.

Seudoquiste pancreático

Puede ser drenado mediante dos métodos:

- Cuando el quiste está impactado contra la pared gástrica o duodenal se puede realizar una quistogastrotomía o una quistoduodenostomía; consiste en perforar el quiste con un bisturí eléctrico (o la punta de un asa de polipsectomía) y colocar una prótesis que conecte la cavidad del quiste con estómago o duodeno.
- Si el quiste está en continuidad con el Wirsung se procederá a la colocación de una prótesis a través de la ampolla y el conducto pancreático hasta la cavidad quística.

En cualquiera de estas situaciones, si tras 3 ó 4 semanas una TAC muestra el cierre del pseudoquiste debe retirarse el catéter.

Pancreatitis crónica

La CPRE es el procedimiento de formación de imágenes más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica. Las alteraciones que caracterizan la pancreatitis crónica son:

- El conducto principal y sus ramas están difusa e irregularmente dilatados, apreciándose zonas de estenosis intercaladas.
- Puede haber defectos de repleción que corresponden a calcificaciones.
- La fibrosis de la cabeza de páncreas o la presencia de pseudoquistes asociados (con menor frecuencia) pueden provocar una estenosis del colédoco distal.

En algunos pacientes con estenosis pancreáticas únicas y dominantes se puede realizar una dilatación mediante un balón o un dilatador escalonado sobre una guía metálica de alambre, y es aconsejable dejar colocada una prótesis. Algunos estudios indican que este procedimiento puede mejorar el dolor recurrente y persistente asociado con la pancreatitis crónica.

La eliminación de cálculos pancreáticos también es útil para disminuir el dolor en estos pacientes según varios estudios.

Si hay una estenosis de colédoco distal provocada por la fibrosis del páncreas puede colocarse una prótesis, aunque en general sólo proporciona un beneficio transitorio, y se acaba recurriendo a la cirugía; si existe un pseudoquistes es preferible el drenaje del pseudoquistes durante unos días para comprobar si esto, a su vez, alivia la obstrucción del colédoco, ya que de ser así no sería necesaria la colocación de una prótesis coledociana ni la descompresión quirúrgica.

Pancreatitis idiopática

Todo paciente con pancreatitis idiopática, especialmente si es recidivante, debe someterse a una CPRE para valorar la posible existencia de anomalías de la papila, el páncreas o la vía biliar.

Cáncer de páncreas

En aquellos pacientes en que se demuestra una masa pancreática sospechosa y conductos pancreáticos y biliares dilatados la CPRE debe ser el siguiente procedimiento diagnóstico (y potencialmente terapéutico), que tiene una sensibilidad para diagnosticar la neoplasia del 90% en la mayoría de las series.

Las alteraciones que se objetivan son:

- Estenosis ductal pancreática solitaria irregular.
- Obstrucción brusca o gradual del Wirsung.
- Estenosis u obstrucción del colédoco si la neoplasia afecta a cabeza pancreática.
- Invasión y ulceración de pared caudal de bulbo duodenal o de pared interna de segunda porción del duodeno.

Para favorecer la posibilidad del diagnóstico puede ser útil la toma de muestras con cepillado directo del conducto pancreático para citología, habiéndose informado de hasta un 75 % de sensibilidad en dicho procedimiento. También pueden tomarse biopsias de la zona sospechosa.

Desde el punto de vista terapéutico las opciones disponibles son únicamente paliativas:

- Colocación de prótesis metálicas autoexpandibles a través de la masa tumoral; favorecen el drenaje biliopancreático y por lo tanto corrigen situaciones de ictericia, prurito o colangitis.
- Descompresión transitoria de colédoco dilatado mediante colocación de prótesis de plástico.

Páncreas divisum

Esta anomalía congénita puede acompañarse de dolor y pancreatitis si el orificio de la papi-

la menor es insuficiente para permitir el libre flujo del jugo pancreático.

El tratamiento endoscópico en caso de pancreatitis frecuentes o crónicas que involucran al páncreas ventral se basa en la realización de una esfinterotomía de la papila menor seguida de una dilatación y colocación de prótesis de plástico.

Fístulas pancreáticas

Se producen como resultado de biopsias pancreáticas, cirugía pancreática o de estructuras adyacentes, o traumatismos abdominales no penetrantes.

El tratamiento endoscópico consiste en la colocación de una prótesis que puentee la fístula y reduzca la presión del esfínter, de manera que el líquido pancreático fluya con mayor facilidad hacia el duodeno. Si tras 4-6 semanas la fístula persiste debe reemplazarse el stent, pero en caso contrario el cierre suele ser permanente y puede retirarse la prótesis.

PATOLOGÍA DE LA PAPILA Y EL ESFÍNTER DE ODDI

Ampuloma

Aunque la ecografía o el TAC pueden advertir sobre la presencia de una masa duodenal sugestiva de ampuloma, el medio principal para el diagnóstico es la CPRE. La tasa de curación mediante cirugía es elevada, pero dado que son tumores de crecimiento lento el tratamiento endoscópico paliativo es una buena alternativa, y nos permite:

- Toma de biopsias y/o citologías, incluso resección de la tumoración mediante un asa de polipectomía.
- Esfinterotomía y colocación de prótesis para favorecer el drenaje biliopancreático.

Disfunción del Esfínter de Oddi

Es posible objetivar el aumento patológico de la presión basal del esfínter de Oddi mediante la realización de una manometría endoscópica con un sistema de catéteres de triple luz.

Algunos de estos paciente pueden beneficiarse del tratamiento mediante esfinterotomía, ya sea del componente biliar del esfínter, del pancreático o ambos.

CPRE EN EL NIÑO

Sólo se ha demostrado útil en caso de pancreatitis recidivante e ictericia idiopática.

Aunque existen aparatos pediátricos puede realizarse con duodenoscopios normalizados a partir del año de edad. Se utilizan catéteres de pequeño diámetro, con punta afilada y curvatura distal preformada de consistencia rígida.

El cateterismo suele ser fácil; a menudo se produce la repleción simultánea de ambos conductos.

COMPLICACIONES

La CPRE es el procedimiento endoscópico más complejo y consecuentemente es el que se asocia a un mayor número de complicaciones. Estudios prospectivos multicéntricos han permitido establecer la incidencia, los factores de riesgo y los métodos de prevención de las complicaciones asociadas específicamente al manejo de la vía pancreatobiliar^[1,2,3]. La colangitis, pancreatitis, perforación y hemorragia son las principales.

INFECCIÓN

La infección se puede producir por vía hematológica o, con mayor frecuencia, por vía retrógrada. Durante la CPRE se produce una bacteriemia transitoria por gérmenes que pertenecen a la flora orofaríngea, cuyo paso al torrente sanguíneo se produce por el trauma del endoscopio. Esta bacteriemia generalmente no tiene ninguna consecuencia excepto entre los pacientes con valvulopatías en los que puede producir endocarditis.

La colangitis ascendente es la complicación infecciosa más frecuente, su incidencia se calcula de 0.4 a 10%. Aparece entre las 24 y 72 horas post-CPRE, generalmente por bacterias de origen entérico. El factor de riesgo más importante es el drenaje incompleto de la vía biliar. Con frecuencia se trata de estenosis malignas difíciles de drenar adecuadamente.

La profilaxis antibiótica de la colangitis post-CPRE ha sido valorada en múltiples estudios con resultados contradictorios. La guía terapéutica de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy recomienda la profilaxis únicamente en los pacientes de elevado riesgo: obstrucción biliar, sepsis biliar o pseudoquistes pancreáticos. Se debe administrar el antibiótico previo al inicio del procedimiento y se debe continuar en los casos de drenaje fallido o incompleto. El antibiótico debe cubrir bacilos entéricos gram negativos, pseudomonas y enterococo. Existen múltiples opciones: ampicilina + gentamicina, cipro-

floxacino o piperacilina entre otros. Debemos ajustar el tratamiento a cada individuo y a las resistencias bacterianas de cada centro^[4].

PANCREATITIS

Hasta en el 75% de los pacientes se produce una elevación transitoria de la amilaseмия tras la CPRE. La pancreatitis aguda es menos frecuente, se calcula una incidencia aproximada del 5%. El riesgo es mayor en los pacientes más jóvenes, de sexo femenino, con páncreas dividido, disfunción del esfínter de Oddi, antecedente de pancreatitis post-CPRE, con dificultad para la canulación del esfínter o tras inyección de contraste en el conducto pancreático. El diagnóstico y tratamiento es idéntico a la pancreatitis aguda de otras etiologías.

Se han estudiado múltiples fármacos para la prevención de la pancreatitis post-CPRE. Un meta-análisis realizado en el año 2000 concluyó que el gabexato mesilato y la somatostatina eran efectivos para reducir la incidencia de pancreatitis. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico no mostró diferencias entre estos fármacos y placebo^[5]. Los nitratos transdérmicos han demostrado resultados prometedores en un reciente estudio prospectivo^[6].

Actualmente la prevención de la pancreatitis post-CPRE se basa únicamente en una apropiada técnica endoscópica y en evitar la inyección de contraste en el conducto pancreático cuando es posible.

PERFORACIÓN

La perforación se puede producir a tres niveles:

- En el duodeno al espacio retroperitoneal. Es la más frecuente y se produce a consecuencia de una esfinterotomía que se extiende más allá de la porción intramural del colédoco.
- En la pared intestinal al espacio intraperitoneal.
- En los conductos biliares. Generalmente se produce tras dilatación de estenosis, canulación forzada o tras la introducción de guías metálicas.

Ante la sospecha de perforación debemos realizar una tomografía computarizada abdominal. La cantidad de aire extraintestinal no se correlaciona con el tamaño de la perforación sino con el grado de manipulación tras la complicación.

La presencia de aire en el retroperitoneo tras una esfinterotomía no siempre tiene un significado patológico. Un estudio prospectivo objetivó aire retroperitoneal en el 29% de los pacientes a los que se les había practicado una esfinterotomía, manteniéndose asintomáticos en todos los casos. Se concluyó que únicamente deben ser intervenidos aquellos pacientes que desarrollen signos o síntomas relacionados con la perforación^[7].

Los factores de riesgo para la perforación post-CPRE fueron identificados en un estudio retrospectivo que incluía 33 perforaciones de 9314 CPRE. El riesgo de perforación de la pared del intestino delgado hacia la cavidad abdominal está incrementado en los pacientes con antecedentes de estenosis intestinal y de gastrectomía tipo Billroth II. La perforación duodenal al retroperitoneo se produce con mayor frecuencia en los pacientes a los que se practica un esfinterotomía tipo precut o de gran tamaño^[8].

El único método de prevención de la perforación es la correcta técnica endoscópica. El tratamiento difiere entre las perforaciones intraperitoneales o al retroperitoneo. Las perforaciones a la cavidad abdominal desde estómago, duodeno o yeyuno generalmente requieren cirugía. Contrariamente, las perforaciones retroperitoneales del duodeno permiten una actitud expectante dado que generalmente se resuelven con tratamiento conservador.

HEMORRAGIA

La hemorragia es una complicación de la esfinterotomía endoscópica. Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Norte América objetivó una incidencia de hemorragia del 2% tras la práctica de una esfinterotomía. Los factores de riesgo identificados fueron: coagulopatía previa, anticoagulación en los tres días posteriores, colangitis previa y sangrado durante el procedimiento^[1].

En la mayoría de los casos la hemorragia es leve y cede de forma espontánea. Si la hemorragia es significativa, generalmente el tratamiento endoscópico es resolutorio. La cirugía y la arteriografía se reservan para los casos refractarios. En el estudio norteamericano mencionado, únicamente precisaron cirugía 2 de los 48 casos de hemorragia (0.08% de toda la serie).

El tratamiento endoscópico de la hemorragia se puede realizar mediante inyección de adrenalina o esclerosantes, hemoclips, electrocauterización, coagulación con argón o taponamiento con balón.

Para la prevención de la hemorragia se debe suspender la anticoagulación con acenocumarol entre 3 y 5 días previos al procedimiento. La decisión de tratar alternativamente con heparina debe ser individualizada. El momento de reiniciar el tratamiento anticoagulante debe ser valorada según el riesgo de eventos tromboembólicos dado que si la anticoagulación se reinicia en los tres días posteriores a la CPRE el riesgo de hemorragia es del 10-15%. No existe evidencia científica para suspender los fármacos antiagregantes antes de la realización de la esfinterotomía.

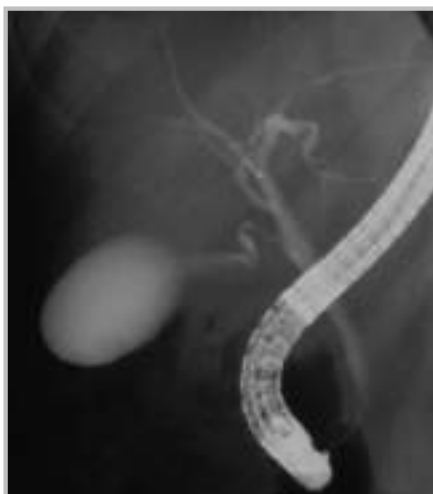


Figura 1. CPRE normal.



Figura 2. Litiasis vesicular.

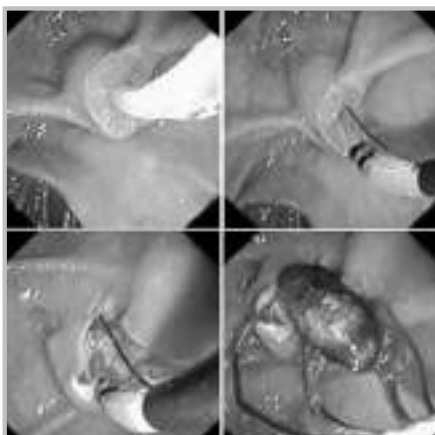


Figura 3. Canulación, esfinterotomía y extracción de cálculos.

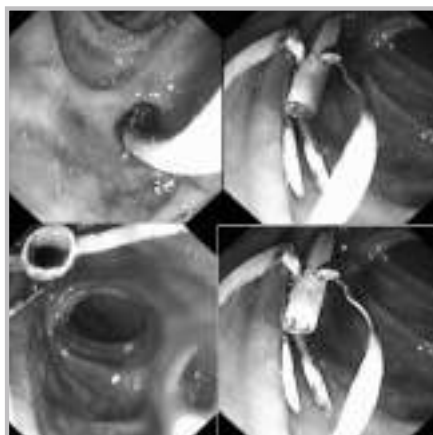


Figura 4. Prótesis de plástico.



Figura 5. Páncreas divisum; cateterismo, esfinterotomía y colocación de prótesis en papila menor.



Figura 6. Estenosis de colédoco medio por neoplasia de páncreas. Colangiocarcinoma difuso intrahepático.



Figura 7. Tumor de Klatskin. Prótesis metálica.

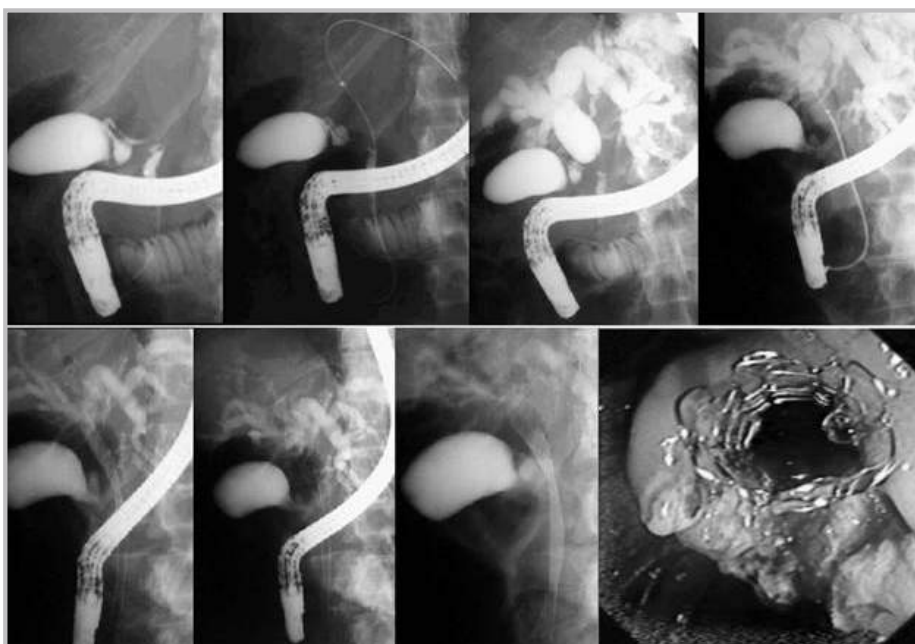


Figura 8. Estenosis por neoplasia de páncreas; prótesis metálica.

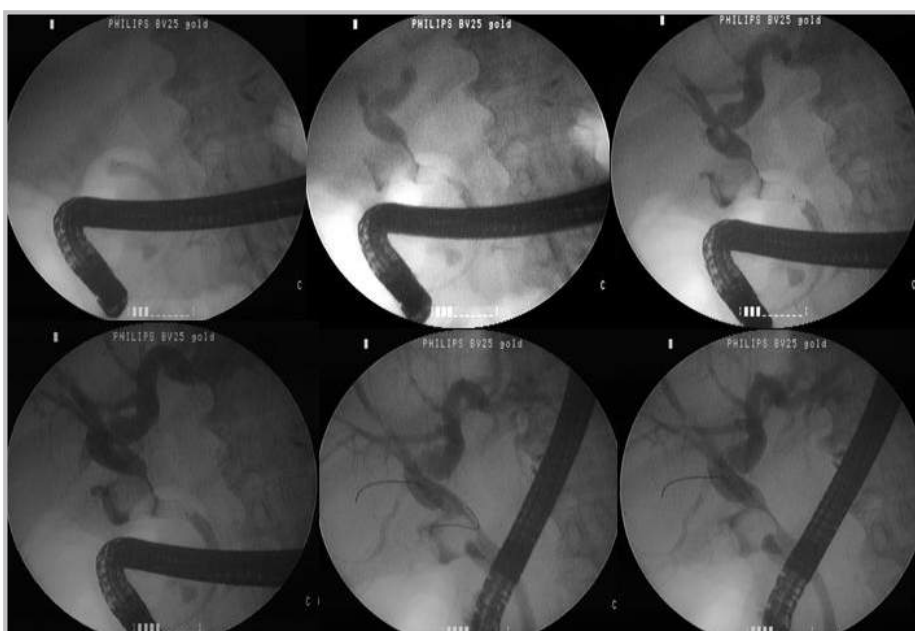


Figura 9. Síndrome de Mirizzi tratado con prótesis.



Figura 10. Estenosis y dilatación de Wirsung por pancreatitis crónica.

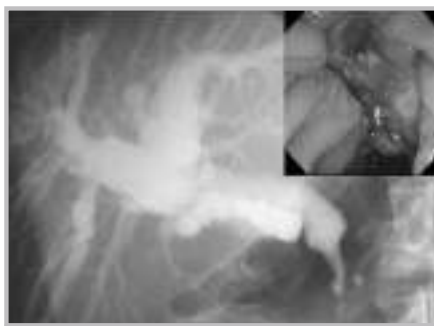


Figura 11. Neoplasia de páncreas; infiltración y ulceración de área prepapilar.

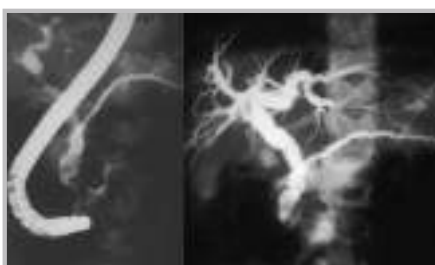


Figura 12. Coledocolitiasis en niña de tres años; cálculos en su interior con discreta dilatación de vía biliar y pancreática.

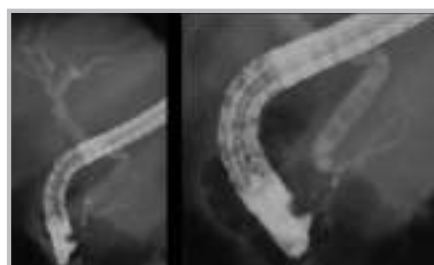


Figura 13. Páncreas divisum.

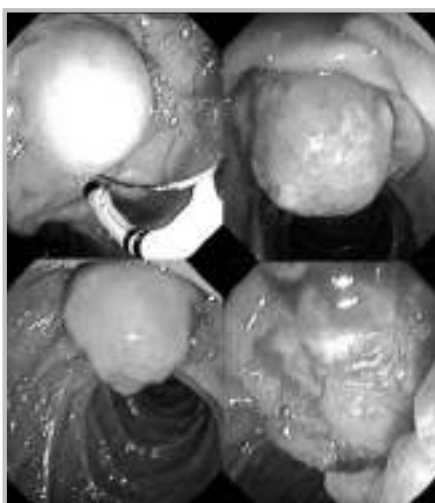


Figura 14. Cuatro tipos de ampulomas.



Figura 15. Colangiografía en paciente transplantado; anastomosis colédoco-coledocal y tubo de Kehr.

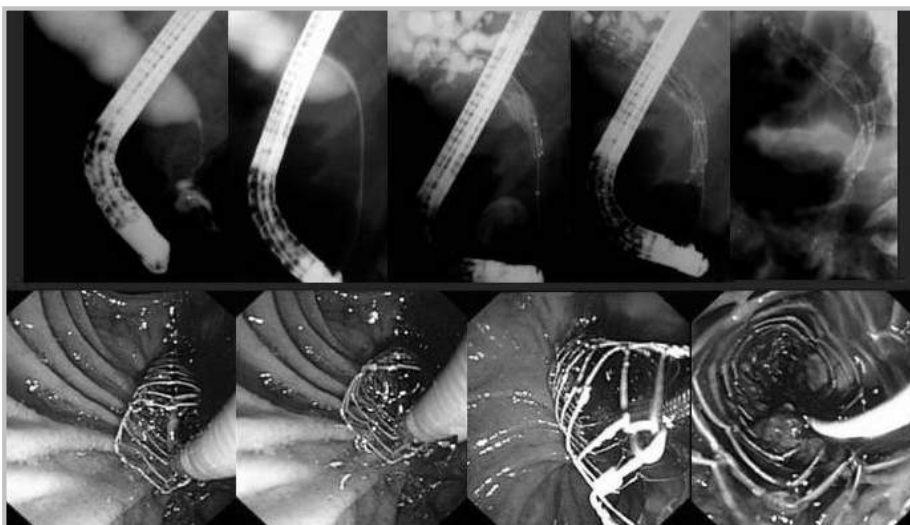


Figura 16. Estenosis distal de colédoco por neoplasia de páncreas; prótesis autoexpandible

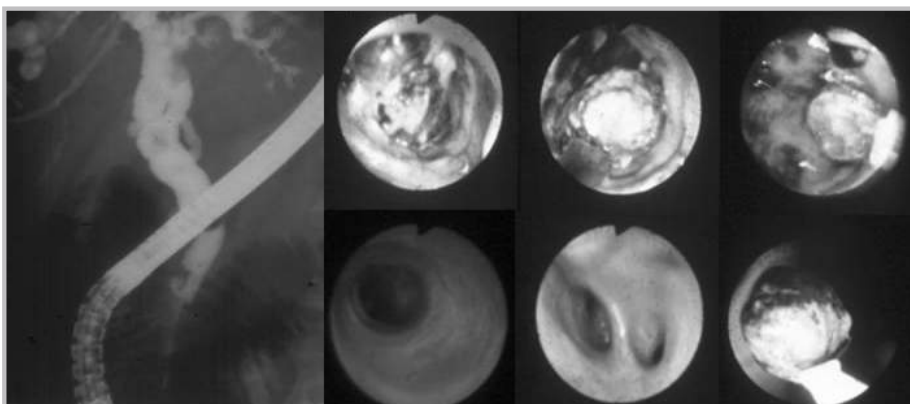


Figura 17. Enfermedad de Caroli; coledoscopia y extracción de cálculos.

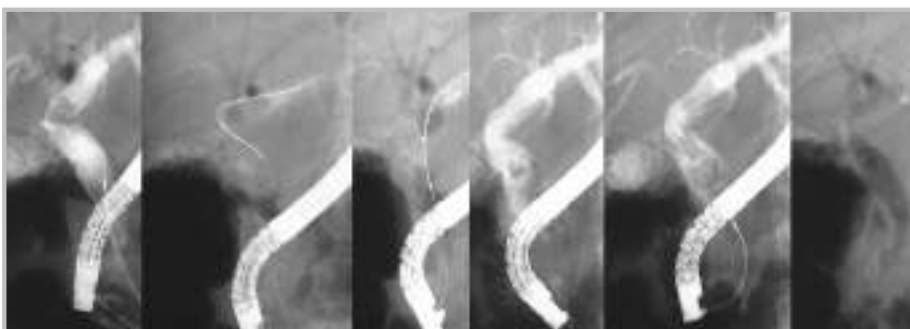


Figura 18. Cálculo impactado, extracción mediante hilo guía, balón de Fogarty y cesta de Dormia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber G, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
2. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
3. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-23.
4. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:475-82.
5. Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, Leo P, Festa V, Belmonte A, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:713-8.
6. Moreto M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramirez K, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc* 2003;57:1-7.
7. Genzlinger JL, Mc Phee MS, Fisher JK, Jacob KM, Helzberg JH. Significance of retroperitoneal air after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1267-70.
8. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34:293-8.



CAPÍTULO 6

ECOENDOSCOPIA DIGESTIVA

Autores

Francesc Balaguer
Montserrat Aceituno
Alejandro Forner
Àngels Ginés
Josep Maria Bordas

Hospital Clínico, Barcelona

Servicio de Gastroenterología
Unidad de Endoscopia Digestiva



ECOENDOSCOPIA DIGESTIVA

INTRODUCCIÓN

La ultrasonografía endoscópica (USE) o ecoendoscopia es una técnica que combina la endoscopia y la ecografía para conseguir cortes ecográficos en todos los planos del espacio desde el interior del tubo digestivo y hasta el nivel donde alcanza la longitud del ecoendoscopio. En general se trata de una exploración de segunda intención tras el hallazgo por alguna otra técnica de una lesión en la pared del tubo digestivo o en los órganos de vecindad accesibles al campo de visión ecográfico.

En la actualidad, y a pesar del gran desarrollo de las técnicas radiológicas, sigue siendo una técnica insustituible para la estadificación T de los tumores de la pared del tubo digestivo y para el estudio de las lesiones pancreáticas de pequeño tamaño. La posibilidad de realizar intervencionismo guiado por ecoendoscopia en tiempo real y con poco riesgo, y sobretodo, la punción aspirativa, aporta un valor sobreañadido muy importante a esta técnica especialmente en el campo de la oncología.

GENERALIDADES

La USE permite la visualización de la pared digestiva así como las estructuras vecinas (adenopatías, páncreas, hígado, vasos, etc.). Desde el punto de vista ecoendoscópico, la pared del tubo digestivo se presenta como una sucesión de capas de ecogenicidad alternante, que desde un punto de vista práctico se corresponden a las capas histológicas del tubo digestivo. Con las sondas de 7.5 MHz se aprecian un total de 5 capas: desde la luz al exterior, la primera capa -hiperecogénica- corresponde a la mucosa superficial más la interfase con el globo del extremo del aparato, la segunda -hipoecogénica- a la mucosa profunda más su interfase con la submucosa, la tercera -hiperecogénica- a la submucosa más su interfase con la muscular, la cuarta -hipoecogénica- a la muscular propia más su interfase con serosa o adventicia, y la quinta -hiperecogénica- a la serosa o adventicia propiamente dicha. Con las sondas de mayor frecuencia (30 MHz) pueden delimitarse hasta un total de 11 capas.

Por otro lado el ecoendoscopio permite visualizar un área peridigestiva de unos 6 cm. alrededor del órgano explorado, permitiendo explorar correctamente la relación de una neoplasia u otra lesión con los órganos de vecindad, e identificar las adenopatías regionales.

Las principales limitaciones de la técnica consisten en el bajo rendimiento en la estadificación de tumores estenosantes, la imposibilidad de diferenciar inflamación de infiltración neoplásica, y el hecho de ser una técnica dependiente del explorador.

Por otro lado, la USE es una técnica segura, siendo raras las complicaciones. La tasa de complicaciones con el ecoendoscopio radial se cifra en un 0.5% como demostró un estudio multicéntrico que incluía a 37.915 paciente en un periodo de 8 años. Las complicaciones de la USE diagnóstica suelen estar relacionadas, generalmente, con la anestesia/sedación o la dilatación de tumores esofágicos estenosantes ^[1]. Las complicaciones asociadas a la USE-PAAF son, asimismo, poco frecuentes (1%) y generalmente de escasa importancia (se han descrito infección, hemorragia y pancreatitis leve) ^[2].

En España la USE sólo está disponible en determinados centros especializados. Esta técnica es, junto con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la técnica endoscópica de aprendizaje más prolongado y complejo. Se calcula que son necesarios entre 3 y 6 meses para tener un nivel de competencia mínimo en la USE diagnóstica, sin bien la evaluación del área pancreatobiliar y el retroperitoneo, así como el aprendizaje de la USE-PAAF, requieren un aprendizaje más prolongado.

APARATOS

Existen dos tipos diferentes de transductores utilizados en ultrasonografía endoscópica (USE): el transductor radial, que proporciona cortes ecográficos de 360°, y el lineal o sectorial, que proporciona cortes ecográficos de 100°. Las posibilidades de estos aparatos dependen de la frecuencia (medida en megahercios) con que

vibra el transductor, determinando la extensión en profundidad y la capacidad de discriminación. Cuando menor sea la frecuencia de vibración, mayor será la profundidad de visión, pero menor la capacidad de discriminación. Los ecoendoscopios radiales pueden operar en frecuencias de 7.5, 12 y 20 MHz, mientras que los lineales lo hacen en 5 y 7.5 MHz. La principal utilidad del endoscopio lineal o sectorial es la posibilidad de realización de biopsias mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF), permitiendo así el estudio anatomopatológico de determinadas lesiones, y la inyección de sustancias bajo control endosonográfico en tiempo real. Los aparatos sectoriales disponen de señal Doppler y Doppler color que permiten visualizar la existencia de flujo sanguíneo y su origen arterial y venoso, confiriendo mayor seguridad a la técnica.

Existen otros dispositivos endosonográficos como las minisondas de alta frecuencia (entre 7.5 y 30 MHz), que presentan la ventaja de poder ser introducidas a través del canal operativo de un ecoendoscopio convencional. Las minisondas presentan varias desventajas respecto a los ecoendoscopios convencionales, como su fragilidad (vida media inferior a 50 exploraciones) y su escasa capacidad de penetración, lo que limita su aplicación a casos seleccionados.

INDICACIONES DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

USE RADIAL O NO INTERVENCIONISTA

ESTADIFICACIÓN TNM PREQUIRÚRGICA DE NEOPLASIAS DEL TUBO DIGESTIVO

Durante los últimos años, la USE ha revolucionado la estadificación de los tumores del tubo digestivo. La clasificación TNM para estadificación de tumores fue introducida en 1987^[3] y recientemente modificada debido a en gran medida a la capacidad de la USE para visualizar las diferentes capas de la pared del tubo digestivo^[4]. Por otra parte, la diversificación de tratamientos en la oncología moderna requiere una estadificación del tumor lo más correcta posible para aplicar el protocolo más adecuado en cada paciente. La diferenciación de las capas por USE permite estudiar la afectación en profundidad y así determinar la T. Asimismo la USE permite la estadificación linfática (N), aunque con rentabilidad algo menor. Para ello se han

Tabla 1. Indicaciones de USE o USE-PAAF

Esófago
• Estadificación prequirúrgica del carcinoma esofágico. • Caracterización de tumores submucosos. • Punción de adenopatías en el mediastino. • Evaluación de la hipertensión portal. • Diagnóstico de la recidiva del carcinoma esofágico.
Estómago
• Estadificación prequirúrgica del carcinoma gástrico. • Caracterización de tumores submucosos. • Punción de adenopatías perigástricas. • Evaluación de la hipertensión portal (varices gástricas). • Estadificación del linfoma gástrico. • Evaluación de pliegues gástricos engrosados. • Diagnóstico de la recidiva del carcinoma gástrico.
Páncreas/Vía biliar
• Estadificación prequirúrgica de tumores. • Sospecha de pancreatitis crónica. • Diagnóstico diferencial de lesiones quísticas del páncreas. • Evaluación de pseudoquistes. • Localización y diagnóstico citológico de tumores neuroendocrinos. • Sospecha clínica de coledocolitiasis. • Punción de adenopatías retroperitoneales. • Punción de masas pancreáticas.
Colon/Recto
• Estadificación prequirúrgica del carcinoma de recto. • Caracterización de tumores submucosos. • Punción de adenopatías perirectales. • Evaluación de patología perianal y del suelo de la pelvis (abscesos, fistulas). • Diagnóstico de la recidiva del carcinoma de recto.
Patología extraintestinal
• Estadificación prequirúrgica del carcinoma de pulmón de células no pequeñas. • Punción de adenopatías de origen desconocido. • Evaluación de masas mediastínicas. • Punción de la glándula suprarrenal izquierda. • Evaluación de masas intraabdominales.

definido cuatro características endosonográficas que sugieren malignidad en las adenopatías: forma redondeada, bordes lisos, tamaño superior a 1 cm. e hipocogenicidad. Si una adenopatía cumple las 4 características, la probabilidad de que sea maligna es de un 80-100%; sin embargo tan sólo un 25% de las adenopatías presenta las 4 a la vez^[5, 6]. Este hecho justifica la

práctica de USE-PAAF de las adenopatías, especialmente en los casos en que el resultado puede modificar el manejo del paciente.

A continuación se detalla la aplicación de la USE en los principales tumores de la pared digestiva.

Cáncer de esófago

El pronóstico del carcinoma esofágico viene determinado por el estadio de extensión en el momento del diagnóstico, más que por el tipo histológico. De este modo, el tipo de tratamiento a emplear depende del estadio tumoral detectado en USE. Si el paciente no presenta adenopatías, la resección quirúrgica ha demostrado que puede ser curativa, mientras que si el paciente presenta extensión linfática locorregional (N1), las posibilidades de curación son mucho menores y, en general, se aplica radio o quimioterapia (ver figura 1). En caso de invasión a órganos vecinos (T4) o adenopatías en territorio cervical o tronco celiaco (M1a) el tratamiento quirúrgico está contraindicado.

La USE ha demostrado ser el método más preciso en el diagnóstico de extensión locorregional del carcinoma esofágico, con una precisión diagnóstica para el estadio T en comparación con la TC del 85% (rango 59-92%), frente al 40-50%^[7-9]. En el caso de la valoración linfática presenta también mayor precisión que la TC (79% frente 54%). Además, con la aparición de la USE-PAAF, que permite obtener material para estudio citológico, se ha obtenido una rentabilidad diagnóstica mucho mayor (sensibilidad 88%, especificidad 100%, rentabilidad diagnóstica 100%)^[2].

Una de las limitaciones de la USE se encuentra en la evaluación de los tumores avanzados, ya

que a menudo son estenosantes, lo que hace frecuente al infraestadificación tanto T como N, e incluso M en el caso de las adenopatías celiacas. La dilatación de la estenosis previa a la ecoendoscopia, o el empleo de un ecoendoscopia ciego de 7.9 mm son algunas de las opciones empleadas para conseguir un examen sonográfico completo. La utilidad de las mini-sondas en esta afectación es más controvertida.

Cáncer de estómago

El papel de la USE en el diagnóstico de extensión del cáncer gástrico es menos relevante por la menor implicación que la estadificación locorregional supone en el manejo del paciente. Hasta la actualidad no se ha demostrado que el tratamiento neoadyuvante sea beneficioso en el cáncer de estómago, y en el caso de tumores reseccables, la gastrectomía más vaciado ganglionar es el tratamiento quirúrgico con intención curativa. Aun así, la USE ha demostrado su superioridad frente a la TC en el diagnóstico locorregional, con una precisión diagnóstica del 85% para la T y del 80% para la N, y ciertos autores la consideran una herramienta de ayuda al cirujano en la aproximación a la cirugía^[10, 11]. Así mismo en un estudio reciente se ha demostrado la utilidad de la USE en la evaluación de ascitis no detectada por TC, ya que en el 45% de los pacientes en los que se detecta ésta por USE, se confirma la existencia de carcinomatosis peritoneal^[12].

La USE ha demostrado también gran utilidad en el estudio de las lesiones infiltrativas difusas de la pared gástrica, tales como el linfoma o la linfite plástica^[13] (ver figura 2). Ésta última presenta una imagen tan sugestiva que permite apoyar el diagnóstico a pesar de no tener confirmación histológica.



Figura 1. Engrosamiento hipoecogénico transmural de la pared esofágica con una adenopatía peritumoral, correspondiente a una neoplasia de esófago T3N1.



Figura 2. Engrosamiento muy marcado y circumferencial de la pared gástrica con pérdida de la estructura en capas, típico de linitis. Lámina de ascitis perigástrica.

El linfoma gástrico tipo MALT, es otra de las indicaciones de estudio mediante USE^[13]. Dicho tumor se ha asociado con *H. pylori*, y se ha demostrado que en estadios precoces, el tratamiento inicial de elección es la erradicación de *H. pylori*, reservando tratamientos más agresivos (quimioterapia, anticuerpos monoclonales anti-CD20, cirugía), en caso de enfermedad avanzada o en la enfermedad precoz que no ha respondido a tratamiento erradicador^[14]. La USE es muy útil en establecer el diagnóstico de extensión al inicio y durante el tratamiento.

Cáncer de recto

El mayor interés de la USE en la neoplasia de recto consiste en la estadificación preterapéutica, dada la importancia del tratamiento neoadyuvante. En cambio, las indicaciones en el cáncer de colon son escasas, dado que la resección quirúrgica suele ser el tratamiento de elección independientemente del estadio tumoral, y el tratamiento quimioterápico (QT) se indica tras la cirugía en caso necesario.

En aquellos pacientes con carcinoma de recto en estadio precoz (T1-2 y N0), la resección endoscópica o quirúrgica del tumor puede ser curativa. Por el contrario, en aquellos pacientes que presentan un estadio avanzado en el momento del diagnóstico ($\geq T3$ o N1), se ha demostrado que la asociación de radioterapia (RDT) previa a la intervención quirúrgica disminuye el riesgo de recidiva local. Por todo esto, es imprescindible obtener una estadificación prequirúrgica adecuada, que hoy en día solamente es posible mediante USE. La precisión de la USE en el diagnóstico de extensión T y N de los tumores de recto es de aproximadamente el 85%, superior a la de la TC (65%)^[15, 16]. Contrariamente a la neoplasia de esófago, no se ha demostrado que la asociación de PAAF incremente la precisión de la USE en la estadificación linfática^[2, 17].

Otras aplicaciones de la USE en el carcinoma de recto consisten en la valoración del "downstaging" post-RDT o RDT-QT en los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, y de la recidiva anastomótica precoz.

ESTUDIO DEL PÁNCREAS

La localización retroperitoneal del páncreas explica que éste sea el órgano más difícil de explorar con las técnicas de imágenes habituales (ecografía (US), TC). En el momento de su desarrollo inicial unos 15 años atrás, la USE demostró ser la técnica más eficaz en el estudio

de las enfermedades del páncreas. Sin embargo, con la aparición de la TC helicoidal y la colangiografía magnética (CRMN) se han reducido las diferencias de forma significativa hasta tal punto que, en la actualidad no existe consenso sobre la utilización de estas exploraciones. La ventaja fundamental que ofrece la USE en el momento actual es la obtención de material citológico con facilidad, poco riesgo, y una rentabilidad muy alta.

El papel principal de la USE en el estudio del páncreas consiste en el diagnóstico y extensión del adenocarcinoma de páncreas, y en el estudio de las tumoraciones quísticas.

Adenocarcinoma de páncreas

La obtención de una correcta estadificación prequirúrgica de los tumores del páncreas es necesaria para decidir el tratamiento más conveniente para el paciente (resección quirúrgica curativa frente al tratamiento paliativo endoscópico o quirúrgico). Por desgracia, tan sólo en un reducido porcentaje de los pacientes el carcinoma de páncreas es resecable en el momento del diagnóstico.

El punto más importante en la evaluación de las neoplasias pancreáticas corresponde a la invasión vascular, ya que su existencia suele contraindicar la intervención quirúrgica con fines curativos. La precisión diagnóstica de la USE en comparación con la TC convencional para el estadio T es del 85-90% frente al 30-86%, mientras que para el estadio N es del 71-77% frente al 55-86%^[18] (ver figura 3).

Aunque es un tema en debate, en la actualidad la mayoría de autores considera que la USE-PAAF está indicada para catalogación histológica de las lesiones focales del páncreas, ya



Figura 3. Tumoración de la cabeza del páncreas de 2,2 x 1,5 cm, sin afectación vascular.

sean sólidas o quísticas. En este sentido, la mayoría de los autores considera que cuando la lesión focal es resecable, la USE-PAAF no es imprescindible puesto que un resultado negativo no exime de la resección quirúrgica. En el caso de lesiones irresecables, se considera que la USE-PAAF está indicada tanto para confirmar la naturaleza neoplásica (de cara a tratamiento quimioterápico) como para descartar otras enfermedades con tratamiento específico (tuberculosis o linfoma). La precisión de la USE-PAAF en el diagnóstico del carcinoma de páncreas es del 85-96% [2, 19, 20].

Tumores quísticos del páncreas

Las lesiones quísticas del páncreas pueden corresponder a cistoadenomas benignos, malignos o formar parte de un proceso inflamatorio. Como concepto general, mientras que los cistoadenomas serosos son siempre benignos, los mucinosos son premalignos o malignos. Por otra parte, los pseudoquistes inflamatorios pueden simular cistoadenomas, especialmente en ausencia de clínica o cambios inflamatorios en el resto del parénquima.

La USE es muy útil en la evaluación de las lesiones quísticas cuando su naturaleza se pone en duda en la US percutánea o en la TC helicoidal. Facilita el diagnóstico de los cistoadenomas serosos cuando se observan microquistes en un tumor aparentemente sólido o macroquístico. Por otra parte, la detección de vegetaciones en la pared del quiste y/o el contenido denso en su interior es muy sugestivo de cistoadenoma mucinoso. La obtención de un líquido de características inflamatorias puede ser también de gran ayuda para el diagnóstico de pseudoquiste en casos dudosos. La realización de punción aspirativa de los cistoadenomas es relativamente fácil y el análisis citológico del líquido aspirado puede objetivar la presencia de células epiteliales columnares (benignas o malignas) y mucina.

Finalmente la USE es una muy buena herramienta diagnóstica cuando se sospecha un tumor mucinoso intraductal, pudiendo determinar la extensión longitudinal del tumor, así como signos sospechosos de malignidad, que son factores determinantes en la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes.

Tumores neuroendocrinos

En el caso de los tumores neuroendocrinos funcionantes, el diagnóstico de sospecha suele asentar en la clínica del paciente y la existencia de niveles hormonales elevados en sangre. Sin

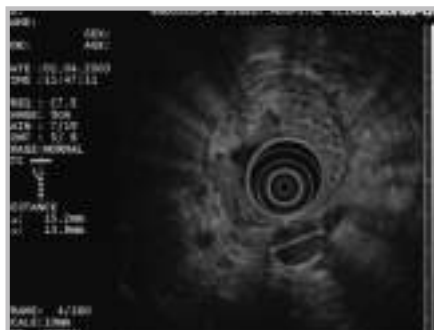


Figura 4. Pequeño tumor neuroendocrino (insulinoma) de 1,5 x 1,3 cm en el cuerpo del páncreas.

embargo, la localización del tumor es a menudo difícil. La USE ha demostrado ser de gran utilidad para dicho propósito, siendo capaz de localizar tumores neuroendocrinos incluso menores de 1 cm [21-23]. La eficacia de la USE para el diagnóstico y localización de los tumores neuroendocrinos es del 90% aproximadamente, claramente superior a la ecografía, TC, arteriografía e incluso al octreoscan [22, 23] (ver figura 4). Además, la localización del tumor previamente a la cirugía es de enorme utilidad, ya que permite decidir el tipo de intervención a realizar (enucleación del tumor, duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía distal, subtotal o total), así como asegurar que el tumor es totalmente resecable. En el caso del gastrinoma, que a diferencia del insulinoma puede tener una localización extrapancreática, los resultados de la USE son ligeramente inferiores (70-80%), pero aún en este caso sigue siendo más eficaz que las demás técnicas de imagen [22]. La USE-PAAF permite obtener un diagnóstico citológico de confirmación en los tumores neuroendocrinos, aumentando la especificidad de la técnica [24]. Esto es especialmente importante en este grupo de pacientes, dada la morbi-mortalidad asociada con la cirugía pancreática.

Pancreatitis crónica

La USE es una técnica de gran utilidad para el diagnóstico de pancreatitis crónica por los siguientes motivos: en primer lugar, permite una muy buena visualización del páncreas explorando tanto el parénquima como el sistema ductal, y en segundo lugar, existen una serie de alteraciones endosonográficas características de esta enfermedad [25]. Estas incluyen cambios focales o difusos del parénquima pancreático y/o del Wirsung. Dichas alteraciones endoso-

nográficas se correlacionan con las que presentan dichos pacientes en la CPRE y/o con las pruebas de función pancreática (test de secretina) confirmativas de pancreatitis crónica [26, 27]. Incluso en algunos pacientes se pueden detectar mínimos cambios sugestivos de pancreatitis crónica incipiente en el examen endosonográfico, mientras que la US percutánea, TC, CPRE o las pruebas de función pancreática son normales [26, 27]. Por dicho motivo, la USE se está empleando en la actualidad en la evaluación de pacientes con episodios recurrentes de dolor en hemiabdomen superior de etiología desconocida, con el fin de descartar la existencia de pancreatitis crónica incipiente.

ESTUDIO DE LA VÍA BILIAR

Varios estudios prospectivos han demostrado que la USE tiene una sensibilidad superior al 95% para la detección de coledocolitiasis. Dichos resultados comparan favorablemente con US, TC y CRMN siendo equiparables a los obtenidos por CPRE [28-30]. La USE ha demostrado ser una técnica coste-efectiva si se emplea como prueba inicial de screening en pacientes que presentan un riesgo bajo o moderado de tener litiasis en la vía biliar mientras que, si el riesgo de coledocolitiasis es elevado, la práctica de una CPRE como primera opción parece ser más coste-efectiva [28]. De todos modos, el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis no está aún bien establecido. Probablemente, la USE y la CRMN sean las técnicas diagnósticas más aceptadas en la actualidad en esta indicación, y la práctica de una u otra dependa de factores ajenos a la propia patología como las características del paciente, disponibilidad de una u otra técnica, etc. La CPRE es indiscutible cuando se plantea una actitud terapéutica como la esfinterotomía y extracción de cálculos.

ESTUDIO DE TUMORES SUBMUCOSOS Y COMPRESIONES EXTRÍNECAS

La USE ha demostrado ser eficaz tanto para la localización como para aportar datos al diagnóstico de los tumores submucosos del tubo digestivo. La precisión de la USE para tal propósito es del 95%, claramente superior a la de los demás métodos diagnósticos convencionales (TC 67%, endoscopia con biopsia 39%, tránsito baritado 70%), permitiendo diferenciar masas sólidas originadas en la pared del tubo digestivo de compresiones extraluminales en prácticamente el 100% de casos [31-33] (ver figu-

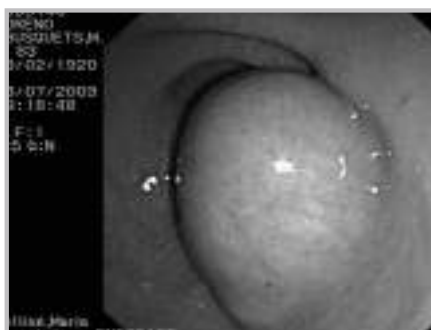


Figura 5. Imagen endoscópica. Protusión de la pared gástrica antral, con mucosa de recubrimiento conservada, sugyendo de tumor subepitelial vs compresión extrínseca.



Figura 6. Imagen ecoendoscópica correspondiente a la figura 4. Tumoraación de 3,1 x 2,5 cm dependiente de la pared gástrica, que corresponde a un tumor del estroma gastrointestinal.

ra 5 y 6). La USE puede sugerir, incluso, la naturaleza de dicha lesión mediante la determinación de la capa donde se origina el tumor y su ecogenicidad. Una masa anecoica es típica de una lesión quística, si la lesión es hiperecogénica sugiere un tumor tipo lipoma o liposarcoma, si es hipoecoica, la lesión es sugestiva de un tumor del estroma tipo leiomioma o leiomiocarcinoma, etc. Aunque los hallazgos endosonográficos son muy útiles para clasificar estas lesiones, hay que tener en cuenta que la certeza de benignidad o malignidad en ocasiones puede ser difícil, incluso si se dispone de citología o biopsia. Típicamente, si el tumor es superior a 4 cm. de diámetro, presenta bordes irregulares o zonas quísticas en su interior, el riesgo de malignidad es elevado, y debería recomendarse resección quirúrgica [34]. La utilidad de la USE-PAAF en este tipo de lesiones parece limitada (precisión diagnóstica del

67%)^[2], mientras que la utilidad de las biopsias con tru-cut no está claramente definida.

USE LINEAL O INTERVENCIONISTA

Con la aparición en los últimos años de los eco-endoscopios lineales, es posible la práctica de punciones bajo control endosonográfico, lo que ha permitido ampliar enormemente el papel diagnóstico y terapéutico de la USE. La obtención de tejido procedente de adenopatías o tumores mediante USE-PAAF permite establecer el diagnóstico citológico de neoplasia y adoptar las medidas terapéuticas más apropiadas. Además, en algunos casos la punción-inyección de sustancias por USE (USE terapéutica) ha demostrado ser también una alternativa eficaz (Tabla 2) aunque, a excepción de la neurolisis del plexo celiaco, la experiencia acumulada en este procedimiento es aún muy escasa.

USE-PAAF Y ESTUDIO DE ADENOPATÍAS

Diversos estudios han demostrado que la utilización de la USE-PAAF puede mejorar los resultados obtenidos por la USE en la diferenciación entre adenopatías benignas y malignas^[2, 20] en la estadificación de tumores (ver figura 7 y 8). En la serie más larga publicada hasta la fecha, se

Tabla 2. Indicaciones de punción inyección de sustancias guiada por USE

- Neurolisis química del plexo celiaco.
- Tratamiento químico/inmunoterápico guiado por USE.
- Inyección de toxina botulínica para acalasia guiada por USE.



Figura 7. PAAF de una adenopatía periesofágica. Obsérvese la aguja claramente visible en su interior.

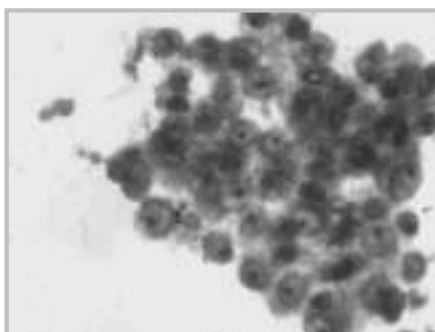


Figura 8. Citología obtenida por USE-PAAF de una adenopatía mediastínica correspondiente a un adenocarcinoma (Tinción Dic-Quick).

realizó USE-PAAF de 192 adenopatías en 171 pacientes obteniéndose una sensibilidad del 92%, especificidad del 93% y una precisión diagnóstica del 92%, sin registrarse ninguna complicación asociada^[2]. Varios artículos han demostrado, asimismo, que la USE-PAAF mejora la precisión diagnóstica del estadio linfático en neoplasias de esófago^[35], recto^[2] y pulmón^[36, 37].

Recientemente se ha demostrado también la utilidad de la USE-PAAF en la estadificación mediastínica de las neoplasias pulmonares. La excelente precisión diagnóstica de esta técnica (96-100%)^[36, 37] ha revolucionado el estudio de las neoplasias pulmonares, habiéndose incluido ya en la práctica habitual como parte del estudio prequirúrgico de dichos tumores en los hospitales donde la técnica está disponible.

DRENAJE DE PSEUDOQUISTES PANCREÁTICOS

En primer lugar y como se ha comentado anteriormente, en los pacientes con pseudoquistes de páncreas la USE y la USE-PAAF pueden ayudar a confirmar este diagnóstico. Asimismo, es posible drenar pseudoquistes pancreáticos mediante la colocación de prótesis de 10 French bajo control endosonográfico en tiempo real, es decir, mientras se está realizando el procedimiento. La ventaja de la técnica guiada por USE sobre las demás, es que permite evitar complicaciones tales como creación de fístulas cutáneas (técnicas radiológicas) o sangrado por punción accidental de estructuras vasculares (técnica endoscópica), especialmente en pacientes con pancreatitis crónica de origen alcohólico e hipertensión portal^[38-40], en quienes la presencia de circulación colateral anómala incrementa considerablemente el riesgo.

NEUROLISIS DEL PLEXO CELÍACO

Entre las técnicas terapéuticas asociadas a la USE destaca la neurolisis química del plexo celíaco. Dicha técnica puede ser empleada para el control del dolor abdominal de origen pancreático refractario al tratamiento médico, habiéndose demostrado su utilidad en pacientes con pancreatitis crónica y carcinoma pancreático^[41]. Mediante bloqueo de plexo celíaco guiado por USE se consigue controlar el dolor en un 78% de los pacientes con carcinoma de páncreas, manteniéndose el efecto durante al menos 24 semanas, como se demostró en un estudio realizado en 58 pacientes^[42]. Esta técnica ha demostrado también su eficacia en el control del dolor en pacientes con pancreatitis crónica. Así, el 50% de los pacientes con pancreatitis crónica que recibieron bloqueo del plexo celíaco guiado por USE obtuvieron mejoría en su sintomatología, mientras que tan sólo un 25% de los pacientes que recibieron el bloqueo guiado por TC experimentaron mejoría en su sintomatología clínica^[43]. Además, la técnica guiada por USE no se ha asociado con las severas complicaciones descritas en relación con las técnicas percutáneas. Hipotensión o diarrea transitoria son los efectos secundarios más frecuentemente asociados con el bloqueo guiado por USE^[41-43].

OTRAS INDICACIONES

También se han descrito técnicas de inyección intratumoral de agentes quimio e inmunoterápicos para el tratamiento de neoplasias pancreáticas^[44], así como la realización bajo control endosonográfico de tratamiento con radiofrecuencia para ablación de tumores pancreáticos^[45]. No obstante, se trata de estudios experimentales, por lo que la utilidad clínica de ambos es aún incierta.

Asimismo, la inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior para tratamiento de acalasia, o en el esfínter de Oddi para tratamiento de disfunciones motoras del mismo, se

han descrito puntualmente como posibles aplicaciones de la USE^[46].

CONCLUSIONES

La USE es una excelente modalidad diagnóstica para el estudio de una gran variedad de lesiones del tubo digestivo y de sus órganos de vecindad. En algunas de estas indicaciones, como por ejemplo en el diagnóstico de extensión de las neoplasias digestivas, en el estudio de las lesiones submucosas y compresiones extrínsecas o en la localización de tumoraciones pancreáticas de muy pequeño tamaño, ha demostrado su superioridad frente a las demás técnicas de imagen disponibles en la actualidad. Además, la posibilidad de obtener confirmación citológica (USE-PAAF) que nos ofrecen los modernos ecoendoscopios lineales o sectoriales hace que su necesidad sea indiscutible dentro de los protocolos terapéuticos en la Oncología digestiva actual. La obtención de citología es especialmente importante cuando se plantea tratamiento neoadyuvante a la cirugía, no exento de morbilidad, como es el caso de la neoplasia de esófago localmente avanzada o de una gran proporción de las neoplasias de recto. Por otra parte, el hecho de que las estructuras situadas alrededor del tubo digestivo sean accesibles a la punción por USE, aumenta las indicaciones de esta exploración especialmente en el estudio de la patología pancreática y de un número no despreciable de enfermedades extradigestivas como las adenopatías de origen desconocido, masas mediastínicas o adenopatías en relación a neoplasias de pulmón.

Finalmente, la capacidad de realizar maniobras terapéuticas bajo control endosonográfico proporciona un abanico enorme de posibilidades, que a buen seguro se consolidarán en los próximos años, ofreciendo al médico internista, gastroenterólogo y muy especialmente al oncólogo una herramienta esencial para el diagnóstico y tratamiento de la patología tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosch T, Major complications of endoscopic ultrasonography: results of a survey of 42105 cases (abstract). *Gastrointest Endosc*, 1993; 39: A341.
2. Wiersema MJ, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*, 1997; 112(4): 1087-95.
3. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 4th ed. 1987, Berlin. 40-42.
4. A JCC Cancer Staging Manual. 5th ed. 1997, Philadelphia: Lipincott-Raven Co.
5. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc*, 1997; 45(6): 474-9.
6. Catalano MF, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40(4): 442-6.
7. Botet JF, et al. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181(2): 419-25.
8. Tio TL, et al. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(4): 376-81.
9. Botet JF, et al. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181(2): 419-25.
10. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy*, 1993; 25(2): 162-6.
11. Caletti G, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 113(1): 14-27.
12. Fuenmayor R, Ginés A, et al. Significado clínico de la presencia de ascitis mínima detectada en USE y no visualizada en TC en la patología neoplásica abdominal. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 124.
13. Palazzo L, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25(8): 502-8.
14. Sackmann M, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113(4): 1087-90.
15. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77(8): 883-7.
16. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Use of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of colorectal tumors. *Endoscopy* 1990. 22(1): p. 31-4.
17. Harewood GC, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123(1): 24-32.
18. Yasuda K, et al. Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1993; 25(2): 151-5.
19. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg*, 1999; 134 (6): 639-42; discussion 642-3.
20. Williams DB, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44(5): 720-6.
21. Rosch T, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326(26): 1721-6.
22. Zimmer T, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39(4): 562-8.
23. Proye C, et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery* 1998; 124(6): 1134-43; discussion 1143-4.
24. Gines A, et al. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(2): 291-6.
25. Wiersema MJ, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25(9): 555-64.
26. Sahai AV, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(1): 18-25.
27. Catalano MF, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(1): 11-7.
28. Canto MI, et al. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(6): 439-48.
29. Dancygier H, et al. Preoperative staging of a distal common bile duct tumor by endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 1988; 95(1): 219-22.
30. Mendler MH, et al. Value of MR cholangiography in the diagnosis of obstructive diseases of the biliary tree: a study of 58 cases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2482-90.
31. Amouyal P, et al. Echoendoscopy: a new technique for studying esophago-gastric subepithelial

- tumors and extrinsic compression. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14(1): 8-14.
32. Motoo Y, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 1994; 26(2): 239-42.
33. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 1990; 36(4): 342-50.
34. Gines A, Bordas JM, Llach J, García M, Mondelo F, et al. USE in gastrointestinal stromal tumors (GIST). Correlation malignant criteria in resected specimens (abstract). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB209.
35. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK et al. Impact of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS FNA) on lymph node staging accuracy of patients with esophageal carcinoma (abstract). *Endoscopy* 2000; 32: A22.
36. Gress FG, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997; 127(8 Pt 1): 604-12.
37. Vazquez-Sequeiros E, Rajan E, Norton ID, Wiersema MJ. Evaluation of mediastinal lymph nodes by means of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS FNA) (abstract). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2650.
38. Vilman PH, Pless S, Scheel-Hencke T, Henriksen JD. A new generation therapeutic echo-endoscopes allowing one-step EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts (abstract). *Endoscopy* 1998; 30: A179.
39. Giovannini M, Bernardini D, Seitz JF. Cystogastrostomy entirely performed under endoscopy guidance for pancreatic pseudocyst: results in six patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(2): 200-3.
40. Binmoeller KS, Soehendra HN. Endosonography in pancreatic disease. *Interventional endosonography*. 1999. Philadelphia: Saunders. 261.
41. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44(6): 656-62.
42. Gunaratnam NN, Sarma ID, Wiersema AV. Endosonography guided celiac plexus neurolysis (EUS CPN) for pancreatic cancer (PCA) pain: indications, efficacy, complications and patients outcomes (abstract). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB91.
43. Gress F, et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94(4): 900-5.
44. Lahoti SB, Abbruzzese R, Hecht J. Safety and multiple and repeated injection therapy of pancreatic cancer using an attenuated adenovirus (abstract). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB92.
45. Goldberg SN, et al. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(3): 392-401.
46. Hoffman BJ, et al. Treatment of achalasia by injection of botulinum toxin under endoscopic ultrasound guidance. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(1): 77-9.



CAPÍTULO 7

ENTEROSCOPIA Y CAPSULOENDOSCOPIA

Autores

Javier Romero Vázquez
F. Javier Alcázar Guijo
Ángel Caunedo Álvarez
Manuel Rodríguez Téllez
F. Pellicer Bautista
Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Enteroscopia, Enteroscopia por pulsión, Enteroscopia intraoperatoria, Enteroscopia de doble balón, Capsuloendoscopia, Hemorragia digestiva de origen oscuro, Enfermedad de Crohn, Malabsorción, Tumores de intestino delgado, Enteropatía por AINes, Sistema Patency.*



ENTEROSCOPIA Y CAPSULOENDOSCOPIA

INTRODUCCIÓN

El Intestino Delgado representa el 75% de la longitud total del tubo digestivo, con una extensión cercana a los 6 metros en el adulto, por lo que constituye el segmento del tracto digestivo de mayor complejidad a la hora de su exploración.

Inicialmente, el estudio de la patología del Intestino Delgado se realizaba a través de técnicas radiológicas, como el tránsito intestinal (de utilidad actualmente en el estudio diagnóstico de la malabsorción o en la afectación ileal por la Enfermedad de Crohn) y la enteroclisia, consistente en una sonda que se rellenaba de contraste con una solución de metilcelulosa, pudiendo mejorar el rendimiento diagnóstico del tránsito en casos de lesiones intraluminales o estenosis. No obstante, la imposibilidad de ambas técnicas para visualizar de forma directa la mucosa del Intestino Delgado ha hecho que, hoy día, la base de la exploración del mismo se centre en la endoscopia.

El problema de la exploración endoscópica del Intestino Delgado residía en el yeyuno y el íleon, pues el duodeno podía explorarse prácticamente en su totalidad por medio de la endoscopia digestiva alta. Esta limitación se superó posteriormente con la aparición de la Enteroscopia, técnica que permite la visualización directa del Intestino Delgado, aunque no en su totalidad (salvo en los casos de Enteroscopia intraoperatoria). Recientemente, la Capsuloendoscopia, permite la visualización de la mucosa de los tramos intestinales en su totalidad, de forma no invasiva, lo que ha supuesto un gran avance en el estudio de numerosos procesos del intestino delgado.

ENTEROSCOPIAS

A finales de los años ochenta, Lewis y cols., del Hospital Monte Sinaí de Nueva York, desarrollaron una novedosa técnica, realizada por vía nasal, y que vino a denominarse en la literatura como "Sonde enteroscopia"⁽¹⁾. El término fue traducido como "Enteroscopia lastrada", pues progresaba de forma pasiva, con ayuda del peris-

taltismo intestinal, gracias a un lastre que presentaba el extremo distal del instrumento, con forma de balón, y que se llenaba de agua para estimular su progresión. Aunque esta técnica permitió el conocimiento de patologías hasta entonces prácticamente ignoradas, pronto se evidenciaron sus inconvenientes: larga duración de la técnica (4-6 horas), poca superficie mucosa valorada, control radiológico frecuente para verificar el avance, extremo distal no flexible, incomodidad del paciente e imposibilidad de biopsiar o realizar terapéutica. Además, no estaba exenta de complicaciones, debidas a la sobreinsuflación accidental del balón distal, que puede causar perforación intestinal de una úlcera ya existente.

Posteriormente, se desarrollaron los llamados "Enteroscopios de pulsión", denominados así porque progresaban mediante el empuje activo por el endoscopista. Estos endoscopios, similares a los gastroscopios convencionales, son más largos y finos que éstos, y permiten la visualización de la mucosa del intestino proximal. La principal ventaja de esta nueva técnica residía en su capacidad para tomar biopsias y realizar terapéutica, lo que venía a diferenciarla claramente de la "Enteroscopia lastrada" y de las técnicas radiológicas convencionales, aumentando así su rendimiento diagnóstico.

Su limitación más importante es la dificultad en la progresión, debido a la anatomía del Intestino Delgado, y sobretudo a la formación de bucles en cavidad gástrica, difíciles de evitar. Para intentar solventar este problema, se propuso el uso de un sobretubo, si bien su utilidad es controvertida y no está exenta de complicaciones, como el cizallamiento de la mucosa o la perforación.

Los enteroscopios por pulsión actuales presentan una longitud variable (218-280 cms), con un diámetro entre 10.7-11.7 mms y con un canal de trabajo para toma de biopsias y terapéutica, de 2.8-3.5 mms de calibre. Estos endoscopios permiten la evaluación de duodeno y la porción proximal de yeyuno, aproximadamente unos 100 cms más allá del ligamento de Treitz en la mayoría de los pacientes. Su campo de visión es simi-

lar a los gastroscopios convencionales, con una angulación superior/inferior y derecha/izquierda, al menos, 120°. Los precios son variables y oscilan entre los 23800 y los 33275 \$^[2].

El rendimiento de la enteroscopia en la identificación de las lesiones aumenta si se realiza una “**Enteroscopia Intraoperatoria**”. La introducción intraoperatoria implica la participación combinada de cirujano y endoscopista. El cirujano puede facilitar la progresión del enteroscopia hacia el intestino delgado evitando la acodadura habitual del enteroscopia en la cavidad gástrica. La introducción del endoscopio puede efectuarse por vía oral, o bien a través de una enterotomía practicada por el cirujano. La realización de la enteroscopia intraoperatoria se ha considerado como la exploración “gold standard” en el estudio de la patología del intestino delgado. La principal ventaja, además de la mayor longitud de intestino explorado, reside en la posibilidad de transluminar ciertas lesiones, lo que permite un abordaje combinado por medio de la resección quirúrgica y del tratamiento endoscópico, mejorando la eficacia del tratamiento quirúrgico y reduciéndose las complicaciones en el postoperatorio. Aunque se han empleado distintos endoscopios, los enteroscopios actualmente más utilizados para la realización de esta técnica son los enteroscopios por pulsión, que alcanzan la válvula de Bahuin en la mayoría de los casos, teniendo en cuenta que debe minimizarse la insuflación, pues dificultaría la técnica terapéutica. La enteroscopia intraoperatoria debe ser considerada como complementaria de la realizada preoperatoriamente y no como sustituta, aunque puede ser necesaria inicialmente para aquellos casos en los que se presume que hará falta cirugía de todas formas, o en las hemorragias que aparezcan durante el propio acto operatorio.

La “**Enteroscopia de doble vía**” es otra forma de enteroscopia, que resulta de la introducción simultánea, oral y anal, de dos enteroscopios y requiere anestesia general, si bien, tiene la limitación de no poder explorar siempre toda la longitud del intestino delgado.

Otro método es la llamada “**Enteroscopia de doble balón**”, descrito por primera vez en 2001 por Yamamoto y cols^[3]. Consiste en la utilización de dos balones acoplados al extremo distal del sobretubo semiflexible y del propio enteroscopia, que se usan alternativamente. La

introducción oral de sobretubo y tubo hasta yeyuno proximal se realiza con ambos balones desinflados y posteriormente se infla el del sobretubo, por lo que el enteroscopia puede progresar por las asas de intestino delgado. Cuando ya no se progresa más, se desinfla ese balón y se infla el del enteroscopia para reanudar la progresión y así, sucesivamente. Este grupo ha presentado recientemente un trabajo sobre 71 exploraciones en 57 pacientes, llegando hasta intestino delgado mediante inserción oral (en 47 casos), o anal (en los 24 restantes), permitiendo la visualización de distintos tipos de lesiones (úlceras, tumores y estenosis benignas) y sin encontrar complicaciones significativas, por lo que estos autores creen que podría tratarse de una valiosa herramienta para el estudio y tratamiento de las enfermedades del intestino delgado^[4]. No obstante, aunque los resultados comunicados por otros autores parecen ser igualmente prometedores en cuanto a su eficacia y perfil de seguridad, los escasos trabajos publicados en la literatura y el corto número de pacientes incluidos en los mismos, hacen que sean necesarios estudios más amplios para valorar la idoneidad de esta nueva técnica en el algoritmo diagnóstico de la patología del intestino delgado.

Una técnica que combina la exploración radiológica con la endoscopia del intestino delgado es la “**Enterografía anterógrada endoscópica**”, que consiste en la introducción de contraste hidrosoluble a través del canal de biopsia del enteroscopia, a partir del ángulo de Treitz, lo que permite observar tramos más distales a los explorados simplemente mediante la enteroscopia. Dicha técnica permite completar estudio de una tumoración o disminución del calibre de la luz y es útil en la valoración del pedículo de pólipos previo a polipextomía o la superficie total de una lesión submucosa. Para mejorar la calidad de las radiografías, se ha propuesto la introducción de un catéter-balón a través del canal de biopsia del enteroscopia. El contraste proporciona imágenes similares a la enteroclinis, pero con la ventaja de poder definir mejor tramos más distales y de poder realizar doble contraste, aprovechando la insuflación del enteroscopia.

Otro método, prácticamente desterrado actualmente para la realización de enteroscopia, incluye la utilización de un *colonoscopia* (habitualmente uno pediátrico) por *vía oral*. Los estudios publicados sugieren que puede ser capaz de examinar la mucosa de intestino del-

gado, explorando hasta unos 60 cms más allá del ángulo de Treitz. No obstante, la aparición de los enteroscopios de pulsión ha hecho que, hoy día, su utilización sea excepcional.

ASPECTOS GENERALES

A la hora de realizar un enteroscopia, debemos tener en cuenta que, el hallazgo de lesiones es inferior a la endoscopia digestiva alta y colonoscopia, por la menor frecuencia de patología en el intestino delgado si la comparamos con la que podemos encontrarnos en tramos altos o bajos.

Normalmente, la exploración de la mucosa se realiza mejor en retirada, existiendo, además, una mejor correlación con la distancia alcanzada. Sin embargo, la localización de alguna lesión a la entrada del enteroscopio hace pertinente la biopsia de la misma en ese instante, pues posteriormente, puede ser difícil identificarla. Para resaltar la mucosa, podemos ayudarnos de la instilación de agua, lo que hace más llamativo su relieve, lo cual resulta especialmente importante en las enfermedades caracterizadas endoscópicamente por la atrofia mucosa, como la enfermedad celíaca. La instilación de los distintos tipos de colorantes vitales puede realizarse también para lograr un mayor realce de las lesiones mucosas.

INDICACIONES

Las indicaciones para realización de enteroscopia, que se detallarán a continuación, vienen resumidas en la Tabla 1.

La **hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO)** constituye, hoy día, la indicación más común para enteroscopia. Se estima que el

Intestino Delgado es la localización del sangrado en un 5% del total de las hemorragias digestivas, por lo que la evaluación enteroscópica debe ir precedida, al menos, de una endoscopia digestiva alta y de una colonoscopia. Puede ser aguda o crónica y se define como HDOO aquella hemorragia en la que no se ha llegado a un diagnóstico tras la realización de endoscopia digestiva alta, colonoscopia y técnicas radiológicas habituales. Puede manifestarse clínicamente de dos formas bien diferenciadas: 1) De forma oculta ("obscure-occult bleeding": con anemia ferropénica y test de sangre en heces positivo) y; 2) De forma manifiesta ("obscure-overt bleeding": sangre visible en forma de hematoquecia o melenas). Esta clasificación resulta de gran utilidad, ya que el rendimiento diagnóstico y terapéutico de la enteroscopia en la evaluación de las causas de hemorragia digestiva depende, tanto de la longitud del intestino delgado examinado como de la cantidad de pérdida sanguínea. Así, se ha demostrado que su rendimiento es muy superior en el caso de las hemorragias manifiestas o macroscópicas, mientras que disminuye notablemente en el caso de las hemorragias ocultas⁽⁵⁾.

El rendimiento de la enteroscopia en la identificación de las lesiones sangrantes aumenta si se realiza enteroscopia intraoperatoria, con lo cual mejora la eficacia del tratamiento quirúrgico y se reducen las complicaciones en el postoperatorio. Permite la polipectomía de pólipos en el síndrome de Peutz Jeghers con las precauciones necesarias, debido al mayor peristaltismo y menor grosor de la pared del yeyuno si lo comparamos con el colon. En caso de no poder realizarse la extirpación puede delimitarse la zona de resección quirúrgica.

La tasa de lesiones al alcance de la endoscopia digestiva alta que se diagnostican posteriormente por enteroscopia oscila, según los estudios, entre el 17-64%, en ocasiones motivada por la variabilidad interindividual en lo que se refiere a la longitud del duodeno, por lo que antes de realizar una enteroscopia se recomienda revisar la mucosa del tracto digestivo superior⁽⁶⁾. Dichas lesiones suelen corresponder a úlceras de Cameron, angiodisplasias, enfermedad de Dieulafoy o lesiones duodenales distales.

La causa más frecuente de HDOO diagnosticada por enteroscopia y la que más necesidad de transfusiones presenta, de forma global, es la presencia de diversas malformaciones arteriovenosas o angiodisplasias vasculares (Figura

Tabla 1. Indicaciones de la Enteroscopia

Indicaciones "establecidas"
Hemorragia digestiva de origen oscuro
Diarrea crónica o malabsorción no filiadas
Hallazgos radiológicos en Intestino Delgado
Indicaciones "posibles"
Enfermedad de Crohn
Síndromes de Poliposis
Colocación de yeyunostomías de alimentación
Extracción de cuerpos extraños
Indicaciones "dudosas"
Dolor abdominal inespecífico

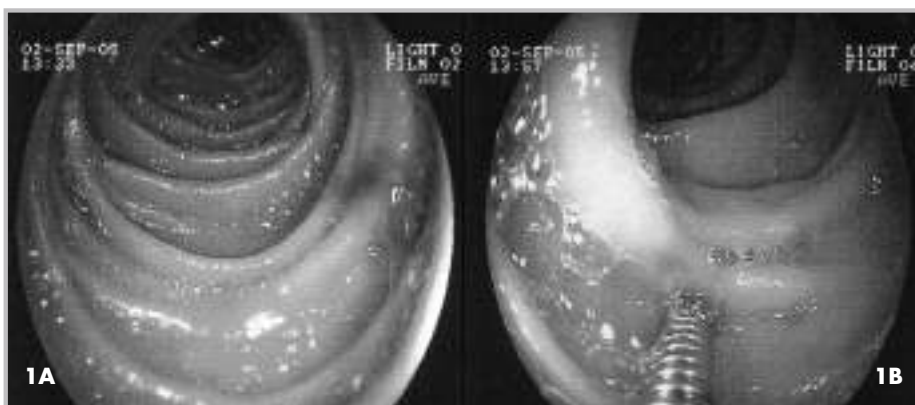


Figura 1. A) Angiodisplasia yeyunal sangrante diagnosticada por enteroscopia y B) Realización de terapéutica con Argon Beam

1A y 1B), si bien, en menores de 50 años, debemos tener en cuenta el posible desarrollo de tumores intestinales, que representan el 6% del total de tumores del tracto gastrointestinal y constituyen el 5% de las causas de HDOO, ya sean primitivos (en tramos proximales los adenocarcinomas y en tramos más distales linfomas, GIST y carcinoides) o metástasis de otras localizaciones (melanoma más frecuentemente, pulmón o colon).

La localización de las angiodisplasias suele ser difícil de precisar y, en la mayoría de los casos, ante el descubrimiento de una de ellas es fácil encontrarnos más lesiones, pues suelen ser múltiples. La etiología de las angiodisplasias es desconocida, aunque debe pensarse en ellas ante un paciente con insuficiencia renal crónica, estenosis aórtica o enfermedad de Von Willebrand. Otras causas más raras de HDOO son los divertículos o los parásitos intestinales. Por último, no debemos olvidar que los pacientes consumidores crónicos de AINEs pueden presentar lesiones en intestino delgado muy variadas (erosiones, ulceraciones, diafragmas o estenosis), que pueden ser causa de HDOO, y cuya posibilidad de terapéutica médica, aparte de la suspensión de los mismos, es muy limitada, por lo que la enteroscopia puede diagnosticar complicaciones de estas lesiones, en muchos casos silentes hasta estadios avanzados, cuando se encuentran en intestino proximal.

En casos de sangrados intermitentes o escasos que provoquen anemia ferropénica, pero no sean lo suficientemente importantes como para producir repercusión hemodinámica o síntoma-

tología, podría ser recomendable realizar biopsias para el diagnóstico de procesos anemizantes como la enfermedad celíaca, el esprue o la enfermedad de Whipple. El seguimiento tras la realización de enteroscopia es fundamental para conocer la eficacia del tratamiento. Para valorar el mismo pueden emplearse parámetros hematológicos, las unidades transfundidas o los ingresos hospitalarios, observándose en la mayoría de las series una disminución de dichos parámetros^[5].

Las principales series publicadas sobre la enteroscopia en el manejo de la HDOO se muestran en la Tabla 2.

La **diarrea crónica** y/o la **malabsorción** constituye la segunda indicación para realizar enteroscopia. La sensibilidad de la misma oscila entre el 20 y el 35%, aunque con la biopsia puede acercarse al 60%. La celiaquía puede diagnosticarse mediante biopsia duodenal, pero algunos autores recomiendan realización de una enteroscopia por la posibilidad de una mayor afectación parcheada o de comienzo en yeyuno. Los hallazgos más sugestivos son los pliegues festoneados, las úlceras o la atrofia franca (Figura 2A), que mejoran llamativamente tras dieta sin gluten, aunque hay que tener en cuenta que una imagen endoscópica normal no excluye el diagnóstico, lo cual puede ocurrir hasta en la décima parte de los casos, según algunos estudios^[7]. Algunos autores comunican una mayor eficacia en estas indicaciones usando métodos complementarios, como toma de muestras para microbiología o tinciones. Para otros, en casos de diarrea crónica o síndrome

Tabla 2. Principales series publicadas comparando la tasa diagnóstica de la enteroscopia en la Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro (manifiesta y oculta)

Autor, Revista y Año	Nº de pacientes incluidos	Rendimiento diagnóstico
Hayat M et al., Endoscopy 2000	78	31%
Soderman C et al., Surg Laparosc Endosc Percutan 2001	25	60%
Banai J et al., May Seb 2001	140	58%
Benz D et al., Endoscopy 2002	26	42%
Molina-Pérez E et al., Rev Esp Enf Dig 2002	117	68%
Lanci B et al., Endoscopy 2002	101	46%
Keizman D et al., Gastrointest Endosc 2003	121	40%
Lin S et al., Endoscopy 2003	215	42%
Gen ZZ et al., Chin Med J 2004	36	25%
Total	859	46%

malabsortivo, la enteroscopia no aporta mayor rentabilidad diagnóstica frente a la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias duodenales.

Existen otros procesos clínicos que cursan con malabsorción, y entre los que se encuentra la *dermatitis herpetiforme*, que consiste en la existencia de lesiones cutáneas papulopruriginosas con depósito de IgA y en ocasiones, según el tipo de depósito en la biopsia cutánea, de coexistencia de lesiones en intestino delgado, caracterizadas por una mucosa agrietada y discretamente atrófica, que no mejoran con el tra-

tamiento de las lesiones cutáneas. También son causas de malabsorción la *atrofia vellositaria congénita* (diarrea secretora idiopática infrecuente que afecta al recién nacido y requiere nutrición parenteral) o la *amiloidosis* (imágenes similares a la celiaquía con estudio anatómopatológico patognomónico mediante la demostración de depósito de amiloide tras tinción con rojo Congo).

La **sospecha o confirmación de hallazgos radiológicos anormales** es otra indicación de enteroscopia, permitiendo además el estudio



Figura 2. A) Mucosa festoneada y cuarteada, de aspecto atrófico, en paciente con sospecha de Enfermedad celíaca; B) Metástasis yeyunales ulceradas de adenocarcinoma pulmonar

histológico (Figura 2B), o modificando la impresión radiológica en un importante porcentaje de los casos, descartando, pues, lesiones diagnosticadas como falsos positivos, como ocurre en casos de detección de mucosa gástrica ectópica para el diagnóstico del divertículo de Meckel.

Igualmente, la enteroscopia constituye una buena herramienta diagnóstica para el **estudio de pólipos intestinales**, permitiendo el diagnóstico y tratamiento de pólipos en las distintas poliposis, principalmente en la poliposis adenomatosa familiar y en el síndrome de Peutz Jeghers (Figura 3A). La eficacia en el diagnóstico de las lesiones polipoides en yeyuno en estos pacientes es alta una vez conocida la enfermedad. Si no se evidencian pólipos en tramos duodenales, puede decirse que la posibilidad de encontrar este tipo de lesiones en yeyuno es baja. Mediante la polipectomía se reduce la incidencia de obstrucciones intestinales, frecuentes en estos pacientes, que obligan, en muchos casos, a intervenciones quirúrgicas de urgencia.

Algunos autores han propuesto el empleo de la enteroscopia en el **diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal**, pues proporciona información sobre el grado de actividad de la enfermedad, realiza un estudio de extensión del proceso, valora la presencia de fistulas antes de la intervención y permite realizar tratamientos como dilataciones de estenosis o inyección de esteroides intralesionales (Figura 3B).

El **dolor abdominal** representa la indicación con peor rendimiento diagnóstico, inferior al

20%, relacionado en ocasiones con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, ulceraciones yeyunales e ileales en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o la presencia de enteropatía asociado a procesos linfoproliferativos. Este bajo porcentaje de hallazgos ha llevado a numerosos autores a considerar que la enteroscopia no es útil en la evaluación del dolor abdominal.

Otras indicaciones de enteroscopia son:

- Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en pacientes con intervención previa y anastomosis en Y de Roux;
- Colocación de yeyunostomías de alimentación;
- Extracción de cuerpos extraños. Este hecho es infrecuente, pues si pasan el píloro generalmente llegan a íleon. Sin embargo puede ocurrir en determinadas circunstancias como en las dislaceraciones mucosas de materiales punzantes, o la migración distal del balón intragástrico utilizado en el tratamiento endoscópico de la obesidad.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones para la realización de enteroscopia son, en general, las mismas que para una endoscopia digestiva alta, si bien más selectivas en cuanto a su realización en período postquirúrgico (laparotomía), por la mayor insuflación de gas y posibilidad de dehiscencias. Igualmente, puede acortarse su realización en pacientes con inestabilidad cardiopul-

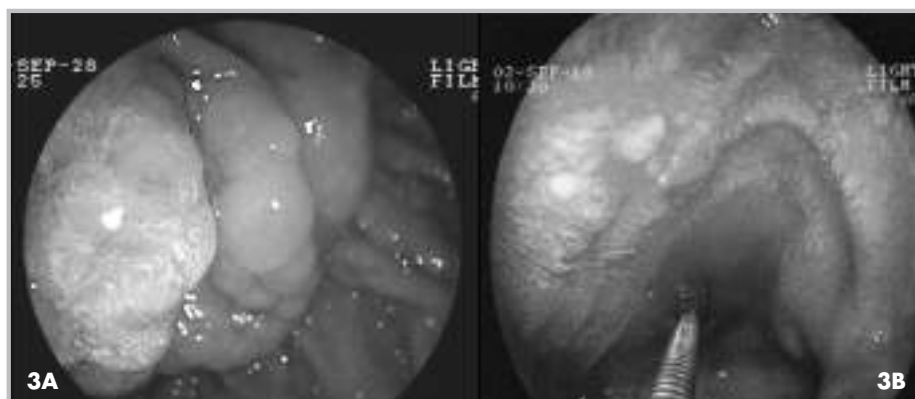


Figura 3. A) Poliposis linfomatosa intestinal diagnosticada por enteroscopia. B) Biopsia de úlceras yeyunales en paciente con Enfermedad de Crohn

monar, aunque si se realiza una adecuada analgesia y monitorización, puede realizarse en prácticamente los mismos casos que la endoscopia digestiva alta.

COMPLICACIONES

Por regla general, las complicaciones de la enteroscopia son superponibles a las de la endoscopia digestiva alta. En los casos de larga duración, las más frecuentes son las aspiraciones y en cuanto a las relacionadas con la medicación, suelen deberse a sedación excesiva o alergia a los diversos fármacos que pueden administrarse. La desaturación es común, aunque reversible con oxigenoterapia.

Mención especial merece las complicaciones asociadas a la utilización de sobretubo. Así se han descrito casos de Mallory Weiss por el pellizcamiento de la mucosa esofágica entre el sobretubo y el enteroscopio, que puede originar incluso, en algunos casos, perforación esofágica. Igualmente, cuando se produce el desplazamiento del sobretubo al duodeno, aquél puede impactarse en la papila, originando casos de pancreatitis aguda o perforación duodenal. Cuando sea necesario su utilización, es importante lubricar interior y exteriormente el sobretubo de forma adecuada y, a ser posible, con un calibre no demasiado ancho respecto al grosor externo del enteroscopio, para minimizar al máximo las posibilidades de pellizcamiento de la mucosa.

En casos de enteroscopia intraoperatoria, el íleo paralítico postquirúrgico puede ser más duradero, existiendo casos descritos de lesiones mucosas y serosas. Del mismo modo, se han descrito perforaciones por arrancamiento de mesos, infecciones pulmonares, hemorragias digestivas por úlceras de estrés o infecciones locales en casos de enteroscopias intraoperatorias a través de estomas. En los casos en los que se realiza la enteroscopia intraoperatoria a través de un ojal abierto en un asa intestinal, puede darse además infección de la enterotomía practicada.

El uso de terapéutica mediante enteroscopia incrementa el número de complicaciones respecto a la enteroscopia exclusivamente diagnóstica, describiéndose casos de perforaciones tras biopsias, dilataciones neumáticas o polipectomías, además de las que pueden relacionarse con los diversos métodos de inyección y coagulación.

LIMITACIONES

La aplicación de la enteroscopia como prueba complementaria en el estudio de la patología del intestino delgado, presenta una serie de limitaciones que estriban principalmente en su incapacidad para visualizar la totalidad de la mucosa intestinal, salvo en los casos de enteroscopia intraoperatoria y, quizá la enteroscopia de doble balón. Esta limitación disminuye la rentabilidad diagnóstica de la misma, pues las lesiones más distales, como angiodisplasias, tumores, lesiones producidas por AINEs o por enfermedad de Crohn resultan inalcanzables a la enteroscopia.

CAPSULOENDOSCOPIA

Desde que en el año 2000, Iddan y cols⁽⁸⁾ describieran un nuevo sistema de endoscopia sin cables capaz de tomar imágenes de todo el intestino delgado de forma no invasiva, la cápsula endoscópica (CE) se ha convertido en una de las innovaciones técnicas más sobresalientes de la Gastroenterología en los últimos tiempos.

El objetivo de este nuevo sistema endoscópico se centra en la valoración del intestino delgado, órgano donde los métodos diagnósticos de imagen tradicionales (tránsito intestinal, enteroclis, entero-TAC y enteroscopia) presentan importantes limitaciones.

ASPECTOS GENERALES

Este sistema endoscópico, patentado bajo la denominación M2ATM, consta de una cápsula, que mide 26 x 11 mm, pesa 3,7 g y contiene en su interior una microcámara a color, que toma dos imágenes por segundo, transmitiéndolas como archivos "jpeg" a un Holter que lleva el paciente, una fuente de luz blanca, lentes de distancia focal corta, baterías, una antena y un transmisor de radiofrecuencia, que el paciente deglute sin dificultad con un poco de agua. Al final del recorrido la cápsula es eliminada por las heces, no siendo reutilizable. El sistema se ha de llevar durante 8-9 horas (tiempo estimado de duración de la batería), no precisando hospitalización. Tras la conclusión de la prueba, las imágenes recogidas por el Holter se procesarán mediante un ordenador que permitirá el estudio detallado de las imágenes captadas, hecho que se realiza en aproximadamente 2 horas.

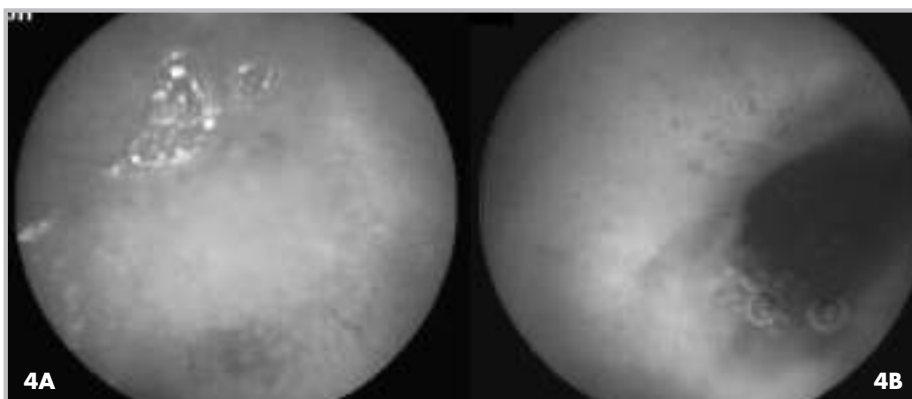


Figura 4. Capsuloendoscopia en la HDOO. A) Angiodisplasia yeyunal; B) Estenosis ileal ulcerada y sangrante por AINEs

INDICACIONES

En el año 2002, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) estableció como indicación incontrovertible para la realización de CE, la HDOO, señalando la enfermedad de Crohn, la diarrea crónica y los síndromes malabsortivos como “indicaciones posibles”, quedando el resto como indicaciones en investigación (Tabla 3).

La Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro (HDOO) supone, hoy día, la principal indicación del estudio mediante CE, ya que los estudios radiológicos baritados no son capaces de demostrar lesiones planas ni mínimamente elevadas, tales como las angiodisplasias (Figura 4A), que suponen la principal causa de hemo-

rragia digestiva de origen oscuro, o algunas lesiones por AINEs (Figura 4B). La aparición de la enteroscopia por pulsión supuso un avance en esta patología, aportando una sensibilidad de un 20-60% cuando se realiza por esta indicación; sin embargo, las limitaciones de la técnica impiden la identificación de la lesión sangrante cuando ésta se localiza en tramos distales del intestino delgado. La primera referencia del uso de la cápsula en pacientes con sangrado intestinal recurrente fue publicada por Appleyard y cols⁽⁹⁾, e incluía una pequeña serie de casos en los que la técnica permitió la localización de las lesiones responsables. Asimismo se puso de manifiesto la inexistencia de efectos secundarios, su buena tolerancia y la ausencia de dificultades de tránsito incluso en pacientes con gastroenterostomía y vagotomía (como ocurrió en uno de los casos).

A partir de entonces se han publicado varias series sobre el rendimiento diagnóstico de la CE en pacientes con HDOO en comparación con la enteroscopia (Tabla 4).

Estos estudios iniciales presentan varias limitaciones comunes, como el considerar algunos de ellos la presencia de sangre fresca como hallazgo diagnóstico, el no discriminar entre pacientes con sangrado activo, diferido o con anemia ferropénica y test de sangre oculta en heces positivo, y, sobre todo, el carecer de un “gold standard” frente a la que comparar la capsuloendoscopia, lo cual permitiría conocer la sensibilidad y especificidad de la técnica, así como los valores predictivos positivo y negativo. Recientemente ha sido publicado un trabajo de Pennazio y cols⁽¹⁰⁾, que por su tamaño, rigor y diseño, parece llamado a

Tabla 3. Indicaciones de la CE establecidas por la ASGE en 2002

Indicaciones “incontrovertibles”
Hemorragia digestiva de origen oscuro
Indicaciones “posibles”
Enfermedad de Crohn
Diarrea crónica
Síndrome malabsortivo
Indicaciones “en investigación”
Indicaciones Poliposis y otros tumores benignos y malignos del ID
Afectación intestinal en enfermedades sistémicas (SIDA...)
Enfermedades infecciosas con afectación intestinal
Dolor abdominal no filiado
Patología funcional?

Tabla 4. Principales series publicadas comparando la tasa diagnóstica de la capsulo-endoscopia y la enteroscopia

Autor, Revista y Año	Nº	Cápsula Endoscópica	Enteroscopia por pulsión	P
Ell et al., Endoscopy 2002	32	66% (21/32)	28% (9/32)	<0.05
Lewis et al., Gastrointest Endosc 2002	20	55% (11/20)	30% (6/20)	N.S.
Hartmann et al., Z Gastroenterol 2003	33	76% (25/33)	21% (7/33)	-
Saurin et al., Endoscopy 2003	58	69% (40/58)	38% (22/58)	<0.05
Mylonaki et al., Gut 2003	50	68% (34/50)	32% (16/50)	<0.05
Mata et al., Aliment Pharmacol Ther 2003	42	74% (31/42)	19% (8/42)	<0.05
Pennazio et al., Gastroenterology 2004	51 *	59% (30/51)	29% (15/51)	-
Addler DG et al., Gastrointest Endosc 2004	20	70% (14/20)	25% (5/20)	
Total	306	67% (206/306)	29% (88/306)	-

(*) Se trata de un subgrupo de 51 pacientes de un total de 100 pacientes incluidos, a los que se les realizó tanto CE como enteroscopia

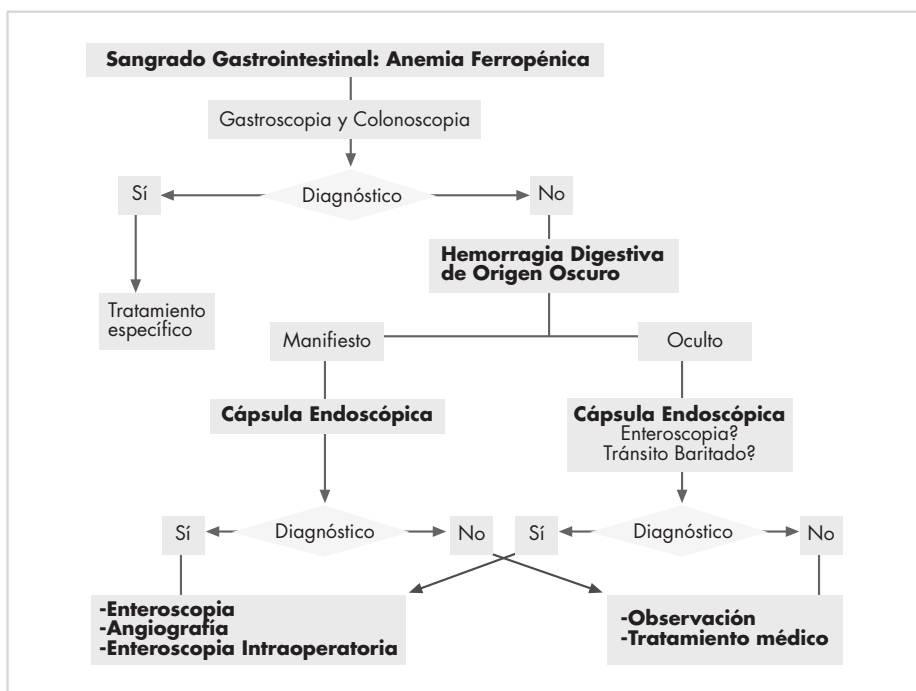
ser el artículo de referencia en lo que se refiere a la CE en la HDOO. En esta serie se incluyeron 100 pacientes consecutivos, 26 con hemorragia activa (grupo 1), 31 con hemorragia diferida (grupo 2), y 43 con anemia ferropénica y prueba de sangre oculta en heces positiva (grupo 3). Todos ellos habían sido sometidos, como mínimo, a gastroscopia y colonoscopia, con una media de 5,3 exploraciones complementarias no diagnósticas. La tasa diagnóstica de la CE fue del 92.3%, 12.9%, y 44.2% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. La CE llevó a realizar tratamientos que resolvieron el sangrado en el 86.9% de los casos. En 56 pacientes se llevaron a cabo exploraciones posteriores que llevaron a una verificación independiente del diagnóstico (cirugía, enteroscopia, angiografía o gammagrafía). Esto permitió obtener las cifras de sensibilidad (88.9%), especificidad (95%), valor predictivo positivo (97%) y valor predictivo negativo (82.6%).

Se puede concluir pues, a la luz de estos resultados, que la CE es una técnica de gran valor en la HDOO, especialmente si se realiza precozmente durante el sangrado activo, y que su realización tras gastroscopia y colonoscopia evitaría la realización de otras exploraciones poco rentables, por lo que se ha propuesto como técnica de primera línea en el manejo diagnóstico de la HDOO (Tabla 5).

La **Enfermedad de Crohn (EC)** se ha convertido en una indicación emergente de CE en los últimos años. Se estima que alrededor del

30% de los pacientes con EC tienen afectación exclusiva de intestino delgado, en especial en ileon, lo que implica una importante demora diagnóstica. En aquellos casos con afectación de yeyuno distal o ileon proximal, ni la enteroscopia, ni la ileocolonoscopia son útiles, por lo que la radiología (tránsito intestinal o enteroclis) era la única herramienta de imagen no agresiva disponible, quedando la enteroscopia intraoperatoria como exploración de rescate en casos seleccionados.

En este escenario, el uso de la CE podría plantearse como una opción para este subgrupo de enfermos. Con el fin de analizar dicha utilidad, Herrerías y cols llevaron a cabo un estudio en el que se incluyeron 21 pacientes con sospecha clínica y analítica de EC⁽¹¹⁾. En todos los pacientes se realizó un estudio de imagen que incluyó al menos endoscopia alta y baja, así como un tránsito intestinal, en los que no se encontraron anomalías significativas. En 9 de los 21 pacientes (43%) se objetivaron lesiones compatibles con EC de intestino delgado. Las lesiones más frecuentemente observadas fueron aftas, úlceras lineales y serpiginosas, fisuraciones y áreas denudadas. No se observaron complicaciones en ninguno de los pacientes sometidos a la técnica. A los 9 pacientes se les administró la terapia específica convencional (con corticoides y/o 5-ASA) experimentando todos ellos mejoría clínica y analítica tras 3 meses de seguimiento. Puede concluirse pues de estos datos que la CE es una herramienta diagnósti-

Tabla 5. Algoritmo de manejo de los pacientes con Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro

ca útil en pacientes con sospecha de EC no confirmada mediante las técnicas de imagen convencionales (Figura 5A y 5B).

A la vista de los buenos resultados obtenidos con la CE en el estudio de la mucosa del intestino delgado, algunos autores han planteado el papel que la CE puede desempeñar en los pacientes ya diagnosticados de EC. En ocasiones la afectación conocida de la enfermedad, diagnosticada mediante colonoscopia o radiologías baritadas, no explica la aparición de una sintomatología nueva, como episodios de dolor abdominal o anemia. En estos casos la CE puede confirmar una afectación en intestino delgado más importante de lo previamente demostrado, o bien descartar la EC como origen de la nueva semiología.

En lo referente a los pacientes diagnosticados de colitis indeterminada, en la mayoría de los casos se trata de un diagnóstico temporal, y se estima que más de un 25% de ellos son clasificados definitivamente como EC. La exploración completa endoscópica del intestino delgado de estos pacientes mediante CE podría aportar en algunos casos la identificación de

lesiones iniciales que permitirían el diagnóstico correcto de forma más precoz. Por otra parte, el exacto conocimiento de la extensión de la enfermedad (regiones proximales o distales de intestino) redundaría en una mejor elección de la forma galénica del fármaco a emplear (productos de liberación exclusivamente colónica o ileocolónica, pH-dependiente...), por lo que la CE permitiría optimizar el tratamiento en estos pacientes.

El tratamiento convencional en los brotes de EC con corticoides (con o sin la adición de mesalazina) logra la reducción o remisión de la clínica del paciente, aunque se ha demostrado que esta mejoría no se corresponde con una mejora en los índices endoscópicos ni histológicos, por lo que hasta la fecha no se recomendaba la revisión endoscópica de los pacientes con este fin, ya que la curación endoscópica no sería realmente un objetivo del tratamiento. Sin embargo, últimamente se ha postulado que el tratamiento con anti-TNF (Infliximab) sí logra, junto con la mejoría clínica, una mejoría endoscópica e histológica probablemente relacionada con la profunda regulación a la baja que este fármaco provoca en la mucosa inflamada,

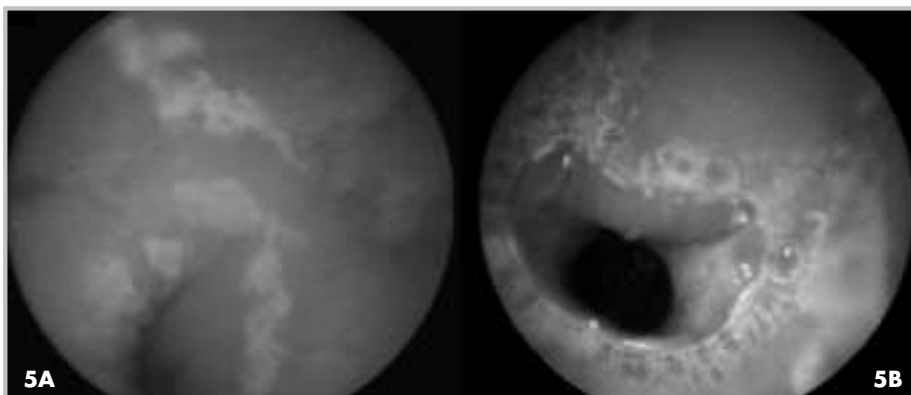


Figura 5. Capsuloendoscopia en pacientes con sospecha de Enfermedad de Crohn. A) Ulceraciones yeyunales longitudinales y serpinginosas; B) Estenosis ileal ulcerada

por lo que la CE podría resultar de gran utilidad para comprobar dicha curación endoscópica.

Finalmente, debe también considerarse que los pacientes con EC tienen un riesgo aumentado (entre 50 y 100 veces mayor) de padecer cáncer de intestino delgado, patología que habitualmente no puede ser diagnosticada precozmente mediante radiología. El seguimiento mediante CE en aquellos pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de intestino delgado (afectación yeyuno-ileal extensa, asas excluidas quirúrgicamente y uso prolongado de 6-mercaptopurina) podría favorecer la detección precoz de esta complicación y mejorar su pronóstico, si bien es necesario el desarrollo de estudios que evalúen la efectividad de esta medida.

Aunque poco frecuentes, los **Tumores del Intestino Delgado** suponen un importante reto para el clínico, ya que su semiología suele ser inespecífica y a menudo las técnicas de imagen convencionales están muy limitadas en este tramo del tubo digestivo, razón por la que se propugna la CE como una exploración con un importante papel en esta patología. Dicho papel puede desempeñarse en diferentes contextos: pacientes con clínica diversa en los que la CE diagnostica un tumor intestinal, enfermos con metástasis en busca de tumor primario y finalmente, estudio de extensión y monitorización del tratamiento en pacientes con tumores ya conocidos.

En un meta-análisis de 34 estudios (n= 1660 pacientes) presentados a diferentes congresos hasta el año 2003, en el que sólo se incluyeron

las series consecutivas de casos, De Franchis⁽¹²⁾ encontró un 3,1% de tumores intestinales, la mayoría de ellos manifestados como HDOO (86.6%). Los tipos histológicos más frecuentes son el adenocarcinoma (Figura 6A), el tumor carcinóide, los tumores GIST y los linfomas. Así pues, el papel de la CE en el diagnóstico incidental de tumores intestinales en pacientes con diversa semiología es muy prometedor. La búsqueda del tumor primario en determinados casos de metástasis, como tumores carcinóides, supone otro de los posibles escenarios en los que CE podría suponer una importante herramienta diagnóstica, habida cuenta de su seguridad y la capacidad de revisar el intestino delgado en su totalidad. Por último, también puede ser de gran utilidad la información que la CE puede aportar, no sólo en el diagnóstico inicial, sino también en el estudio de extensión de los linfomas intestinales y otros tipos de tumores, que pueden modificar el manejo inicial propuesto para estos pacientes. En determinados casos, la monitorización post-tratamiento de estos tumores puede suponer igualmente una gran ayuda para el clínico tanto en el manejo, como a la hora de establecer pronósticos.

Otro campo de desarrollo actual de la CE es la **Enteropatía por AINEs**. La toxicidad intestinal de dichos fármacos, a diferencia de su efecto gastroduodenal, no es aún adecuadamente conocida, principalmente por la difícil accesibilidad de esta porción del tubo digestivo, aunque se han especulado diversos mecanismos, como la inhibición sistémica de las prostaglandinas, su efecto tóxico local, la recirculación enterohepática o la colonización e invasión bacteriana. La

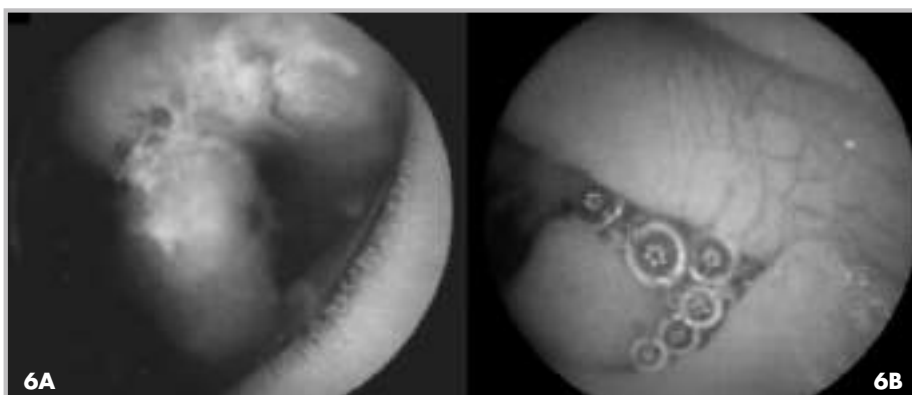


Figura 6. A) Adenocarcinoma yeyunal diagnosticado por capsuloendoscopia; B) Mucosa festoneada, cuarteada y con asepto atrófico sugestivo de Celiacía

CE se presenta, pues, como un procedimiento que puede permitirnos ampliar nuestro conocimiento sobre una yatrogenia de importancia creciente. Aunque su utilidad en la valoración de la enteropatía por AINEs está aún por determinar, existen ya algunos casos publicados y varios estudios con series de pacientes comunicados a congresos internacionales.

Así, existen en la literatura casos de retención de la cápsula a consecuencia de una o varias estenosis en pacientes consumidores crónicos de AINEs. En un estudio publicado recientemente, pudo evidenciarse la existencia de estenosis ileales no identificadas radiológicamente con anterioridad en dos pacientes con consumo previo de AINEs por problemas reumáticos y que presentaban anemia ferropénica importante. En ambos casos las estenosis impidieron la progresión de la cápsula, siendo necesaria en los dos pacientes la intervención quirúrgica para resección de las estenosis y rescate de la cápsula^[13].

No obstante, existen pocos estudios prospectivos que evalúen las lesiones erosivas causadas por los AINEs en el intestino delgado y, hasta la fecha, sólo en forma de comunicaciones a congresos, si bien, parece que la CE permite la identificación y valoración de las lesiones erosivas intestinales debidas al consumo de antiinflamatorios, y que estas lesiones son bastante más frecuentes de lo que se creía a la luz de los estudios autopsícos clásicos y del análisis de la etiología de las resecciones intestinales.

En definitiva, la CE permite la identificación y valoración de las lesiones erosivas intestinales causadas por los AINEs, lo que abre un nuevo

campo de estudio tanto clínico como experimental en una yatrogenia no bien conocida hasta la fecha.

Los **síndromes malabsortivos** en general, y la enfermedad celiaca en particular son otras de las posibles indicaciones por las que abogan numerosos autores. Hasta la fecha, la información disponible es escasa, aunque estos estudios parecen indicar que la CE permite descubrir alteraciones mucosas tales como mucosa cuarteada, pliegues festoneados, fisuras, denuclaciones, ulceraciones o estenosis en estos pacientes (Figura 6B). Ello ha llevado a postular como potenciales indicaciones de la CE en la enfermedad celiaca las siguientes: definir la extensión y gravedad de la enfermedad, realizar un seguimiento adecuado de los pacientes con respuesta parcial a la dieta sin gluten y llevar a cabo un cribado del desarrollo de neoplasias en estos pacientes. Varios estudios prospectivos, multicéntricos y controlados se están llevando a cabo actualmente para determinar el papel de la CE en esta entidad.

La utilidad y seguridad de la CE en **pacientes en edad pediátrica** con sospecha de enfermedades de intestino delgado no diagnosticadas mediante las técnicas convencionales puede considerarse otra de las indicaciones potenciales de la CE. Algunos estudios parecen demostrar la seguridad de la técnica en los niños, incluso de tan sólo 3 años de edad, con resultados diagnósticos similares a los adultos, aumentando su rentabilidad, principalmente, en los casos de sospecha de enfermedad de Crohn y pruebas endoscópicas y radiológicas convencionales negativas^[14]. Estos trabajos suponen un

estímulo para la realización de ensayos bien diseñados que sin duda serán llevados a cabo en un futuro próximo.

La CE ha sido también propuesta como una técnica útil en pacientes con **dolor abdominal de origen no filiado**, si bien la evidencia disponible hasta la fecha es escasa y contradictoria, probablemente debido a los diferentes criterios en la selección de pacientes, tanto en lo referente a sus características clínicas como a la definición del concepto mismo de "dolor abdominal no filiado".

Existen igualmente líneas de investigación abiertas en lo referente a la utilidad de la CE en otras circunstancias tales como el estudio del intestino delgado en pacientes con **poliposis hereditarias**, la **monitorización del injerto tras trasplante intestinal** o las patologías intestinales en **pacientes con SIDA**, si bien se trata aún de pequeñas series y datos preliminares de ensayos todavía en marcha.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas de la técnica son la obstrucción y suboclusión intestinales, salvo cuando se realice con la intención de localizar una estenosis en una cirugía programada posterior. Aquellos casos en los que el paciente no quiera o no pueda ser sometido a una intervención quirúrgica si la cápsula quedara retenida por una estenosis no conocida, deben ser considerados también como contraindicaciones absolutas. Ciertas alteraciones en la deglución, la presencia de un divertículo de Zencker y las alteraciones en el vaciamiento gástrico deben ser consideradas como contraindicaciones relativas, ya que puede plantearse la realización de la CE colocando el dispositivo en duodeno mediante una cesta de Roth durante una gastroscopia convencional. El caso de los pacientes con marcapasos se encuentra aún en estudio y, si bien en un primer momento se consideró esta circunstancia como una contraindicación para la técnica, recientes estudios, cada vez con mayores números de pacientes, parecen demostrar que no lo es, al menos con los marcapasos más comúnmente utilizados en la actualidad.

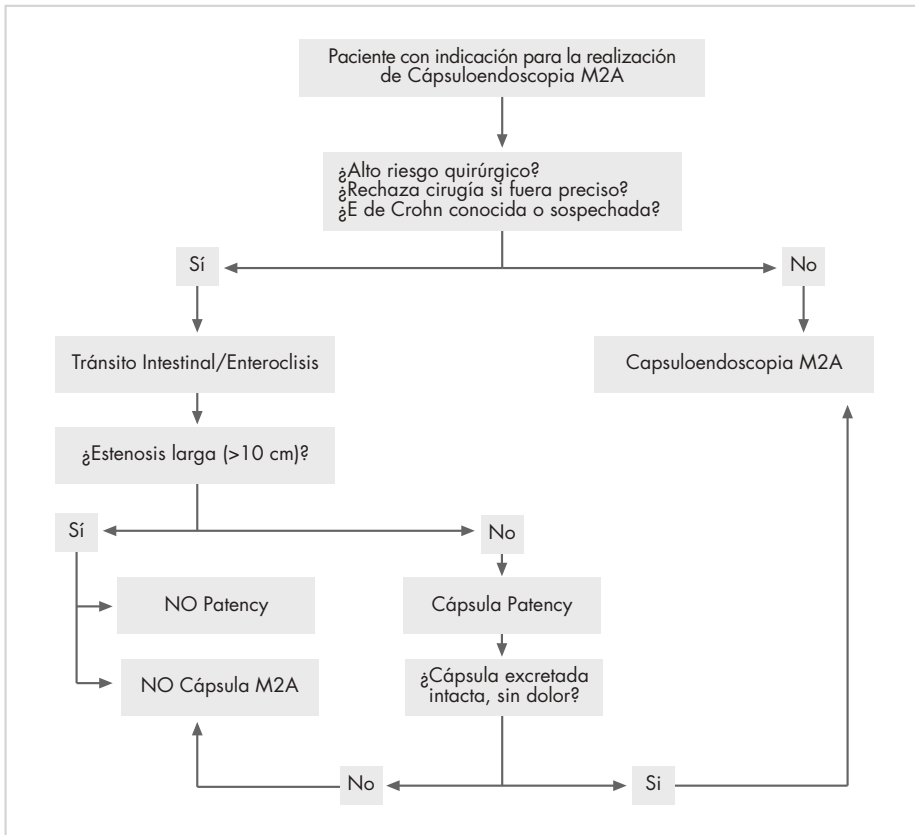
COMPLICACIONES

En lo referente a las complicaciones de la técnica, aunque se ha comunicado algún caso anecdótico de impactación en un divertículo de Meckel, un divertículo de Zenker, o en el mús-

culo cricofaríngeo, así como de aspiración de la cápsula, resueltas sin complicaciones, el efecto adverso más frecuente es sin duda la ausencia de excreción natural de la cápsula (en inglés, NNE, *non-natural excretion*) a causa de una estenosis o una tumoración en el intestino delgado. Existen varios casos clínicos y series cortas de casos en la literatura relacionadas con ausencia de excreción de la cápsula, si bien es difícil conocer la verdadera frecuencia de esta circunstancia por la ausencia de estudios prospectivos al respecto. El análisis retrospectivo de algunas series indican una incidencia de NNE que oscila entre un 0.75 y un 5% de los casos. En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo en el que se incluyeron 733 pacientes sometidos a CE, la tasa de NNE fue del 1.9% (14/733); complicación que fue resuelta mediante cirugía en la mayor parte de los casos (78.6%). En esta serie, la causa más frecuente de NNE fue la existencia de una enfermedad de Crohn (5/14; 35.7%), seguida por la presencia de un tumor intestinal (3/14; 21.4%) y, con igual frecuencia (2/14; 14.3%), el consumo de AINEs, la cirugía abdominal previa y la radioterapia secundaria a lesiones neoplásicas del área abdominal y pélvica. Estas cinco etiologías aparecen repetidamente en los diversos casos de NNE comunicados a congresos, por lo que parece que se trata de las condiciones que definen los pacientes de riesgo para presentar esta complicación.

En la inmensa mayoría de los casos, la retención de la cápsula, independientemente de su causa, resulta ser asintomática, evidenciándose por la ausencia de excreción de la misma y confirmándose mediante radiología. Los casos de cuadro obstructivo tras la NNE son anecdóticos, y en la citada serie sobre 733 pacientes estudiados mediante CE (101), sólo 1 enfermo (0.14%) desarrolló como complicación una obstrucción intestinal. Habitualmente la retención de la cápsula no provoca clínica alguna, incluso se ha descrito el caso de persistencia a nivel pre-estenótico de una cápsula más de 3 años, sin problema alguno para el paciente, por lo que si la cirugía es precisa, ésta puede realizarse de forma programada.

Por otra parte, frecuentemente, la retención de la cápsula permite la identificación de la patología intestinal que causaba los síntomas al paciente y que no había podido ser diagnosticada mediante los métodos convencionales, facilitando además al cirujano la localización de la estenosis o el tumor al "ordeñar" la cápsula.

Tabla 6. Algoritmo de manejo de los pacientes con indicación para la realización de la cápsula M2A

sula a través del intestino. Esta circunstancia, unida al hecho comentado de la habitual ausencia de síntomas, ha llevado a numerosos autores a calificar la NNE como una “*complicación terapéutica*” de la cápsula M2A. Sin embargo, aunque esta consideración es válida para los pacientes con tumores o aquellos con estenosis por AINEs, radioterapia o cirugía abdominal previa, puede no serlo en los pacientes con fragmentos estenóticos secundarios a una Enfermedad de Crohn. A diferencia de los grupos previamente citados, en los pacientes con enfermedad de Crohn, la cirugía no es curativa y puede presentar más complicaciones, por lo que en este escenario, la NNE de la cápsula puede llegar a ser más una “*circunstancia indeseable*” que una “*complicación terapéutica*”. Lo mismo puede decirse de aquellos pacientes que presentan alto riesgo quirúrgico o bien que no estarían dispuestos a someterse a cirugía en caso de que se produjera una NNE.

SISTEMA PATENCY

Para intentar solventar dicha “complicación indeseable”, recientemente, la empresa fabricante de la cápsula M2A (Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel) ha desarrollado un nuevo sistema (Given® M2A Patency) que tiene como objetivo comprobar la permeabilidad del tubo digestivo, especialmente del intestino delgado, de una forma no invasiva. Las pruebas de imagen existentes hasta la fecha (tránsito intestinal, enteroclis, TAC abdominal) son capaces de demostrar estenosis largas e incluso medianas con gran reducción del calibre de la luz, sin embargo, las estenosis cortas suelen no ser detectables por los métodos convencionales. Este hecho explica que en la gran mayoría de los casos comunicados de NNE de la cápsula M2A, la realización previa de los estudios radiológicos habituales no fueran capaces de diagnosticar las estenosis intestinales que la cápsula M2A

puso de manifiesto. Por tanto, podemos afirmar que la ausencia de hallazgos en estas técnicas radiológicas (tránsito intestinal, enteroclis, TAC abdominal) no permite descartar la existencia de una estenosis intestinal.

La cápsula Patency (CP) consta de una pequeña barra identificadora ("identification tag"), detectable por radiofrecuencia, que está rodeada por un material absorbible con una pequeña cantidad de bario, todo ello recubierto por una cubierta exterior. La CP tiene las mismas dimensiones (11.4 x 26.4 mm) y la misma forma que la cápsula convencional M2A y está diseñada para que permanezca intacta en el tracto gastrointestinal durante aproximadamente 80 horas. Después de este periodo, si todavía se encuentra en el organismo, se desintegra espontáneamente, a excepción de la barra identificadora cuyo pequeño tamaño (3 x 13 mm) le permite pasar estenosis de calibre muy reducido. La persistencia de CP dentro del organismo puede ser constatada mediante radiología, o bien con dispositivo detector externo emisor de radiofrecuencia que localiza la barra identificadora.

La CP no permite estrictamente diagnosticar en todos los casos las estenosis de intestino delgado ya que la excreción deformada o fragmentada del dispositivo puede deberse a un tránsito colónico lento, mayor de 80 horas, que provocaría el comienzo de la desintegración del dispositivo. Por otra parte la excreción de la cápsula íntegra no excluye la existencia de aquellas estenosis que mantengan una luz superior a 11 mm, y por las que la CP pasaría sin ser retenida, y por lo tanto sin iniciar el proceso de desintegración. Pero además, los datos preliminares analizados de los primeros pacientes incluidos en un estudio multicéntrico realizado con enfermos con estenosis ya conocidas o sospechadas radiológicamente (Protocolo GIMA-04), ya finalizado, demostraron que la CP era capaz de pasar por estenosis marcadas, probablemente por la capacidad elástica de las paredes del intestino delgado⁽¹⁵⁾. Este hecho obliga a distinguir entre "*estenosis morfológicas*" (las que se detectan por métodos de imagen) y "*estenosis funcionales*" (estenosis rígidas que impiden el paso de materiales con mayor diámetro que su calibre). La CP detecta pues *estenosis funcionales* de calibre inferior a 11 mm, así pues su excreción intacta, garantiza que la administración posterior de la cápsula convencional M2A estará exenta de retención y será eliminada sin complicaciones, por lo que actualmente ésta sería su principal indicación.

Varios de los centros incluidos en el ensayo GIMA-04 han referido casos de dolor abdominal de mayor o menor intensidad y que en algunas ocasiones han requerido de hospitalización para administración de tratamiento intravenoso. Este dolor se debe probablemente al paso de la CP, cuando aún no se ha desintegrado, a través de una estenosis larga así como al aumento del peristaltismo del asa implicada que intenta hacer progresar la cápsula.

En la mayoría de los casos de dolor abdominal referidos, el denominador común fue la presencia de una estenosis larga y de calibre muy reducido. Por ello, debería considerarse la existencia de estenosis de esas características como contraindicación para la administración de la CP.

En lo que se refiere a sus indicaciones, como se ha comentado la CP detecta estenosis que supongan una reducción de calibre menor de 11 mm y que se comporten como estenosis "funcionales", es decir, sin capacidad elástica. Por ello más que el diagnóstico de estenosis intestinales, su indicación es la de asegurar que no existirá retención de la cápsula M2A, al ser ésta de iguales dimensiones y forma. Sin embargo, en aquellos casos en los que no existe un riesgo quirúrgico elevado y el paciente no rechaza una intervención quirúrgica llegado el caso, la retención de la cápsula M2A es, como se ha mencionado, una "complicación terapéutica" por lo que no necesitamos asegurar la permeabilidad del intestino delgado. Por el contrario, en pacientes que no quieren o no pueden ser intervenidos, o bien en aquellos con certeza o sospecha de enfermedad de Crohn (patología en la que la cirugía no es curativa), sí resulta preciso excluir la posibilidad de retención de la cápsula. En este grupo de pacientes es en el que la CP estaría indicada, si bien sería preciso antes descartar la existencia de una estenosis larga. El tránsito intestinal y la enteroclis, aunque no pueden detectar en muchas ocasiones la existencia de estenosis cortas, sí son capaces de identificar estenosis mayores de 5-10 cm, lo que permite identificar aquellos pacientes con riesgo de obstrucción tras la administración de la CP. Así pues, la radiología baritada y la CP juegan un papel complementario en este escenario.

Con estos planteamientos, se puede proponer un algoritmo de manejo en aquellos pacientes en los que se quieren realizar un estudio mediante cápsula endoscópica M2A (Tabla 6).

LIMITACIONES

A pesar de tratarse de una novedosa técnica, con grandes aplicaciones en el estudio de la patología del Intestino Delgado, la CE no está exenta de algunas limitaciones. Algunas ya solventadas, como la posibilidad de realizar una revisión del estudio prácticamente en el acto, en casos seleccionadas, como podría tratarse de pacientes con HDOO activa, gracias a la reciente introducción de un sistema multidescarga; o la ya comentada ausencia de excreción natural de la cápsula, solucionada por el sistema de cápsula Patency. Las principales, a diferencia de la enteroscopia, son su carácter no dirigible, la imposibilidad de tomar biopsias para estudio anatomopatológico y la de realizar terapéutica. No obstante, el rápido avance de la tecnología en los últimos años posiblemente traerá como resultados la solución de dichas limitaciones en un breve espacio de tiempo espacio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis BS. The history of enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 1-11.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopes*. *Gastrointest Endosc* 2003; 6: 822-30.
3. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Lino S et al. Total enteroscopy with a non-surgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20.
4. Yamamoto H, Yano T, Kita H, Sunada K, Ido K, Sugano J. New system of double-balloon endoscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 2003;125:1556.
5. Molina E, Pérez Cuadrado E, Lamas D. Eficacia de la enteroscopia en una serie de hemorragia digestiva de origen oculto. *Rev Esp Enf Dig* 2000; 93: 25-6.
6. Chak A, Koehler MK, Sundaram SN, Cooper GS, Canto MI, Sivak MV. Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 18-22.
7. Murray JA, Smith JA, Cupland K. Intestinal disaccharidase deficiency without atrophy may represent early celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:162-8.
8. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
9. Appleyard M, Glukhovsky A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med* 2001; 344: 232-3.
10. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Clinical outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653.
11. Herrerías JM, Caunedo A, Rodríguez Téllez. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease in negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 564-569.
12. De Franchis R. Capsule endoscopy in 2003: Neoplastic diseases. *Proceedings of the 1st Conference on Capsule Endoscopy. Proceedings of the European Club for the Study of Small Intestine Diseases*. Sevilla, 2003.
13. Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, García-Montes JM, et al. Utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de patología de intestino delgado. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:10-17.
14. Argüelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, et al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36: 869-73.
15. Riccioni ME, Spada C, Spera G, et al. "M2A Patency capsule" in the evaluation of patients with intestinal strictures: preliminary results. *Endoscopy* 2003; 35: A6.



CAPÍTULO 8A

ECOGRAFÍA ABDOMINAL DIAGNÓSTICA

Autores

Noemí Manceñido Marcos
Gemma Carrión Alonso
Ramón Pajares Villarroya
Alfredo Lucendo Villarín
María Dolores Martín Arranz
José María Segura Cabral

Hospital La Paz, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *ecografía, ultrasonidos, diagnóstico ecográfico, Doppler, Doppler color, Doppler pulsado, ecografía hidrogástrica, ecografía hidrocólica, ecopotenciadores, biopsia hepática, PAAF, drenaje percutáneo, alcoholización, radiofrecuencia.*



ECOGRAFÍA ABDOMINAL DIAGNÓSTICA

INTRODUCCIÓN

El empleo de los ultrasonidos para el estudio de numerosas patologías, especialmente las abdominales, ha supuesto un gran avance y ha convertido a esta técnica, inocua, sencilla y de bajo coste, en un exploración básica y en ocasiones insustituible. Además, el desarrollo de la ecografía Doppler, el empleo de ecopotenciales y las técnicas intervencionistas tanto de diagnóstico (PAAF y biopsia hepática) como de tratamiento (alcoholización, radiofrecuencia, drenajes,...), han hecho que las indicaciones de la ecografía vayan en aumento. La exploración abdominal debe llevarse a cabo con un ayuno previo de 6-8 horas para intentar disminuir al máximo la interferencia producida por el gas abdominal. Generalmente se comienza en decúbito supino, realizando cortes longitudinales y transversales, y ayudándose de la respiración para facilitar la observación de determinados órganos (el hígado y el bazo se visualizan mejor en apnea inspiratoria, porque desciende el diafragma y se evita la interposición de gas).

ECOGRAFÍA HEPÁTICA

La ecografía es una técnica insustituible en el estudio de la enfermedad hepática. Las indicaciones de la ecografía en la patología hepática son muy diversas, pero se pueden resumir en tres grandes grupos:

- Estudio de las enfermedades focales
- Estudio de las enfermedades difusas
- Estudio de la hipertensión portal

En condiciones normales el hígado presenta un patrón homogéneo, de intensidad media, ligeramente superior al riñón y al bazo e inferior al páncreas. En su interior aparecen estructuras tubulares (vasos suprahepáticos y portales), no visualizándose en condiciones normales la vía biliar intrahepática.

LESIONES FOCALES HEPÁTICAS

Es probablemente en el diagnóstico y valoración de las lesiones focales donde la ecografía hepática tiene mayor utilidad. Va a permitir no sólo la detección de las lesiones ocupantes de

espacio, sino también establecer su número, localización, morfología, naturaleza (sólida o líquida) y relación con estructuras anatómicas intra o extrahepáticas, alcanzando una precisión diagnóstica próxima al 100% en las líquidas y del 85-90% en las sólidas. Sin embargo, lesiones menores de 1 cm, muy superficiales o en determinadas localizaciones pueden pasar inadvertidas. Además existen una serie de estructuras anatómicas que se pueden confundir con nódulos como son el ligamento redondo, el lóbulo caudado, la hipertrofia de bandas diafragmáticas o la grasa perirrenal.

Lesiones líquidas

Vienen definidas por una estructura bien delimitada, hipo o anecogénicas, que con gran frecuencia presenta un refuerzo acústico posterior, un aumento de la ecogenicidad justo detrás de la lesión. Dentro de éstas lesiones el diagnóstico diferencial se debe plantear fundamentalmente entre quistes, abscesos y hematomas.

Los quistes hepáticos son cavidades únicas o múltiples que contienen material líquido de aspecto variable. Ecográficamente son lesiones bien delimitadas, sin ecos en su interior y con refuerzo acústico posterior. Pueden ser congénitos (quistes simples), infecciosos (parasitarios), inflamatorios, traumáticos o tumorales. Los quistes simples y los hidatídicos son los más frecuentes, presentando éstos últimos diferentes patrones ecográficos según su momento evolutivo, siendo frecuentes todavía en nuestro medio (tabla 1 y figura 1).

Los quistes hepáticos congénitos simples pueden presentarse aisladamente o asociados a quistes renales, constituyendo la poliquistosis hepatorenal (figura 2).

Los hematomas y abscesos se presentan como lesiones irregulares y mal definidas con ecos internos variables debido a la existencia de coágulos y pus respectivamente, dando lugar a imágenes muy similares entre sí, por lo que será el contexto clínico del paciente el que nos permitirá el diagnóstico. Si a pesar de todo no es posible filiar el origen, se puede recurrir a la punción aspiración con aguja fina (PAAF) para la obtención de material para estudio citológico

Tabla 1. Quistes hepáticos parasitarios

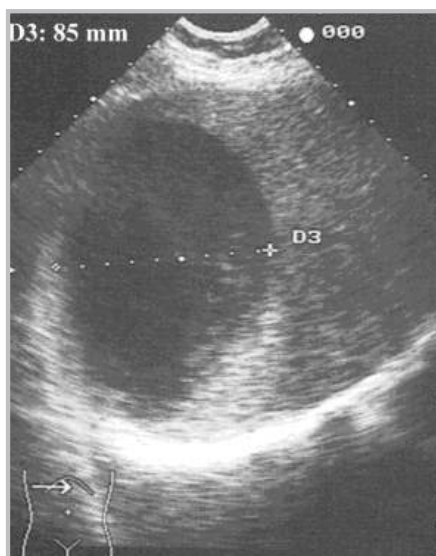
Tipo I	<i>Quiste unilocular o univesicular</i>	Similar al quiste simple con pared más engrosada, puede contener material ecogénico en su interior ("arena hidatídica")
Tipo II	<i>Quiste con membrana desprendida</i>	Se observa despegamiento de la membrana germinativa
Tipo III	<i>Quiste multivesicular</i>	Contiene pequeñas formaciones quísticas y septos o tabiques correspondientes a las vesículas hijas
Tipo IV	<i>Quiste con patrón sólido</i>	Lesión con material ecogénico homogéneo, con refuerzo ecogénico de la pared posterior
Tipo V	<i>Quiste calcificado</i>	Formación ecogénica fuerte de convexidad anterior, con sombra acústica posterior

**Figura 1.** Quiste hidatídico multivesicular tipo III, con pequeñas formaciones quísticas y septos en su interior**Figura 2.** Quiste hepático simple. Corte longitudinal y transversal

(figuras 3 y 4). Aunque infrecuentes, algunos tumores necrosados pueden adoptar patrones similares.

Lesiones Sólidas

Se presentan como lesiones nodulares sólidas con ecogenicidad variable (hipo/iso/hiper) respecto al parénquima circundante y atenuación del sonido a su través. Es importante matizar que ninguna lesión tiene un patrón ecográfico patognomónico y que una misma lesión puede adoptar distintos patrones por lo que es imposible asegurar por ecografía la naturaleza

**Figura 3.** Hematoma hepático como imagen hipoecogénica, más o menos delimitada, en el interior del hígado

benigna o maligna de una lesión. Se pueden dividir en:

A. Lesiones Benignas:

- Hemangioma
- Hiperplasia nodular focal
- Adenoma hepatocelular
- Infiltración grasa focal

B. Lesiones Malignas:

- Metástasis hepáticas
- Tumores primitivos malignos

Hemangioma: es el tumor hepático más frecuente. Suele aparecer como una lesión redondeada, hiperecogénica y homogénea. Suelen ser lesiones únicas, aunque pueden ser múltiples. Cuando el angioma es pequeño y de



Figura 4. Absceso hepático, como imagen hipoeecogénica más o menos delimitada, en este caso, en la periferia del hígado. Nótese la similitud con la imagen de la figura 3

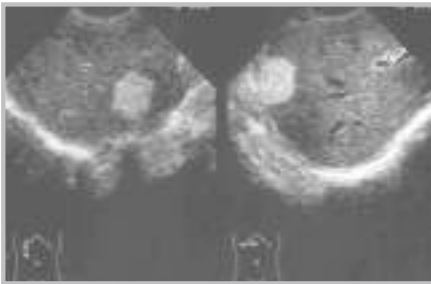


Figura 5. Angioma hepático. Típico nódulo hipereecogénico



Figura 6. Hiperplasia nodular focal. Vaso central arterial

características típicas, en un paciente totalmente asintomático, la actitud a tomar será el seguimiento ecográfico periódico (figura 5). El problema se plantea cuando la lesión tiene un tamaño mayor de 2-3 cm, presenta características atípicas o bien se encuentra en el contexto de un paciente con una neoplasia conocida donde es imperativo recurrir a otras exploraciones complementarias como la RMN o la gammagrafía con hematíes marcados para el diagnóstico diferencial.

Hiperplasia nodular focal: Es una lesión sólida, de localización subcapsular, suelen ser ecográficamente lesiones homogéneas, con una ecogenicidad ligeramente diferente al parénquima circundante, con una cicatriz central poco visible en la ecografía, para lo que es de gran utilidad la TAC o RMN, en la que también se puede visualizar la arteria nutricia, siendo estos hallazgos prácticamente patognomónicos (figura 6).

Adenoma hepático: Descrito sobre todo en mujeres en relación con el consumo de anovulatorios. El patrón ecográfico es muy variable, frecuentemente heterogéneo debido a los fenómenos hemorrágicos y necrosis que acontecen en su interior.

Infiltración grasa focal: El depósito anormal de grasa en el parénquima hepático puede presentar varios patrones ecográficos, bien en forma difusa o, por el contrario, adoptar una distribución parcelar o focal en forma de placas de aspecto geográfico hiper o hipoeecogénicas en relación con el parénquima circundante, sobre todo a nivel del lóbulo cuadrado y perivisculares.

Metástasis hepáticas: Representan la lesiones focales malignas más frecuentes del hígado. Son múltiples los tumores que pueden invadir secundariamente dicho órgano; en especial las neoplasias gastrointestinales, mama y pulmón. El patrón ecográfico de las metástasis se manifiesta en forma de nódulos, únicos o múltiples, de ecogenicidad variable. Aunque no existe una correlación entre la morfología de la lesión y el tipo histológico, las metástasis de los tumores digestivos, en especial de colon, suelen adoptar un patrón hipereecogénico; por el contrario, los cánceres de mama, pulmón y melanomas originan con mayor frecuencia lesiones hipoeecogénicas y algunos como el carcinoma de células pequeñas de pulmón (*oat cell*), que se presentan como metástasis en "ojo

de buey", nódulos con centro hiperecogénico rodeado de un halo perilesional hipoeecogénico (figura 7 y 8).



Figura 7. Metástasis hiperecogénica en el hígado

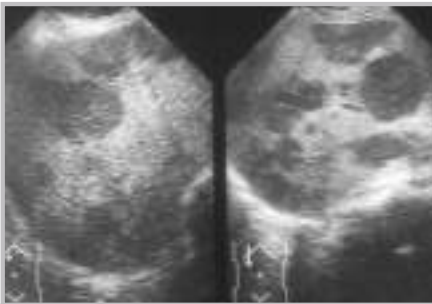


Figura 8. Múltiples metástasis hepáticas hipoeecogénicas



Figura 9. Hepatocarcinoma, como imagen nodular hipoeecogénica con centro hiperecogénico en el contexto de un hígado cirrótico (que presenta, entre otras características, bordes irregulares), con ascitis

Carcinoma hepatocelular: Aparece casi exclusivamente sobre hígados cirróticos, como nódulos únicos/múltiples o infiltrando difusamente el parénquima. Los de pequeño tamaño suelen ser nódulos hipoeecogénicos con un halo de menor ecogenidad debido a la pseudocápsula, sin embargo, al crecer varían su patrón apareciendo como lesiones iso o incluso hiperecogénicas (figura 9). Siempre se debe descartar la invasión vascular, con desarrollo de trombosis portal, de venas suprahepáticas y/o vena cava inferior, más típicas de este tumor que de las metástasis.

Otros tumores como los **linfomas**, suelen infiltrar de forma difusa, pero en ocasiones se presentan en forma de nódulos hipo o casi anecoecogénicos.

LESIONES DIFUSAS HEPÁTICAS

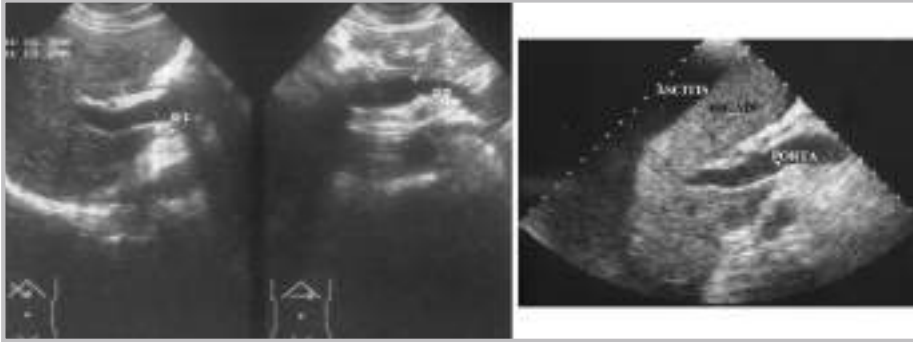
El principal papel de la ecografía en el estudio de las enfermedades difusas va a ser descartar la presencia de un proceso ocupante de espacio en un enfermo con alteraciones funcionales hepáticas y portador de una hepatomegalia o bien poner de manifiesto el aumento de tamaño hepático cuando la exploración es dudosa. No obstante, ciertas enfermedades difusas, que se describen a continuación, adquieren un patrón ecogénico más o menos característico y la ecografía puede ser de gran utilidad.

Esteatosis hepática o infiltración grasa del hígado, que muestra un hígado con ecogenidad fuerte y brillante en comparación con los ecos del parénquima renal y con atenuación del sonido en la región posterior (figura 10).

Hígado de éstasis: la ecogenidad es totalmente inespecífica, pero existen otros signos



Figura 10. Esteatosis hepática. Ecogenidad hepática fuerte y brillante en comparación con la renal



Figuras 11 y 12. Hallazgos ecográficos sugestivos de hepatopatía crónica: hígado de borde irregular, de ecogenicidad heterogénea, con ascitis. Además, la porta tiene un calibre aumentado

característicos asociados como son la hepatomegalia y la dilatación de las venas suprahepática y cava.

Hepatitis aguda: El principal valor de la ecografía en el estudio de un paciente con hepatitis radica en la posibilidad de excluir otras causas de dolor abdominal o ictericia.

En la **cirrosis hepática** poco evolucionada la imagen ecográfica puede mostrar una hepatomegalia inespecífica o una reducción del tamaño del hígado. En fases más evolucionadas, se suelen observar cambios difusos en la ecogenicidad con ecos aumentados en zonas más superficiales o anteriores y pobreza en las posteriores (figuras 11 y 12). Existen además otros datos bastante típicos que se recogen en la tabla 2.

La ecografía constituye el método de elección en el seguimiento del paciente cirrótico para evaluar las complicaciones y detección precoz del hepatocarcinoma.

Por medio de la ecografía podemos diferenciar entre **hipertensión portal intrahepática y extrahepática**. Los datos ultrasonícos que apoyan la presencia de hipertensión portal secundaria a cirrosis, la más frecuente en nuestro medio, se recogen en la tabla 3.

Es también posible valorar la existencia de **trombosis portal**, en general asociada a hepatocarcinoma. Se reconoce ecográficamente por la presencia de un claro trombo dentro de la porta y/o ecos fuertes a nivel del hilio hepático que reemplazan la estructura normal libre de ecos de la vena porta (figuras 13 y 14).

Tabla 2. Hallazgos ecográficos de la cirrosis hepática

- Alteración de la ecogenicidad del parénquima hepático
- Aumento o disminución del tamaño del hígado
- Irregularidad de la superficie hepática.
- Hipertrofia del lóbulo caudado (mayor de 35 mm)
- Signos indirectos como: datos de hipertensión portal, ascitis, vesícula ectásica

Tabla 3. Signos ecográficos de hipertensión portal intrahepática

- Dilatación del eje esplenoportal
 - Vena porta
 - Vena esplénica
 - Vena mesentérica superior
- Esplenomegalia
- Presencia de vasos colaterales
- Recanalización de la vena umbilical

También podemos valorar la permeabilidad de **anastomosis porto-sistémicas** (quirúrgicas o no). Asimismo la aplicación del efecto Doppler completa el estudio al evaluar la presencia, dirección y características de los flujos que conforman el eje esplenoportal.

ECOGRAFÍA DEL SISTEMA BILIAR

La ecografía se ha convertido en los últimos años en la técnica de elección ante cualquier sospecha de patología biliar. Este método puede informar con precisión sobre el estado



Figura 13. Ejemplo de hepatocarcinoma con trombosis portal. Obsérvese la lesión ocupante de espacio hepática en la imagen de la izquierda, de ecogenidad igual o ligeramente superior a la hepática y, en la imagen de la derecha, la presencia de contenido hiperecogénico en la zona correspondiente a la porta, que debería estar libre de ecos

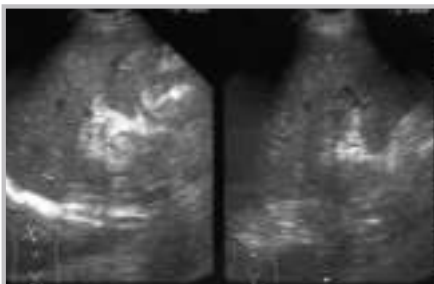


Figura 14. Otra imagen de trombosis portal, esta vez sin hepatocarcinoma. La porta está reemplazada por un material de ecogenidad similar a la del hígado

normal o patológico de la vesícula y de las vías biliares de forma rápida, cómoda, exenta de riesgos y con una alta sensibilidad y especificidad diagnósticas. Aunque sus principales indicaciones son la sospecha de coledocistitis, colecistitis, tumores vesiculares, así como en el estudio del paciente icterico, también está indicada ante la más mínima sospecha de patología biliar o dolor en hipocondrio derecho.

La exploración ecográfica de la vesícula biliar se realiza con el paciente en decúbito supino, tras al menos 7-8 horas de ayuno previo, y en apnea inspiratoria, realizando cortes longitudinales y transversales por debajo del reborde costal derecho.

La vesícula biliar normal tiene forma alargada y oval, en cortes longitudinales, y redondeada en

los transversales. Aparece como una estructura libre de ecos, de contornos nítidos y con refuerzo ecogénico posterior. El tamaño es variable, considerando patológicas aquellas con un diámetro longitudinal superior a 8-9 cm y diámetro transversal superior a 3-4 cm.

La patología vesicular se puede dividir en: coledocistitis, colecistitis y tumores.

COLELITIASIS

Los **cálculos intravesiculares** son fácilmente detectados en la exploración ecográfica. Aparecen como una o varias estructuras hiperecogénicas intravesiculares, que dejan sombra acústica posterior, generalmente bien definida, y que se movilizan con los cambios posturales del paciente (figura 15). También se considera diagnóstico encontrar un eco fuerte puntiforme intravesicular sin sombra, pero desplazable. Cuando se dan las tres características ultrasónicas la especificidad diagnóstica de la ecografía está próxima al 100%. Los errores diagnósticos suelen deberse a falsos negativos, entre 2% y el 4%, debidos en la mayoría de las veces a pequeños cálculos, vesículas muy grandes en las que es difícil un examen completo de las mismas, o cálculos localizados en el conducto cístico. Debido a la alta fiabilidad y a la comodidad de la técnica la ecografía se ha convertido en la primera exploración a realizar ante enfermos con sospecha de litiasis biliar. La colecistografía radiológica quedaría reservada para aquellos casos dudosos ecográficamente o cuando la vesícula, por su posición o en enfermos muy obesos, es difícil de valorar, o cuando se considere la posibilidad de tratamiento médico, ya que la ecografía es incapaz de diferenciar la composición de los cálculos.

Los cálculos enclavados en el cuello vesicular, presentan las mismas características de eco fuerte con sombra posterior, pero que no se modifica con los cambios posturales. La obstrucción completa del infundíbulo provoca un **"hydrops vesicular"**, sumándose a la imagen del cálculo impactado, la de distensión de la vesícula biliar.

El **barro biliar**, que consiste en un espesamiento de la bilis por éstasis biliar, se manifiesta ecográficamente como múltiples ecos finos intravesiculares, que adoptan una posición declive, con nivel ecogénico que se moviliza lentamente con los cambios posturales, y que no deja sombra acústica posterior (figura 16).

COLECISTITIS

La **colecistitis aguda** es una inflamación aguda de la vesícula biliar, que se manifiesta por dolor abdominal y fiebre. La etiología más frecuente es la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. Los hallazgos ecográficos en la **colecistitis aguda litiasica** son muy característicos. Se observa una vesícula con cálculos, con pared engrosada, con un grosor superior a 3-4 mm, y dolorosa a la presión con el transductor, lo que se denomina signo de *Murphy ecográfico*. Con frecuencia la vesícula se distiende y en su interior se observa material ecogénico que se debe a bilis infectada, exudación perivesicular y en algunos casos abscesos perivesiculares secundarios a perforación (figura 17).

Otras entidades más infrecuentes son:

- la **colecistitis aguda alitiásica**, sobre todo en pacientes con SIDA y suele estar asociada a infección por CMV o *Cryptosporidium*. El diagnóstico se basa en los mismos signos descritos anteriormente pero en ausencia de litiasis intravesicular (figura 18).
- la **colecistitis aguda gangrenosa o enfisematosa**, clásicamente descrita en pacientes diabéticos o de gran gravedad, que es producida por la infección por gérmenes anaerobios y que causa la aparición de gas en la pared, visualizándose en la ecografía como imágenes hiperecogénicas, con o sin reverberaciones dependiendo de la cantidad de gas.

La ecografía se muestra de gran utilidad en el diagnóstico de estas entidades, y se la considera la exploración de elección, no obstante, no siempre están presentes los signos descritos, objetivándose tan solo la presencia de colelitiasis. Como siempre, va a ser el contexto clínico del paciente el que hará tomar una actitud terapéutica u otra.

La **colecistitis crónica** es la forma más frecuente de enfermedad vesicular y casi invariablemente se asocia a cálculos. La inflamación de la pared se desarrolla habitualmente de forma insidiosa, en brotes, aumentando de grosor en cada brote inflamatorio, por lo que el hallazgo ecográfico de más valor es el engrosamiento de la pared. El tamaño vesicular en estos casos es variable aunque suele ser pequeña y estar contraída. Una forma rara de colecistitis crónica es la **"vesícula en porcelana"**, que consiste en la calcificación de la pared como consecuencia de repetidos ataques inflamatorios.

TUMORES

Los tumores benignos como los **pólipos** o **adenomas** se manifiestan como una imagen ecogénica intravesicular en contacto con la



Figura 15. Colelitiasis, como imágenes fuertes, hiperecogénicas, con sombra acústica posterior, en el interior de la vesícula biliar



Figura 16. Barro biliar. La vesícula biliar presenta material ligeramente hiperecogénico, que forma un nivel, sin sombra acústica posterior

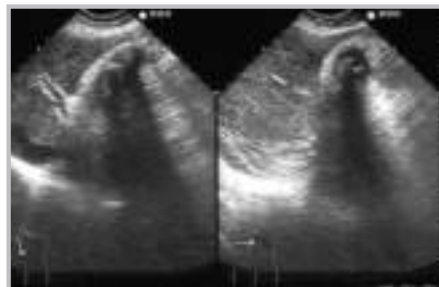


Figura 17. Colecistitis aguda litiasica. Se observa un engrosamiento de la pared vesicular, presentando la vesícula material hiperecogénico en su interior que deja sombra acústica posterior compatible con colelitiasis



Figura 18. Colecistitis aguda alitiásica. En estas imágenes también se observa un engrosamiento de la pared de la vesícula, pero en el interior de la misma no se visualiza contenido



Figura 19. Pólipo vesicular, visualizado como una imagen redondeada milimétrica adyacente a la pared de la vesícula biliar, que no se modifica con los cambios posturales

pared vesicular, generalmente de pequeño tamaño, pediculado o sesil, y que a diferencia de los cálculos, no deja sombra posterior y no se desplaza con los movimientos (figura 19). Una minoría de ellos (adenomas) pueden malignizarse a partir de los 12 mm, por lo que ante el hallazgo de pólipos mayores de 1 cm, o su asociación con colelitiasis o síntomas, deben ser extirpados o en caso contrario precisan seguimiento ecográfico cada 6-12 meses. La figura 20 propone una pauta a seguir tras el diagnóstico de un pólipo vesicular.

La **colesterosis vesicular** es una anomalía histológica adquirida de la pared vesicular, en la que los macrófagos se cargan de ésteres de colesterol. Ecográficamente los pólipos de colesterol se visualizan como ecos redondos de 2-10 mm, pegados a la pared vesicular, que no se movilizan con los cambios posturales y que no dejan sombra posterior, indistinguibles de los adenomas, por lo que su manejo clínico es similar al descrito anteriormente.

El **cáncer de vesícula**, es el tumor maligno más frecuente del tracto biliar. Es más frecuente en mujeres a partir de los 50 años y asociados a colelitiasis en el 75% de los casos. Suele diagnosticarse en estadios avanzados ya que crece de forma asintomática hacia la luz vesicular y hacia el hígado adyacente, y sólo provoca síntomas de ictericia y dolor abdominal en estadios tardíos, cuando ya existe invasión hepática y metástasis a distancia. La imagen ecográfica más frecuente es la de una masa de contornos irregulares y estructura heterogénea que infiltra el borde hepático y la vía biliar y que contiene, con frecuencia, ecos fuertes con sombra posterior debido a cálculos en su interior. Puede asociarse a dilatación de la vía biliar si comprime ésta (figura 21).

PATOLOGÍA DE LA VÍA BILIAR

Se pueden encontrar:

- Dilatación de las vías biliares.
- Alteraciones y/o anomalías en el interior de las mismas.

Las vías biliares intrahepáticas no son visibles en su estado normal. Sin embargo cuando se dilatan, adquieren un aspecto característico, aparecen como estructuras tubulares, tortuosas, libres de ecos en su interior, con cambios abruptos en su interior y refuerzo ecogénico de la pared, parten del hilio hepático y disminuyen de calibre hacia la periferia dando con frecuencia una imagen característica en "estrella" o "brazos de pulpo". Se diferencian bien de las venas suprahepáticas ya que éstas carecen de refuerzo ecogénico en sus paredes y aumentan de calibre en dirección al diafragma, al contrario que las vías biliares (figura 22).

La dilatación de la vía biliar principal, es fácil de demostrar, se considera dilatada cuando tiene un calibre superior a 8 mm y dudosa si su calibre está entre 6-8 mm. Generalmente aparece como una imagen tubular anterior a la

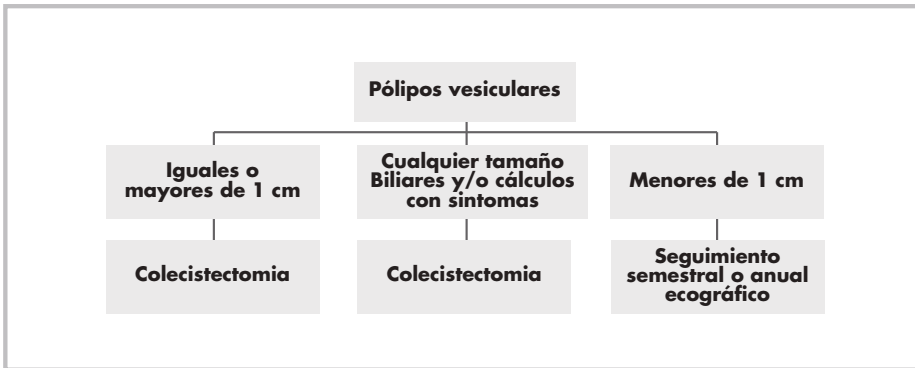


Figura 20. Esquema de la actitud a seguir de un pólipo vesicular



Figura 21. Neoplasia vesicular. Ecos fuertes en el interior de la vesícula



Figura 22. Dilatación de vías biliares intrahepáticas, visualizadas como estructuras tubulares hipocogénicas en el interior del hígado

vena porta, con una imagen típica de “doble canal” o “cañón de escopeta”.

Las causas de dilatación de la vía biliar más frecuentes se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Causas de dilatación de la vía biliar

- Obstrucción mecánica: litiasis, colangitis, tumores vía biliar, pancreatitis, neoplasia pancreática, adenopatías
- Colecistectomía
- Malformaciones congénitas: quiste de colédoco, enfermedad de Caroli
- Parásitos
- Otras

La **litiasis** es la patología más frecuente de la vía biliar. Por sus implicaciones etiológicas y evolutivas, se divide en litiasis de la vía biliar extrahepática, o coledocolitiasis y litiasis de la vía biliar intrahepática.

La **coledocolitiasis** es la emigración de cálculos biliares de la vesícula a los conductos extrahepáticos. La coledocolitiasis origina una imagen similar a un cálculo en la vesícula, se diagnostica por la presencia de una imagen ecogénica fuerte dentro de la vía biliar principal que deja una típica sombra posterior. No obstante, la sensibilidad diagnóstica en la coledocolitiasis es muy inferior, y variable según los autores, situándose alrededor del 20-70% (figura 23).

La **litiasis intrahepática** puede considerarse siempre secundaria a patología de la vía biliar intrahepática, siendo la causa más frecuente en Occidente la estenosis de los conductos biliares secundaria a colangitis y/o cirugía sobre la vía biliar y, en segundo lugar, algunas enfermedades congénitas como la enfermedad de Caroli. La imagen más frecuente es la dilatación segmentaria de la vía biliar con presencia de una imagen ecogénica en su interior que deja sombra posterior. El diagnós-



Figura 23. Coledocolitiasis. Obsérvese el colédoco dilatado con contenido hiperecogénico que deja sombra acústica en su interior

tico diferencial debe hacerse con calcificaciones intrahepáticas y con la aerobilia.

La **colangitis**, producida por la infección bacteriana de la vía biliar, que clásicamente va a producir fiebre, ictericia y dolor, es una enfermedad rápidamente evolutiva y que debe diagnosticarse lo antes posible. Por ello, ante su sospecha, la primera técnica de imagen va a ser la ecografía; en la que se deben buscar dos datos: dilatación de la vía biliar y material ecogénico intraductal.

Los **tumores** pequeños de las **vías biliares**, son difíciles de detectar, y cuando crecen y se ponen de manifiesto ya infiltran el hilio y/o el borde hepático provocando la dilatación de las vías biliares.

Los **quistes del colédoco**, o dilatación congénita de la vía biliar extrahepática, se objetivan en la ecografía como colecciones líquidas de tamaño variable en contacto y/o comunicación con la vía biliar extrahepática.

La invasión de la vía biliar por parásitos suele producir cuadros de obstrucción. En España la causa más frecuente es el *Equinococcus*, debido a la invasión de la vía biliar desde un quiste hídático roto y abierto a la misma.

ECOGRAFÍA DEL PÁNCREAS

Las enfermedades del páncreas son un motivo recurrente de atención médica. La dificultad de su diagnóstico estriba tanto en la sutil forma de presentación clínica, como en el propio desconocimiento que en la actualidad todavía se tiene de la fisiopatología de este órgano. El páncreas presenta gran dificultad para su estudio tanto morfológico como funcional, debido a su localización retroperitoneal, celosamente protegida por numerosas estructuras vasculo-nerviosas y óseas.

En la actualidad, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía axial computarizada, la resonancia nuclear magnética o la pancreatografía endoscópica retrógrada, la situación, sin estar ni mucho menos resuelta, ha cambiado radicalmente. Aunque a primera vista pudiera parecer que la ecografía ha sido desplazada por otras técnicas más avanzadas, su inocuidad, fácil accesibilidad, rapidez de realización y bajo coste, la sitúan en el primer escalón del diagnóstico por imagen ante la sospecha de enfermedad pancreática.

La ecografía es una técnica de gran ayuda en el diagnóstico de procesos inflamatorios (pancreatitis aguda y crónica), sus complicaciones (abscesos, pseudoquistes) y en el cáncer pancreático.

PÁNCREAS NORMAL

La exploración se realiza con el paciente en decúbito supino y, a ser posible, tras ayuno de varias horas para evitar interferencias de gas o del contenido gástrico. A diferencia de otros órganos abdominales, la exploración más adecuada no siempre se realiza en inspiración, por lo que el ecografista deberá elegir la técnica más conveniente entre las que se pueden incluir la respiración superficial, el bombamiento abdominal o incluso la bipedestación. Generalmente se consigue una correcta visualización de la glándula en no más del 75% de los casos. Las principales limitaciones para su completa visualización son: la obesidad, la ausencia de ayuno, la interposición del colon transverso, la presencia de gas duodenal o de ascitis. La mayor información de la viscera se consigue mediante cortes transversales. El páncreas se localiza en el retroperitoneo, a la altura de la primera y segunda vértebras lumbares. Su posición en el abdomen es transversa adoptando una forma de coma o

salchicha y mide entre 16 y 20 cm en su eje mayor, que se dividen entre cabeza, cuerpo y cola. Su ecoestructura es homogénea o discretamente heterogénea en relación a su arquitectura acinar, pero en cualquier caso uniforme en todas sus regiones. La ecogenicidad es igual o ligeramente mayor a la del parénquima del lóbulo hepático suprayacente. El conducto pancreático principal se visualiza en aproximadamente la mitad de los casos como una delgada línea sonoluciente limitada por dos líneas hiperecogénicas que representan sus paredes; en ocasiones, si están colapsadas, se identifica una línea ecogénica única. Su calibre no excede de los 2 mm.

PANCREATITIS AGUDA

La ecografía abdominal se recomienda como la primera técnica de imagen en la evaluación inicial de una pancreatitis aguda, debiéndose realizar en las primeras 24 horas. Su utilidad es múltiple, ya que interviene en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento, etiología e, incluso, en el tratamiento de la enfermedad (tabla 5).

Desde el punto de vista sonográfico, la pancreatitis aguda se caracteriza por un aumento difuso y generalizado del tamaño del páncreas, junto a límites o contornos algo imprecisos y disminución

de la ecogenicidad del mismo, en ocasiones incluso con refuerzo posterior (figura 24). Si bien en las formas edematosas de pancreatitis los hallazgos ecográficos son los descritos previamente, en la variedad necrótico-hemorrágica, aparte de éstos, suele haber una desestructuración del parénquima de la glándula con imágenes más complejas; aparecen lesiones focales mal definidas hipo o anecogénicas, líquido libre y mala visualización de estructuras vasculares vecinas.

Clásicamente, el diagnóstico de pancreatitis aguda se ha basado en una clínica compatible asociada a alteraciones de las enzimas pancreáticas. Sin embargo, existen múltiples procesos abdominales que cursan con dolor e hiperamilasemia y, por el contrario, pancreatitis con amilasemia normal. Por ello, el diagnóstico por imagen tiene también valor diagnóstico junto a la clínica y el laboratorio, añadiendo sensibilidad y especificidad al diagnóstico de pancreatitis aguda. No hay que olvidar que en ocasiones la exploración es rigurosamente normal y, en un porcentaje variable de casos (20-25%), el páncreas no se logra visualizar por la interposición de gas intestinal. Por este motivo, el diagnóstico de la pancreatitis aguda se debe basar en los hallazgos clínico-analíticos siendo, en el estudio de las posibles complicaciones y cuando el cuadro sea dudoso, donde mayor indicación tiene la ecografía en el diagnóstico de la enfermedad.

A pesar de sus limitaciones, la ecografía debe ser la primera técnica a utilizar en el estudio y manejo de un paciente con pancreatitis aguda. Ésta nos va a permitir obtener información sobre la etiología (colelitiasis, coledocolitiasis) y, en ocasiones, diagnosticar una enfermedad concomitante, como el hígado graso en aquellos casos de etiología etílica. La rentabilidad de la ecografía en el diagnóstico de litiasis, barro biliar o dilatación biliar es claramente superior a la tomografía u otras técnicas, con sensibilidades y especificidades superiores al 90-95%. Por tanto, aunque la tomografía axial computarizada es la técnica de imagen más útil en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la pancreatitis aguda; ésta no desplaza a la ecografía como técnica de primera elección en el manejo de estos pacientes, dada la inocuidad, rapidez y accesibilidad de la misma, pudiéndose realizar cuantas veces se considere necesario y a la cabecera del paciente.

Los **abscesos y pseudoquistes** son generalmente complicaciones de procesos inflamatorios agudos del páncreas. Ecográficamente, apare-

Tabla 5. Utilidad de la ecografía en la pancreatitis aguda

Diagnóstico	
Pronóstico	- Necrosis - Absceso - Pseudoquiste
Etiología	- Litiasis - Alcoholismo
Seguimiento	- Absceso - Pseudoquiste
Tratamiento	- Drenaje de colecciones



Figura 24. Pancreatitis aguda

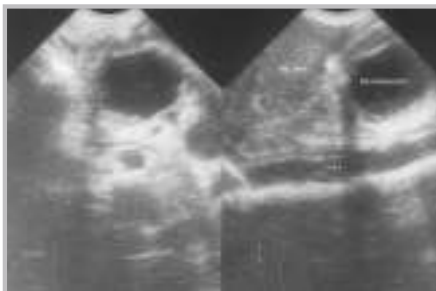


Figura 25. Pseudoquiste pancreático, como imagen hipogénica redondeada en la zona teórica del páncreas

cen como formaciones líquidas de contornos más o menos irregulares, con material ecogénico en su interior debido al pus y tejido necrótico (figura 25). En la pancreatitis crónica pueden existir quistes de retención que, a diferencia de los anteriores, se presentan como zonas quísticas generalmente de pequeño tamaño, contornos nítidos y escasez de ecos en su interior.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio del páncreas, habitualmente progresivo e irreversible, caracterizado por la fibrosis y destrucción glandular. Su diagnóstico es difícil por la escasa repercusión analítica, basándose en la demostración de insuficiencia pancreática mediante diversas pruebas o en la demostración de alteraciones morfológicas asociadas a la misma.

Los hallazgos ultrasonográficos pueden ser muy variables. En el área pancreática alternan zonas de diferente densidad ecogénica existiendo, con frecuencia, zonas hiperecogénicas, ocasionalmente con sombra posterior y que se deben a calcificaciones. El tamaño de la glándula puede estar aumentado, normal o, incluso, disminuido. Un conducto de Wirsung mayor de 2-3 mm se considera dilatado y constituye un hallazgo frecuente en la pancreatitis crónica, aunque puede estar ausente en las formas leves y estar presente en otros procesos, como el cáncer de páncreas; su contorno suele ser tortuoso con presencia de saculaciones e, incluso, litiasis intraductal (figura 26). Existen también signos indirectos de pancreatitis crónica detectables mediante ecografía, como la dilatación de la vía biliar por fibrosis cefálica, la trombosis portal y/o esplénica, y la esplenomegalia asociada a ellas. La sensibilidad de la ecografía



Figura 26. Pancreatitis crónica, con algunos de los hallazgos típicos como son la presencia de calcificaciones y un conducto de Wirsung dilatado y de aspecto arrosariado

para el diagnóstico de la pancreatitis crónica desde el punto de vista sonográfico es aproximadamente del 60-70%, con una especificidad que oscila entre el 80-90%.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Aproximadamente el 90% de todos los tumores pancreáticos son adenocarcinomas ductales, seguidos en frecuencia por los tumores neuroendocrinos y los carcinomas acinares.

La ecografía es la primera técnica de elección ante la sospecha de un cáncer pancreático. Permite identificar **adenocarcinomas** con un límite inferior de 2 cm; éstos aparecen en casi todos los casos como lesiones nodulares con ecogenidad generalmente disminuida respecto al resto del parénquima, con un tamaño y definición variables, contornos irregulares y atenuación posterior del haz ultrasónico, pudiendo comprimir los vasos paravertebrales (figura 27). La sensibilidad de la técnica se encuentra alrededor del 70%, con una especificidad del 90%. La ecografía también permite identificar complicaciones asociadas al cáncer, como la dilatación de la vía biliar principal en las neoplasias cefálicas, metástasis hepáticas, adenopatías retroperitoneales, trombosis esplenoportal, metástasis suprarrenales o ascitis por diseminación peritoneal. Con cierta frecuencia, la lesión detectada es difícil de diferenciar de pancreatitis crónicas focales; en estos casos se debe recurrir a otros métodos diagnósticos, en especial al estudio citológico tras la realización de una PAAF bajo control ecográfico. Los tumores endocrinos más frecuentes son el insulinooma y el gastrinoma. Se visualizan como masas hipoeecogénicas, generalmente de pequeño tamaño y bien delimitadas.

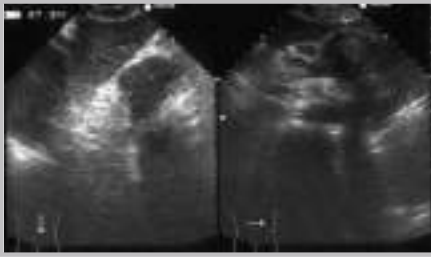


Figura 27. Cáncer de cola de páncreas. Tanto en los cortes longitudinal como transversal, se observa una masa hipocogénica situada en la zona de la cola del páncreas con atenuación posterior del haz ultrasónico

En ocasiones es posible encontrarse con una o varias lesiones quísticas pancreáticas que plantean dificultades para su filiación. Aproximadamente un 90% corresponde a pseudoquistes asociados a pancreatitis y un 10% a neoplasias quísticas, quedando un pequeño porcentaje que se corresponde con otras lesiones, como pueden ser los quistes congénitos. Como norma, toda lesión quística pancreática en ausencia de un antecedente de pancreatitis requiere una evaluación completa, salvo en lesiones de pequeño tamaño, nítidas y que no produzcan síntomas. En estos casos suele tratarse de quistes congénitos y es suficiente con realizar un control ecográfico a los pocos meses para valorar cambios de tamaño. En el resto de los casos, la distinción segura mediante técnicas de imagen es prácticamente imposible. Probablemente sea en el estudio de la patología quística del páncreas donde tenga más utilidad el análisis citológico tras realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control ecográfico, que nos va a permitir realizar un diagnóstico correcto del proceso.

COLECCIONES LÍQUIDAS ABDOMINALES

Aunque siempre se insiste en la importancia de la exploración completa de la cavidad abdominal, esta adquiere su mayor trascendencia en procesos traumáticos, cuadros de abdomen agudo o sospecha clínica de abscesos postquirúrgicos. En estos casos, se deben valorar especialmente los espacios subfrénicos, subhepáticos, periesplénicos, parietocólicos y fondo de saco de Douglas para descartar imágenes compatibles con abscesos o hematomas, cuyo hallazgo constituye un elemento esencial en el manejo del paciente ya que sobre ellos se pueden realizar

drenajes percutáneos. La ecografía aporta múltiples ventajas sobre otros métodos diagnósticos que también pueden ser empleados, como los estudios radiológicos convencionales, la tomografía axial computarizada y el uso de radioisótopos como el citrato de galio-67, ya que la ecografía es una técnica inocua, fácil de realizar y de bajo coste que debe entrar en el algoritmo diagnóstico-terapéutico de estos cuadros.

Las colecciones líquidas abdominales pueden ser difusas y ocupar toda la cavidad o estar localizadas en cualquiera de los compartimientos que existen en el interior de la cavidad peritoneal. Entre las posibles colecciones que se pueden encontrar en la cavidad peritoneal se encuentran los abscesos, hematomas, urinomas y linfocelos.

El diagnóstico y localización de un **absceso abdominal** constituye con frecuencia un serio problema en la práctica médica, ya que si hay un retraso en el diagnóstico la mortalidad puede ser elevada. El grado de precisión conseguido con la ultrasonografía es del orden del 90%.

Debido a factores puramente anatómicos, los abscesos tienen sitios preferentes para localizarse. Estos son, fundamentalmente, ambos espacios subfrénicos, los espacios infra y paracólicos, la zona subhepática y, en la pelvis, el fondo de saco de Douglas. Todas estas zonas deberían ser exploradas sistemáticamente cuando se sospeche la presencia de una colección intraabdominal.

Desde el punto de vista ecográfico, el **absceso** se caracteriza por ser un área de contornos más o menos irregulares, de forma elíptica o redondeada, con buena transmisión del sonido, lo que se traduce en un refuerzo ecogénico posterior y con ecos dispersos en su interior más o menos fuertes que se deben a la existencia de esfacelos y/o tejido necrótico.

La demostración de la presencia de una colección líquida por ecografía es generalmente bastante sencilla, pero definir su naturaleza puede no ser tan fácil usando solamente los ultrasonidos. Existen distintas colecciones líquidas que pueden simular un absceso como son los hematomas, quistes de diversa etiologías, ascitis libre o tabicada, etc.

Distinguir un **hematoma** de un absceso por ecografía es difícil ya que ambas lesiones dan lugar a imágenes similares desde el punto de vista ultrasonográfico, ya sean en un órgano como el hígado o en la cavidad abdominal



Figura 28. Hematoma retroperitoneal en fosa renal derecha, visualizándose como una imagen hipoeecogénica con ecos finos en su interior, que comprime la vena cava inferior

(figura 28). Será el contexto clínico del paciente el que permitirá realizar una interpretación correcta de la imagen y, en último caso, si persisten las dudas, el estudio citológico del material aspirado tras la realización de una PAAF con control ecográfico aclarará el proceso.

TRACTO GASTROINTESTINAL

En las primeras etapas del desarrollo de la ecografía, la exploración del tracto gastrointestinal recibió poca atención. En primer lugar, su contenido aéreo originaba importantes artefactos al impedir la correcta transmisión de los ultrasonidos y, en segundo lugar, la aparición de diversas imágenes formadas por agrupaciones de asas intestinales o por dilataciones de las mismas, conducían con frecuencia a diagnósticos erróneos. Fue posteriormente con el desarrollo de la ecografía en tiempo real, que permitía identificar el tracto gastrointestinal (TGI) por su peristaltismo, cuando surgió un interés por el estudio de todo el tubo digestivo. La apariencia ecográfica normal del TGI es la de un halo periférico hipoeecogénico que representa la pared y un centro ecogénico que representa la luz. Cuando existe patología a su nivel se observa lo que se conoce como signo de la "diana", "esca rapela" o de "pseudorriñón" que consiste en la visualización de una masa con ecos densos en su centro y una zona periférica libre de ellos. La parte central representa la mucosa colapsada y el contenido intestinal y la zona periférica, la pared engrosada (figura 29). Aunque este signo ecográfico se ha descrito fundamentalmente en la patología neoplásica también puede observarse en las afecciones inflamatorias benignas del tubo digestivo. El signo del pseudorriñón,



Figura 29. Imagen en "pseudorriñón" correspondiente a una linitis plástica

aunque muy sensible, tiene una baja especificidad, sugiriendo simplemente enfermedad del tracto gastrointestinal (procesos tumorales o inflamatorios) (Figura 30). Dado que este signo no es patognomónico, requiere complementarse con otras técnicas. La causa más frecuente de visualización de dicho signo en el intestino delgado es la **enteritis regional**. En la enfermedad inflamatoria intestinal la ecografía adquiere mayor valor en el diagnóstico y seguimiento de complicaciones locales (dilatación de asas prestenóticas, abscesos o masas inflamatorias), así como también es útil para visualizar el grosor de la pared abdominal (figura 31). También en patologías tan frecuentes como la **apendicitis aguda** o la **obstrucción intestinal** la ecografía puede orientar en casos dudosos.

A pesar de todos los hallazgos ecográficos descritos en diferentes patologías del TGI, los ultra-



Figura 30. Imagen en "pseudorriñón" localizada en fosa ilíaca derecha correspondiente a la afectación de ciego por una histoplasmosis colónica. En este caso, también había líquido libre entre asas



Figura 31. Imagen en "diana" a la izquierda y en "pseudorriñón" a la derecha a nivel de fosa ilíaca derecha, junto a una colección, debidas a la afectación del íleon terminal por una enfermedad de Crohn

sonidos no son el procedimiento de elección en el estudio de esta patología en el adulto, donde los estudios baritados y la endoscopia tienen un mayor protagonismo. No obstante, es una técnica complementaria a estas dos últimas y muy útil como primera aproximación a un paciente en el que se sospeche patología del TGI.

Hoy día existe una modalidad ecográfica para estudiar la cavidad gástrica y colon que se conoce como **ecografía hidrogástrica e hidrocolónica**. Consiste en estudiar el estómago y/o el colon tras introducir en su interior un medio líquido, generalmente agua, que crea una buena interfase, permitiendo así observar mejor lesiones intraluminales y patología a distinto nivel de las capas del tubo digestivo, siendo hoy muy útil en la identificación de lesiones intraluminales gástricas (figura 32) y en la estadificación del cáncer gástrico y en la detección de formaciones polipoideas sobre todo a nivel colónico.



Figura 32. Imagen obtenida por ecografía hidrogástrica (derecha) de un leiomioma gástrico ulcerado y la pieza quirúrgica (izquierda). Obsérvese la gran correlación existente entre ambas

Donde la ecografía adquiere una gran relevancia es en determinadas patologías del tracto gastrointestinal en la edad infantil, siendo fundamental en el estudio de procesos propios de esta edad como la **invaginación intestinal** o la **estenosis hipertrófica congénita de píloro**, en las que la aplicación de ultrasonidos es en muchos casos la única exploración necesaria previa al tratamiento gracias a su gran sensibilidad e inocuidad.

ECOGRAFÍA DEL BAZO

Aunque el bazo no es un órgano estrictamente "digestivo", su exploración es obligada durante la ecografía abdominal, por las implicaciones que este órgano tiene en numerosos procesos, sobre todo hepáticos, y a que es un órgano fácilmente accesible mediante esta técnica. Es un órgano que mediante ecografía se ve con forma triangular, bien delimitado, homogéneo y de ecogenicidad igual o inferior a la del hígado, con un tamaño de 10 -12 cm. Se explora en decúbito supino o lateral derecho. Existe un bazo accesorio en el 10% de la población, que se visualiza como una imagen sólida, redondeada u oval, de ecogenicidad similar a la del bazo, pero separado de éste, de 1 a 3 cm, sin significado patológico (figura 33).

La patología del bazo más frecuente se refleja en la figura 34. Entre ellas, cabe destacar:

- *Hematoma intraesplénico*: son lesiones con patrón ecogénico muy similar a los abscesos e infartos.
- *Infarto esplénico*: se deben a embolismo y trombosis de la arteria esplénica o de alguna de sus ramas. Más frecuentes en procesos linfoproliferativos y en la endocarditis séptica. En la fase aguda, se observa como una



Figura 33. Bazo de características normales, que presenta en el hilio esplénico un bazo supernumerario, que se visualiza como una imagen de la misma ecogenicidad que el bazo, redondeada, de pequeño tamaño

lesión redondeada o triangular con base dirigida a la periferia, hipoeecogénica (figura 35). En la fase crónica, tienden a disminuir

el tamaño, conservando su forma triangular y con un patrón más hipereecogénico.

- **Absceso:** suelen ser únicos, aunque también se han descrito múltiples. Se presentan como lesiones hipoeecogénicas y hasta en un 15%, aneocogénicas, que pueden contener ecos internos debidos a restos necróticos. La mayoría son secundarios a émbolos sépticos, siendo el origen más frecuente la endocarditis infecciosa.
- **Hemangioma:** imagen hipereecogénica bien delimitada similar a la que se encuentra en los hemangiomas hepáticos.
- **Esplenomegalia:** la causa más frecuente de esplenomegalia es la hipertensión portal, principalmente secundaria a la cirrosis hepática. Además, la ecografía permite demostrar la presencia de una vena esplénica dilatada y tortuosa en el hilio y a veces, vasos colaterales a dicho nivel (figura 36). Otras causas frecuentes de esplenomegalia son las

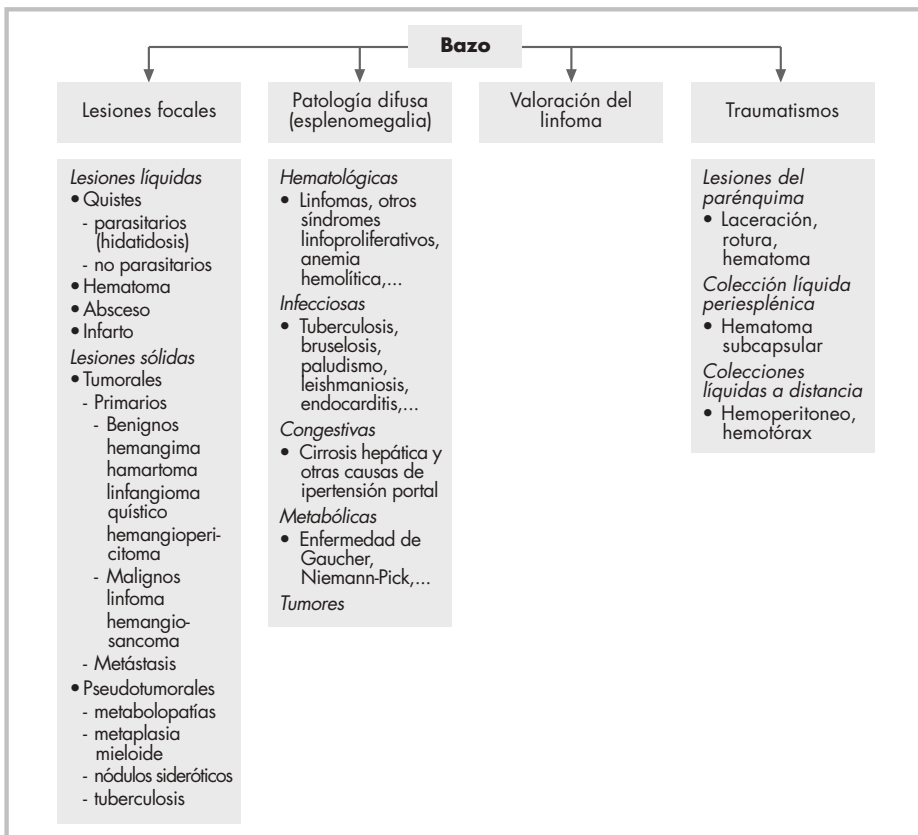


Figura 34. Resumen de la patología del bazo

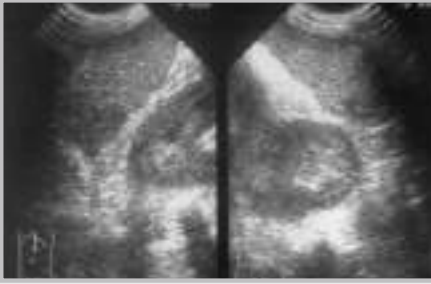


Figura 35. Infarto esplénico, como una imagen de menor ecogenicidad que el bazo, bien delimitada, en la periferia



Figura 36. Esplenomegalia, midiendo su eje más de 15 cm

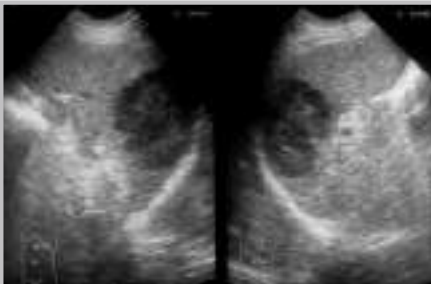


Figura 37. Linfoma no Hodgkin esplénico. Obsérvese la lesión hipoeecogénica, redondeada, con áreas más hipereecogénicas

de origen hematológico, difíciles de diferenciar mediante ecografía de la producida por la hipertensión portal.

- **Linfoma:** es la causa más frecuente de lesión ocupante de espacio esplénica. Con frecuencia, se observan también adenopatías retroperitoneales. La afectación esplénica por un linfoma puede ser focal, observándose en la ecografía la presencia de lesiones

nodulares de diferentes tamaños (figura 37), o difusos, detectándose una esplenomegalia con ecogenicidad más o menos homogénea.

ECOGRAFÍA DOPPLER

El **efecto Doppler** se basa en el fenómeno mediante el cual la frecuencia de la onda ultrasónica que se encuentra un objeto en movimiento genera una variación directamente proporcional a la velocidad del mismo movimiento. La aplicación de este fenómeno a la ecografía ha dado lugar al desarrollo de **equipos Duplex**, que emplean el modo B para la obtención de imágenes ecotomográficas en tiempo real y el **Doppler pulsado** (transductor único que trabaja alternativamente como emisor/receptor, de manera que sólo los ecos proveniente de la zona explorada llegan en sincronía obteniendo señal nítida) y **Doppler color** (se obtienen imágenes de flujo en tiempo real codificadas en una escala de color, de tal manera que el color rojo refleja el flujo que se acerca al transductor y el azul, el flujo que se aleja) lo que ha facilitado el estudio de determinadas patologías abdominales.

Para poder realizar una ecografía Doppler, la preparación que se precisa es similar a la necesaria para la exploración convencional: ayunas de 8 horas y exploración en decúbito supino. Es conveniente, a la hora de medir flujos, que el paciente realice inspiraciones y espiraciones suaves, evitando la inspiración y espiración profunda.

Los ecógrafos disponen de diferentes elementos que permiten obtener una imagen más clara. En primer lugar, el volumen muestra o "ventana electrónica", que se posiciona en el interior del vaso explorado y que debe tener una anchura equivalente a los 2/3 del diámetro de éste. En segundo lugar, el ángulo de incidencia, que es el formado entre el haz ultrasónico y el eje longitudinal del vaso explorado. Los ángulos ideales para obtener la máxima precisión en el cálculo del flujo son los comprendidos entre 30°-60°. En tercer lugar, la frecuencia de repetición de impulsos, que se define como la frecuencia a la que los impulsos ultrasónicos son transmitidos. En la mayoría de los equipos se ajusta de forma automática a la profundidad del campo explorado, obviando la presencia de artefactos o de fenómenos de "aliasing". En cuarto lugar, los tipos de sondas. En la exploración abdominal, las sondas más frecuentemente empleadas son las de 3.5 MHz de frecuencia; no obstante, si se trata de flujos de alta velocidad es preferible el

empleo de sondas de frecuencia más baja. Para la corrección de los "ruidos" que proceden de los vasos próximos al explorado se emplean los llamados filtros de pared. Para las estructuras venosas se recomiendan filtros de pared de 50 MHz y de 100 MHz para las arteriales.

La información que se obtiene del análisis de la señal Doppler es de dos tipos: cualitativa y cuantitativa. La información cualitativa indica el tipo de vaso que se explora, si tiene flujo y cuál es su dirección. Los flujos que se aproximan a la sonda emisora se representan por encima de la línea de base o adquieren el color rojo. Los flujos que se alejan del transductor se representan por debajo de la línea de base o toman el color azul (figura 38). El análisis cuantitativo muestra de una forma bastante precisa la velocidad y la cantidad de flujo existente en el interior de los vasos, tanto en situaciones de normalidad como de patología. Esta información se puede completar con el estudio de los siguientes índices:

Índice de pulsatilidad (IP): velocidad sistólica - velocidad diastólica / velocidad media

$$(IP = V_s - V_d / V_m)$$

Índice de resistencia (IR): velocidad sistólica - velocidad diastólica / velocidad sistólica

$$(IR = V_s - V_d / V_s)$$

Las indicaciones fundamentales para el empleo de la ecografía Doppler en la patología digestiva son:

- 1 Estudio de la hipertensión portal.
 - Detección, cuantificación y dirección del flujo portal. Permite la identificación precoz de la hipertensión portal, facilitando su seguimiento de forma no invasiva. Una velocidad media portal inferior a los 12-14 cms/seg es altamente diagnóstica de hipertensión portal.
 - Diagnóstico de la trombosis portal y valoración de las colaterales vasculares
 - Valoración de las venas suprahepáticas
 - Estudio de la vasoconstricción renal
 - Evaluación de las medidas terapéuticas: cirugía derivativa, TIPS, respuesta a fármacos.
- 2 Control del TIPS (derivación intrahepática portosistémica).
 - Cuantificación y dirección del flujo: vena esplénica, vena porta, y derivación.
 - Cuantificación del calibre: aproximadamente 10 mm.
 - Signos de disfunción.



Figura 38. Imagen de una rama de la vena porta según el Doppler color y el pulsado

- 3 Evaluación y seguimiento del trasplante hepático, tanto pre como postrasplante
- 4 Caracterización tisular de las lesiones hepáticas.
 - Diferenciación entre lesiones malignas y benignas. Este es un campo en importante desarrollo desde la aparición de los ecopotenciadores, que son sustancias que mejoran la visión de las estructuras vasculares. Los tumores malignos suelen presentar vasos múltiples, fistulas arteriovenosas y lagos vasculares, con circulación periférica importante. Existen algunos patrones característicos de lesiones malignas y benignas que se describen a continuación:
 - Hepatocarcinoma:
 - Señal Doppler arterial de alta frecuencia
 - Patrón en "cesta" / "canasta"
 - Metástasis:
 - Señal arterial de baja frecuencia
 - Patrón en "hemihalo"
 - Hemangioma:
 - Flujo continuo y de baja velocidad
 - Patrón "puntiforme" / "no lineal"
 - Valoración de la eficacia terapéutica en el hepatocarcinoma
- 5 Estudio de las malformaciones vasculares esplácnicas.
 - Fístulas arteriovenosas del parénquima hepático
 - Diagnóstico de aneurismas de la arteria hepática, del eje esplenoportal y de la aorta abdominal.
- 6 Valoración de la extensión de las neoplasias bilio-pancreáticas.
- 7 Modificaciones hemodinámicas (flujo portal y de la arteria mesentérica superior, sobre todo) en la enfermedad inflamatoria intestinal en función del grado de actividad y extensión. Más útil en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn.
- 8 Estudio de la isquemia intestinal. Muy limitada por el gas intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segura Cabral JM. Ecografía abdominal. Ediciones Norma. 2ª edición, 1996.
2. Brooke Jeffrey R and Ralls PW. Sonography of the abdomen. Raven Press. New York, 1995.
3. Cosgrove D. Abdominal and general ultrasound. Churchill Livingstone. London 1993.
4. Segura Cabral JM, Villanueva Pavón R, Segura Grau A, Vicente López O. Diagnóstico ecográfico en Gastroenterología. Extraído de Herreras JM, Gastroenterología y Hepatología en Atención Primaria. Ediciones Aula Médica, 2002. Páginas 73-90.
5. Segura Cabral JM, Martín Arranz MD, Froilán Torres C, Segura Grau A. Ecografía abdominal. Extraído de Montoro MA, Principios básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. Editorial Almirall Prodesfarma. 2ª edición, 2002. 107-121.
6. Marna CH.S, Bree R.L and Silver T.M. Ultrasonography of liver. Technique and focal and diffuse liver disease. Radiol Clin North Am 1991; 29:1151-1170.
7. Oliveira Martín A, Segura Cabral JM y Comas Redondo C. Ecografía en los traumatismos abdominales. Rev Esp de Ecografía Digestiva, 1999. 1:21-25.
8. Segura Cabral JM. Ecografía en Patología Digestiva. Ediciones DOYMA. Barcelona, 1990.
9. Segura Cabral JM. Manual de Ecografía Digestiva. UAM Ediciones. Madrid, 1998.
10. Segura JM, Molina E, Herrera A et al. Utilidad de la ecografía hidrocólica en la detección de patología tumoral del tracto gastrointestinal inferior. Rev. Esp. Enferm. Dig., 1998; 90:779-783.
11. Segura Cabral JM, Conde Gacho P., Comas Redondo C et al. Utilidad de la ecografía hidrogástrica en la detección de lesiones neoforativas de la pared gástrica. Gastroenterol Hepatol 1999; 22:63-66.
12. Segura JM, Oliveira A, Conde P et al. Hydrogastric sonography in the preoperative staging of gastric cancer. J Clin Ultrasound 1999; 27:499-504.
13. Varas Lorenzo MJ. Ultrasonografía Digestiva. Ediciones ERGON. Madrid, 1996.
14. Weill FS. Ultrasound diagnosis of digestive diseases. Springer-Verlag. Berlín-Heidelberg, 1990.

MRA

CAPÍTULO 8B

ECOGRAFÍA ABDOMINAL

INTERVENCIONISTA

Autores

Noemí Manceñido Marcos
Gemma Carrión Alonso
Ramón Pajares Villarroya
Alfredo Lucendo Villarín
José María Segura Cabral
Consuelo Froilan Torres
Antonio Olveira Martín

Hospital La Paz, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *ecografía, ultrasonidos, diagnóstico ecográfico, Doppler, Doppler color, Doppler pulsado, ecografía hidrogástrica, ecografía hidrocólica, ecopotenciadores, biopsia hepática, PAAF, drenaje percutáneo, alcoholización, radiofrecuencia.*



ECOGRAFÍA ABDOMINAL INTERVENCIONISTA

INTRODUCCIÓN

La ecografía se ha convertido en una técnica de gran ayuda para el diagnóstico de múltiples patologías. Permite realizar un diagnóstico de certeza en muchos casos, siendo en necesario alcanzar la lesión y obtener una muestra para lograr llegar al mismo; así, la ecografía permite guiar una aguja para obtener material de una lesión ocupante de espacio en la cavidad abdominal (punción aspiración con aguja fina), o bien, determinar el mejor trayecto a la hora de la toma de una biopsia hepática. En los últimos años, además, se han desarrollado diferentes estrategias con fines terapéuticos que también se sirven de la ecografía como guía para alcanzar la lesión a tratar. A este tipo de ecografía, tanto en su vertiente diagnóstica como terapéutica se ha denominado ecografía intervencionista.

En el presente capítulo se intentará repasar de forma resumida las principales técnicas de ecografía intervencionista.

BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

La **biopsia hepática percutánea** (BHP) es el procedimiento que permite obtener un fragmento cilíndrico de tejido hepático mediante la punción del hígado a través de la piel. Es la forma de biopsia hepática realizada con más frecuencia, por ser menos invasiva y más rápida. Puede ser clasificada según la vía de acceso (transtorácica o subcostal), si se realiza punción "a ciegas" o guiada por técnicas de imagen o si se realiza sellado del punto de biopsia o no.

La primera BHP fue realizada por Paul Ehrlich en 1883; la técnica requería aproximadamente 15 minutos de fase intrahepática, lo que la hacía insegura y poco práctica. Menghini, en 1958, desarrolló un método que facilitaba la obtención de muestras de tejido hepático en menos tiempo y con menos complicaciones, que consistía en la aplicación de una presión negativa mediante tracción del émbolo de la jeringa adaptada en la parte proximal de la aguja, que está introducida dentro del hígado, con lo que se consigue retener el fragmento de tejido hepático. Desde entonces, este procedimiento se ha extendido, siendo ampliamente usado aún en la actualidad, con algunas variantes según los centros. Asimismo, se han desarrollado agujas con uso específico para las BHP. Así, actualmente disponemos de agujas de succión (agujas de Menghini, de Klatzkin, de Jamshidi), agujas de corte (tipo Tru-cut o Vim-Silverman) o pistolas de biopsia automáticas (tipo autovac), entre otras.

La introducción de la ecografía como método de ayuda para la realización de BHP es relativamente reciente. Tradicionalmente, la localización del punto de punción se había realizado mediante percusión hepática. Posteriormente, diversos estudios han demostrado la utilidad de la ecografía para aumentar la rentabilidad y reducir las complicaciones de la BHP. Así, la BHP se ha convertido en un procedimiento sencillo, que proporciona mucha información, con una tasa muy baja de complicaciones, que se puede realizar de forma ambulatoria, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Gastroenterología (Tabla 1) y de la Sociedad Británica de Gastroenterología, de modo que el paciente sólo precisa, en la mayoría de los casos, un ingreso hospitalario de varias horas.

Tabla 1. Criterios para la realización de BHP ambulatoria

1. Evitar pacientes con riesgo aumentado de complicaciones (ascitis, fallo hepático grave, trastornos de la coagulación, edad avanzada, sospecha de malignidad, patología concomitante)
2. Sitio de realización de la biopsia con acceso fácil al laboratorio de hematología
3. Ingreso en el hospital durante 6 horas
4. Posibilidad de volver del domicilio al hospital en menos de 30 minutos
5. Acompañante la primera noche postbiopsia
6. Posibilidad de hospitalización si aparece una complicación

Consenso de la Sociedad Americana de Gastroenterología

Tabla 2. Indicaciones actuales de realización de biopsia hepática

- Diagnóstico, grado y estadificación de la enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune
- Grado y estadificación de la hepatitis B y C
- Hemocromatosis con diagnóstico genético y ferritina >1.000 mg/dl con estimación cuantitativa de hierro
- Sospecha de hemocromatosis secundaria y ferritina >300 mg/dl
- Diagnóstico de enfermedad de Wilson y cuantificación de los valores de cobre
- Evaluación de enfermedades colestásicas crónicas: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria
- Evaluación de alteraciones en las pruebas de función hepática no filiadas con estudios previos negativos o no concluyentes
- Evaluación de la eficacia o efectos adversos de algunos tratamientos (como metotrexate para la psoriasis)
- Diagnóstico de lesión focal hepática
- Evaluación del estado del hígado del donante y receptor de un trasplante hepático
- Evaluación de la fiebre de origen desconocido
- Evaluación de hepatitis aguda de etiología no filiada
- Diagnóstico de enfermedad sistémica inflamatoria o granulomatosa

Las indicaciones actuales de realización de biopsia hepática se resumen en la tabla 2, realizándose de forma preferente una BHP con marcado ecográfico previo a la punción.

TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA BHP

Se recomienda una cifra de plaquetas mayor de 60.000/mm³ y una actividad de protrombina mayor de 50%. Asimismo, es importante que el paciente colabore con el médico durante la prueba. Se requiere desinfección local cutánea, anestésico local (generalmente mepivacaína al 2%) y material estéril: guantes, paños, gasas, bisturí, jeringas y agujas estériles (Figura 1).

Existen dos técnicas fundamentales para la obtención de tejido hepático mediante BHP: 1) Técnica de Menghini, que consiste en la obtención de tejido hepático por aspiración y 2) Tipo Tru-Cut, mediante la que se obtiene tejido hepático por escisión y corte. Para ambas, la vía de acceso más frecuente es la intercostal. Se localiza mediante la ecografía el punto de acceso intercostal, aproximadamente en la línea axilar media y por debajo de la 7^a-8^a costilla, procurando que haya al menos 5 cm de espesor de tejido hepático y evitando en la medida de lo

posible la vesícula, los grandes vasos intrahepáticos, los conductos biliares, el riñón, el colon y la cavidad torácica. Posteriormente, se procede a la descontaminación local cutánea, y a la inyección de anestesia local en el trayecto de la aguja hasta el peritoneo. Una vez anestesiada la zona, y para facilitar el movimiento de la aguja, se puede realizar un pequeño corte en la piel de unos milímetros. Posteriormente, con el paciente en apnea con espiración forzada, se procede a la toma de la muestra según la técnica de Menghini o Trucut, con un rápido movimiento de avance y retirada de la aguja. Después de la biopsia, se recomienda que el paciente permanezca ingresado para observación durante al menos seis horas, manteniéndolo en decúbito lateral derecho durante las primeras 3-4 horas, con controles de presión arterial y pulso cada hora o si el paciente presenta alguna sintomatología. Si el paciente presenta molestias o dolor leve, se pueden administrar analgésicos no narcóticos. En pacientes que presentaban dolor persistente o que empeoraba a pesar de la analgesia administrada, con hipotensión arterial mantenida o mal estado general, se debe descartar la presencia de complicaciones. Los pacientes ambulatorios, si se encuentran bien tras el periodo de observación, pueden ser dados de alta.

COMPLICACIONES

Las complicaciones asociadas a la BHP son poco frecuentes, y se describen en la tabla 3. El 60% de las mismas ocurren en las 2 horas siguientes al procedimiento y el 96%, en las primeras 24 horas. En todos los trabajos revisados al respecto, la complicación más frecuente es el dolor postbiopsia presente en el 25%-40% de los casos, generalmente leve, localizado en hipocondrio derecho y con fre-



Figura 1. Material necesario para la realización de BHP guiadas por ecografía

Tabla 3. Complicaciones de la BHP guiada por ecografía

Dolor	25-40%
Hipotensión	3%
Hemorragia intraperitoneal	0,03%-0,7%
Hematoma intrahepático y/o subcapsular	0,06%-23%
Hemobilia	0,05%-0,2%
Peritonitis biliar	0,03%-0,22%
Neumotórax y/o derrame pleural	0,08%-0,28%
Hemotórax	0,18%-0,49%

Tabla 4. Tipos de complicaciones mayores asociadas a la BHP

Complicaciones hemorrágicas
Hemorragia intraperitoneal
Hematomas intrahepáticos o subcapsulares
Hemobilia
Complicaciones no hemorrágicas
Punción de vísceras huecas
Bacteriemias transitorias
Otras

cuenta irradiación a escápula y hombro, que no precisa analgesia en la mitad de los casos. El resto de las complicaciones más raras y graves son de tipo hemorrágico o se producen por perforación de alguna estructura (canalículo biliar, pleura, vísceras huecas,...) (Tabla 4). Además, cabe destacar que los pacientes ingresados o con enfermedad hepática más avanzada presentan mayor riesgo de complicaciones tras la biopsia hepática. En las figuras 2, 3, 4 y 5 se presentan imágenes correspondientes a algunas complicaciones de la BHP guiada por ecografía.



Figura 2. Coágulo intravesicular. Complicación de la biopsia hepática detectada a los 5 días. Se observa una imagen bien delimitada, hiperecogénita, en el cuello de la vesícula biliar. En la imagen de la derecha se observa cómo varía la posición del coágulo con la bipedestación del paciente

La mortalidad entre los pacientes que se someten a una BHP es muy escasa, siendo factores de riesgo para la misma la presencia de una enfermedad maligna o de cirrosis hepática y las alteraciones importantes de la coagulación. La tasa de mortalidad varía mucho según la literatura, con cifras que oscilan entre 0,5%-0,33% a otras de 1/10.000 a 1/12.000.

Existen varios factores importantes por parte del paciente que pueden influir en los resultados: obesidad, pacientes ansiosos o nerviosos y pacientes poco colaboradores o que realizaban movimientos bruscos. En vista de esto, algunos autores emplean sedación consciente para disminuir el número de complicaciones y rentabilizar más esta prueba en sujetos con estas características. Además, las complicaciones pueden ser más frecuentes cuando la técnica es llevada a cabo por personal con poca experiencia. Parece que las complicaciones son ligeramente más frecuentes cuando el médico ha realizado menos de 12-20 biopsias.

Otro factor importante a tener en cuenta es el tipo de aguja empleado para la biopsia, pues de ella depende tanto la cantidad de material obtenido como la incidencia de efectos adversos. Así, según algunos autores, el número de complicaciones sería mayor si se emplean agujas tipo Tru-cut que con agujas tipo Menghini, probablemente porque con la técnica de Menghini, la aguja permanece menos tiempo en el hígado. En contrapartida, las muestras salen más fragmentadas con las agujas de Menghini, sobre todo en hígados cirróticos, por lo que en estos casos se deben emplear agujas tipo Tru-cut, lo que contribuiría a aumentar las complicaciones cuando se emplean estas agujas, ya que se usan más en patologías severas y en pacientes con más riesgo. El diámetro de la muestra es semejante con los dos tipos de agujas descritos (aproximadamente 2 mm).

PUNCIÓN ASPIRACIÓN PERCUTÁNEA CON AGUJA FINA BAJO CONTROL ECOGRÁFICO

La ecografía permite detectar lesiones ocupantes de espacio en diferentes órganos y definir las características de la lesión pero, dada la falta de especificidad de los distintos patrones ecográficos, en ocasiones es necesario realizar un estudio citológico para obtener un diagnóstico definitivo. Así, desde mediados del siglo XX se comenzó a desarrollar una técnica que pre-

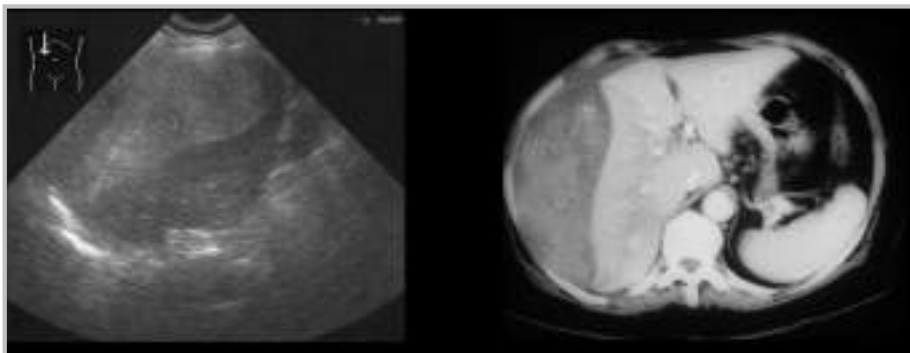


Figura 3 y 4. Importante hematoma hepático tras biopsia hepática en el momento del diagnóstico por ecografía (izquierda) y por tomografía computerizada (derecha)

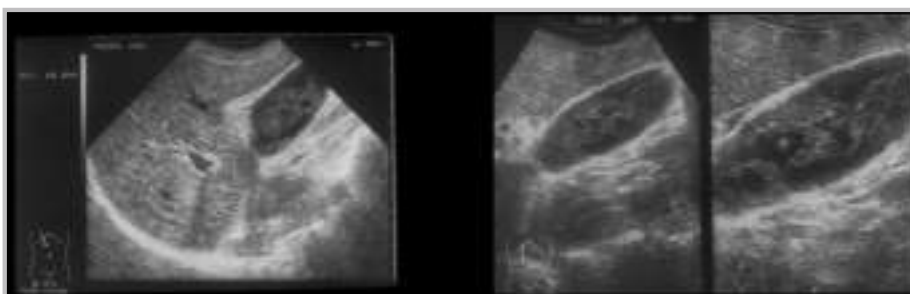


Figura 5. Hemobilia tras biopsia hepática. Se observa el interior de la vesícula ocupado por material ecogénico heterogéneo

tende la obtención de material directamente de la lesión estudiada mediante una aguja muy fina y, de esta forma, realizar un estudio citológico de la misma. Surge así lo que se conoce como punción aspiración con aguja fina (PAAF), que se puede realizar bajo control ecográfico, o bien, por tomografía computarizada.

TÉCNICA

Para realizar la técnica el paciente debe estar en ayunas como mínimo 6 horas. Antes de proceder a la punción, se realizará una ecografía abdominal para seleccionar la vía de acceso buscando, si es posible, la zona de mayor proximidad con la pared abdominal o torácica; se debe intentar que el trayecto de la aguja sea perpendicular al plano de la pared abdominal, evitando atravesar la pleura y, si es posible, otros órganos o estructuras vasculares abdominales (Figura 6). Tras localizar el punto de acceso, se procede a la desinfección de la piel; habitualmente no es necesario la aplicación de anestesia local debido al mínimo grosor de la agujas.

Para la punción se utilizan agujas de un calibre variable entre 22 y 25G y una longitud de 9 a 15 cm, según la profundidad de la lesión. El ecografista dirige con una mano el transductor ecográfico y con la otra, la aguja, hasta llegar a la lesión (Figura 7). Tras alcanzar la lesión, el patólogo (que se encuentra presente en la sala) realiza una aspiración con jeringa, extrayendo el material de la lesión. Acto seguido realizará una extensión de la muestra obtenida permitiendo valorar la calidad de la misma y la necesidad de realizar algún otro pase para lograr la mejor muestra posible para el diagnóstico. Generalmente basta con un único pase. De esta forma se consigue obtener en la mayoría de los casos un material de calidad para el estudio citológico e, incluso en ocasiones, el patólogo puede orientar en tiempo real a una naturaleza determinada de la lesión, permitiendo de esta forma decidir la técnica diagnóstica a realizar a continuación.

Tras realizar la PAAF el paciente debe guardar reposo un mínimo de 3 horas, momento en el que se reintroducirá la dieta oral.

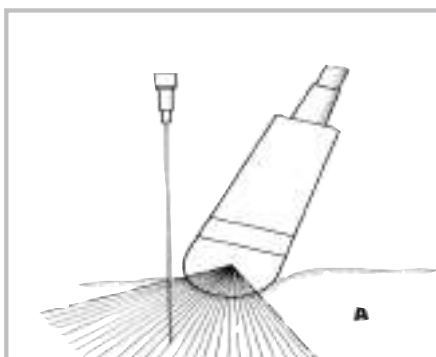


Figura 6. PAAF guiada por ecografía. La aguja debe situarse lo más perpendicular al plano de la piel y sujetando con la otra mano el transductor ecográfico (Figura cedida por el Dr. López Cano)

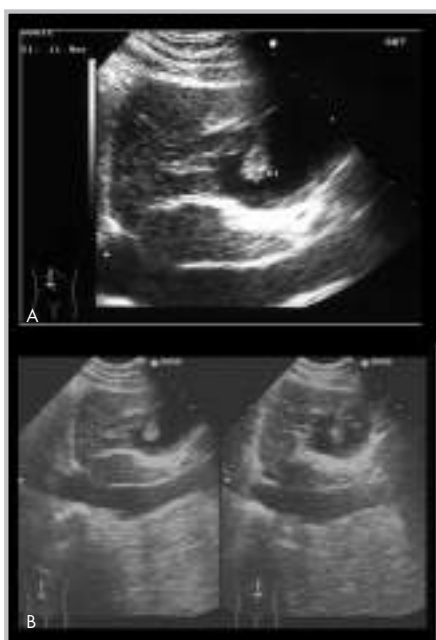


Figura 7. Corte longitudinal en epigástrico en un paciente con antecedentes de carcinoma renal, en el que se observa una lesión quística de 45-50 mm en segmento hepático III, con paredes engrosadas, con algún tabique en su interior, y con una imagen sólida papilar de crecimiento intraquístico de unos 15 mm (A). Se realizó punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía del polo sólido de la lesión (B), con el fin de definir la naturaleza quística de la lesión que fue informada como metástasis hepática de adenocarcinoma renal

INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones de la PAAF son la diferenciación entre benignidad y malignidad de las lesiones ocupantes de espacio, permitiendo en las malignas diferenciar si la lesión es primitiva o secundaria y en las benignas etiquetar en ocasiones el proceso. También puede permitir etiquetar la naturaleza de una lesión quística o realizar un estudio de extensión en enfermedades tumorales.

Las contraindicaciones fundamentales son la falta de colaboración del paciente, la presencia de alteraciones de la coagulación, exigiéndose como cifras para poder realizar la punción una actividad de protrombina superior al 50% y un recuento plaquetario superior a 50.000, y la ascitis importante. También la naturaleza de la lesión debe ser tenida en cuenta, así, si se sospecha un feocromocitoma, algunos autores contraindican la punción por el riesgo de originar una crisis hipertensiva; la sospecha de un quiste hidatídico no es una contraindicación absoluta pero sí que se deberán tomar precauciones ante el riesgo de shock anafiláctico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones, debido al escaso calibre de la aguja (menor de 1 mm), son mínimas. En menos del 1% pueden existir complicaciones graves, siendo la más frecuente el sangrado. El riesgo de diseminación tumoral a lo largo del trayecto de la aguja es casi inexistente.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Aparte de las conocidas y ampliamente extendidas capacidades diagnósticas de la ecografía abdominal, ésta posee una importante utilidad terapéutica. Existen varios motivos que explican la cada vez mayor aplicabilidad de la ecografía en el tratamiento de determinados procesos abdominales como son la mejoría tecnológica de los equipos, el interés en realizar intervenciones menos invasivas y con menor coste y la progresiva difusión de la técnica dentro de la Gastroenterología.

Básicamente, podemos aprovechar la utilidad de la ecografía en el tratamiento de colecciones abdominales, infectadas o estériles, de localización intraparenquimatosa, intraperitoneal o retroperitoneal, así como en el tratamiento local del carcinoma hepatocelular.

DRENAJE PERCUTÁNEO

TÉCNICA

La metodología a aplicar es muy similar independientemente de la localización y naturaleza de la colección. Antes de proceder a su drenaje debemos tener una noción completa de su situación, tamaño y relación con estructuras vecinas. Es también necesario el estudio previo de la coagulación así como la explicación del procedimiento al paciente y obtención de su consentimiento. Obviamente, el drenaje se realizará en condiciones que aseguren la asepsia, siendo también conveniente la canulación previa de una vía periférica. El trayecto de punción se infiltrará con anestesia local, siendo opcional la premedicación del paciente con analgésicos, sedantes y/o anticolinérgicos.

El drenaje percutáneo (DP) de colecciones se puede realizar mediante dos técnicas: la aspiración con aguja o la colocación de un catéter. En la aspiración con aguja la punción se suele realizar con agujas de 18 G o superiores bajo control ecográfico, eligiendo como vía de acceso la menor distancia piel-lesión. Una vez situada la aguja en la colección se procede a la aspiración de su contenido. El drenaje mediante colocación de catéter se puede hacer siguiendo la técnica de Seldinger (Figura 8) o mediante punción directa (Figura 9). Normalmente se utilizan catéteres de 6-10 French (F), siendo la base de su eficacia el drenaje por gravedad, lo cual implica una correcta colocación dentro de la lesión, el mantenimiento de la fijación externa a la piel y la permeabilidad del catéter; con este último fin son necesarios frecuentes lavados del tubo de drenaje con suero fisiológico. La retirada del catéter se producirá ante la resolución de los síntomas producidos por la colección, débito <5-10 ml/d en presencia de un tubo permeable, desaparición de la colección en los controles ecográficos y, en ocasiones, ausencia de fístula tras sinograma.

La tasa de complicaciones del DP es baja, aproximadamente 10%, y principalmente a expensas de dolor e infección local. Más raramente acontecen sepsis, hemorragia, rotura de órganos sólidos o estructuras vasculares, perforación de víscera hueca, neumotórax, etc.

INDICACIONES

Las principales indicaciones del drenaje percutáneo se resumen en la tabla 5.

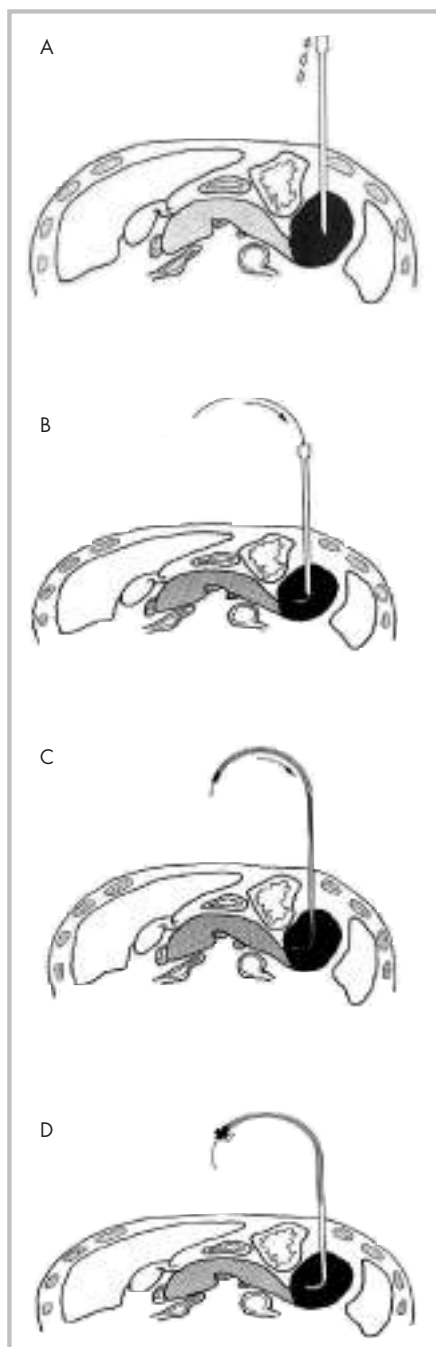


Figura 8. Técnica de Seldinger. Punción de la colección (A), introducción de un alfiler o guía (B), dilatación del trayecto (C) y colocación del drenaje a través de la guía con posterior retirada de la misma (Figura cedida por el Dr. López Cano)

HÍGADO

Son subsidiarias de DP los abscesos hepáticos y los quistes, tanto simples como parasitarios.

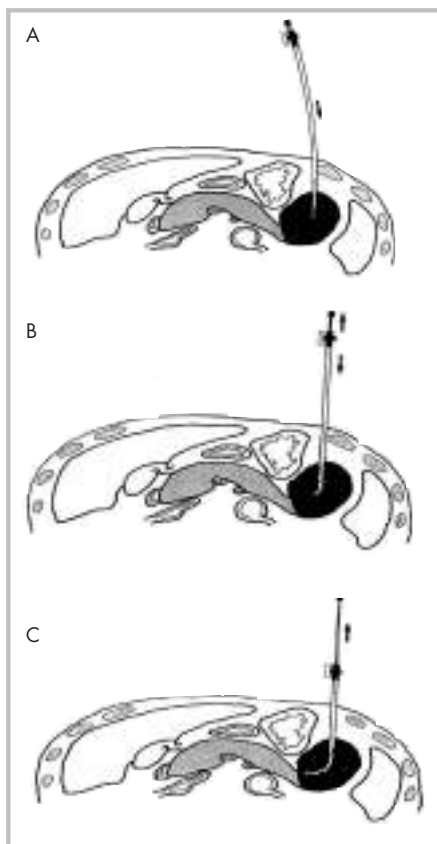


Figura 9. Técnica de punción directa. Punción simultánea con aguja y tubo de drenaje (A), retirando la aguja-guía (B) y dejando el drenaje (C) (Figura cedida por el Dr. López Cano)

En los **abscesos hepáticos** el DP constituye actualmente la técnica de elección. El drenaje quirúrgico sólo estaría justificado cuando el absceso sea secundario a una causa intraabdominal que precise cirugía. Habitualmente la técnica de elección es la colocación de catéter, aunque también se puede valorar la posibilidad de DP mediante aspiración con aguja, reservando el uso del catéter para los fracasos de la aspiración. El DP de abscesos hepáticos mediante catéter consigue unas tasas de resolución del 82-97%, habiendo modificado radicalmente el manejo y pronóstico de esta entidad. Los abscesos multiloculados o múltiples requieren la utilización simultánea de varios catéteres. El absceso hepático amebiano es infrecuente en nuestro medio, aunque el cada vez mayor número de inmigrantes procedentes de regiones con elevada incidencia (África tropical y centroamérica en el caso de España) pueden terminar por modificar esta perspectiva. Frente al tratamiento médico clásicamente establecido con metronidazol, Zafar y cols recogen prospectivamente en una serie de 46 pacientes paquistaníes los resultados comparativos de dicho tratamiento médico en 21 de ellos frente a la combinación del mismo con el aspirado percutáneo con aguja guiado por ecografía en los 25 restantes. Tan sólo en uno de estos 25 no se pudo realizar con éxito la aspiración (3%), sufriendo igualmente otro paciente un hemooperitoneo como complicación de la punción. La fiebre se resolvió más rápidamente en los pacientes con tratamiento combinado que en los del grupo de tratamiento exclusivamente con metronidazol (3 frente a 7 días) siendo igualmente menor la estancia media hospitalaria (3.5 frente a 7.5 días). Este estudio, aunque difícil de reproducir en nuestro medio, apoyaría el tratamiento inicial combinado de los abscesos hepáticos amebianos mediante metronidazol y aspiración percutánea, frente al hasta ahora establecido basado en el uso inicial de

Tabla 5. Indicaciones del drenaje percutáneo

Hígado Abscesos hepáticos Quistes hepáticos simples Quiste hídrido	Páncreas Pseudoquiste pancreático Absceso pancreático
	Sistema biliar Colecistitis aguda Drenaje biliar externo
Bazo Quistes esplénicos Abscesos esplénicos	Colecciones peritoneales y retroperitoneales Abscesos peridiverticulares y periapendiculares Bilomas Enfermedad de Crohn

metronidazol con posterior drenaje percutáneo mediante catéter en caso de ineficacia.

Los **quistes hepáticos simples** se detectan ecográficamente en aproximadamente un 5% de la población. Sin embargo, tan sólo una mínima parte requieren tratamiento, el cual se limita a los casos en que existe dolor, sobreinfección, hemorragia o complicaciones en relación a la compresión de estructuras vecinas. El DP se realiza mediante punción con aguja y aspiración. No obstante, existe una casi constante tendencia a la recurrencia precoz, por lo que se hace necesaria la esclerosis de sus paredes. Ésta se realiza mediante la inyección de alcohol puro o tetraciclinas en un volumen que constituya 1/3 del total del quiste, manteniéndose en la cavidad durante 20 minutos, tiempo en el que el paciente deberá girar frecuentemente sobre sí mismo en la cama para asegurar el contacto con toda la superficie interna de la esfera quística. Pasado este tiempo se aspira el contenido mediante nueva punción bajo control ecográfico. Es necesaria la realización previa de una quistografía para confirmar la inexistencia de comunicación con el árbol biliar y evitar así complicaciones como una colangitis esclerosante secundaria al alcohol o tetraciclinas. Con esta estrategia se consiguen resoluciones definitivas en el 82-100% de los casos con baja incidencia de complicaciones, principalmente en forma de dolor y fiebre.

En cuanto a la **hidatidosis hepática** tradicionalmente se ha establecido la contraindicación para la punción por el riesgo de diseminación y shock anafiláctico. Sin embargo, diversos estudios demuestran la eficacia de este abordaje con baja incidencia de complicaciones. En los quistes de <6 cm de diámetro el DP se realiza mediante la llamada técnica PAIR, acrónimo de Punción (con aguja de 19-22 G), Aspiración, Inyección (1/3 del volumen del quiste con suero salino al 20% durante 20') y Reaspiración. En los quistes de >6 cm, por su gran volumen, es necesario la colocación de un catéter. En este caso, se siguen los 3 primeros pasos de la técnica PAIR y, acto seguido, se procede a la colocación de un catéter "pigtail" de 6-9 F durante 24 horas. Previamente a su retirada se realiza una cistografía para demostrar la ausencia de fistulas biliares y posteriormente se instila la mitad del volumen del quiste con alcohol puro durante 20'. Posteriormente, se reaspira el contenido y se retira el catéter. Es recomendable, independientemente del tamaño del quiste, el tratamiento con albendazol (10

mg/Kg/d) en la semana previa al DP y durante las 8 semanas siguientes. No debe realizarse DP en los quistes tipo III (multivesiculares) con componente sólido, en los tipo IV (patrón sólido) y V (calcificados), ni en los casos con quiste sobreinfectado o roto. Con estas directrices se logran resultados satisfactorios en el 88-97%, con una aceptable incidencia de complicaciones (29-33%), entre las que podemos distinguir las precoces (hipotensión, urticaria y fiebre) y las tardías (sobreinfección y rotura a la vía biliar). Pese a los buenos resultados, éstos deben ser valorados a la vista de los países en los que se han realizado, habitualmente en vías de desarrollo; así, en nuestra opinión, la primera alternativa hoy por hoy en nuestro país sigue siendo la cirugía, reservándose el DP para los casos de alto riesgo quirúrgico.

PÁNCREAS

Las lesiones pancreáticas subsidiarias de DP dirigido por ecografía son los pseudoquistes y los abscesos.

Los **pseudoquistes pancreáticos** son colecciones de jugo pancreático envueltas por una pared de tejido fibroso o de granulación que surgen como resultado de una pancreatitis aguda o crónica, o por un traumatismo pancreático. El DP de los mismos se realiza desde los años 70 y estaría reservado para las siguientes indicaciones: sintomatología propia (dolor) o por compresión de estructuras vecinas, infección, y tamaño >6 cm o aumento progresivo del tamaño. La aspiración percutánea es tan sólo útil para el diagnóstico ya que la norma es la rápida reaccumulación del contenido. El tratamiento, por tanto, consiste en el drenaje percutáneo mediante colocación de un catéter (7-12 F). En ocasiones son necesarias vías de abordaje transhepáticas, transgástricas o retroperitoneales. La incidencia de complicaciones es baja y consisten en sobreinfección, hemorragia, fistulas, etc. La principal limitación es la existencia de estenosis en el conducto de Wirsung (principalmente pseudoquistes de retención), con riesgo por lo tanto de fistula externa permanente. Por ello, previamente al DP es imprescindible la realización de una CPRE. Otras limitaciones son la presencia de varios pseudoquistes o su carácter multiloculado, así como la sospecha de malignidad, sangrado o la existencia de ascitis pancreática. La eficacia del DP oscila entre el 70-85%, con morbilidad del 18% y recurrencias en el 7%. La duración media del mismo es de 14-21 días

debiéndose proceder a la retirada del catéter tras desaparición de los síntomas, débito <5 ml/d y desaparición de la colección en estudios ecográficos seriados. La asociación al DP de tratamiento con somatostatina u octreótido disminuiría la duración del drenaje y la incidencia de fístulas, aunque no aumentaría el porcentaje de éxitos.

El **absceso pancreático** es una colección circunscrita intraabdominal de pus, normalmente en proximidad al páncreas, que contiene poca o ninguna necrosis pancreática, y que surge como consecuencia de un traumatismo pancreático o de una pancreatitis aguda, normalmente tras al menos cuatro semanas del inicio de la misma. El éxito del DP en esta entidad es menor y ello es debido a varios motivos. En general, los abscesos pancreáticos son multiloculares y mal delimitados, y compuestos por material muy viscoso con abundantes detritus. La duración del drenaje es larga (media 40 días) siendo necesaria la utilización de varios catéteres, con frecuentes recambios de los mismos, interviniendo en el seguimiento diversidad de técnicas como ecografía, TAC, RMN o fluoroscopia. Pese a todo ello se obtienen malos resultados (resolución en el 10-57%) aunque, al menos, con baja incidencia de complicaciones. Algunos autores distinguen en sus resultados los abscesos localizados en situación central (peripancreáticos) de los periféricos, con relativos mejores resultados en estos últimos que en los primeros. Por todo ello, el papel del DP en los abscesos pancreáticos probablemente sea el utilizarlo como puente hacia la cirugía con el fin de mejorar el estado del paciente.

BAZO

Las lesiones ocupantes del bazo son poco habituales y, además, la necesidad de que sean sometidas a tratamiento es todavía más infrecuente. La intervención del gastroenterólogo se limitará a algunos quistes y abscesos esplénicos. Es importante reseñar que, a diferencia de lo referido en los aspectos técnicos para la generalidad de las lesiones, en el bazo debe evitarse el atravesar parénquima sano.

Los quistes esplénicos tienen indicación de DP si producen dolor o están complicados. La técnica de realización es la de punción y aspiración, siendo necesaria por su tendencia a recidivar la esclerosis de la pared con las mismas directrices que las ya referidas en el hígado.

En los abscesos esplénicos el DP se realiza mediante colocación de catéter y consigue resoluciones en aproximadamente el 71%, con incidencia de complicaciones del 11% (hemoperitoneo). Pese a ello, el tratamiento de elección sigue siendo quirúrgico. El DP se reservaría para pacientes con muy mal pronóstico operatorio y en algunos niños, por su mayor susceptibilidad a infecciones graves tras la esplenectomía. En los pacientes inmunodeprimidos los abscesos esplénicos suelen ser múltiples o incluso difusos, por lo que el DP rara vez es eficaz y, por lo tanto, no debe intentarse.

VÍA BILIAR

Aunque poco frecuente, en ocasiones es necesario el abordaje del sistema biliar para el tratamiento eficaz de algunas patologías. El acceso al sistema biliar se puede realizar directamente a través de la vesícula, técnica denominada colecistostomía percutánea (CP), o sobre el árbol biliar intrahepático. Así como esta última técnica puede ser guiada mediante ultrasonografía o mediante fluoroscopia, la CP se realiza exclusivamente mediante control ecográfico.

Las indicaciones de la CP son las colecistitis agudas, en situación de sepsis, siempre que la cirugía se encuentre contraindicada o limitada, y el drenaje biliar externo, siempre que el conducto cístico esté permeable.

Para la CP se utilizan sobre todo catéteres de punción directa de entre 8-9 F. Al introducir la aguja hasta el interior de la vesícula biliar se debe intentar que una pequeña lengüeta de tejido hepático se interponga para que realice una función de "tapón", evitando la fuga de bilis al peritoneo (Figura 10). Tras la colocación del sistema de drenaje, es recomendable confirmar radiológicamente la correcta ubicación del catéter, administrando contraste yodado a su través. Las complicaciones más importantes son la peritonitis biliar, la colangitis y las reacciones vagales.

El drenaje biliar externo guiado por ecografía está indicado en diferentes situaciones de hiperbilirrubinemia: preparación para cirugía, colangitis aguda severa, como tratamiento paliativo de la obstrucción biliar neoplásica o como paso previo a la realización de técnicas radiológicas de drenaje externo-interno. Sin embargo, debe reservarse para aquellas situaciones en las que el drenaje endoscópico no es eficaz o cuando, por la situación clínica del paciente o la dispo-

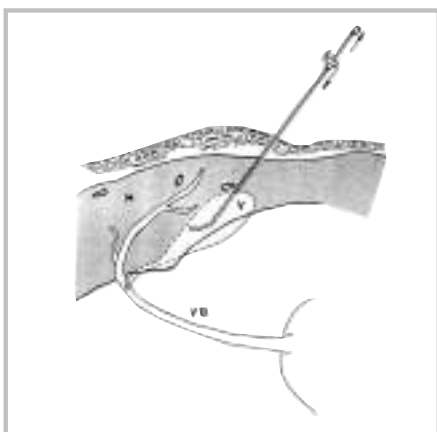


Figura 10. Drenaje percutáneo de la vesícula. Colecistostomía percutánea (Figura Dr. López Cano)

nibilidad del hospital, no se puede realizar una endoscopia terapéutica.

COLECCIONES PERITONEALES Y RETROPERITONEALES

En su mayor parte aparecen en el postoperatorio de cirugía abdominal, aunque pueden ser debidas a procesos específicos intestinales, como la enfermedad de Crohn o las diverticulitis. La técnica del DP siempre es mediante catéter, dependiendo la duración del drenaje y los éxitos del mismo de diversos aspectos como la causa del absceso o la localización del mismo. En general, se obtienen resoluciones en el 74-91%, con complicaciones atribuibles al procedimiento intervencionista en el 5-10%, casi siempre menores. Especial indicación tienen en el caso de los **abscesos peridiverticulares**. En ellos, el DP ecodirigido es una buena alternativa puente hasta la cirugía con el fin de mejorar el estado general del paciente, ya que hemos de tener en cuenta que mayormente asientan en personas de edad avanzada. En ocasiones, en pacientes especialmente delicados, pueden constituir el tratamiento definitivo.

Mención individualizada merecen los **abscesos asociados a la enfermedad de Crohn**. El DP de los mismos consigue un 56% de éxitos, aproximadamente. Los fracasos acontecen sobre todo en los casos asociados a fistula macroscópica y en aquellas colecciones que constituyen el primer episodio de absceso dentro de la enfermedad o cuyo origen sea espontáneo (no asociado a cirugía abdominal reciente). El tamaño de la colección no se asociaría a la pro-

babilidad de éxito o fracaso. Obviamente, el DP, para ser efectivo, debe asociarse a un correcto tratamiento de la enfermedad de base, principalmente dirigido al cierre de la fistula que nutre el absceso mediante nutrición enteral, antibióticos, inmunosupresores, etc.

En ocasiones, tras la cirugía biliar o traumatismos hepáticos, pueden originarse colecciones de bilis denominadas **bilomas**, que si son grandes pueden provocar dolor, infectarse, o afectar estructuras vecinas por compresión. En estos casos el drenaje percutáneo está indicado y suele ser efectivo. El drenaje percutáneo de los **abscesos periapendiculares** está indicado con la intención de diferir el acto quirúrgico y mejorar el estado del paciente o, en casos muy seleccionados, evitar la intervención quirúrgica.

ALCOHOLIZACIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye la complicación más grave del paciente cirrótico, siendo motivo de elevada morbimortalidad en esta enfermedad. La base del tratamiento la constituyen la resección quirúrgica e, idealmente, el trasplante hepático. Se han ensayado tratamientos sistémicos basados en radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia sistémica y selectiva, con escaso resultado. Verdaderamente, los resultados del tratamiento de esta neoplasia se encuentran bastante lejos de resultar aceptables (no ya satisfactorios), careciendo un buen número de pacientes de alternativas válidas de cualquier opción de tratamiento. Para intentar paliar este panorama desde hace unos años se intentan aplicar tratamientos locales guiados mediante la ecografía abdominal como la alcoholización o la radiofrecuencia.

La inyección percutánea de alcohol o alcoholización percutánea (AP) es la técnica más aceptada en la actualidad. El alcohol induce necrosis tumoral en aproximadamente un 70% de los casos, principalmente mediante deshidratación celular. El tejido neoplásico es más blando que el parénquima hepático cirrótico circundante, por lo que el alcohol difunde selectivamente y con facilidad en el tumor. La utilización de la AP para el tratamiento de tumores metastásicos no ha logrado los buenos resultados obtenidos para el CHC y, por tanto, no ha tenido la misma aceptación. El uso de esta técnica en pacientes en lista de espera para el trasplante hepático está cada vez más extendido.

TÉCNICA

La AP consiste en la inyección en un nódulo hepático maligno de alcohol puro a través de una aguja que puede ser multiperforada, de 22-25 G, situada bajo control ecográfico en el centro de la lesión. Es aconsejable la premedicación del paciente con algún tipo de analgésico y sedante. La cantidad a inyectar está en función del tamaño del nódulo y varía entre 2 y 40 ml por sesión, realizándose 2-3 sesiones semanales hasta un número total que suele ser de 6 ó 7. El método ideal de seguimiento para la valoración del resultado no está bien establecido, habiéndose propuesto para ello la ecografía, el ecodoppler, el TAC con o sin inyección previa de lipiodol, la RMN, la arteriografía hepática o la evolución en la cifra de α -fetoproteína. Mediante AP se obtiene la necrosis completa del tumor en el 70-80% con supervivencias del 90%, 65% y 45% en el 1º, 3º y 5º año, respectivamente. Aparte de otros factores, el éxito de la alcoholización está claramente en relación al tamaño del nódulo, con resultados óptimos en los menores de 3 cm, aceptables entre 3-4 cm y peores en los mayores de 4 cm. En pacientes bien seleccionados, los resultados de la AP son similares en cuanto a supervivencia a largo plazo a los obtenidos mediante cirugía. Las principales complicaciones de la alcoholización son la fiebre postnecrosis y el dolor, que puede ser especialmente intenso en los casos de contacto del alcohol con el peritoneo. Otras complicaciones descritas aunque bastante menos frecuentes son la trombosis portal, la colangitis esclerosante secundaria, el hemoperitoneo, la diseminación tumoral en el trayecto de la aguja, los abscesos e incluso la intoxicación etílica.

INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES

La AP está indicada en pacientes con grados A y B de Child que presenten un tumor uninodular < 5 cm o menos de 3 nódulos < 3 cm. Sus principales contraindicaciones son la invasión vascular tumoral, existencia de metástasis a distancia, mal acceso ecográfico y, en menor medida, la presencia de ascitis o de trastorno de la coagulación.

RADIOFRECUENCIA

La radiofrecuencia (RF) produce de forma controlada destrucción tisular por calor. Se puede realizar bajo control ecográfico, por control directo (durante una laparotomía), laparoscópico, por tomografía computarizada o por resonancia magnética. Sin duda lo más extendido es el control ecográfico, por cuanto permite colocar la aguja en el lugar más adecuado y realizar un control in situ del proceso, con los cambios inmediatos que se produzcan en el tejido tratado.

TÉCNICA

A través de un electrodo insertado bajo control ecográfico en la lesión hepática objeto de tratamiento, se transmite una corriente alterna a la que el tejido ofrecerá una resistencia (Figuras 11 y 12). Ello provoca agitación iónica y por lo tanto calor alrededor del electrodo. A 55 °C el tejido se daña de forma irreversible. Entre 60 y 100 °C se produce su inmediata coagulación. Por encima de 100 °C el tejido se carboniza y evapora, limitando la transmisión del calor al

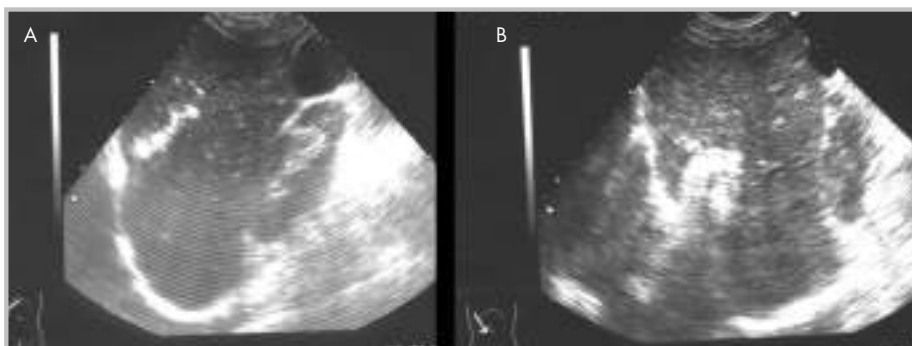


Figura 11. Hepatocarcinoma en el curso del tratamiento con radiofrecuencia, se observa el área tratada con interferencias que en ocasiones impiden lograr una imagen nítida (A). Tras la radiofrecuencia, se aprecia una imagen hiperecogénica con sombra posterior (B)



Figura 12. Hepatocarcinoma tratado con radiofrecuencia. Se observa la aguja de radiofrecuencia en el interior de la lesión al inicio del tratamiento (A) y un área hiperecogénica con sombra posterior y necrosis central al finalizar la sesión (B)

tejido circundante. Los modernos equipos de RF mantienen temperaturas de entre 55 y 100 °C mediante la refrigeración interna de la punta del electrodo con suero salino. Con tiempos de aplicación de entre 4 y 30 minutos se consigue la necrosis en esferas de 3-5 cm de diámetro. Como electrodo se utilizan agujas de 14 G. Al terminar el procedimiento se procede lentamente a la retirada del electrodo manteniendo una temperatura de 75 °C, con el fin de provocar la coagulación en el trayecto de la aguja y así, prevenir una posible diseminación de células tumorales. El procedimiento se puede realizar accediendo al hígado mediante laparotomía y control de ecografía intraoperatoria o, idealmente, por vía percutánea mediante ecografía convencional. En este caso, se requiere sedación consciente basada en hipnóticos y analgésicos de vida corta, administración de oxígeno y adecuada monitorización. Igualmente, en caso de tratamiento percutáneo el paciente requiere observación bajo ingreso hospitalario durante 24 horas.

RESULTADOS Y SEGUIMIENTO

No es posible determinar inmediatamente o en los siguientes días la eficacia del tratamiento. Ecográficamente tras el tratamiento, se aprecia una imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior que debería incluir la lesión tumoral a tratar y un margen de 1 cm alrededor (Figuras 11 y 12). Si se utilizan contrastes ecográficos se apreciará la desaparición de señales intratumorales. Obviamente, podremos valorar si persisten restos de tumor sin tratar en el mismo acto terapéutico, pero no si se ha provocado la necesaria necrosis de toda la masa tumoral. Se han propuesto diversos criterios de respuesta, como la citología tras punción con aguja fina o la cifra

de alfafetoproteína, pero el más aceptado es la ausencia de captación por la lesión de contraste intravenoso en una tomografía axial computarizada (TAC) realizada 1 mes después de la RF. Si este estudio se realiza antes de este plazo se observará un anillo perilesional de hipercaptación que corresponde a inflamación alrededor de la zona de necrosis y que no debe confundirse con persistencia tumoral.

Diversos estudios muestran respuestas al tratamiento en el 90-100% de los tumores <3-3.5 cm de diámetro. Comparativamente con la AP los resultados de la RF son superiores en cuanto a ablación tumoral: 80% frente a 90% en la serie de Livraghi y cols, 94% frente a 100% en la de Ikeda y cols. Sin embargo, más allá de la respuesta inicial se debe valorar la influencia de estos tratamientos en el parámetro fundamental que constituye la supervivencia. Existen pocos estudios en este sentido. Así por ejemplo, Lencioni y cols, en un estudio prospectivo y aleatorizado, no logran demostrar diferencias de supervivencia estadísticamente significativas entre pacientes con CHC <3 cm tratados con AP o RF. Los resultados en tumores superiores a 3 cm son claramente inferiores. En 126 CHC >3 cm tratados mediante RF por Livraghi y cols tan sólo se logró la necrosis completa en el 47.6%, casi completa (>90%) en el 31.7% y parcial (50-89%) en el 20.6%. Se han intentado mejorar estos malos resultados asociando a la RF la oclusión temporal del flujo vascular arterial hepático teniendo en cuenta que el CHC es un tumor arterialmente hipervascularizado. Estudios preliminares en animales han demostrado que el volumen de tejido necrosado mediante RF es mayor si se realiza durante su aplicación una oclusión vascular. Por ello, algunos autores han estudiado la eficacia en el tra-

Tabla 6. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con radiofrecuencia

Indicaciones	Contraindicaciones
Metástasis hepáticas Colon: máximo 4 lesiones, <5cm Mama: Resistencia a quimioterapia o como coadyuvante Carcinoide: disminución volumen tumoral Otras: en función del número y tamaño de lesiones Carcinoma hepatocelular Nódulos <5 cm Máximo 3 nódulos <3 cm	Generales Arritmia cardíaca A. Protrombina <50%, plaquetas <50000 Mala función hepática (Child C) Extensión tumoral sin respuesta al tratamiento Según localización Subcapsulares Hilio hepático Adyacente a vesícula biliar, colon o estómago Lesión exofítica en cúpula Junto a grandes vasos

tamiento del CHC de gran tamaño de la asociación entre RF y la oclusión del flujo arterial tumoral, bien mediante la inserción de un catéter con balón en la arteria hepática o mediante partículas de gelatina en las ramas arteriales tributarias del tumor. Una ventaja persistente de la RF en todos los estudios comparativos con la AP es el menor número de sesiones necesarias para alcanzar los resultados, con una media de 1.5 para la primera y 4.5 para la segunda.

COMPLICACIONES

Como todo procedimiento invasivo la RF no está exenta de riesgos. La mayor experiencia en este sentido se deriva de un estudio multicéntrico italiano en el que se recoge la experiencia de 3554 lesiones en 2320 pacientes. La mortalidad asociada al procedimiento fue del 0.3%, debida a 2 casos de perforación intestinal, y a sendos casos de shock séptico, hemoperitoneo por rotura del CHC, fracaso hepático por estenosis iatrógena del conducto hepático derecho y una última de causa desconocida. Un 2.2% presentaron morbilidad significativa como dolor, hematoma intrahepático, abscesificación, hemoperitoneo, colecistitis térmica, etc. Los principales riesgos se derivan por lo tanto, por un lado de la punción del hígado con una aguja de 14 G, y por otro de la transmisión del calor a otros órganos o estructuras vecinas,

como el colon, la vesícula o el diafragma. Por este último motivo se ha recomendado que exista un margen de al menos unos milímetros de parénquima hepático entre la lesión y la superficie. No obstante, otros autores no encuentran esta limitación y no desaconsejan el tratamiento de lesiones subcapsulares. En el extremo opuesto se encontraría la ineficacia de la RF en lesiones que se encuentren contiguas a vasos de >2 mm, probablemente por el efecto refrigerante del calor transmitido que ejerce el flujo sanguíneo. Algunos autores recogen casos de rápida progresión tumoral, pese a lograr la adecuada necrosis inicial, en lesiones localizadas junto a las ramas portales segmentarias. Especial atención se ha prestado al riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja, riesgo probablemente sobrevalorado inicialmente. En la serie multicéntrica italiana se identificaron 12 casos, lo que da una tasa del 0.3% sobre los 3554 CHC tratados.

INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES

En la actualidad la RF está indicada en pacientes no candidatos a la cirugía, ya que ésta logra una exéresis de la lesión más completa. En los últimos tiempos se empieza a sugerir que la efectividad de la RF es similar a la cirugía en el CHC y las metástasis. Las indicaciones y contraindicaciones de la RF están resumidas en la tabla 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berenger J. Gastroenterología y Hepatología (3ª edición). Editorial Elsevier Science, 2002.
2. Herrerías Gutierrez JM, Amador Romero FJ. Gastroenterología y Hepatología en Atención Primaria (1ª edición). Ediciones Aula Médica, 2002.
3. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
4. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology Gut* 1999;45 (Suppl 4): IV1-IV11.
5. Segura Cabral JM. Ecografía Abdominal (2ª edición). Ediciones Norma, 1996.
6. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996;23(5):1079-1083.
7. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, et al. Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? *Rev Esp. Ecografía digest* 1999; 1:21-25.
8. Pokorny CS, Waterland M. Short-stay, out-of-hospital, radiologically guided liver biopsy. *MJA* 2002;176:67-69.
9. Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, et al. Percutaneous liver biopsy using an ultrasound-guided subcostal route. *Dig Dis Sci* 2001;46(1):128-132.
10. Calvet X, Bordas JM, Masdelo F, et al. La exploración laparoscópica antes y después de la introducción de la ultrasonografía en el diagnóstico de la patología hepática y abdominal. *Rev Esp. Enferm Dig* 1998; 90:779-783.
11. Taxonera C, Madrigal J, Pérez de la Serna J et al. Comparación de la biopsia hepática percutánea a ciegas con la dirigida por ultrasonidos en el diagnóstico de la hepatopatía crónica. *Gastroenterol y Hepatol* 1989;12:65-68.
12. Jordan T, Casado M. Indicaciones de la biopsia hepática percutánea en el siglo XXI. *GH continuada* 2003;2(1):29-32.
13. Farrell RJ, Smiddy PF, Pilkington RM, et al. Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *J Hepatol* 1999;30:580-587.
14. Gomez M, Varas MJ, Lopez Cano A. Protocolos de actuación en ecografía digestiva. Asociación española de Ecografía Digestiva. Madrid Aula médica ediciones.2004.
15. Lopez A, Pacheco JM, Mayo MA. Ecografía intervencionista en patología digestiva. En: Rodrigo L, editor. Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas. Acción Médica, Madrid 2002.; 279-94.
16. Segura JM, López A. Therapeutic ultrasound in digestive diseases. En: Rodrigo L. Treatment of digestive diseases. Acción Médica, Madrid 2000: 255-64.
17. Zafar A, Ahmed S. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002;14:10-2.
18. VanSonnenberg E, D'Agostino H, Casola G, Sánchez R. Percutaneous abscess drainage for gastrointestinal diseases. In: Alimentary tract radiology. Margulis and Burhenne. Fifth Edition. Boston 1994;1998-2010.
19. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *AJR* 1993;160:1023-28.
20. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:522-6.
21. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18:1121-6.
22. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-61.
23. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
24. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumours by an expandable RF electrode needle. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015-22.
25. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-51.

MARSA

CAPÍTULO 9

LAPAROSCOPIA Y BIOPSIA HEPÁTICA

Autores

Israel Grilo Bensusan
Marta Garzón Benavides
Eva de la Santa Belda
Mercedes Serrano Romero
Manolo Cabanillas Casafranca

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Biopsia hepática, laparoscopia, punción aspiración con aguja fina, cirrosis, hepatitis crónica, hepatocarcinoma, hepatitis vírica, ascitis, ecografía abdominal.*



LAPAROSCOPIA Y BIOPSIA HEPÁTICA

BIOPSIA HEPÁTICA

INTRODUCCIÓN

Ha pasado más de un siglo desde que Paul Ehrlich realizara en Alemania la primera biopsia hepática percutánea. Menghini en 1958 consiguió mejorar la seguridad y la rapidez de la técnica contribuyendo a la expansión de su uso. Hoy en día sigue siendo una técnica fundamental para valorar la naturaleza y la severidad de las enfermedades hepáticas. Sin embargo, siendo una técnica cruenta y con riesgo de complicaciones, sus indicaciones y contraindicaciones han de ser bien evaluadas. Además existen alternativas a la biopsia hepática percutánea que permiten obtener muestras con menor riesgo y obviar algunas de las contraindicaciones de la primera.

En este capítulo se mostrarán aquellos aspectos fundamentales que todo especialista en formación debe conocer acerca de la técnica.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

En primer lugar hay que conocer aquellas situaciones en las que la biopsia hepática puede ser de utilidad para el clínico, no sólo para hacer el diagnóstico de un determinado proceso, sino también para conocer su estadio y su posible tratamiento.

Las indicaciones aceptadas para la realización de la biopsia hepática quedan reflejadas en la tabla 1. Cada una de estas indicaciones no es absoluta existiendo matices que deben tenerse en cuenta, y que serán analizados a lo largo de esta obra.

La biopsia hepática es una técnica segura cuando se realiza por médicos experimentados. No obstante con el objetivo de evitar las complicaciones de la biopsia hepática percutánea se establecen una serie de contraindicaciones para la misma.

Con respecto a las alteraciones de la coagulación, como se refleja en la tabla 2, existen variaciones en los límites aceptados según diferentes autores. Además estas alteraciones pueden considerarse contraindicaciones relativas, ya que dichos parámetros pueden corregirse mediante la transfusión de plasma y plaquetas. Se recomienda transfusión de plaquetas cuando el número de las mismas se encuentra entre 40 y 60.000/mm³ y de plasma cuando el tiempo de protrombina se encuentra entre 4 y 6 sg por encima del control.

La biopsia hepática transyugular y por laparoscopia son alternativas a la técnica percutánea, que pueden usarse cuando existen contraindicaciones para la misma.

TÉCNICA

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Establecida la indicación de la biopsia, antes de su realización, el paciente debe estar adecuadamente preparado. Es fundamental que conozca los detalles de la técnica para conseguir su colaboración activa y disminuir así el riesgo de complicaciones. Además, es necesario un documento escrito en el que se muestren, de forma clara y comprensible, las posibles complicaciones y su frecuencia, las alternativas al procedimiento y el motivo de la indicación, para que el paciente pueda dar su consentimiento informado.

Una anamnesis y exploración completa, incluyendo la medicación que usa, y un estudio de los parámetros de coagulación y hemograma son fundamentales para detectar las posibles contraindicaciones y evitar complicaciones. La analítica debe corresponder a una extracción realizada en las dos semanas previas al procedimiento. Si existen alteraciones en la coagulación y plaquetas que contraindiquen la prueba, pueden corregirse mediante la transfusión de plasma y plaquetas. No es obligatoria la realización de una nueva analítica tras la misma, aunque es aconsejable. El uso del tiempo de

Tabla 1. Indicaciones de biopsia hepática

- Establecer el diagnóstico, grado y estadio de la hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune.
- Grado y estadio de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y C.
- Diagnóstico de hemocromatosis en el caso índice y sus familiares, con cuantificación de los niveles de hierro.
- Diagnóstico de la Enfermedad de Wilson y cuantificación de los niveles de cobre.
- Evaluación de las hepatopatías colestásicas: cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
- Evaluación de pacientes con alteración de la bioquímica hepática cuando los estudios serológicos son negativos o no permiten el diagnóstico.
- Evaluación de los efectos indeseables de determinados fármacos.
- Diagnóstico de las masas hepáticas.
- Evaluación del hígado transplantado y del donante antes del mismo.
- Evaluación de la fiebre de origen desconocido realizando cultivo de la muestra.

hemorragia para valorar el riesgo de la misma es controvertido.

Se debe indicar la suspensión de AINEs y aspirina una semana antes y después del procedimiento. También se aconseja que haga un desayuno ligero, sin grasas, dos o tres horas antes, para facilitar el vaciamiento de la vesícula biliar y disminuir el riesgo de perforación de la misma, cuando se realice la técnica sin apoyo ecográfico.

Tabla 2. Contraindicaciones para la biopsia hepática percutánea**Absolutas**

- Ausencia de colaboración del paciente
- Antecedentes de hemorragia no explicada.
- Parámetros de coagulación alterados:
 - TP $\geq$ 3-5 sgs con respecto al control. INR 1,5 sg
 - Número de plaquetas $\leq$ 50-60.000/mm³
 - Tiempo de hemorragia $\geq$ 10 minutos
- Uso de AINEs o AAS en los 7-10 días previos
- Imposibilidad de realizar transfusiones sanguíneas.
- Sospecha de hemangioma o tumor vascular.
- Imposibilidad de localizar el punto de biopsia
- Sospecha de la existencia de quistes hidatídicos.

Relativas

- Ascitis
- Derrame pleural derecho infectado
- Infección infrapleural derecha.

El uso de la ecografía previo a la biopsia permite valorar la morfología hepática, detectar lesiones en su interior y anomalías anatómicas de los órganos intraabdominales, por lo que se acepta su indicación previa a toda biopsia hepática.

Finalmente se debe canalizar una vía periférica, con preferencia en el brazo izquierdo, para facilitar el decúbito lateral derecho tras la biopsia. La utilización de benzodiacepinas y otros analgésicos no es siempre necesaria, pero es útil en pacientes especialmente ansiosos. Otros autores abogan por la premedicación con atropina para evitar los cuadros vagales.

Algunos pacientes con patología concomitante requieren una preparación especial o unos cuidados adicionales. En aquellos con insuficiencia renal crónica se aconseja que la biopsia se realice el día después de la diálisis y que se administre previamente desmopresina, aunque los estudios de coagulación sean normales. Cuando se estén usando anticoagulantes orales estos deben ser suspendidos y realizarse transfusión de plasma o plaquetas según se requiera. En los hemofílicos se debe recurrir al hematólogo para que se utilicen de forma correcta los factores de coagulación, así como otras medicaciones para disminuir al mínimo el riesgo de hemorragia. Otras circunstancias en las que el riesgo de hemorragia puede estar aumentado son los pacientes con VIH y en la amiloidosis.

MATERIAL

Se distinguen varios tipos de agujas de biopsia. Las agujas de Menghini, Klatzkin y Jamshidi obtienen la muestra mediante succión. Las de Vim-Silverman y Tru-cut (figura 1) son agujas de corte. Para ambas modalidades existen sistemas automáticos con un disparador. Las agujas de corte no automáticas permanecen más tiempo en el parénquima hepático, por lo que el riesgo de sangrado es mayor, pero son más útiles para la evaluación del hígado cirrótico, porque artefactan menos la muestra que las de succión. La pieza histológica conseguida mediante los sistemas automáticos suele ser más pequeña y el sistema de disparo puede dificultar la dirección adecuada de la aguja.

TÉCNICA

Se colocará al paciente en decúbito lateral izquierdo. Hay que determinar el punto de mayor matidez hepática a nivel de la línea media axilar derecha, tanto en la inspiración

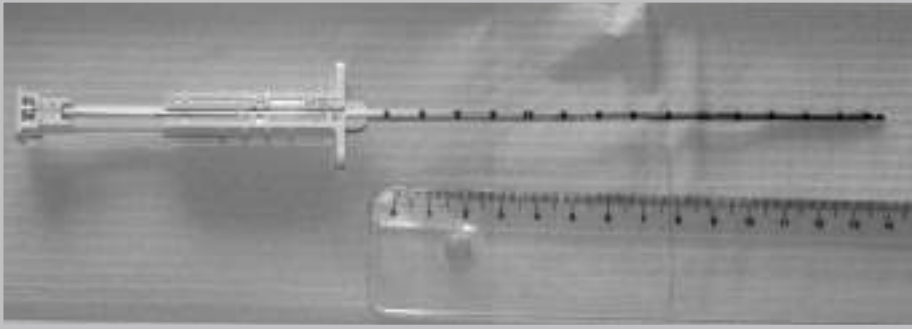


Figura 1.

como en la espiración. Este suele corresponder entre el sexto y el noveno espacio intercostal, aunque en casos de hepatomegalia puede ser subcostal y debe ser señalado para su localización posterior. El uso de la ecografía para la localización del punto de biopsia y su dirección es controvertido (figura 2). Los estudios son contradictorios a la hora de determinar si su uso es coste-efectivo y disminuye el número de complicaciones. No obstante cuando el punto de máxima matidez hepática no es claro, se sospecha la atrofia del lóbulo derecho o existe cirugía previa, es necesaria la ecografía.

En el punto señalado, se aplicará el anestésico local por el borde superior de las costillas, evitando el daño de los vasos y nervios (figura 3). Es importante realizar un habón intradérmico para lograr una adecuada anestesia y evitar movimientos bruscos del paciente por

dolor en el momento de la punción. También se realiza otro habón justo por encima del peritoneo, que puede percibirse con el paso de la aguja por un operador experimentado. Suele usarse lidocaína disuelta con suero fisiológico hasta 0,2%, con un volumen total de 3-5 cc.

Se realizará una pequeña incisión con un bisturí (figura 4) en el punto elegido y se puede ampliar el trayecto con un trócar. Si se usa un sistema de succión se instilará una pequeña cantidad de suero fisiológico en la cavidad peritoneal para evitar que la grasa se interponga entre la aguja y la superficie hepática impidiendo la succión.

Con el paciente en espiración mantenida, se introduce la aguja, (figura 5) intentando que permanezca en el interior del parénquima el menor tiempo posible, retirándola con cuidado



Figura 2.

**Figura 3.****Figura 4.**

y obteniendo la muestra. Ésta deberá ser procesada de forma adecuada evitando su artefactación para facilitar la labor del patólogo.

CUIDADOS POST-BIOPSIA

La posición en la que debe permanecer el paciente tras la biopsia no está estudiada. Se recomienda que permanezca en decúbito lateral derecho durante 2 horas, ayudándonos de una

almohada a nivel del punto de punción que realice cierta compresión en la zona y en decúbito supino una hora más. Durante este tiempo se monitorizará la presión arterial y el pulso cada 15 minutos la primera hora, cada 30 minutos las 2 siguientes y después cada hora hasta el alta del paciente, mínimo seis horas. Posteriormente se aconseja reposo en cama durante 18 horas iniciando posteriormente la actividad habitual evitando esfuerzos los primeros días.

**Figura 5.**

La realización de la biopsia hepática puede hacerse en régimen ambulatorio. Para ello, la Asociación Americana de Gastroenterología exige una serie de condiciones.

- 1) El paciente debe poder regresar al hospital en menos de 30 minutos si aparece algún síntoma.
- 2) Debe tener un acompañante desde el alta y durante la primera noche, para sus cuidados y transporte si fuera necesario.
- 3) No debe tener problemas médicos que aumenten el riesgo de la biopsia.
- 4) El lugar en el que se realice la técnica debe poseer un laboratorio, un banco de sangre, fácil acceso a una cama hospitalaria y personal para monitorizar al paciente durante al menos 6 horas.
- 5) El paciente debe ser hospitalizado si aparece alguna complicación importante o persistente.

COMPLICACIONES Y SU TRATAMIENTO

Las complicaciones derivadas de la biopsia hepática percutánea son raras, a pesar de ser un órgano con una importante vascularización. La mayoría de ellas (hasta un 96%) aparece en las primeras 24 horas tras la prueba y un 60% en las dos primeras. Entre 1-3% de los casos requieren hospitalización. La mortalidad es muy baja, siendo 1 de cada 10-12.000 procedimientos.

La experiencia del médico que realiza la biopsia es un factor muy importante en la incidencia de complicaciones, de forma que éstas son menos frecuentes cuando el número anual es mayor a 50.

DOLOR

Es el síntoma que con más frecuencia indica la hospitalización del paciente. Aproximadamente en una cuarta parte de los casos aparece dolor en hipocondrio derecho o escápula derecha. No suele ser un dolor muy intenso, cediendo con paracetamol o meperidina. La aparición de dolor de mayor intensidad debe poner en alerta sobre un cuadro hemorrágico o de peritonitis y deben descartarse antes de usar morfínicos.

HEMORRAGIA

Es más frecuente si la edad es avanzada, si se realiza sobre un hígado cirrótico o tumoral o si se realizan más de 3 punciones.

Se pueden distinguir tres tipos de hemorragia.

Intraoperitoneal

Es la más grave. Suele producirse por la laceración del parénquima hepático o por el daño de una rama de la arteria hepática o de la vena porta. Se diagnostica por la presencia de líquido libre peritoneal y un cuadro clínico de hipotensión, taquicardia y dolor intenso. Si se sospecha esta complicación es necesario ponerse en contacto con un cirujano o un radiólogo, así como reservar sangre, plaquetas y plasma. Mediante fluidoterapia y transfusiones puede mantenerse la estabilidad hemodinámica del paciente. Si persiste la inestabilidad, la embolización mediante arteriografía o la exploración quirúrgica pueden ser necesarias.

Intrahepática y/o subcapsular

Puede ser asintomática en especial cuando son de pequeña cuantía. Las de mayor tamaño cursan clínicamente de forma similar a las anteriores siendo característico un descenso tardío del hematocrito. El tratamiento suele ser conservador.

Hemobilia

Es la menos frecuente y se presenta con la triada de hemorragia gastrointestinal en forma de melenas o hematoquecia, dolor de tipo cólico e ictericia. En ocasiones puede presentarse de forma más larvada y hasta cinco días después de la biopsia. Su diagnóstico puede realizarse mediante ecografía, TAC, endoscopia oral y CPRE, o angiografía. El tratamiento suele ser conservador, aunque algunos casos requieren embolización mediante radiología intervencionista.

PERITONITIS BILIAR

Es más frecuente en pacientes con obstrucción de la vía biliar y a veces se debe a perforación de la vesícula. Suele manifestarse con dolor y signos de irritación peritoneal, inmediatamente después del procedimiento. Además puede aparecer fiebre, leucocitosis, ileo, oliguria y shock. El tratamiento inicialmente es conservador mediante fluidoterapia y antibióticos de amplio espectro, reservando la cirugía en aquellos casos en que la evolución sea tórpida.

BACTERIEMIA TRANSITORIA

No suele tener consecuencias clínicas salvo algunos casos de sepsis y shock cuando existe obstrucción de la vía biliar y colangitis. Por ello se recomienda profilaxis antibiótica en los casos de colangitis esclerosante primaria.

PERFORACIÓN

El neumotórax y hemotórax suelen ser leves, se resuelven espontáneamente y no requieren la colocación de un drenaje de tórax.

La perforación de otras vísceras no suele ser sintomática ni requerir intervenciones específicas.

OTRAS COMPLICACIONES

Neumoperitoneo, neumoescrito, absceso subfrénico, crisis carcinóide, shock anafiláctico tras la biopsia de un quiste hidatídico, reacciones frente a anestésico y la rotura de la aguja son otras raras complicaciones descritas.

Tabla 3. Complicaciones de la biopsia hepática percutánea y su frecuencia

Complicaciones	Frecuencia %
Dolor	0,056- 22
Hemorragia	-Intraperitoneal: 0,03-0,7 -Intrahepática y/o subcapsular: 0,59-23 -Hemobilia: 0,059-0,2
Bacteriemia	
Sepsis	0,088
Neumotórax y/o derrame pleural	0,08-0,28
Hemotórax	0,18-0,49
Fistula arteriovenosa	5,4
Enfisema subcutáneo	0,014
Reacción al anestésico	0,029
Rotura de la aguja	0,02-0,059
Biopsia de otros órganos	< 0,1%
Mortalidad	0,009-0,3

RECOMENDACIONES

Finalmente y sirviendo de resumen se presentan las recomendaciones de la guía de práctica clínica para la biopsia hepática percutánea.

- Definir la indicación.
- Prueba de imagen en las últimas cuatro semanas. Si existiera una lesión focal en la misma se recomienda punción eco-dirigida.
- Estudio de coagulación previo.
 - Si el recuento plaquetario es:
 - >60.000/mm³: procedimiento seguro.
 - Entre 60.000-40.000/mm³: Transfundir plaquetas.

- Menor a 40.000/mm³: Plantear técnica alternativa.
- Si el tiempo de protrombina:
 - Menos de 4 sg de prolongación: técnica segura.
 - Entre 4 y 6 sg por encima del control: transfusión de plasma.
 - Más de 6 sg: Plantear técnica alternativa.
- Obtención del consentimiento informado.
- Premedicación con midazolam o atropina.
- Tipo de aguja en función de la experiencia del médico.
- Profilaxis antibiótica en valvulopatías o riesgo de bacteriemia.
- Reposo durante las 6 horas post-biopsia.

BIOPSIA HEPÁTICA TRANSYUGULAR

INDICACIONES

Es una opción adecuada cuando la biopsia percutánea no se haya podido realizar, se prevea que no será fácil el acceso percutáneo por la existencia de ascitis masiva u obesidad importante, cuando los trastornos de coagulación sean severos, se sospeche la existencia de tumor vascular o peliosis hepática o sea útil la realización de otras pruebas de radiología intervencionista (angiografía, colocación de TIPS).

La principal desventaja de esta técnica es el menor tamaño de las muestras y su fragmentación.

TÉCNICA

En primer lugar se canaliza la vena yugular interna derecha y mediante control radiológico se introduce un catéter hasta la vena hepática derecha. Sirviéndose del catéter se introduce una aguja especial para obtener las muestras.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones menores se encuentran la hemorragia del punto de punción, hematoma cervical, arritmias, síndrome de Horner transitorio, disfonía, dolor abdominal y neumotórax. En ocasiones se puede producir una fistula entre el árbol biliar y el sistema venoso portal o vena hepática.

Son complicaciones más graves la perforación de la cápsula hepática que puede evolucionar a hemorragia intraperitoneal.

BIOPSIA HEPÁTICA POR LAPAROSCOPIA

La utilización de la laparoscopia en la biopsia hepática y en el resto de la patología digestiva será ampliamente tratada más adelante. En relación a la biopsia hepática es reseñable la ventaja que supone la opción de elegir el punto con un amplio campo de visión directa y según los hallazgos de la superficie del hígado. Esto disminuye los falsos negativos de la percutánea (20-30% para la cirrosis) y es especialmente útil en el estudio de lesiones localizadas hepáticas o la sospecha de otra patología abdominal concomitante.

PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

Permite obtener células para su estudio anatómopatológico que en muchas ocasiones guarda correlación con los hallazgos histológicos de la biopsia convencional. Se realiza bien mediante control ecográfico o de TAC y suele estar indicada para el estudio de las lesiones focales hepáticas, en especial el estudio de lesiones tumorales. La experiencia de los citólogos es fundamental para el valor diagnóstico de esta técnica que se sitúa entre 80-95 %. Una citología negativa para células tumorales no descarta la presencia de tumor.

Las complicaciones son muy raras. La hemorragia es infrecuente si no existen trastornos de coagulación, incluso con la presencia de hemangiomas. La siembra de células tumorales a través del trayecto es también infrecuente.

LAPAROSCOPIA

INTRODUCCIÓN

La laparoscopia fue descrita en 1902 por Kelling. Su utilización como técnica diagnóstica adquirió su mayor auge entre 1950 y 1980. A partir de los años ochenta, a raíz de la introducción de nuevas técnicas de imagen como la ecografía y la TAC, fue perdiendo vigencia y se quedó en manos de los cirujanos con fines terapéuticos.

La necesidad de diagnósticos más precisos y las limitaciones de las técnicas de imagen han despertado otra vez el interés de los gastroenterólogos por esta técnica, sobre todo en la patología oncológica, la evaluación de la ascitis, las enfermedades peritoneales y los tumores hepáticos.

TÉCNICA

La laparoscopia que actualmente hacen los gastroenterólogos es mucho menos invasiva que la que realizan los cirujanos y requiere mucho menos personal para su realización. Se lleva a cabo generalmente bajo sedación consciente con monitorización cardiorrespiratoria usando pulsioximetría y medición de la tensión arterial, por este motivo no requiere la presencia de un anestesista. Muchos estudios muestran además que esta técnica también es útil y segura en pacientes no hospitalizados, aunque en ellos podría ser adecuado una noche de ingreso para detectar complicaciones. Se deberán controlar los parámetros de coagulación y evitar la toma de AINEs, como en otras técnicas endoscópicas. Debe realizarse usando una técnica estéril junto con un alto nivel de desinfección del equipo laparoscópico; así como por un médico entrenado en técnicas laparoscópicas que pueda reconocer y tratar las complicaciones que puedan surgir.

Tras conseguir un adecuado neumoperitoneo gracias a la insuflación de N₂O o CO₂ a través de las agujas de Verres, se inserta el trócar en el punto de Kalk y se pasa el laparoscopio a su través para explorar la cavidad abdominal. Durante la exploración, puede insertarse un segundo trócar para mejorar la visualización. El trócar ideal sería aquel que tuviera una baja fuerza en la penetración y alta fuerza de salida para evitar desgarros inadvertidos. No ha sido aún diseñado ni testado ninguno con estas características y en la actualidad el tipo cónico es el más utilizado por ser menos traumático.

Dado que la laparoscopia en el área médica persigue fundamentalmente la detección de metástasis hepáticas y peritoneales, la exploración generalmente no incluye el examen de omentos o la búsqueda de ganglios linfáticos para o perivasculares. Por ello, una reducción del calibre con la introducción de la minilaparoscopia no afectaría a la veracidad de la información que interesa al gastroenterólogo.

La minilaparoscopia consiste en la introducción de un laparoscopio de 0° de óptica y 1.9 mm de diámetro. Supone menos discomfort en el paciente, menos complicaciones y la posibilidad de utilizarlo en pacientes de alto riesgo (trastornos de coagulación, hipertensión portal, etc). Varios estudios ilustran estos resultados, el más reciente obtiene similares hallazgos macroscópicos con la minilaparoscopia que

con la laparoscopia convencional; así como idéntica tasa de confirmación histológica. Sin embargo, apunta una inadecuada visión del lóbulo hepático derecho con la minilaparoscopia debido a un campo de visión más reducido.

Recientemente se han introducido nuevas técnicas laparoscópicas:

- **Ecografía laparoscópica:**

La combinación de laparoscopia y ultrasonografía puede diagnosticar metástasis no vistas usando las técnicas convencionales de diagnóstico preoperatorio. Generalmente se realiza con la colaboración de los radiólogos. Permite detectar lesiones no visibles ni palpables en peritoneo y en hígado, así como la invasión tumoral de los vasos (gracias al Doppler), permitiendo un mejor estadiaje. De esta forma, puede ayudar a decidir qué pacientes serán candidatos a la cirugía curativa, prediciendo la irreseccabilidad con mayor sensibilidad que la laparoscopia sin ultrasonidos. Otros autores proponen la realización de laparoscopia con ultrasonido a todos los pacientes con hepatocarcinoma candidatos a resección hepática por laparotomía o a la ablación térmica, ya que se podrían cambiar las estrategias terapéuticas en un alto porcentaje.

- **Fluorescencia:**

Los métodos inductores de luz fluorescente se están adaptando a la laparoscopia con el fin de aumentar la precisión diagnóstica en la detección de metástasis intrabdominales. Se basa en la estimulación de un fluorocromo con una luz de adecuada longitud de onda, con la consecuente detección de la fluorescencia. Una de las sustancias más utilizadas es el ácido aminolevulínico (ALA). Tras su aplicación tópica o administración oral, tiende a acumularse en las células en división y tejidos neoplásicos. Esta técnica ya se ha empleado en Urología y está en evaluación para neoplasias gastrointestinales y neumológicas. En estudios experimentales es capaz de detectar metástasis de 1 mm de diámetro y aumenta la detección de neoplasias en el 17.5%.

INDICACIONES

La laparoscopia diagnóstica, combinada o no con la ultrasonografía laparoscópica, es uno de los procedimientos diagnósticos actuales de mayor precisión para el estudio de enfermedades hepáticas crónicas y para el estadiaje pre-

Tabla 4. Indicaciones de laparoscopia diagnóstica

- Hepatopatía crónica.
- Carcinoma hepatocelular.
- Tumores hepáticos benignos.
- Estadiaje de neoplasia digestiva.
- Metástasis hepática.
- Ascitis de etiología desconocida.
- Peritonitis.
- Linfoma.
- Fiebre de origen desconocido.
- Evaluación de masa abdominal.
- Dolor crónico abdominal.
- Hepatoesplenomegalia de causa desconocida.
- Valoración de trasplante hepático.
- Fallo hepático subfulminante.

quirúrgico de neoplasias digestivas. Las indicaciones actuales se reflejan en la Tabla 4.

- **Enfermedad hepática:**

La laparoscopia se considera en la actualidad una herramienta útil y precisa para la evaluación diagnóstica de esta patología. Varios estudios han validado la superioridad de la biopsia hepática laparoscópica versus vía percutánea en la valoración de las hepatopatías crónicas y cirrosis hepática. Dicha técnica presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95% al permitir la toma de tejido dirigida. Además, se ha demostrado en estudios prospectivos que la visualización directa de determinadas lesiones (nódulos de regeneración irregulares o de alto grado y atrofia del lóbulo derecho) son factores predictivos de posible desarrollo de carcinoma hepatocelular. A pesar de estas ventajas, actualmente la biopsia laparoscópica está indicada en pacientes con cirrosis hepática en los cuales la biopsia percutánea no ha sido concluyente o se prevee que va a ser ineficaz (por atrofia hepática marcada o ascitis de gran volumen) y en aquellos con trastornos de la coagulación severos (hepatopatías avanzadas y pacientes sometidos a hemodiálisis) por la posibilidad de cohibir el sangrado secundario a la punción mediante electrocoagulación y otras técnicas.

La laparoscopia no sólo tiene un papel importante en el manejo diagnóstico del hepatocarcinoma (sobre todo combinada con la ecografía laparoscópica) sino que además tiene utilidad terapéutica. Por un lado permite la valoración de lesiones localizadas en la superficie hepática, su extensión y la presen-

cia de síncronas así como la evaluación de pacientes con elevación progresiva de alfa-fetoproteína y estudios de imagen negativos. Por otro lado pueden aplicarse tratamientos paliativos locales (radiofrecuencia/alcoholización) que han demostrado su eficacia. El papel de la resección hepática laparoscópica todavía no está bien establecido.

- **Neoplasias digestivas:**

El correcto estadiaje en las neoplasias digestivas es fundamental a la hora de plantear las posibilidades terapéuticas (invasivas o no) de las neoplasias de origen digestivo. Dicho proceso debe ser exhaustivo, de baja morbilidad y coste-efectivo. La laparoscopia y la ecografía laparoscópica han demostrado ser dos técnicas de gran sensibilidad y especificidad en el estadiaje de tumores intra-abdominales evitando en alguno de los casos la realización de laparotomías innecesarias y la morbi-mortalidad que éstas conllevan. En el cáncer de páncreas, colangiocarcinoma y en las neoplasias esófago-gástricas existen estudios en los que la laparoscopia diagnóstica evitó laparotomías innecesarias en un 5–40% de los pacientes. Su papel en la valoración del tumor de la papila de Vater aún no está bien establecido. A pesar que la combinación de laparoscopia y ecografía laparoscópica alcanza tasas de sensibilidad y especificidad altas (86% y 89% respectivamente), no existen estudios comparativos con técnicas radiológicas de alta calidad o ecoendoscopia como para que esta técnica se imponga de uso habitual.

- **Linfoma:**

La laparoscopia es de mayor precisión en el diagnóstico de linfoma que otras técnicas de imagen (mayor sensibilidad en la detección de hepato-esplenomegalia que la TC) permitiendo además la toma de biopsias de los ganglios linfáticos abdominales.

- **Ascitis de etiología desconocida:**

A la hora de valorar pacientes con ascitis de etiología no aclarada esta técnica permite distinguir la ascitis secundaria a hipertensión portal de la debida a otras causas. Dentro de las posibilidades diagnósticas están la carcinomatosis peritoneal (61% de los casos), la peritonitis tuberculosa (20%), los linfomas no Hodgkin (14%) y la cirrosis (5%) en las cuales la laparoscopia puede ser diagnóstica y permitir la toma de biopsias en la mayoría de los casos.

- **Enfermedades del peritoneo:**

La simple visualización del aspecto macroscópico del peritoneo puede ser un indicador de la presencia de patología a este nivel. Los hallazgos laparoscópicos más frecuentes son la pérdida de brillantez y la presencia de nódulos, cuyas características orientan además a la patología de base (nódulos blanco-grisáceos en la peritonitis tuberculosa y gelatinosos en la carcinomatosis peritoneal).

- **Abdomen agudo y traumatismo abdominal:**

En pacientes con abdomen agudo sobre todo si presentan inestabilidad hemodinámica, es una técnica que permite una exploración abdominal exhaustiva. En los trabajos publicados las causas más frecuentes de abdomen agudo diagnosticadas por laparoscopia fueron apendicitis, colecistitis aguda, perforación de víscera hueca e isquemia intestinal realizándose en la mayoría de los casos (87%) terapéutica quirúrgica con dicha vía de abordaje. Sólo precisaron conversión a laparotomía el 13% de los pacientes con una mortalidad del 0,5% en dichas series. Además permite eliminar laparotomías innecesarias en traumas abdominales por herida de arma blanca y de fuego.

- **Otras indicaciones:**

Valoración de masas abdominales, dolor abdominal/pélvico crónico de etiología no aclarada, fiebre de origen desconocido, sospecha de patología abdominal congénita.

CONTRAINDICACIONES

Gracias a las mejoras tecnológicas y a una mayor experiencia, las contraindicaciones que antes se pensaban eran absolutas han pasado a ser relativas. Dichas contraindicaciones se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Contraindicaciones de la laparoscopia diagnóstica

Absolutas	Relativas
Fallo cardiopulmonar severo	No cooperación del paciente
Infarto agudo de miocardio	Coagulopatía severa
Obstrucción intestinal	Hernia externa irreductible
Peritonitis bacteriana	Obesidad mórbida Hernia ventral Hernia diafragmática

COMPLICACIONES

La laparoscopia diagnóstica es una técnica segura a pesar de su naturaleza invasiva. Sin embargo pueden existir ciertas complicaciones, generalmente derivadas de la inexperiencia del médico, la anestesia, inserción de trócares, biopsia hepática y anomalías severas de la coagulación. Existen otras complicaciones menores, tales como reacciones vasovagales, enfisema subcutáneo, dolor abdominal y derivadas del neumoperitoneo.

Así en pacientes con traumatismo, el neumoperitoneo creado con CO₂, puede ocasionar hipertensión intracraneal, siendo una situación de riesgo para pacientes con traumatismo craneo-encefálico. Este aumento de la presión intracraneal parece ser debido al aumento de la presión intratorácica, no habiéndose observado trastornos metabólicos que afecten al SNC. Recientemente se ha demostrado que la laparoscopia sin introducción de gas puede ser igualmente segura y eficaz.

Por otro lado la inserción de los trócares puede producir daños vasculares. La hemorragia o hemobilia en las biopsias hepáticas suele verse con más frecuencia en pacientes con hipertensión portal.

Otra posible complicación es la perforación intestinal, existiendo mayor riesgo en aquellos pacientes con historia de intervenciones múltiples, peritonitis bacteriana o tuberculosa.

La mayoría de las complicaciones pueden evitarse con una selección cuidadosa de los pacientes y mayor entrenamiento.

Tabla 6. Complicaciones mayores debida a la laparoscopia y su frecuencia

Complicaciones	Frecuencia
Hematoma de pared abdominal	0.22
Hemorragia tras biopsia hepática	0.02
Peritonitis biliar	0.05
Perforación intestinal	0.07
Lesión aórtica o arterias ilíacas	No recogido
Lesión vasos mesentéricos	0.003

CONCLUSIONES

La laparotomía diagnóstica es una técnica segura que permite proporcionar gran cantidad de

información, permitiendo alcanzar un diagnóstico definitivo evitando técnicas invasivas innecesarias que incrementan la morbilidad. Debería existir cooperación estrecha entre los cirujanos y gastroenterólogos, sobre todo en aquellos pacientes críticos, en los que prima decidir si la laparotomía es necesaria.

Las mejores aplicaciones de la laparoscopia son el estadiaje de los procesos malignos intra-abdominales, evaluación de traumatismos abdominales, abdomen agudo, peritonitis y patología hepática.

La minilaparoscopia puede ser una alternativa dado su mayor seguridad y facilidad de realización.

Por otro lado los avances tecnológicos permiten aumentar el número de aplicaciones de la laparoscopia diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar Reina J. Consideraciones actuales acerca de la biopsia hepática. *Rev And Pat Dig* 2003. Oct-Dic; 26(4):211-214.
- Castellano Tortajada G. Chronic viral hepatitis: liver biopsy, yes or no? *Rev Esp Enferm Dig* 2002 Oct; 94(10):613-24
- Van Leeuwen DJ. Liver biopsy: who should do it...and who will show up in court? *Am J Gastroenterol* 2002 Jun; 97(6):1285-8.
- Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? An old question revisited. *J Hepatol* 2001 Aug; 35(2):290-4.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001 Feb 15;344(7):495-500.
- Jacobs WH, Goldberg SB. Statement on outpatient percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1989; 34:322-3
- Boyd WP, Nord. Diagnostic Laparoscopy. *Endoscopy* 2000; 32 (2): 153 – 158.
- Schneider ARJ, Eickhoff A, Arnold JC, Riemann JF. Diagnostic Laparoscopy. *Endoscopy* 2001; 33 (1): 55 – 59.
- Parra JL, Reddy KR. Diagnostic Laparoscopy. *Endoscopy* 2004; 36 (4): 289 - 293.
- Karnam US, Reddy KR. Diagnostic Laparoscopy: An Update. *Endoscopy* 2002; 34 (2): 146 - 153.
- Riemann JF. Diagnostic Laparoscopy. *Endoscopy* 2003; 35 (1): 43 – 47.
- SAGES guidelines for diagnostic laparoscopy. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeon (SAGES); 2002 Mar. 5 p

MRA

CAPÍTULO 10

PRUEBAS FUNCIONALES EN APARATO DIGESTIVO

Autores

Fernando Sábado Martí
Jose Manuel Marco Lattur
Antonio Palau Canós
Jose Antonio Martín Jiménez
Rafael Pedraza Sanz
Isabel Moreno Sánchez

Hospital General de Castellón

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Test de aliento, Secreción gástrica, Test de la Pentagastrina, Secretina, NBT-PABA, D-Xilosa, Test de Schilling, Esteatorrea, Lactosa, Malabsorción, Biopsia intestinal, Bromosultaleina, Tiempo de protrombina, Transaminasas, Verde de indocianina.*



PRUEBAS FUNCIONALES EN APARATO DIGESTIVO

PRUEBAS DE ALIENTO

Las pruebas de aliento son utilizadas en la práctica clínica para el estudio de procesos fisiológicos o metabólicos a través de una vía indirecta. Estos test estudian la presencia en el aire espirado de un metabolito o una sustancia específica. Existen test para valorar el vaciado gástrico, el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, la función del páncreas exocrino, la presencia de *Helicobacter pylori* en el estómago o la capacidad metabólica del hígado. Dada su importancia en la práctica clínica diaria en este apartado se va a desarrollar el test de aliento con urea marcada para la determinación de *Helicobacter pylori*, estando explicados los demás test de aliento en el apartado correspondiente.

TEST DE ALIENTO CON UREA MARCADA

El test de aliento para la determinación de *Helicobacter pylori* depende de una reacción química basada en la capacidad de la bacteria para hidrolizar una solución de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C . De forma natural, la urea gástrica está formada en un 99% por el isótopo ^{12}C y en un 1% por el isótopo ^{13}C ⁽¹⁾. El anhídrido carbónico se absorbe ($^{13}\text{CO}_2$ o $^{14}\text{CO}_2$), difunde a la sangre y tras pasar al pulmón sale al exterior a través del aire espirado⁽²⁾. Así, la cantidad de CO_2 marcado exhalado está en relación directa con la intensidad de la hidrólisis de la urea, y por lo tanto, con la presencia de *Helicobacter pylori*⁽³⁾.

La determinación de *Helicobacter pylori* mediante la recogida de biopsias está interferida por la distribución heterogénea de la bacteria en la superficie gástrica. El test de aliento con urea marcada aumenta la sensibilidad al estudiar la totalidad de esa superficie.

Hoy en día es el método no invasivo más utilizado para la determinación de *Helicobacter pylori* y la técnica de elección para la comprobación de su eliminación tras tratamiento erradicador siendo recomendable realizarla no antes de 4 semanas tras finalizar la terapia erradicadora y evitar así falsos positivos^(4,5).

Se ha generalizado el uso de ^{13}C al tratarse de un isótopo natural estable, no radiactivo (por lo que no requiere licencias especiales para su manejo) y estar aprobado su uso en niños y mujeres embarazadas. A ello se une la sencillez de los kits comerciales unipersonales que contienen todo lo necesario para realizar la prueba.

Pero la lectura de las muestras requiere un espectrómetro de masas, poco disponible dado su alto precio. Lo habitual es utilizar uno de referencia para varios centros ya que las muestras no requieren condiciones especiales de transporte y pueden almacenarse hasta 8 meses sin peligro de que se altere el resultado⁽⁶⁾. Para disminuir aún más los costes se han estudiado alternativas como los espectrómetros de infrarrojos y láser^(7,8) o el cromatógrafo de gases junto a un detector de masas selectivo⁽⁹⁾. Dentro de la misma tendencia se están empleando dosis bajas de urea ^{14}C , más barata, con lo que la radiación recibida es mínima⁽¹⁰⁾.

Realización de la prueba

El procedimiento más utilizado es el estándar europeo simplificado⁽¹¹⁾. En primer lugar, y tras un ayuno de 6-8 horas, se administra una solución de ácido cítrico para retrasar el vaciamiento gástrico a través de la relajación del cuerpo y la disminución de la motilidad antral⁽¹²⁾. A los 10 minutos se recoge una muestra de aire (basal). Tras la recogida el paciente toma una solución de ^{13}C disuelto en 50ml de agua. Dado el alto precio del ^{13}C , basta con 75 ó 100 mg y 50 mg en los niños⁽¹³⁾. Finalmente se recoge una segunda muestra a los 30 minutos.

Como ya hemos comentado la lectura se realiza en un espectrómetro de masas. Si la concentración de ^{13}C sobre ^{12}C en la segunda muestra es mayor de 3-5 partes por 1000 el test se considera positivo^(14,15).

Las causas más frecuentes de falsos negativos son la toma de antibióticos, compuestos de bismuto o inhibidores de la bomba de protones en las dos semanas previas (de ahí la importancia de suspender estos fármacos), pacientes con cirugía gástrica en los que el vaciamiento está acelerado y existe acción del reflujo biliar sobre

la presencia de *Helicobacter pylori*⁽¹⁶⁾ o si se ha realizado una gastroscopia en las cuatro horas previas (los cambios en la presión parcial de oxígeno en el estómago pueden disminuir la actividad ureásica del *Helicobacter*)⁽¹⁷⁾.

Más raros son los falsos positivos, pero pueden aparecer por la presencia de microorganismos ureasa+ de la placa dental⁽¹⁸⁾ y en pacientes con aclorhidria marcada (sobre todo en gastritis crónica atrófica) por el crecimiento de otras bacterias ureasa+.

PRUEBAS DE SECRECIÓN GÁSTRICA

Las pruebas de secreción gástrica no son necesarias de forma habitual debido a la aparición de técnicas más actuales de diagnóstico por la imagen, pero siguen siendo útiles en el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison y la gastritis atrófica, así como para determinar el buen resultado de una vagotomía.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

El ácido clorhídrico y la pepsina son los principales productos de la secreción gástrica. La secreción de ácido se produce con un ritmo circadiano, en el que los máximos niveles se generan por la noche y los mínimos en las primeras horas de la mañana, a nivel de las células parietales u oxínticas, existiendo relación entre el número de estas y la cantidad de ácido secretado. Dichas células son las encargadas de producir el factor intrínseco que se combinará con la vitamina B12, facilitando su absorción ileal. La secreción ácida se produce tanto en condiciones basales, donde son el estímulo colinérgico a través del nervio vago y el histaminérgico los principales responsables, así como en condiciones estimuladas. La secreción del ácido gástrico estimulada se produce principalmente en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal, dependiendo de donde se origina el estímulo. Es en la fase gástrica en la que las células G antro-pilóricas liberan gastrina que a su vez estimula a las células parietales para la liberación ácida. La célula principal, situada básicamente en fundus gástrico, es la encargada de sintetizar y secretar pepsinógeno, precursor inactivo de la pepsina que con el pH bajo se activa transformándose en pepsina.

VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO GÁSTRICO

Estas pruebas, las más frecuentemente utilizadas, son de gran utilidad para determinar dos parámetros:

- el máximo rendimiento secretor ácido (MAO: maximal acid output); en condiciones normales entre 25-35 mEq/h.
- el rendimiento ácido basal (BAO: basal acid output); con valores normales 1-4 mEq/h.

Test de la Pentagastrina

La pentagastrina se sintetiza en base a la gastrina posibilitando su uso en la exploración del estómago con similares propiedades a ésta.

Los pasos del test son los siguientes:

- Mantener al sujeto en ayunas durante 12 horas, libre de fármacos. Este paso en la actualidad está en desuso por la escasa información que aporta respecto a su no aplicación y las complicaciones que conlleva.
- Colocar una sonda nasogástrica hasta antro gástrico, comprobando radioscópicamente su posición.
- Aspirar el contenido gástrico. En condiciones normales <100ml. sin restos alimenticios y en caso contrario sospechar hipersecreción o estenosis pilórica.
- Aspirar la secreción gástrica obteniendo muestras con intervalos de 15 minutos durante una hora en el estado no estimulado o basal (BAO).
- Administrar pentagastrina s.c. o i.v. y repetir las aspiraciones con los mismos intervalos en el mismo periodo de tiempo, obteniendo así el máximo rendimiento ácido (MAO). Si se calcula el rendimiento ácido correspondiente a los dos periodos de 15 minutos consecutivos más altos y se multiplica por dos (para ajustarlo a la hora) se obtiene el PAO (peak acid output), cuyo valor normal está entre 30-40 mEq/h.

El valor clínico del BAO aislado es de escasa utilidad debido a su dependencia del tono vagal. Sin embargo, el MAO y PAO son de un gran valor diagnóstico al estar relacionados con la masa funcional de células parietales.

Aparecerán valores elevados de MAO o PAO en úlcera duodenal, úlcera pilórica, obstrucción pilórica y gastrinoma. Mientras que en el estudio de la anemia perniciosa los valores de MAO y PAO se aproximarán a cero demostrando así la aclorhidria presente⁽¹⁹⁾.

Test de Hollander

De utilidad para valorar la importancia del estímulo vagal sobre la secreción gástrica, utilizándose básicamente para comprobar el funcionamiento correcto de la vagotomía.

Para su realización se administra insulina s.c. (0,2 UI/kg peso), consiguiendo así una hipoglucemia que estimula el tono vagal y este a su vez producirá secreción gástrica. Si el vago está intacto se producirá un incremento de ácido en el jugo gástrico de más de 20 mEq/l. sobre los valores basales en las dos primeras horas postestímulo, o si la secreción basal es 0, un incremento superior a 10 mEq/l. Por el contrario si la vagotomía ha sido correcta no se producirán estos aumentos^[20].

Test de la comida ficticia o de masticar y escupir

Test de similar utilidad al de Hollander pero que trata de evitar las hipoglucemias producidas por éste. En lugar de insulina, se administra en condiciones basales una comida estándar, que el paciente debe masticar y luego escupir sin digerir, provocando así una respuesta insulínica fisiológica^[20].

Sus indicaciones son:

- Hipergastrinemia (síndrome de Zollinger-Ellison).
- Úlceras múltiples o de localización atípica.
- Úlcera refractaria a tratamiento convencional.
- Recidiva ulcerosa tras cirugía.
- Diagnóstico de aclorhidria.
- Úlcera duodenal asociada a hipercalcemia.

VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PEPSINÓGENO

Actualmente en desuso ya que en lugar de intubar al paciente, se prefiere medir el pepsinógeno en suero; el cual está en relación con el número de células principales del fundus y con el MAO.

VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GASTRINA

Su utilidad quedaría limitada para la confirmación de un diagnóstico de sospecha de un síndrome de Zollinger-Ellison. Si un paciente presenta hipersecreción gástrica (BAO >15 mEq/h y BAO/MAO >0,6) junto con una gastrina basal >1.000 pg/ml, la presencia de un gastrinoma es muy probable y no sería necesario la aplicación de test funcionales^[21]. Se utilizarían si los valores de gastrina fueran intermedios pese a la hipersecreción ácida.

Test de estimulación de secretina

Es la prueba más sensible y específica y por tanto la primera en aplicarse. Al paciente en ayunas se le coloca un catéter intravenoso permanente para obtener muestras de sangre seriadas y otra vía para la infusión de secretina. Se

inyecta secretina i.v. en bolo (2 µg/Kg) y se extrae sangre con los siguientes intervalos: 1 minuto antes y a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos tras la inyección. Un incremento de la gastrina >200 pg. en los 15 minutos siguientes a la inyección de la secretina tiene una sensibilidad y especificidad >90% en el síndrome de Zollinger-Ellison^[21,22].

Test de infusión de calcio

Menor sensibilidad y especificidad que el anterior. El proceso es el mismo pero se sustituye el calcio por la secretina y las determinaciones son con intervalos de 30 minutos^[22].

Test de la comida normalizada

Igual proceso que los anteriores pero esta vez el estímulo se consigue dando de comer. El de menor utilidad.

PRUEBAS DE SECRECIÓN PANCREÁTICA

Estas pruebas tienen como utilidad fundamental evaluar la función pancreática exocrina remanente o reserva funcional, es por esto por lo que sus indicaciones básicas son tres:

- Confirmar el diagnóstico de insuficiencia pancreática^[23] en pacientes con sospecha de maldigestión o clínica de pancreatitis crónica.
- Ayudar al diagnóstico diferencial y complementar el diagnóstico morfológico con el funcional en fases avanzadas.
- Intentar definir el pronóstico de las afecciones pancreáticas.

Las pruebas de secreción pancreática se dividen en dos tipos: Directas e Indirectas.

PRUEBAS DIRECTAS

Evalúan la capacidad secretora exocrina y de síntesis de enzimas pancreáticos, dando resultados cuantitativos. Pese a ser mucho más sensibles y específicas que las indirectas su uso está menos generalizado, básicamente por la necesidad de sondaje (algunas clasificaciones separan entre pruebas con y sin sondaje)^[23]. Principalmente cumplen tres pasos: a) Intubación duodenal b) estímulo exógeno del páncreas c) recolección y análisis de la secreción.

1. Prueba de la secretina

Tras el sondaje duodenal se practica aspiración continua del jugo duodenal, primero en condiciones basales 60 minutos y a continuación tras estímulo pancreático mediante la infusión i.v.

rápida de 1 U.C. de secretina por Kg. Posteriormente se valorarán las concentraciones máximas y rendimientos de bicarbonato y un enzima, normalmente amilasa.

2. Prueba de la Secretina-CCK/Pancreocimina/Ceruleina

Se asocia a la secretina una de estas sustancias como estimulante enzimático, ya que en la pancreatitis crónica la secreción de enzimas está más precozmente alterada que la de bicarbonato y así obtenemos información útil en las primeras fases de la enfermedad. Existen tres modalidades:

- Con infusión continua de ambas sustancias: La de mayor utilidad porque los efectos de ambas se potencian. La dosis es de 1 U.I./Kg./hora de cada una de ellas.
- Con administración simultánea en bolo i.v.⁽²⁴⁾
- Con administración secuencial, primero secretina y posteriormente CCK.

3. Cateterismo del conducto de Wirsung⁽²³⁾

Se recoge el jugo pancreático puro mediante cateterismo durante una CPRE. Su única indicación consiste en la determinación del perfil proteico del jugo pancreático y sobre todo la lactoferrina (se elevará en la pancreatitis crónica) y la proteína de los cálculos pancreáticos (aparece en los cálculos de la pancreatitis crónica calcificante).

PRUEBAS INDIRECTAS

Miden la capacidad digestiva pancreática, dando resultados fundamentalmente cualitativos. Pese a tener menor sensibilidad y especificidad que las anteriores su uso se ha generalizado debido a su mayor comodidad de aplicación (no necesitan sondaje a excepción del test de Lundh).

1. Test de Lundh

En la actualidad se encuentra obsoleta por su baja sensibilidad y especificidad y su dificultad de aplicación. Se utilizaba fundamentalmente para medir globalmente la capacidad digestiva del páncreas. Se efectúa el sondaje duodenal y se estimula la secreción pancreática a través de la ingesta de 300 ml. de mezcla de leche en polvo, aceite vegetal y dextrosa; tras lo cual se realiza el aspirado y se valora el bicarbonato, amilasa y tripsina.

2. Test de Pankreolauryl

Este test, al igual que en de NBT-PABA, se basa en la administración oral de un sustrato específico de un enzima pancreático. Se administra

conjuntamente una comida de prueba y diluato de fluoresceína, que en condiciones normales es específicamente hidrolizado por las aril-esterasas del jugo pancreático en ácido láurico y fluoresceína libre. Dicha fluoresceína se absorbe en intestino, se conjuga parcialmente en hígado y se elimina en orina (por lo que hay que tener en cuenta la insuficiencia renal y hepática)⁽²³⁾, donde puede cuantificarse en la orina de 10 horas tras la administración oral. A los dos días se repite la prueba utilizando fluoresceína libre, y se recoge de nuevo la orina de 10 horas. La relación entre el resultado del primer y segundo día, es un índice de función pancreática, considerándose normal valores superiores al 30%.

3. Test del N-benzoil-Tirosil-PABA (NBT-PABA) o Bentiromida

Se administran 500 mg. de péptido por vía oral (sufre hidrólisis específica por la quimiotripsina pancreática) y a continuación una comida estimulante pancreática tipo Lundh y se recoge la orina de 24 h. o a veces únicamente las 6 primeras. Se medirá la cantidad de PABA presente en orina, que está en relación con la actividad enzimática capaz de liberarlo en intestino (tras lo cual se conjuga en hígado y se elimina en orina).

4. Otras pruebas

- Prueba de Trioleina
- Test de la quimiotripsina fecal
- Test de Schilling
- Prueba de Van de Kamer
- Prueba del aliento con Tripalmitina C14

PRUEBAS DE ABSORCIÓN INTESTINAL

(Ver Figura 1)

PRUEBAS PARA LA VALORACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA MUCOSA

Prueba de la D-Xilosa

La D-Xilosa es una pentosa que se absorbe casi íntegramente en el intestino delgado proximal. Una alteración en la mucosa intestinal se traducirá en una menor absorción de este carbohidrato y por tanto una menor excreción urinaria del mismo.

La prueba se realiza administrando 25 g de D-Xilosa en ayunas y cuantificándose su concentración en la orina emitida durante las siguientes 5 horas tras la ingesta, y la concentración en sangre venosa obtenida una hora después.

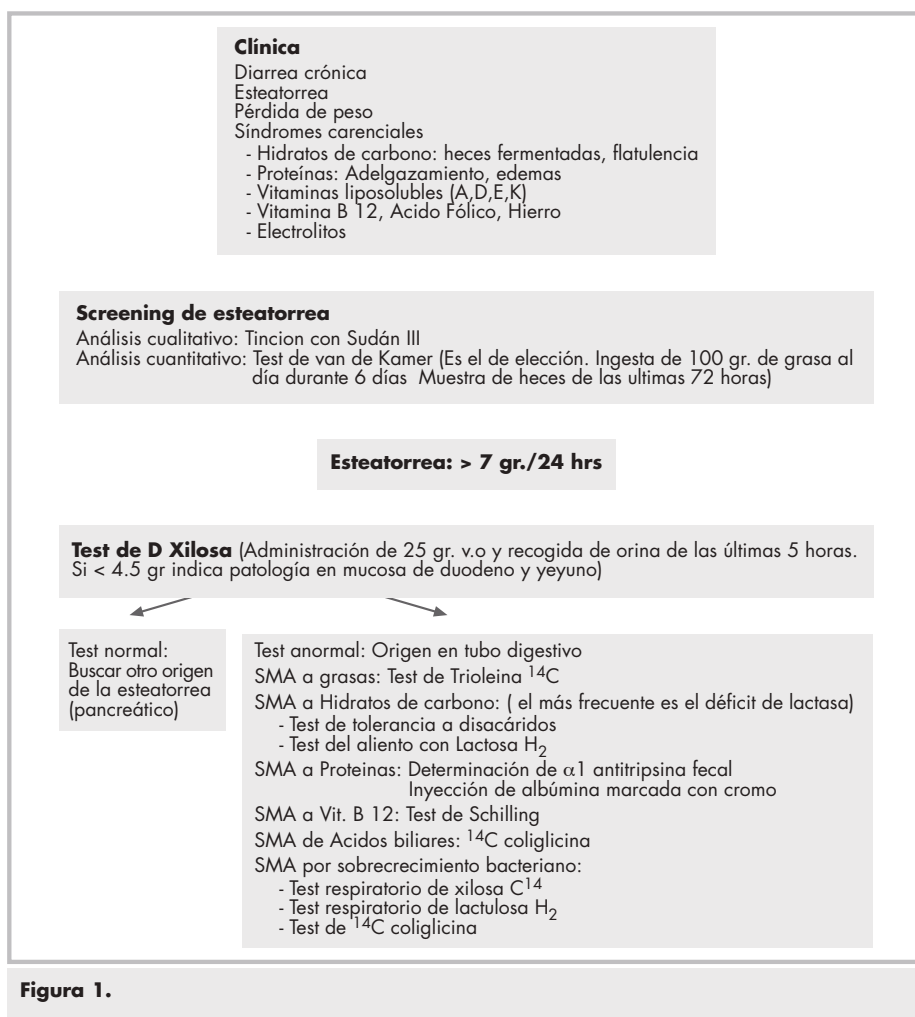


Figura 1.

Valores inferiores a 4 g/dl en orina o a 20 mg/dl en sangre indican patología en la absorción intestinal. Son causa de falsos positivos la insuficiencia renal, deshidratación, ascitis o los edemas. Otras situaciones como el retraso en el vaciamiento gástrico, la hipertensión portal y algunos fármacos como la indometacina, el ácido acetil-salicílico o la glipizida pueden ser causa de falsos negativos.

Test de Schilling

Se utiliza para valoración de la integridad del ileon terminal, lugar donde es absorbida la vitamina B12 o cobalamina. Este test se compone de varias partes, que permiten identificar a que nivel se produce el trastorno en la absorción de la vitamina B12.

Realización del test:

- 1 Debemos saturar los depósitos de vitamina B12 administrando 1 mg intramuscular. Una hora más tarde se administran de 0.5-2 mg de vitamina B12 marcada con radioisótopo (^{58}Co).
- 2 Si en la orina de 24 horas la concentración del isótopo es mayor de 7% se concluye que el déficit de vitamina B12 es por déficit de aporte en la dieta (vegetarianos estrictos). Si por el contrario la cantidad de radioisótopo es menor a 5%, se repite la prueba administrando factor intrínseco (FI).
- 3 Si tras la administración de FI la excreción es mayor de 7% se diagnostica al paciente de anemia perniciosa. Si es menor de 5% se repite la prueba tras 7 días de tratamiento antibiótico.

tico. Si la prueba se negativiza (excreción urinaria $>7\%$) el déficit de vitamina B12 es secundario a sobrecrecimiento bacteriano. Si el resultado es positivo se realiza una cuarta fase.

- 4 En esta fase se añaden proteasas pancreáticas (lipasa/colipasa), normalizándose la prueba en caso de que el trastorno estuviera causado por un déficit de enzimas pancreáticas.

Únicamente si la prueba sigue siendo patológica (persistencia de eliminación urinaria $< 5\%$) se llega al diagnóstico de enfermedad ileal.

La complejidad y coste de esta prueba limitan su aplicabilidad^[25].

PRUEBAS PARA LA VALORACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE GRASAS

Test de Van de Kamer

Es la prueba más sensible para la valoración de la esteatorrea, siendo por ello el método de screening más utilizado. Se trata de un método cuantitativo que consiste en la ingesta de 100 g de grasa/día durante 6 días. Posteriormente se recogen las heces de las últimas 72 horas y se cuantifica la grasa que contienen. Valores superiores a 7g/día se consideran patológicos.

Tinción de Sudán

Es un método cualitativo consistente en la visualización directa mediante microscopio de grasas en las heces. La prueba se considera positiva si se observan más de 10 gotas de grasa en 10 campos de 400x.

Prueba de NIRA

Se basa en la cuantificación de grasa mediante el análisis de luz en el rango del infrarrojo cercano reflejada por la muestra fecal^[26]. Permite también la cuantificación de otros productos en las heces. Esta prueba muestra una buena correlación con el test de Van de Kamer.

Prueba del aliento con ^{13}C -triglicéridos mixtos

Se administra una mezcla de triglicéridos marcados con ^{13}C junto a una comida que contenga 16g de grasa. Concentraciones inferiores al 58% de la dosis administrada, en el aire espirado durante las 6 horas de duración de la prueba, confirman la existencia de esteatorrea.

PRUEBAS PARA LA VALORACIÓN DE ABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Test del aliento con lactosa

Se administran 50 g de lactosa, determinando el aire espirado en intervalos de 15 minutos

durante las dos horas siguientes a la ingesta. Valores superiores a 20 ppm de H_2 indican patología. Alteraciones del vaciamiento gástrico, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y trastornos en la regulación de la glucemia son causa de falsos positivos.

Prueba de tolerancia a la lactosa

Se administran 50g de lactosa, determinando la glucemia previa a la ingesta, a los 30 y 120 minutos tras la misma. Un incremento en la glucemia mayor a 25 mg/dl respecto a la basal indica ausencia de patología^[27].

PRUEBAS PARA LA VALORACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS

Prueba de α -1 antitripsina

La presencia de esta proteína en heces, es útil para el diagnóstico de la enteropatía pierde-proteínas, ya que al ser de síntesis endógena, su presencia en heces no se debe a malabsorción.

Prueba de ^{51}Cr -albúmina

Es la prueba de referencia ante la sospecha de enteropatía pierde-proteínas. Consiste en la medición de la albúmina radiomarcada en las heces de 24 horas.

PRUEBAS PARA VALORACIÓN DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

Sondaje yeyunal con aspiración para cultivo

Consiste en la colocación de una sonda intestinal hasta yeyuno, y aspiración del jugo intestinal. Se diagnostica de sobrecrecimiento bacteriano si aparecen >105 UFC/ml de aerobios en yeyuno, >107 UFC/ml en íleon, o hay presencia de anaerobios en cualquier muestra^[28].

Test de lactulosa- H_2

Su realización es similar al test del aliento con lactosa para valoración de malabsorción de hidratos de carbono, pero administrando lactulosa.

Test del aliento con ^{14}C - ^{13}C D-Xilosa

Se administra 1g de D-Xilosa marcada con ^{14}C - ^{13}C . En condiciones normales es absorbida por la mucosa intestinal (mínimamente en íleon), pero en caso de sobrecrecimiento bacteriano se produce una metabolización del compuesto, liberándose $^{13}\text{CO}_2$ / $^{14}\text{CO}_2$ que se mide en el aire exhalado^[29].

Prueba de ^{14}C -Coliglicina

El principio es similar al test de la D-xilosa radiomarcada, pero utilizando esta vez un

ácido biliar (máxima absorción en íleon). En caso de sobrecrecimiento bacteriano, se produce una desconjugación produciéndose un pico de $^{14}\text{CO}_2$ en el aire espirado. La excreción de más del 4.5% del total del ^{14}C administrado se considera patológico.

PRUEBAS DE MALABSORCIÓN DE SALES BILIARES

$^{75}\text{SeHCAAT}$ (^{75}Se -homotaurocolato)

Es la prueba mas utilizada hoy en día para valorar la malabsorción de sales biliares. Se administran 10 mCi de $^{75}\text{SeHCAAT}$ y se cuantifica la actividad del marcador a las 3 horas y a los 4 y 7 días. Una retención de $^{75}\text{SeHCAAT}$ < 25% a los 4 días o <12% a los 7 días se considera patológico.

BIOPSIA INTESTINAL

Desde mediados de los años 50 se han utilizado diversos instrumentos que mediante aspiración mecánica, hidráulica, y neumática han posibilitado la toma de muestras intestinales. Actualmente las técnicas de endoscopia son el método habitual para la obtención de material histológico, ya que permiten la visualización directa de la lesión y por tanto, una mayor precisión a la hora de obtener la muestra. Las lesiones observadas en la biopsia de intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos diferentes atendiendo a su distribución, y a su especificidad (Tabla 1).

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

No existe una prueba o batería de pruebas ideal para evaluar las múltiples y variadas funciones del hígado. El término empleado de pruebas de función hepática (PFH), incluye varias pruebas que evalúan diferentes funciones del hígado. Por ejemplo, los niveles de albúmina sérica pueden valorar la función sintética del hígado. La función excretora puede valorarse con los niveles séricos de bilirrubina. La existencia de actividad necroinflamatoria hepática se refleja en los niveles séricos de transaminasas. La presencia de colestasis podría evaluarse con los niveles de fosfatasa alcalina entre otros.

Los primeros indicios de la existencia de una enfermedad hepática suelen ser alteraciones en las pruebas de bioquímica sanguínea. El incluir parte de estos test en los estudios rutinarios de bioquímica, permite detectar muchos pacientes en que no se sospechaba una disfunción hepática. También es cierto que en otras ocasiones pruebas de bioquímica hepática normales o minimamente alteradas no se correlacionan con hepatopatías avanzadas.

Estas pruebas de laboratorio pueden aportar información sobre la severidad de la hepatopatía y su pronóstico, y también servir para valorar la eficacia de determinados tratamientos³⁰.

Ninguna de estas pruebas iguala en eficacia a la biopsia hepática para evaluar la severidad o

Tabla 1.

Lesiones	Anatomía Patológica
Difusas, específicas	
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales, células epiteliales vacuoladas con grasa
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas en lámina propia
Esprue colágeno	Depósito colágeno entre epitelio y lámina propia
Parcheadas, específicas	
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados, vellosidades engrosadas
Enfermedad de Whipple	Macrófagos con material PAS + en lámina propia
Inespecíficas, difusas	
Esprue tropical	Vellosidades cortas o ausentes, infiltrado mononuclear, hipertrofia de criptas
Enfermedad celíaca	Vellosidades atróficas, células plasmáticas en lámina propia
Sobrecrecimiento bacteriano	Infiltración de linfocitos
Enteritis eosinofílica	Eosinófilos infiltrando mucosa

Tabla 2. Pruebas de función hepática

Flujo sanguíneo hepático	Doppler
Función excretora	Bromosulfaleína
	Verde de indocianina
	Ácidos biliares séricos
	Bilirrubina sérica
Función metabólica	Test del aliento con exhalación de $^{14}\text{CO}_2$, aminopirina, eritromicina, metamicina, galactosa
	Determinación de metabolitos en sangre:
	- Lidocaína o MEGX test
	- Midazolam
Función sintética	- Aclaramiento de cafeína
	Proteína sérica
	Tiempo de protrombina
	Lipoproteínas
	Asialoglucoproteína

aclarar etiologías responsables de la enfermedad hepática, pero en combinación con determinadas pruebas de imagen pueden aproximarse bastante al "gold estándar" de la biopsia.³¹

A nivel práctico existen tres tipos de PFH. El primer grupo estaría formado por las auténticas pruebas de función hepática que valoran esta función de forma cuantitativa, y también analizan la función excretora, metabólica y de síntesis (Tabla 2).

Un segundo grupo de pruebas serían aquellas que se emplean para valorar los parámetros biológicos de enfermedad hepatobiliar, enzimas

y otras sustancias liberadas al torrente sanguíneo debido a las lesiones hepatobiliares.

Un tercer y último grupo de pruebas serían aquellas que sirven para detectar inflamación crónica y/o alteraciones en la inmunorregulación.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Las diversas pruebas utilizadas para valorar la función hepática dependen de dos variables. Primero de la llegada de la sustancia de prueba a los hepatocitos, sujeto al flujo sanguíneo hepático, y segundo de la capacidad de los hepatocitos para procesar el compuesto extraído de la circulación. Con ello serán evaluadas todas las funciones hepatocelulares que son la función excretora, la metabólica y la de síntesis.

PRUEBAS PARA VALORAR LA FUNCIÓN EXCRETORA HEPÁTICA O CAPACIDAD DE TRANSPORTE DE ANIONES ORGÁNICOS

El hígado excreta a la bilis moléculas lipofílicas. Las moléculas más empleadas son los aniones orgánicos, incluyendo la bilirrubina sérica, la bromosulfaleína, el verde de indocianina y los ácidos biliares.

Bilirrubina sérica

Esta y el síndrome de colestasis son tratadas con detenimiento en otro capítulo de este libro. Su utilidad queda brevemente resumida en la (Tabla 3).

Prueba de bromosulfaleína

Se empleó desde 1924 hasta 1970, decayendo posteriormente su uso debido a reacciones anafilácticas de curso fatal.

Tabla 3. Clasificación de la hiperbilirrubinemia

No conjugada (Normalmente Bilirrubina < 7 mg/dl)

- Hiperproducción: que excede la capacidad hepática de conjugación: Hemólisis, eritropoyesis ineficaz, reabsorción de hematomas
- Defecto congénito: Enfermedad de Gilbert o hiperbilirrubinemia idiopática no conjugada

Conjugada

- Hereditaria: Síndromes de Dubin-Johnson y Rotor
- Colestasis:
 - Intrahepática: Cirrosis, hepatitis, infiltración tumoral
 - Extrahepática: Coledocolitiasis, estenosis, neoplasias, atresia biliar, colangitis esclerosante

Hiperbilirrubinemias muy elevadas

- Mayores de 30mg/100ml: Suele indicar una hemólisis asociada a una enfermedad parenquimatosa hepática, o una obstrucción biliar
- Niveles > 60mg/100ml: Se observa en pacientes con hemoglobinopatías que desarrollan una ictericia obstructiva o una hepatitis aguda

Consiste en administrar una dosis de bromosulfaleína (BSP) de 5 mg/kg con determinaciones posteriores a los 30 y 45 minutos en el brazo opuesto de la concentración de colorante. Los valores normales están entre 3-10%. Los resultados dependerán del flujo sanguíneo hepático, de la masa hepática, de la capacidad funcional de los hepatocitos y del flujo biliar, por lo que estará alterada en muchos tipos de enfermedades hepáticas.

Su única indicación actual es en el diagnóstico diferencial del síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor³². En el síndrome de Dubin-Johnson hay una caída rápida de BSP con un aumento posterior a los 45-90 minutos, mientras que en el síndrome de Rotor, el aclaramiento es más lento y no hay un ascenso posterior.

Verde de indocianina

Presenta unas ventajas frente a la BSP debido a su falta de toxicidad y a que se modifica escasamente por factores extrínsecos, pero presenta una menor sensibilidad para detectar disfunciones hepáticas mínimas. Su uso se limita al estudio del flujo hepático para conocer el riesgo quirúrgico previamente a resección hepática, combinado con una estimación volumétrica del volumen residual. Una retención de verde de indocianina menor o igual al 20% se correlaciona con un peor pronóstico tras la hepatectomía en pacientes con hepatocarcinoma³³.

Ácidos biliares

Son sintetizados en los hepatocitos. A partir del colesterol se conjugan con glicina y taurina y se secretan en la bilis. La vesícula biliar almacena un 80-90% entre comidas, el resto se elimina de forma continua al duodeno. Esta cantidad pasa al torrente sanguíneo y es la concentración habitual en sangre periférica. Las concentraciones en ayunas en sujetos sanos son bajas (5-10 µmol/l). Tras la ingesta alimentaria, gran cantidad de ácidos biliares pasan al duodeno y se reabsorben en ileon distal, y por la circulación enterohepática de los ácidos biliares retornan al hígado a través de la vena porta, existiendo un pico máximo de 1 a 3 horas tras la ingesta. En los sujetos sanos la tasa de extracción de los ácidos biliares es constante. El mantenimiento de esta proporción depende de varios factores, del flujo hepático, la extracción hepática, la extracción de ácidos biliares y la motilidad intestinal³⁴. El método de medición más aceptado es el de radioinmunoanálisis (RIA). Los ácidos biliares estarán aumentados en la mayoría de enfermedades hepáticas salvo en las hiper-

bilirrubinemias congénitas (síndrome de Gilbert y síndrome de Dubin-Johnson), y en la hemólisis. Su sensibilidad y especificidad es superior a la de los parámetros bioquímicos hepáticos convencionales³⁵, sobre todo en las hepatopatías anictéricas. Son indicadores poco sensibles, pero muy específicos de cualquier tipo de enfermedad hepática.

PRUEBAS PARA VALORAR LA FUNCIÓN METABÓLICA HEPÁTICA

Tienen un interés científico, siendo su utilidad en la práctica clínica casi nula. Las enzimas del sistema microsomal hepático son las encargadas de metabolizar la mayor parte de los fármacos, la función de estas enzimas es valorada directamente en estas pruebas. Existen dos tipos (ver tabla 3), pruebas de aliento y pruebas séricas. Pruebas de aliento

Mediante el empleo del ¹⁴C se intenta desarrollar pruebas rápidas para valorar la función hepática. Una sustancia se une al carbono ¹⁴ y se administra por vía oral o intravenosa, se metabolizará en el hígado y convertida en CO₂ se recogerá en el aliento con varias determinaciones.

La prueba del aliento con aminopirina determina de forma estimativa la masa total del sistema oxidante hepático. Es normal en pacientes con ictericia obstructiva o en colestasis por fármacos. Es útil para valorar la respuesta a ciertos tratamientos y para establecer el pronóstico en el seguimiento de pacientes con cirrosis, pero su utilidad clínica es muy baja.

La prueba de eliminación de la galactosa será útil en el diagnóstico diferencial de colestasis intrahepática y extrahepática y puede realizarse en pacientes con ictericia lo que supone una ventaja con respecto a la BSP.

Prueba de aclaramiento de la cafeína

Los valores de cafeína pueden medirse en saliva y en el cuero cabelludo. Su aclaración plasmática es un indicador fiable de la gravedad de la enfermedad hepática. Sus resultados son similares a las pruebas de aliento, con la ventaja de no utilizar radioisótopos

Metabolito de lidocaina o MEGX test

Test dinámico basado en la conversión hepática de lidocaina a monoetilglicinxilidina (MEGX). Este test puede ser complementario a las pruebas biológicas hepáticas de daño hepático,

sobre todo cuando interesa establecer un pronóstico. La lidocaina es metabolizada a MEGX mediante el citocromo hepático P450. Se administra a dosis de 1 mg/kg y 15 minutos después se determina el metabolito MEGX. Esta prueba depende de la función metabólica y del flujo hepático. Varios estudios han demostrado que el MEGX test puede ser útil en la decisión de la selección de pacientes para trasplante hepático. Pacientes con MEGX test a los 15-30 minutos inferior a 10 µg/l tienen una supervivencia esperada menor de un año.

Otras utilidades del MEGX test son determinar el riesgo de desarrollar fallo multiorgánico en pacientes críticos, predecir la función del injerto en función de los valores del MEGX test en el donante, y valorar la regeneración hepática tras hepatectomía³⁶.

PRUEBAS QUE MIDEN LA CAPACIDAD BIOSINTÉTICA DEL HÍGADO

Se incluyen aquí las proteínas séricas, la albúmina sérica, los factores de la coagulación, y como menos específicos, la ceruloplasmina, la α_1 -antitripsina, la ferritina y las lipoproteínas. Valoran la función hepática, pero su utilidad en el reconocimiento de una hepatopatía es escaso, pues debido a la gran reserva funcional hepática, es necesario un deterioro importante de su función para que sus valores desciendan.³⁷

Proteínas séricas

El hígado es el principal productor de la mayoría de proteínas séricas. Sintetiza albúmina, fibrinógeno, otros factores de la coagulación y la mayoría de las alfa y beta globulinas. Las gammaglobulinas constituyen una excepción al ser sintetizadas por los linfocitos B.

Las pruebas más utilizadas para valorar la función sintética proteica del hígado son la determinación de albúmina sérica y el tiempo de protrombina.

El hígado también sintetiza otras importantes proteínas como son la alfa-1 antitripsina, la ferritina y la ceruloplasmina.

Existen patrones electroforéticos típicos de determinadas hepatopatías, por ejemplo, la cirrosis no biliar muestra unas cifras bajas de albúmina y altas de gammaglobulinas. Las hepatitis autoinmunes tienen una marcada elevación de gammaglobulinas y una banda de alfa globulina débil.

Albúmina

Proteína sintetizada exclusivamente por el hígado. Cuantitativamente es la proteína más importante del suero. Sus valores normales oscilan entre 3.5-4.5 g/dl. Su síntesis está regulada por cambios en el estado nutricional, la presión oncótica, la inflamación y las hormonas tiroideas y corticoideas.

Su valor sérico no valora únicamente la capacidad de síntesis hepática, pues existen varias circunstancias que pueden producir bajas concentraciones de albúmina, como son alteraciones en el estado nutricional, enteropatías pierde proteínas, y el síndrome nefrótico.

La vida media de la albúmina es de unos veinte días, existen importantes reservas de la misma, por lo que la lesión hepática debe estar avanzada para condicionar niveles bajos de albúmina. Así pues, podemos encontrar diferentes situaciones, en las hepatopatías agudas, los niveles de albúmina suelen estar normales, y sólo bajan ante graves afectaciones de la función hepática o ante evoluciones subagudas de la enfermedad. En las hepatopatías crónicas la tasa de albúmina suele estar disminuida, pero en los pacientes con cirrosis ya establecida, y descompensada con ascitis, la hipoalbuminemia puede deberse a una anormal distribución del pool de albúmina, pudiendo estar la síntesis aumentada.

Tiempo de protrombina

El hígado realiza la síntesis de once de los trece factores de la coagulación existentes. Esta función sintética es una de las últimas funciones que pierde el hígado.

El tiempo de protrombina mide el tiempo en que la protrombina se transforma en trombina, y es el test más empleado para valorar esta función hepática. Su resultado puede expresarse en segundos o como porcentaje.

En la insuficiencia hepática se disminuye la producción de los factores de la coagulación, sobre todo los factores II, V, VII, IX, y X, traduciéndose en un alargamiento del tiempo de protrombina.

Es importante detectar alteraciones del tiempo de protrombina que no sean secundarias a hepatopatías, como ocurre por ejemplo en deficiencias congénitas de factores de la coagulación, coagulopatías de consumo, déficit de vitamina K de cualquier causa, empleo de anticoagulantes orales, uso de antibióticos de amplio espectro, etc.

La prueba de Koller, o administración parenteral de vitamina K, es muy útil para diferenciar entre déficits de vitamina K y enfermedad hepática. Consiste en administrar 10 mg de vitamina K vía parenteral, si en 24 horas se obtiene una normalización o mejoría en el 30% del tiempo de protrombina, indica que la función hepática está preservada en la síntesis de factores de coagulación, y que la prolongación del tiempo de protrombina se debe a un déficit de vitamina K.

El factor V es uno de los factores que no son vitamina K dependientes, ya ante una insuficiencia hepática es el último de los factores en descender, por lo que unos niveles muy disminuidos indicarán un grave deterioro de la función hepática. Todas estas pruebas son muy útiles en el caso de insuficiencia hepática aguda grave, aportando información acerca del pronóstico de la enfermedad y en la indicación de un trasplante hepático.

En la insuficiencia hepática aguda grave también puede observarse una hipofibrinogenemia que puede ser por defecto de síntesis o por coagulación intravascular diseminada.

Amoniaco

El amoniaco (NH₃) es un producto del metabolismo de los aminoácidos que es aclarado por la síntesis de urea en el hígado. En las hepatopatías, un aumento del NH₃ es un signo de insuficiencia hepática. Su determinación en la práctica clínica sólo será útil para valorar encefalopatías de etiología indeterminada.

Medidas del receptor de asialoglucoproteína-99Tc-GSA

La gammagrafía mediante el uso de este marcador con albúmina humana, en donde esta molécula se une al receptor de la asialoglucoproteína que está únicamente presente en el hígado, ha dado buenos resultados para valorar la masa funcional hepática y, por tanto, la función hepática.

PARÁMETROS BIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

Se incluyen todos los tipos de pruebas enzimáticas, distinguiendo dos tipos de síndromes, el de citolisis y el de colestasis.

SÍNDROME DE CITOLISIS

Transaminasas

Son unos indicadores muy sensibles de daño hepatocelular. El síndrome de citolisis se caracte-

riza por un aumento de la concentración sérica de aspartatoaminotransferasa (AST) y de alaninaaminotransferasa (ALT). Ambas son unas enzimas intracelulares hepatocitarias. La AST se localiza en las mitocondrias y el citoplasma, y la ALT sólo en el citoplasma. Las concentraciones séricas normales, oscilan entre (<30-40 UI/ml). Este rango varía de unos laboratorios a otros. AST se encuentra presente en varios tejidos (músculo estriado, corazón, riñón, cerebro e hígado), en cambio ALT sólo se encuentra en el hígado, por lo que es un indicador más específico de lesión hepática. Puede haber modificaciones en los valores séricos de transaminasas sin que expresen daño hepático, así por ejemplo el índice de masa corporal, el ejercicio físico importante, la hemólisis y el daño muscular pueden aumentar discretamente los valores séricos. Por ello algunos autores han propuesto ajustar los valores de normalidad al sexo y al índice de masa corporal.

Los niveles de transaminasas suelen estar elevados en la mayoría de enfermedades hepáticas. El aumento de la concentración sérica guarda relación directa con la agudeza de la lesión, pudiendo detectarse elevaciones hasta 200 veces la concentración normal, sobre todo en las fases iniciales de la hepatitis viral, la hepatitis tóxica y en la hepatitis isquémica. En las lesiones agudas los valores de ALT suelen ser superiores a los de AST. Reseñar que los valores séricos no se correlacionan con la gravedad de las lesiones ni con el pronóstico. Por otro lado, un descenso rápido puede indicar una recuperación en las hepatitis agudas, pero habrá que tener en cuenta que esto mismo en las hepatitis fulminantes puede estar indicando un pronóstico sombrío por destrucción masiva y pérdida de la masa de los hepatocitos.

En las enfermedades hepáticas no agudas, los valores están leve o moderadamente elevados (menos de 10 veces el valor normal), siendo la interpretación de estos hallazgos más difícil, pues puede corresponder a una hepatitis crónica, hepatitis aguda de poca intensidad o detectada en fase de remisión, cirrosis, enfermedad biliar o neoplasia.

En casos de obstrucción aguda de la vía biliar los valores de transaminasas suelen aumentar unas 10 veces el valor normal, y característicamente suelen disminuir a las 24-72 horas de resolverse la obstrucción.

El cociente AST/ALT es útil para orientar sobre la causa de la hipertransaminasemia. Un índice

AST/ALT superior a 2 es altamente sugestivo de enfermedad hepática alcohólica, y uno superior a 3 es casi específico, y más si se asocia a una elevación de la GGT. Elevaciones de ALT superiores a 200 UI/ml son poco compatibles con enfermedad alcohólica, pues los alcohólicos presentan valores normales o minimamente elevados de ALT debido a una disminución en su síntesis por un déficit del cofactor 5-fosfato de piridoxina.

En la mayoría de enfermedades inflamatorias crónicas del hígado, el cociente AST/ALT es inferior a 1. En las hepatitis virales crónicas, la hipertransaminasemia se acompaña de marcadores serológicos de infección, la hepatitis autoinmune asociará sus características analíticas pertinentes, la esteatohepatitis no alcohólica cursa con elevaciones moderadas de transaminasas, inferiores a 4 veces el valor normal. La inversión de este cociente en pacientes no alcohólicos indica la sospecha de cirrosis ya establecida. En el carcinoma hepatocelular el cociente suele ser superior a 1.

Glutation-S-transferasa (GST)

Enzimas detoxificantes con una amplia distribución. Es un indicador muy sensible de la integridad hepatocelular³⁸, pero su uso práctico está muy limitado.

Lactatodeshidrogenasa (LDH)

Se trata de una enzima citoplásmica que está presente en todos los tejidos. Existen cinco isoenzimas, la 5 es la predominante en hígado. Indica citolisis, pero su uso práctico está limitado en las hepatopatías.

SÍNDROME DE COLESTASIS

Bilirrubina

Los valores de bilirrubina sérica aumentarán en la colestasis, sobre todo a expensas de la fracción directa, que representará más del 30% de la bilirrubina total. Los niveles de bilirrubina séricos, no constituyen un parámetro útil para determinar la naturaleza o localización del obstáculo.

Fosfatasa alcalina (FA)

Son enzimas cuya función es catalizar la hidrólisis de fosfatos orgánicos a pH alcalino, aunque su función exacta es desconocida. Las isoenzimas con interés clínico son las hepáticas, las óseas, las intestinales y las placentarias. Su vida media es de unos tres días. Su actividad sérica puede variar ante situaciones normales como son individuos del grupo sanguíneo O y

B tras una ingesta grasa, durante las etapas normales de crecimiento, en mujeres entre 40-65 años, el ejercicio físico, el índice de masa corporal, en fumadores, y por el empleo de anticonceptivos orales.

La determinación de 5'nucleotidasa, gamma-glutamyltransferasa o leucocinaminopeptidasa y su elevación simultánea con FA, serán los mejores parámetros para pensar en el hígado como el responsable de esta elevación.

Ante un aumento de FA que se ha constatado que es debido a un origen hepático, se deberá buscar la existencia de una enfermedad colestásica o síndrome infiltrativo.

Sus niveles no permiten diferenciar entre colestasis intrahepática ni extrahepática. En la obstrucción biliar extrahepática incompleta, los valores de FA pueden estar elevados siendo normales los de bilirrubina. Su elevación dos veces por encima del valor normal no será específica de daño hepático, pudiendo aparecer en procesos infiltrativos. La elevación aislada de FA no será en la mayoría de casos secundaria a enfermedad hepatobiliar y habrá que buscar otras etiologías como osteopatías, enfermedad de Hodgkin, carcinoma renal o enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

Gammaglutamiltranspeptidasa

Enzima microsomal hepática, también localizada en páncreas y riñón. Es el parámetro más sensible en la detección de colestasis, más especialmente en los casos con mínima elevación de bilirrubina sérica. Su elevación suele ser de 12 veces el valor normal en la ictericia obstructiva, mientras que la FA se eleva unas 3 veces su valor normal. El método más sensible en la detección de colestasis es la correlación entre la elevación de GGT, FA y 5'nucleotidasa. En las osteopatías la GGT y la 5'nucleotidasa son normales.

En la práctica clínica se ha empleado para detectar la ingesta de alcohol.

Tiene poca especificidad en la colestasis, pues está elevada tanto en enfermedades hepáticas como extrahepáticas como en el alcoholismo, pancreatopatías, cardiopatía isquémica aguda, insuficiencia renal, EPOC, diabetes, hábito tabáquico, gestación, etc..

Nucleotidasa y leucocinaminopeptidasa

Estas enzimas aumentan su concentración sérica en las colestasis de cualquier etiología, pero

no en la enfermedad ósea. Su utilidad es similar a la de la GGT.

Colesterol

Los niveles de colesterol aumentan durante la colestasis, sobre todo su fracción libre, debido a un aumento de la regurgitación biliar y a un aumento de su síntesis.³⁹

Tiempo de protrombina

La absorción de las vitaminas liposolubles está alterada en la colestasis, sobre todo la vitamina K, produciéndose una disminución en la síntesis de los factores vitamina K dependientes, y con ello un alargamiento del tiempo de protrombina.

PRUEBAS QUE DETECTAN INFLAMACIÓN CRÓNICA. INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas hepáticas se producen por estimulación de los linfocitos B. La elevación de estas, implica un mal funcionamiento del sistema reticuloendotelial en los sinusoides hepáticos o la presencia de shunts portales.

En las hepatitis agudas se encuentran normales o mínimamente elevadas. Una elevación mantenida indica hepatopatía crónica establecida, observando en la cirrosis aumentos policlonales difusos de IgG e IgM. En la cirrosis biliar primaria puede haber un aumento de IgM, mientras que en la cirrosis alcohólica suele haber un aumento de la IgA.

En la ictericia obstructiva los valores de inmunoglobulinas pueden ser normales.³⁹

Pueden tener utilidad en el diagnóstico de la cirrosis. También pueden servir para valorar la respuesta al tratamiento en los pacientes con hepatitis autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger A. Helicobacter pylori breath test. *BMJ* 2002; 324: 1263.
2. Logan R. Urea breath test for the detection of helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: S46-S49.
3. Martín de Argila C, Boixeda de Miquel D. Diagnóstico de la infección por helicobacter pylori. Consideraciones prácticas. In: Boixeda de Miquel, Martín de Argila C, editors. *Infección por Helicobacter pylori. ¿Más allá del límite?* 2nd ed. Barcelona: Prous Science; 2001: 81-4.

4. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection. The Maastrich Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
5. Howden CW, Hun RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
6. Ferrante LC, Papponetti M, Marcuccitti J, Neri M, Festi D. 13C-urea breath test for Helicobacter pylori infection: Stability of samples over the time. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 942-3.
7. Chen TS, Chang FY, Chen PC, Huang TW, Ou JT, Tsai MH, et al. Simplified 13C-urea breath test with a new infrared spectrometer for diagnosis of helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1237-43.
8. Day AS, Veldhuyzen van Zanten S, Otley AR, Best L, Griffiths A, Sherman PM. Use of 14C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children and adolescents: a preliminary study. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 701-6.
9. Lee HS, Gwee KA, Teng LY, Kang JY, Yeoh KG, Wee A, et al. Validation of 13C-urea breath test for Helicobacter pylori using a simple gas chromatograph-mass selective detector. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 569-72.
10. Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR, Lind C, Frierson HF, Hoffman SR, et al. Microdose C-14-urea breath test offers diagnosis of Helicobacter pylori in 10 minutes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 233-8.
11. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummett PA, et al. The European 13C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-21.
12. Manes G, Dominiguez-Muñoz JE, Leodolter A, Malfertheimer P. Physiological basis for using citric acid in the 13C urea breath test. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A71.
13. Logan RPH. Urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1998; 43 (Suppl 1): S51-S55.
14. Johnston BJ, Levi S, Johnson PG. Cut-off point for 13C-urea breath test. *Gut* 1996; 39 (Suppl. 2): A122.
15. Savarino V, Vigneri S, Celle G. The 13C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1999; 45 (Suppl 1): i18-i22.
16. Leung WK, Lee YT, Choi CL, Chan FK, Ching J, Sung JJ. Diagnosis of Helicobacter pylori infection after gastric surgery for peptic ulcer: is the rapid urease test useful? *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 586-9.
17. Carpintero P, Pérez JL, Jiménez I, Pajares JM. Diagnóstico no invasivo de la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18 (Suppl. 2): 69-75.
18. Watts T. Dental plaque is a potencial reservoir of Helicobacter pylori. *BMJ* 2002; 324: 614-5.

19. Radebold K. Achlorhydria. eMedicine, 2002.
20. Baron JH. Gastric secretion. The Mount Sinai Journal of Medicine 2000; 5: 32-37.
21. Nachimuthu S, Feldman M. Gastrinoma. eMedicine, 2002.
22. Roy P, Shojamanesh H. Zollinger-Ellison Syndrome. eMedicine, 2004.
23. Yakshe P. Pancreatitis Chronic. eMedicine, 2004.
24. Aparisi L, Sabater L, Calvete J, et al. Disfunción temprana del metabolismo hidrocarbonado en la pancreatitis crónica. Relación con la función exocrina pancreática. Medicina Clínica, 2001; 5: 561-6.
25. Fernández Castroagudín J, Domínguez Muñoz JE. Síndrome de malabsorción intestinal. Medicine 2004;9:159-71.
26. Ventrucci M, Cipolla SA, Di Stefano M, Ubalducci GM, Middonno A, Liguabue A, et al. Determination of fecal fat concentration by near infrared spectrometry for the screening of pancreatic steatorrhea. Int J Pancreatol 1998; 23: 17-23.
27. Buller HA, Grand RJ. Lactose intolerance. Ann Rev Med 1990;41:141-8.
28. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lechini R, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. Gastroenterology 1990;98:302-9.
29. Valdovinos MA, Camilleri M, Thomforde GM, Frie C. Reduced accuracy of ¹⁴C-D-Xylose breath test for detecting bacterial overgrowth in gastrointestinal motility disorders. Scand J Gastroenterol 1993;28:963-8.
30. Friedman LS, Martin P, Muñoz SJ. Laboratory methods for evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology: A Text Book of Liver Disease, 4 th edn. Philadelphia Saunders; 2002: 661-708.
31. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry test. Gastroenterology 2002; 123: 1367-1384.
32. Hacki W, Bircher J, Preisig R. A new look at the plasma disappearance of sulfobromophthalein(BSP): correlation with the BSP transport maximum and the plasma flow in man. J Lab Clin Med 1976; 88: 1019-1031.
33. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg 2001; 233: 379-384.
34. Berry W, Reichen J. Bile acid metabolism: its relation to clinical disease. Sem Liver Dis 1983; 3: 330.
35. Skrede S, Solberg ME, Blomhoff JP. Bile acid measured in serum during fasting a test for liver disease. Clin Chem 1978; 24: 1095-1099.
36. Oellerich M, Armstrong VW. The MEGX Test: a tool for real time assessment of hepatic function. Ther Drug Monit 2001; 23: 81-92.
37. Solís Herruzo JA, Santalla Peciña F: Pruebas de función hepática. Gastroenterol Hepatol 1984; 7: 564-584.
38. Adachi Y, Hori K, Takahasi Y et al. Serum glutathione S-transferase activity in liver disease. Clin Chim Acta 1980; 106: 243-255.
39. Aguilera V, Prieto M. Carrasco D, Martí L. Hígado. Métodos diagnósticos funcionales. En: Berenguer J, ed. Gastroenterología y Hepatología 3ªEd. Elsevier 2002; 57(3): 569-575.



SÍNDROMES DEL APARATO DIGESTIVO



SÍNDROMES DEL APARATO DIGESTIVO

11. Estudio General de la Disfagia	193
12. Estudio General de la Dispepsia	207
13. Dolor Abdominal Agudo	221
14. Diarrea Aguda	235
15. Diarrea Crónica	249
16. Estreñimiento Agudo y Crónico	259
17. Hemorragia Digestiva Alta y Baja	271
18. Colestasis	289
19. Ascitis	301
20. Masas Abdominales y LOES	311

CAPÍTULO 11

ESTUDIO GENERAL DE LA DISFAGIA

Autores

Patricia Romero Cara
Jose Juan Martín Ibáñez
Jose Miguel Candel Erenas
Victor Lafuente Quesada

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Unidad Clínica de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Deglución, orofaringe, acalasia, esófago, motilidad.*



ESTUDIO GENERAL DE LA DISFAGIA

INTRODUCCIÓN

El término disfagia significa dificultad en la deglución. Es un síntoma que el paciente suele describir como la sensación de que algo impide el paso normal del material deglutido. Esta dificultad puede estar en el inicio de la deglución o en la bajada del bolo por esófago hacia estómago. Es muy útil, desde el punto de vista clínico, diferenciar entre disfagia alta (orofaríngea) y baja (esofágica) según la causa se localice en la orofaringe y esófago proximal o en el cuerpo esofágico y unión gastroesofágica respectivamente, pudiendo estar causada por un gran número de enfermedades benignas y malignas que afectan tanto a la orofaringe como al esófago.

Es fundamental, en la evaluación inicial del paciente con trastornos de la deglución, diferenciar la disfagia de otro tipo de entidades como: la odinofagia (malestar o dolor al deglutir), el globo hístico (sensación no dolorosa de nudo u ocupación en la garganta) y la fagofobia (miedo a deglutir).

Se trata de un trastorno frecuente de serias consecuencias en los casos graves, ya que puede llevar al paciente a la deshidratación, desnutrición, complicaciones pulmonares severas por aspiración e incluso la muerte.

Dado que la deglución es un proceso complejo en el que intervienen múltiples estructuras como el sistema nervioso central, cuello, boca, orofaringe, esófago y aproximadamente 40 pares de músculos, su abordaje diagnóstico-terapéutico debe ser multidisciplinar.

Aunque los datos son escasos, se estima que la prevalencia de disfagia en individuos por encima de 50 años es del 16-22%.

Al tratarse de un síntoma y no de una entidad patológica concreta, no podemos ceñirnos al esquema general de la obra, así que estructuraremos su estudio diferenciando abordaje inicial de la disfagia, disfagia orofaríngea y disfagia esofágica con un recuerdo previo de la fisiología de la deglución.

FISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución es el resultado de una sucesión coordinada de hechos que se pueden esquematizar en las siguientes fases:

Fase oral: masticación y formación del bolo.

Fase orofaríngea: desplazamiento voluntario del bolo a la hipofaringe por el dorso de la lengua. A la vez, y de manera casi sincrónica, tienen lugar los siguientes eventos:

- Elevación del paladar blando con el objetivo de sellar la nasofaringe y evitar así la regurgitación por fosas nasales.
- Cierre de la epiglotis, que se desplaza atrás y abajo, gracias a la elevación de la laringe por la acción del músculo genohioideo para cerrar la vía aérea y prevenir la broncoaspiración.
- Relajación y apertura del esfínter esofágico superior (EES) y aclaramiento faríngeo del alimento. Esta fase ocurre en aproximadamente 1 segundo. Posteriormente, todas las estructuras vuelven a su posición original y se produce la espiración.

Fase esofágica: consiste en la aparición de una onda de contracción propulsiva que hace avanzar el bolo y en la apertura del esfínter esofágico inferior.

Desde el punto de vista neurológico, la deglución es un proceso de control central (deglución voluntaria) y periférico (deglución refleja). Intervienen tanto la corteza cerebral (frontal), los ganglios de la base, y el cerebelo como nervios periféricos.

La deglución se puede iniciar de manera refleja por el estímulo de una serie de áreas sensitivas (ubicadas en la base de la lengua, amígdalas, paladar blando, pilares de las fauces, pared posterior de la faringe y úvula) cuyos estímulos son conducidos a la corteza frontal. El centro de la deglución también se puede activar por impulsos aferentes desde la corteza frontal, siendo en este caso voluntaria. La función del centro de la deglución es integrar los distintos impulsos que recibe, coordinando y modulando la actividad de otros centros y de los núcleos de los pares craneales V,

Tabla 1. Etapas de la deglución en sus distintas fases

Etapas de la deglución por fase		Sistema Nervioso
Oral	Masticación y formación del bolo	V, VII
Orofaringea	Propulsión del bolo a la hipofaringe por elevación de la lengua	X, XII
	Elevación del paladar blando para sellar la nasofaringe	X
	Desplazamiento de la laringe y hueso hioides hacia arriba y delante	V, VII
	Desplazamiento de la epiglotis hacia detrás y abajo para cerrarse	X
	Interrupción de la respiración	Central
Esofágica	Relajación del EES	
	Contracción del esófago secuencial	
	Relajación del EEI	

VII, X y XII. Así, durante la deglución se inhiben la masticación, inspiración, tos y vómito (tabla 1).

ABORDAJE INICIAL DEL PACIENTE CON DISFAGIA

Ante todo paciente que consulta por disfagia, debemos plantearnos una serie de cuestiones iniciales para establecer un enfoque diagnóstico adecuado:

- 1- ¿El paciente describe disfagia u otras entidades?
- 2- ¿Es orofaríngea o esofágica?
- 3- ¿Es una enfermedad estructural o funcional?
- 4- ¿Es un proceso grave y/o presenta complicaciones?
- 5- ¿Subyace una enfermedad sistémica?

Como ya hemos comentado previamente, a veces no es una verdadera disfagia lo que el paciente nos cuenta sino otros síntomas o sensaciones.

La principal consideración que hemos de diferenciar es su origen alto o bajo. Sólo por la clínica podremos saberlo en el 85% para iniciar el protocolo adecuado. Recordemos la existencia de tos, regurgitación nasal y sensación de ahogo de la orofaríngea, indicativas de que el bolo no ha pasado a esófago. También la ubicación que el paciente da a la sensación de stop suele señalar con bastante exactitud el lugar del problema. Las manifestaciones acompañantes nos pueden orientar de la existencia de enfermedad orgánica, así como la rapidez de instauración y su carácter progresivo.

DISFAGIA OROFARÍNGEA (DO)

Los pacientes con disfagia orofaríngea refieren dificultad para iniciar la deglución que suele

asociarse a regurgitación y/o síntomas de aspiración. En pacientes neurológicos, su prevalencia es del 20-40%. La aspiración puede complicar la disfagia orofaríngea hasta incluso en el 75% de los casos (especialmente en pacientes con disartria), siendo la supervivencia de estos al año del 45%.

Diversas peculiaridades de esta enfermedad hacen que su abordaje sea complejo: déficit neurológicos acompañantes, etiología frecuente de enfermedades sistémicas, trastornos funcionales y necesidad de abordaje multidisciplinar debido a la complejidad del proceso de la deglución.

ETIOLOGÍA

Las causas más comunes de disfagia se exponen en la tabla 2. La importancia de intentar identificarlas reside en que para algunas existe tratamiento específico eficaz. En gran parte de los casos, la causa de la disfagia puede ser identificada mediante una correcta anamnesis y exploración física.

CUADRO CLÍNICO

El paciente puede presentar disfunción oral, faríngea o ambas. Los síntomas típicos de disfagia oral son: babeo o caída de comida por la boca, imposibilidad de masticar y propulsar el bolo, dificultad para iniciar la deglución, deglutir trozos pequeños y disartria. Los síntomas típicos de disfagia faríngea incluyen: sensación de stop del bolo, regurgitación nasal, necesidad de tragar de forma repetida para despejar la faringe, crisis de tos y atragantamiento, voz con gorgoteo y disfonía.

Cuando el paciente localiza la sensación disfágica por debajo del hueso supraesternal sospecharemos enfermedad esofágica; sin embargo,

Tabla 2. Causas de disfagia orofaríngea

Yatrógena Fármacos Posquirúrgica Radiación
Infecciosa Difteria Botulismo Sífilis Enfermedad de Lyme Mucositis (bacterianas, virales, cándida, etc.)
Metabólica Amiloidosis Tirototoxicosis Cushing Enfermedad de Wilson
Enfermedad Muscular Conectivopatías Miositis Miastenia Gravis Distrofias musculares Síndrome paraneoplásico
Enfermedades Neurológicas Accidente cerebrovascular Demencia Parkinson Traumatismo craneoencefálico Tumor del troncoencefalo Esclerosis múltiple Esclerosis lateral amiotrófica Poliomielitis Parálisis cerebral Síndrome de Guillain- Barré Enfermedad de Huntington Encefalopatía metabólica
Estructural Neoplasias Divertículo de Zenker Membranas (Sd. Plummer-Vinson) Compresiones extrínsecas (osteofitos, bocio, adenopatías...)
Funcional Acalasia cricofaríngea Disinergia del EES
Psiquiátrica Fagofobia

la localización cervical del síntoma no permite diferenciar entre causas faríngeas y esofágicas. La consistencia del alimento que provoca los síntomas tiene escaso valor para el diagnóstico diferencial entre ambos tipos de disfagia. En cambio, este dato puede ser útil para diferenciar lesiones estructurales (comienzo típico con disfagia para sólidos) de funcionales.

La duración y progresión de la disfagia son datos de interés a la hora de diferenciar entre enfermedades benignas y malignas (historia corta progresiva asociada a pérdida de peso). El inicio brusco o insidioso asociado a síntomas neurológicos es típico del accidente cerebrovascular (ACV) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) respectivamente.

Dado que la disfagia orofaríngea tiene en muchas ocasiones una base neuromuscular es fundamental registrar los antecedentes personales del paciente así como síntomas de disfunción bulbar (vértigo, náuseas, vómitos tinnitus, diplopia...) o neuromuscular (disartria, fatigabilidad, temblor, ataxia, inestabilidad...).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los objetivos deben ser:

- Identificar signos de enfermedad sistémica o metabólica.
- Localizar el nivel neuroanatómico y gravedad de una lesión neurológica.
- Detectar complicaciones (deshidratación, desnutrición, complicaciones pulmonares).

Son fundamentales:

- Evaluar el estado nutricional y peso del paciente (indican la gravedad de la enfermedad).
- Auscultación respiratoria para descartar aspiración (subestimada en el 50% de los casos).
- Exploración neurológica.
- Inspección de la cavidad oral y orofaringe.
- Exploración de cabeza y cuello en busca de masas, adenopatías, bocio o divertículo faríngeo.
- Signos de cirugía, traqueostomía y radioterapia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de los casos, la anamnesis y exploración física serán suficientes para llegar al diagnóstico etiológico.

El temblor y las alteraciones de la marcha reflejan una enfermedad extrapiramidal como la enfermedad de Parkinson. La prevalencia de disfagia en esta enfermedad es desconocida pero se estima en torno al 52%. La gravedad de la disfagia en estos pacientes se correlaciona con el tiempo de evolución y la intensidad de los síntomas neurológicos típicos.

La disfagia esta presente en el accidente cerebrovascular en el 25-42% de los casos. Con frecuencia se acompaña de hemiplejía. Lo habitual es recuperar la deglución en las primeras dos semanas, pero, si persiste, es posible que el lóbulo parietal derecho esté afectado y está indicada la nutrición a través de sonda o gastrostomía.

Sospecharemos enfermedad de la motoneurona, miopatía o miastenia gravis en caso de fasciculaciones, ptosis, agotamiento y debili-

dad. La disfagia afecta al 30-60% de los pacientes con miastenia, estando presente al diagnóstico en el 20% de los casos. La disfagia puede dominar el cuadro siendo el único síntoma en el 6-17%. Debido a que los pacientes miasténicos con disfagia, con frecuencia no presentan síntomas oculares, hay que tener presente esta enfermedad ante pacientes con disartria o disfagia de causa desconocida ya que esta enfermedad tiene tratamiento específico.

La disfagia faríngea puede estar presente hasta en el 20% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. Estos pacientes presentan signos clínicos y serológicos del síndrome de Sjögren, lupus o esclerodermia.

Hay que descartar miopatía tirotóxica en aquellos que presenten sudoración, temblor y taquicardia asociada a disfagia.

Los trastornos funcionales pueden estar ocasionados por enfermedades neurológicas. La acalasia cricofaríngea consiste en la relajación incompleta del EES en respuesta a la deglución. Su causa suele ser neurológica, (accidentes cerebrovasculares), miopatías o cirugía del cuello. La incoordinación faringoesofágica entre el EES y la contracción faríngea suele estar causada por disfunción autonómica.

Por último, habría que tener en consideración, como diagnóstico de exclusión la fagofobia. Estos pacientes refieren sensación de presión en la garganta, dificultad para iniciar la deglución, sensación de incapacidad para pasar el bolo o miedo a la aspiración. Presentan pérdida de peso no intencionada (sin distorsión del esquema corporal) y síntomas de ansiedad-depresión.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio: pueden ser de ayuda en casos de etiología no filiada:

- Anticuerpos anti receptor de acetilcolina (AChR): presentes en el 85% de los pacientes con miastenia. En pacientes sin afectación ocular pueden ser negativos en el 50% de los casos.
- Test de Tensilón: indicado ante sospecha de miastenia con AChR negativos.
- CPK: es el indicador enzimático más sensible de enfermedad muscular.
- Anticuerpos antinucleares.

Endoscopia: en el estudio de este tipo de disfagia es básico descartar lesiones estructurales antes de realizar otro tipo de pruebas complementarias. Respecto al esofagograma baritado, la endoscopia permite la toma de biopsia y actuaciones terapéuticas (dilataciones), además, este está contraindicado ante la sospecha de aspiración. No obstante, el esofagograma puede ser más sensible para diagnosticar membranas y divertículos esofágicos.

Videofluoroscopia: consiste en la grabación en video de degluciones de varios volúmenes y consistencias de contraste. Se realiza en proyección lateral incluyendo la orofaringe, el paladar y el esófago proximal. Este método permite una correcta valoración de todas las fases de la deglución de manera que a la luz de los hallazgos se puedan extraer conclusiones para planificar el tratamiento (consistencia del alimento, cambios posturales, etc.). Por otra parte, permite evaluar el riesgo de aspiración y detectar lesiones estructurales.

Fibroendoscopia nasal: consiste en la visualización de la orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe a través de la introducción de un fibroendoscopio por la nariz. Es el mejor método para descartar lesiones estructurales y mucosas de dichas áreas (muy difíciles de valorar por endoscopia digestiva). Además permite evaluar algunas fases de la deglución como retraso excesivo en el inicio de la fase faríngea y la persistencia de residuos en la cavidad faríngea (signo indirecto de la posibilidad de aspiración).

Manometría: la manometría faríngea es técnicamente más compleja que la convencional por las características anatómicas de la faringe, ya que su asimetría longitudinal y radial hace que se desplace el sensor de presión durante la deglución. Además son necesarios microtransductores, con mayor sensibilidad que las sondas perfundidas. Esta exploración cuantifica la fuerza de la contracción faríngea, evalúa la relajación de EES y la coordinación de estos dos eventos.

En la figura 1 se representa el algoritmo diagnóstico de la disfagia orofaríngea.

TRATAMIENTO DE LA DISFAGIA OROFARÍNGEA

El abordaje del paciente diagnosticado de disfagia orofaríngea (DO), necesita de una perspectiva multidisciplinar, que involucra a gastroenterólogos, neurólogos, nutricionistas, médicos rehabilitadores, cirujanos, y otros especia-

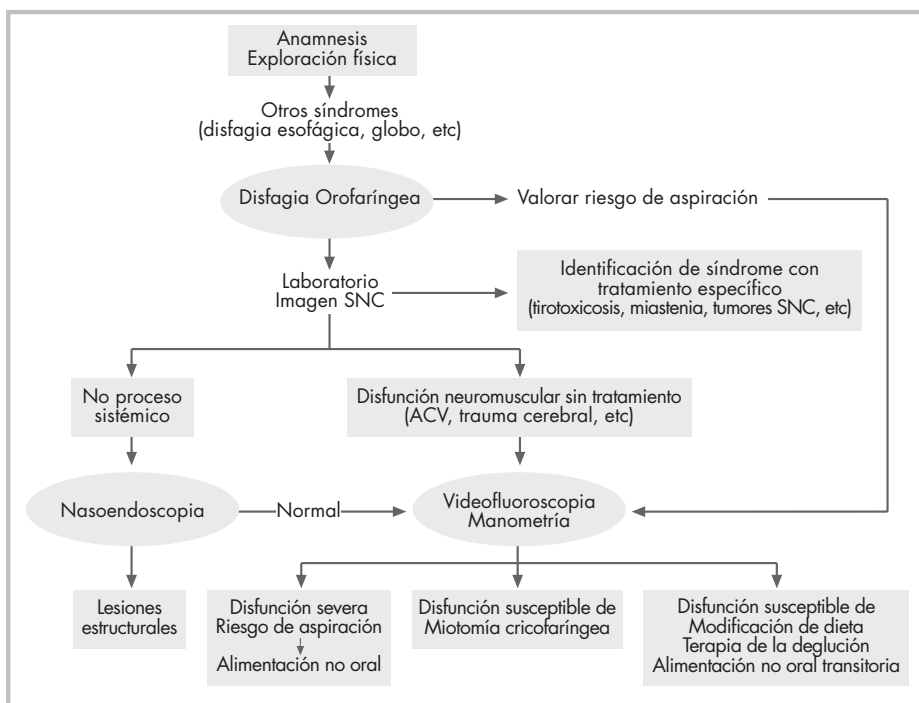


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de la disfagia orofaríngea

listas en función de la causa de la disfagia, sin olvidar los cuidados de enfermería. La identificación y adecuada clasificación de la DO, así como la causa subyacente a la misma, ha de ser el punto de partida en todos estos pacientes. Este proceso requiere una anamnesis dirigida, pruebas complementarias en función del trastorno y el establecimiento de un pronóstico de manera individual.

El tratamiento de la DO se basa en cuatro puntos fundamentales:

Identificación y tratamiento de la enfermedad subyacente

Son múltiples las causas de DO, como se han expuesto anteriormente: neuromusculares, metabólicas, neoplásicas... muchas de las cuales poseen un tratamiento específico, que contribuye a mejorar la actividad de la deglución en estos pacientes. La respuesta varía en función al trastorno padecido, (pronóstico y posibilidades de recuperación), o del efecto específico que sobre la disfagia tenga dicho tratamiento. En la *miastenia gravis*, la disfagia no responde a la terapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o inmunosupresores de

forma tan satisfactoria como otras manifestaciones sistémicas, describiéndose alivio sintomático, no mantenido en un 25% de los casos en algunas series, sin evidencias significativas mediante videofluoroscopia. No obstante la identificación de los pacientes afectados garantiza la posibilidad de un tratamiento farmacológico específico, permite prevenir los factores de riesgo de las crisis miasténicas, como infecciones respiratorias, anestésicos o cirugía, frecuentes en estos individuos con disfagia, y la búsqueda de timoma.

Un 25% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson presenta un fallo en la relajación del esfínter esofágico superior. La eficacia de los fármacos antiparkinsonianos en la DO no está clara existiendo estudios contradictorios. Se han descrito mejores resultados mediante la administración una hora antes de las comidas de estos fármacos.

En otras situaciones la respuesta es más satisfactoria como el uso de esteroides y otros inmunosupresores en las miopatías inflamatorias, o el mantenimiento del estado eutiroideo en la tirotoxicosis.

Tratamiento quirúrgico

El diagnóstico de lesiones estructurales, a través de pruebas de imagen radiológicas y/o endoscópicas, conlleva un tratamiento quirúrgico específico en la mayoría de los casos. La miotomía cricofaríngea (MC) es el procedimiento quirúrgico más aceptado en el tratamiento de DO, debido a su potencial para reducir el tono (casi en un 50% de la presión), y la resistencia del EES. La MC muestra su mayor eficacia en trastornos estructurales que limitan la apertura del músculo cricofaríngeo pero que conservan la contractilidad faríngea. Estas condiciones se dan en las estenosis faríngeas postcricoides, membranas, y divertículos de Zenker. Los tumores orofaríngeos además requieren de un tratamiento específico (exéresis, quimioterapia y/o radioterapia).

Esta técnica puede llevarse a cabo vía endoscópica con sedación consciente y endoscopia flexible o con anestesia general y endoscopia rígido. Se recurre a este procedimiento en pacientes ancianos con alto riesgo quirúrgico, no estando exenta de ciertos riesgos como mediastinitis o hemorragias.

Las estenosis de índole benigna, o las membranas pueden beneficiarse de dilataciones vía endoscópica, aunque en un 40% de los casos requiera repetidas sesiones y en un 20% desemboken en una MC.

En definitiva, no existen indicaciones absolutas para la MC, por lo que es necesaria la individualización de cada caso. La indicación con mejores resultados se describe en la estenosis del cricofaríngeo acompañada de un divertículo hipofaríngeo. No existen datos actualmente que avalen la MC en la disfagia neurogénica o miopática, si bien casi un 50% de estos pacientes pueden beneficiarse de esta técnica mediante un estudio radiológico y manométrico previo apropiado.

Medidas dietéticas

Una de las complicaciones más graves derivadas de la DO es la aspiración de contenido alimenticio en el tracto respiratorio, por lo que en la práctica clínica constituye una indicación de alimentación enteral debiéndose considerar en aquellos pacientes con aspiración del 10% del bolo alimenticio identificado por fluoroscopia, o con tránsito lento del mismo. A pesar de todo, no existen estudios evidentes que demuestren la reducción del riesgo de neumonía tras la aplicación de alimentación por sonda, quizás por la intervención de otros fac-

tores concomitantes (estado inmune del paciente, disfunción respiratoria acompañante...). Es preferible el uso de una sonda de gastrostomía a la intubación naso-esofágica, especialmente en los casos que necesiten dicho procedimiento más de 4 semanas aproximadamente. La intubación nasogástrica es peor tolerada, genera agitación en el paciente con frecuentes extubaciones, y no permite un volumen de alimento apropiado. Otros inconvenientes son la aparición de esofagitis, estenosis esofágicas, epistaxis, y otitis media, no asegurando además la prevención de aspiraciones.

La sonda de gastrostomía debe considerarse en pacientes afectos de accidentes cerebrovasculares (ACV) que no muestran signos de recuperación de la deglución tras la primera semana de evolución. Su inserción asistida por endoscopia flexible (Gastrostomía Percutánea Endoscópica: PEG) es la técnica de elección, siendo más sencillo, seguro y mejor coste-efectivo que la gastrostomía quirúrgica.

Otras medidas menos agresivas, pero efectivas, usadas en casos de DO neurogénica consisten en evitar la ingesta de alimentos secos o viscosos, favoreciendo una dieta con alimentos de consistencia uniforme. Estos pacientes presentan más dificultades para deglutir sólidos que líquidos, por lo que es muy útil el empleo de "espesantes" tipo almidón que aumente la viscosidad de los alimentos líquidos hasta semejar yoghurt o sirope. De este modo reducimos la tendencia a resbalar sobre la base de la lengua, que tienen los alimentos en pacientes con disfunción lingual, o cierre anómalo laríngeo.

Por otro lado, en pacientes con una débil contracción faríngea, o una apertura cricofaríngea limitada usaremos alimentos poco espesos, o líquidos con menor resistencia al flujo.

Estas sencillas modificaciones ayudan a mantener un adecuado estado de nutrición e hidratación, con cierta seguridad ante el riesgo de aspiraciones.

Terapia de la deglución

Existen determinadas estrategias encaminadas a la modificación del comportamiento alimenticio y la técnica de la deglución.

En trastornos no progresivos, se pueden realizar ciertos ejercicios encaminados a fortalecer aquellos grupos musculares orofaríngeos

debilitados, mejorando la velocidad de éstos, y su rango de movimientos, para mejorar así el paso del bolo alimenticio y disminuyendo el riesgo de aspiraciones.

Mediante específicos cambios posturales (rotación y/o inclinación de la cabeza, descenso del mentón...) y aprovechando la fuerza de la gravedad se puede mejorar la "geometría" del tracto digestivo superior, llegando a aumentar hasta en 2 mm el diámetro del EES, y reducir su presión basal un 35% (hasta los 18 mm Hg). Estas maniobras pueden ser aplicadas por los cuidadores, en pacientes con disfunción laríngea/faríngea unilateral o debilidad faríngea aunque tienen la limitación de requerir una función cognitiva conservada en estos individuos.

En pacientes afectos de DO neurogénica, con retraso o ausencia de reflejo de la deglución, se emplea la estimulación térmica mediante la aplicación de un espejito laríngeo enfriado en hielo, sobre el pilar anterior de las fauces. Esta maniobra reduce la latencia de la deglución espontánea, y puede repetirse entre las sucesivas degluciones. En esta línea, también se ha ensayado la estimulación gustativa mediante sorbos amargos (p.e zumo de limón), en pacientes con retraso en el inicio de la deglución con ACV y Corea de Huntington.

Se puede mejorar una insuficiente elevación o cierre laríngeo durante la deglución a través de una sencilla técnica denominada "*Supraglotic swallow*". Para ello el paciente debe mantener la respiración, tragar y expulsar el aire tosiendo.

DISFAGIA ESOFÁGICA O BAJA

Se define como la dificultad para el paso de alimentos y/o líquidos de boca a estómago. Se conoce también como "disfagia baja". Los pacientes refieren que la comida "se detiene" o "no baja como debe". La disfagia baja comienza después de haberse iniciado la deglución, al contrario que la disfagia alta, que comienza justo antes o en el mismo momento de la deglución. En ocasiones los pacientes comentan la presencia de dolor torácico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es variable en distintas zonas a nivel mundial, por lo que no existen estadísticas globales. Esto puede ser atribuido a que varias de sus causas también presentan distinta inci-

dencia según la zona geográfica. También existen diferencias en cuanto a la incidencia según la edad, ya que las causas de disfagia en la infancia son distintas a las de la edad adulta, aunque hay evidencias claras de mayor prevalencia de enfermedad conforme avanza la edad; así en mayores de 50 años encontramos una prevalencia del 22%. En pacientes hospitalizados se ha hallado la presencia de disfagia hasta en un 30% de agudos, y en 50% de los crónicos.

ETIOLOGÍA

En líneas generales podemos distinguir una disfagia mecánica u obstructiva de una funcional o motora. La disfagia mecánica suele ser obstructiva, y sólo producen disfagia permanente cuando se reduce el calibre de la luz esofágica a menos de 9 mm, entre 9 y 12 mm sólo causan disfagia fragmentos de alimento más grandes, y con calibre superior a 12 mm no suele producirse disfagia. La disfagia motora tiene dos posibles mecanismos: 1) ausencia de relajación del esfínter esofágico superior (causa de disfagia alta), o del esfínter esofágico inferior (acalasia esofágica); 2) debilidad o ausencia del peristaltismo del cuerpo esofágico, que puede ser secundario (sobre todo se ve en enfermedades sistémicas como la Esclerodermia) o primario (como sucede en la acalasia idiopática).

Las causas más comunes de disfagia pueden resumirse en la tabla 3.

CUADRO CLÍNICO

Habitualmente los pacientes localizan el nivel de dificultad de paso en la zona retroesternal, por encima o por debajo del sitio de la lesión con muy poco margen de error. En la disfagia por ERGE se suele producir un espasmo del músculo cricofaríngeo, provocando que los pacientes localicen la zona de dificultad a nivel más alto.

Síntomas y signos

- Dificultad para la deglución
- Pérdida de peso
- Sensación de obstrucción
- Sialorrea
- Halitosis
- Pirosis
- Regurgitación
- Dolor torácico atípico
- Clínica respiratoria: Infecciones frecuentes, tos, cambios en el patrón respiratorio tras la deglución.

- Prolongación del tiempo en las comidas.
- Cambio del tono de voz.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la disfagia baja suele ser poco relevante. El estado nutricional es uno de los datos más importantes a la hora de valorar el enfermo, siendo un parámetro de gravedad de la enfermedad. Podemos encontrar múltiples signos o síntomas derivados de enfermedades sistémicas como la presencia de telangiectasias o calcinosis. El hallazgo de adenopatías supraclaviculares, nos ponen ante la sospecha de neoplasias.

DIAGNÓSTICO

El primer objetivo en el diagnóstico de disfagia, es diferenciar si se trata de una disfagia alta (orofaríngea) o baja (esofágica). Como ya comentamos, una **historia clínica** detallada y una buena **anamnesis**, nos permitirá obtener el diagnóstico hasta en un 85% de los casos.

Las características principales de la disfagia esofágica que nos sirven para diferenciarla de una disfagia orofaríngea son los siguientes:

- Síntomas más acusados con sustancias sólidas.
- Disfagia varios segundos después de iniciar la deglución.
- Percepción de obstrucción en esófago distal.
- No se produce regurgitación nasal tras la deglución.
- No se produce tos ni sofocación.
- No asocia signos ni síntomas neurológicos.
- No suele asociar clínica respiratoria salvo en acalasia avanzada.

En la anamnesis es fundamental realizar una serie de preguntas clave:

- *Tipo de alimentos con que aparece la disfagia:* si la disfagia se produce fundamentalmente con alimentos sólidos, la causa será probablemente obstructiva-mecánica, y de

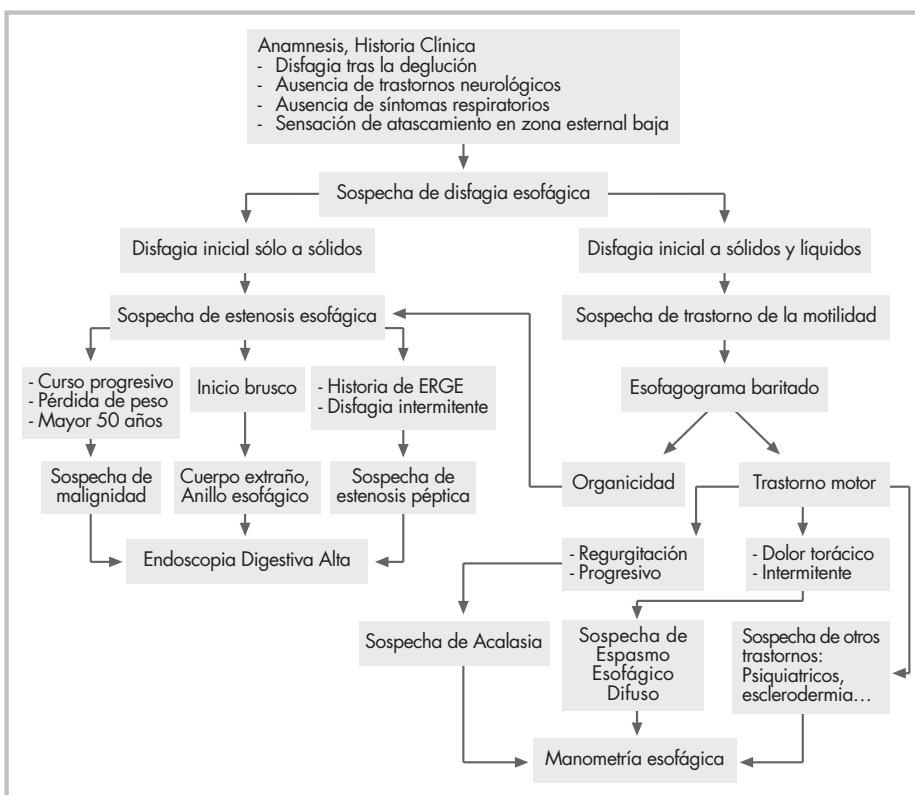


Figura 2. Protocolo diagnóstico de disfagia esofágica

causa motora si se produce tras la deglución de alimentos líquidos. En caso de ser disfagia con líquidos, cuando ocurre sólo con alimentos muy fríos, puede no tener relevancia clínica. Si se produce con líquidos a temperatura normal, debería descartarse una causa motora. Cuando se produce con sólidos, debemos preguntar sobre la consistencia de éstos, ya que se habla de disfagia lógica cuando es con alimentos sólidos consistentes y disfagia paradójica cuando son menos consistentes. La disfagia lógica, por norma general, es característicamente por causa mecánica.

- *Dónde percibe el paciente la zona de dificultad de paso:* como hemos dicho anteriormente, el paciente suele percibir la lesión más arriba o debajo de la localización real, con un margen de error de unos 4 cm. Si refiere la ocupación o atascamiento en la zona esternal baja o xifoidea, la precisión diagnóstica es mucho mayor.
- *Disfagia intermitente o permanente y evolución en el tiempo:* cuando es intermitente el paciente presenta dificultad a la deglución en episodios esporádicos, y dichos episodios pueden estar espaciados en el tiempo durante meses, o incluso años; tal es el caso del anillo de Schatzki, o de trastornos motores esofágicos. La disfagia permanente, suele ser de causa estructural, y en algunos casos de causa motora. Cuando además de ser permanente, la disfagia progresa rápidamente y se asocia a pérdida importante de peso, la causa apunta a patología neoplásica. Si es permanente, no progresiva y la pérdida de peso no es acusada nos encontraremos ante una estenosis de origen benigno con toda probabilidad. La aparición de disfagia de forma súbita puede indicar la impactación de un cuerpo extraño.
- *Historia previa de pirosis:* el antecedente personal de pirosis es un dato importante en el diagnóstico etiológico de disfagia, ya que entre las complicaciones de la ERGE se encuentra la formación de estenosis esofágica. En un paciente con pirosis de larga evolución, la desaparición de la misma y sustitución por disfagia, nos haría sospechar de dicha complicación.
- *Ingesta previa de fármacos o cáusticos:* distintos medicamentos y sustancias químicas pueden producir lesiones de la mucosa esofágica, como ulceraciones o estenosis, creando dificultad para el paso de alimentos. La lista de los mismos es extensa: AINE, Doxiciclina, etc.
- *Historia previa de enfermedades sistémicas:* enfermedades como la esclerodermia,

Lupus Eritematoso Sistémico, Amiloidosis, pueden producir desórdenes en la motilidad esofágica. En estos pacientes puede verse agravada por el frecuente consumo de fármacos, como hemos comentado en el apartado anterior.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Esofagograma con contraste baritado

Debería de ser la primera prueba de imagen para estudiar la disfagia. Se realiza con el paciente en posición supina y de pie. La principal ventaja respecto a la endoscopia radica en que es capaz de localizar lesiones a nivel orofaríngeo, lo cual es difícil bajo visión endoscópica. Además, disminuye el riesgo de complicaciones en el caso de una disfagia de etiología incierta, y cuya causa fuera la presencia de divertículos faringoesofágicos. Otra ventaja es el poder observar la existencia de anillos o membranas así como intuir alteraciones de la motilidad esofágica, estas patologías en muchos casos pueden pasar desapercibidas por la endoscopia. En diversos estudios se ha observado que el contraste baritado posee una mayor sensibilidad en la detección de lesiones subclínicas, como membranas-anillos esofágicos o estenosis pépticas, cuando su diámetro supera los 10 mm. En las estenosis, el contraste baritado juega un papel importante ya que es capaz de valorar la longitud de la misma y ayudarnos a elegir el tamaño del dilatador de cara al tratamiento. Hay contraindicación absoluta cuando existe riesgo de aspiración bronquial.

Endoscopia digestiva alta

La principal ventaja respecto al estudio baritado, es la mayor sensibilidad para detectar lesiones mucosas, por lo que es considerada en la actualidad la prueba Estándar de oro para el diagnóstico de las mismas. Nos permite realizar toma de biopsia o citología de las lesiones, así como muestra para cultivo ante la sospecha de esofagitis infecciosas. La endoscopia adquiere un papel terapéutico en las lesiones susceptibles de dilatación, como ocurre en el caso de estenosis de origen péptico o causticas de pequeño tamaño. Cuando existe contraindicación de estudio baritado, se puede usar la endoscopia digestiva en el diagnóstico de lesiones esofágicas altas, debiendo realizarse con visión directa y, si es posible, bajo anestesia. El riesgo de perforación en una endoscopia digestiva alta durante la realización de biopsia o dilatación se estima en un 2,6%.

Manometría

Consiste en el registro de la actividad motora del esófago en reposo y durante la deglución. Consta de un manómetro que es el medidor de presión y un sistema de registro. La sonda presenta varios canales con orificios laterales, que miden la presión en distintas zonas del esófago. A la hora de realizarse, el paciente debe estar en ayunas y haber suspendido la medicación que tomaba previamente, como podría ser el caso de antagonistas del calcio, nitritos, anticolinérgicos, etc. En el caso de que los estuviera tomando, deberían suspenderse tres días antes de la prueba. La manometría esofágica ambulatoria (24 horas) no ha mostrado las expectativas creadas debido a problemas de interpretación de los trazados. Está principalmente indicada cuando se sospecha trastornos de la motilidad esofágica, siendo la prueba el Estándar de oro para el diagnóstico de los mismos, y/o cuando los resultados en el esofagograma y la endoscopia digestiva no han sido concluyentes. Un 20% diagnostican trastornos de la motilidad específicos como la acalasia o el espasmo esofágico difuso, un 35% trastornos de la motilidad inespecíficos, y en el 45% restante de los casos, no se observan anomalías. Las principales contraindicaciones son alteración del nivel de conciencia o riesgo de aspiración, así como clínica respiratoria grave. Diversos autores critican también, la poca utilidad de la manometría a la hora de tratar los distintos trastornos motores.

Videofluoroscopia

Ya comentada en la DO, por lo que no entraremos en ella al ser aquí de menor utilidad.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la disfagia es variable, y depende de la naturaleza del proceso que la provoca. En muchos casos se puede optar por un tratamiento conservador con medidas higiénico-dietéticas y/o con fármacos y posteriormente someter al paciente a un tratamiento más invasivo si no es efectivo.

- **Estenosis de origen benigno** que provocan disfagia implica casi siempre una dilatación endoscópica con balones neumáticos o bujías de Savary, y debe hacerse de forma progresiva. Cuando se usan dilataadores de balón, la primera dilatación debería realizarse con un diámetro inferior a 45F, y en ningún caso debe sobrepasar los 60F. El uso de inhibidores de la bomba de

protones y/o la funduplicatura disminuyen la posibilidad de reestenosis de una estenosis de origen péptico dilatada. En el caso de la dilatación de un anillo esofágico inferior, el objetivo es provocar una fractura de éste. En ocasiones, estas estenosis no responden a dilatación endoscópica, y la disfagia continúa progresando, en cuyo caso es conveniente la realización de biopsia-citología ya que puede tratarse de una lesión maligna, y la realización de una Manometría esofágica para descartar otro proceso concomitante. En estenosis refractarias a dilataciones se puede ensayar la terapia con inyecciones locales de corticoides de liberación prolongada, aunque los resultados obtenidos no son alentadores. Es infrecuente que haya estenosis benignas que requieran tratamiento quirúrgico mediante resección esofágica. El riesgo de perforación durante una dilatación es aproximadamente del 0,5%, y cuando ésta ocurre debe tratarse con antibióticos, sonda nasogástrica e inhibidores de la bomba de protones, salvo que tras la perforación el paciente presente signos de shock o haya una rotura franca de esófago, en cuyo caso es necesaria la cirugía.

- **Estenosis por tumor maligno** requiere un estudio de estadificación antes de iniciar el tratamiento. En estadios I y II, incluso en estadio III si el enfermo tiene un buen estado general y el tumor está en esófago inferior, está indicada la esofagectomía, con una mortalidad posquirúrgica tan solo del 5%, pero con una supervivencia a los cinco años de tan solo el 25%. En el carcinoma epidermoide la radioterapia es una excelente alternativa o tratamiento adyuvante a la cirugía, siendo la radioterapia intraluminal o braquiterapia la forma más rápida y eficaz de aplicarla.
- **Trastornos de la motilidad esofágica** se pueden usar fármacos cuando se trata de trastornos inespecíficos que cursan con dolor torácico, el cual responde bien a los inhibidores de la bomba de protones aún en ausencia de ERGE. En los casos en que no responden se pueden usar relajantes de la musculatura lisa como el nifedipino o el dinitrato de isosorbide. Resultados similares se obtienen con anti-depresivos, que bien actúan como moduladores del dolor o modifican trastornos psiquiátricos capaces de desencadenar disfagia. No entraremos con detalle en los trastornos motores primarios, que serán objeto de un tema

específico. En el caso de la Acalasia el tratamiento inicial es la dilatación del EEl vía endoscópica, con un éxito aproximado tras tres dilataciones consecutivas del 77%, con un riesgo de perforación del 5%. En casos refractarios, el tratamiento se basa en una miotomía del EEl tipo Heller. Cuando existe una contraindicación de cirugía, la inyección de toxina botulínica en EEl obtiene resultados aceptables en dos tercios de los pacientes, pero de forma transitoria, reapareciendo la clínica a los seis meses aproximadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malagelada JR, Bazzoli F, Elewaut A, Fried M, Krabshuis JH, Lindberg G, Malfertheiner P, Sharma P, Vakil N. Recomendaciones de la OMGE para el manejo de la disfagia. 2004. http://www.omge.org/guidelines/guide11/g_data11_es.htm.
2. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 455-478.
3. Owen W. ABC of the upper gastrointestinal tract: Dysphagia. *BMJ* 2001;323: 850-853.
4. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128: 209-224.
5. Cockeram AW. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: Evaluation of dysphagia. 1994. http://www.pulsus.com/Gastro/12_06/cock_ed.htm.
- 6- Leslie P, Carding PN, Wilson JA. Investigation and management of chronic dysphagia. *BMJ* 2003; 326: 433-436.
7. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, Kiylioglu N, Tarlaci S, Uludag B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000; 123: 125-140.
8. Hughes TAT, Wiles CM. Neurogenic dysphagia: the role of the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 569-572.

MRA

CAPÍTULO 12

ESTUDIO GENERAL DE LA DISPEPSIA

Autores

Ignacio Catalán Serra
Amparo Escudero Sanchis

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia orgánica, dismotilidad, dispepsia ulcerosa, dispepsia no investigada, H.Pylori, trastornos nociceptivos, inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, psicofármacos.*



ESTUDIO GENERAL DE LA DISPEPSIA

La dispepsia es un motivo frecuente de consulta, tanto en Atención Primaria como para los especialistas en Aparato Digestivo. Sabemos que sólo un grupo de estos pacientes tendrá alteraciones estructurales que expliquen sus molestias, por lo que la aplicación racional de los métodos diagnósticos y terapéuticos adecuados sigue siendo tema de debate en la actualidad.

CONCEPTO

En los últimos años se han propuesto diversas definiciones de dispepsia. Etimológicamente deriva del griego "dys" (malo) y "pepsis" (digestión). Esta definición resulta sin embargo poco precisa, ya que hace referencia a un conjunto muy heterogéneo de manifestaciones.

Basado en el consenso de expertos se considera a la dispepsia como la presencia de dolor o molestia localizada en la parte central del hemiabdomen superior. Esta molestia o malestar se refiere a la sensación negativa no dolorosa en dicha localización, lo que englobaría la presencia de sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz, distensión abdominal y náuseas. Estos síntomas pueden estar o no relacionados con la ingesta, y ser continuados o intermitentes.

Episodios ocasionales de dispepsia se producen en un gran número de sujetos sanos, por lo que consideramos que sólo es clínicamente relevante cuando se trata de episodios recurrentes, generalmente presentes en al menos doce semanas en el último año.

La pirosis, entendida como la sensación de quemazón retroesternal que generalmente irradia al cuello, no se considera un síntoma típico por sus elevadas sensibilidad y especificidad para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Del mismo modo se consideran en el espectro de la dispepsia las molestias centradas en la línea media abdominal, no considerándose característicos de este cuadro el dolor en ambos hipocondrios o flancos /vacíos.

CLASIFICACIÓN

Clásicamente la dispepsia se ha clasificado en ulcerosa y no ulcerosa, aunque actualmente esta distinción ha caído en desuso ya que la enfermedad ulcerosa es sólo una de las posibles causas orgánicas que pueden producir síntomas dispépticos.

Los test diagnósticos empleados no demuestran una causa en aproximadamente el 60% de estos pacientes, y esto se ha venido manteniendo así los últimos 30 años. Por ello parece más adecuado clasificarla en dispepsia orgánica, entendida como aquella en la que se objetiva una lesión de causa digestiva o extradigestiva responsable del cuadro clínico, y dispepsia funcional, en la que no es posible atribuir una alteración estructural, bioquímica, metabólica o tóxica que lo justifique.

Por tanto la aceptación de un cuadro funcional implica un diagnóstico de exclusión, condicionada por la exhaustividad de la evaluación diagnóstica, la accesibilidad de las pruebas, y el propio juicio del facultativo. Actualmente existen unos criterios diagnósticos consensuados (Roma II) para el diagnóstico de dispepsia funcional (Tabla 1), en los que se conviene que las molestias deben aparecer en al menos doce semanas en el último año, sin evidenciarse causa orgánica incluyendo la realización de una endoscopia alta.

En Roma II se proponen además la clasificación de la dispepsia según los síntomas predominantes de presentación en dispepsia ulcerosa (dolor en abdomen superior), dispepsia tipo dismotilidad (plenitud, distensión, saciedad precoz o náuseas), y la dispepsia inespecífica (Tabla 2).

No se han demostrado mecanismos fisiopatológicos distintos para estas subdivisiones, y parecen tener una utilidad clínica relativa, ya que en muchos casos los síntomas se superponen en un mismo enfermo, y se ha demostrado que el patrón sintomático predominante varía a lo largo del tiempo. Sin embargo es útil para la tipificación de estos enfermos en estudios clínicos, y para evaluar las medidas terapéuticas más apropiadas.

Tabla 1. Criterios de Roma II de Dispepsia Funcional**Presencia en el último año, al menos durante 12 semanas no necesariamente consecutivas de:**

- Dispepsia (dolor o molestia en hemiabdomen superior persistente o recurrente).
- Ausencia de evidencia de enfermedad orgánica (incluyendo endoscopia alta) que explique los síntomas.
- Ausencia de mejoría exclusivamente con la defecación o asociándose a un cambio en la consistencia o frecuencia de las deposiciones.

Actualmente la “dispepsia biliar” se ha excluido de esta clasificación porque el cólico biliar presenta unas características clínicas específicas, siendo por otro lado la coleditis un cuadro asintomático en más de la mitad de los casos.

Conviene aclarar el concepto de “dispepsia no investigada”, para diferenciarla de la dispepsia funcional. Existen algunos casos de dispepsia en los que no se considera necesaria la realización de exploraciones diagnósticas inicialmente. En estos casos hablaríamos de “dispepsia no investigada”, ya que no se descartan de manera suficiente la existencia de lesiones orgánicas que provoquen la clínica del paciente.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

La dispepsia es una entidad muy frecuente en la población general. En países occidentales se calcula una incidencia del 25%, excluyendo aquellos pacientes con síntomas predominantes de ERGE. Diversos estudios indican variaciones muy amplias sobre estas cifras (del 7% al 60%), probablemente por diferencias metodológicas. El Consejo de la European Society for Primary Care admite prevalencias inferiores al 30% en los países mediterráneos y escandinavos y superiores en países del Este y Reino Unido.

En España se estima que cerca del 23% de la población presenta criterios de dispepsia funcional, suponiendo un 14% de las consultas en Atención Primaria y hasta un 35% de las consultas al especialista.

Existen pocos datos sobre la incidencia real de este trastorno, existiendo también variabilidad en la literatura. Un estudio sueco calculó una incidencia de dispepsia en sujetos previamente asintomáticos del 0.8%. Estudios realizados en Minnesota (EEUU) cifraron el

Tabla 2. Subtipos de Dispepsia Funcional (Roma II)**Tipo ulceroso**

Predomina el dolor centrado en abdomen superior.

Tipo dismotilidad

Predomina una sensación no dolorosa, molesta o desagradable en el abdomen superior, que puede caracterizarse o asociarse a saciedad precoz, plenitud o hinchazón abdominal, o náuseas.

Tipo inespecífico

Cuando no cumplen los criterios anteriores.

inicio de síntomas compatibles con dispepsia en aproximadamente un 9% anual.

Hasta un 20-30% del total de pacientes dispépticos demandará atención sanitaria por su problema. Se ha estimado que la dispepsia supone entre el 2% y el 7% de los problemas atendidos en Atención Primaria. Respecto a la distribución por sexos, la mayoría de los estudios no han reflejado diferencias significativas.

La recidiva de la sintomatología es la norma, con cifras en la literatura del 74% a los dos años, y del 86% a los 12-20 meses.

La distribución de los subtipos de dispepsia en los grandes estudios refería una predominancia del patrón tipo ulceroso (43%), frente al tipo dismotilidad (19%), aunque este grupo presentaba un mayor porcentaje de individuos con endoscopia negativa. Este patrón parece mantenerse en estudios españoles.

Dada su alta prevalencia, la dispepsia provoca un gran impacto socioeconómico. Suecia estimó que la atención de la dispepsia supondría en términos generales un coste anual de 430 millones de dólares. Estudios en EEUU calculan el absentismo laboral por esta causa en 14 días/año, con costes directos para la atención de la dispepsia y la gastritis de 1.1 billones de dólares.

ETIOPATOGENIA

CAUSAS DE DISPEPSIA ORGÁNICA

La relación de trastornos y entidades que pueden provocar dispepsia orgánica es muy extensa (Tabla 3).

La enfermedad ulcerosa péptica es la causa más frecuente en nuestro medio. Los síntomas

Tabla 3. Causas de dispepsia orgánica

Esófágicas
• ERGE con síntomas atípicos • Cáncer de esófago
Gástricas
• Úlcera gástrica • Cáncer gástrico
Duodenales
• Úlcera duodenal • Duodenitis erosiva • Lesiones Obstructivas
Otras causas digestivas
• Lesiones inflamatorias u obstructivas intestinales • Patología biliopancreática
Enfermedades metabólicas
• Alteraciones tiroideas, E.Addison, Diabetes, Uremia, Hipercalcemia.
Fármacos
• AINE, antibióticos, acarbose, digoxina, orlistat, teofilina, estrógenos, levodopa, antineoplásicos

discriminan mal entre ésta y la dispepsia funcional. Algunos datos como la presencia de infección por *H. Pylori*, el consumo reciente de AINE pueden sugerir su presencia, pero la endoscopia es el método que dará el diagnóstico de certeza.

En países occidentales la prevalencia de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia no investigada previamente es del 1-2%, con un claro aumento con la edad, ya que sólo el 5% de todos los cánceres gástricos aparecen en menores de 50 años.

La enfermedad por reflujo con endoscopia negativa debe ser sospechada en estos pacientes. Entre el 12% y el 40% de los pacientes con dispepsia no explicada por otras causas presentan reflujo gastroesofágico patológico, comprobado por pHmetría de 24 horas.

Puede encontrarse colelitiasis ecográfica en el 1-3% de los pacientes con síntomas dispépticos, pero generalmente se trata de un hallazgo casual que no explica las molestias. La pancreatitis crónica y el carcinoma pancreático deben excluirse, sobretodo en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, ya que la esteatorrea o la pérdida de peso suelen ser alteraciones tardías.

Otra causa frecuente es la ingesta de fármacos, especialmente la toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos, que son los implicados con mayor frecuencia. La toma de compuestos como los suplementos de hierro o potasio, antibióticos como la eritromicina y la ampicilina, la teofilina o la digoxina pueden producir molestias dispépticas. En estos casos generalmente el cese en la toma de los mismos suele mejorar la clínica.

Trastornos metabólicos como la hipercalcemia, el hipotiroidismo, o la neuropatía autonómica de la diabetes pueden producir molestias similares. La isquemia intestinal, la enfermedad celíaca y otras enfermedades infiltrativas (gastritis eosinofílica, E.Crohn, sarcoidosis) forman parte del diagnóstico diferencial, así como el dolor secundario a alteraciones de pared abdominal.

Finalmente cabe reseñar que algunos trastornos psiquiátricos frecuentes como el síndrome ansioso-depresivo o los trastornos de la alimentación pueden presentar manifestaciones digestivas altas, por lo que conviene tenerlos en cuenta.

PATOGÉNESIS DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

La patogenia de la dispepsia funcional se considera multifactorial. Se han descrito algunos mecanismos implicados en parte en su génesis sin que ninguno pueda explicar de manera inequívoca la aparición de los síntomas.

Dismotilidad gastrointestinal

En los últimos años se ha propuesto la existencia de alteraciones en la motilidad digestiva en enfermos dispépticos. La hipomotilidad gástrica antral se ha observado en un 30-40% de dispépticos. Este hallazgo es sin embargo inespecífico, ya que se produce también en pacientes con úlcera péptica, así como otras enfermedades digestivas. Algunos estudios han encontrado correlación entre la gastroparesia y la clínica dispéptica hasta en un tercio de los pacientes con dispepsia no ulcerosa. Estudios posteriores no han confirmado esta asociación.

Se han propuesto alteraciones en la frecuencia de ondas lentas gástricas en pacientes con dispepsia en la electrogastrografía, aunque su significado es todavía incierto. Recientemente se ha implicado la alteración de la acomodación del fundus como potencial mecanismo de los síntomas dispépticos, pudiendo mejorar con el tratamiento con sumatriptán, un agonista de los

receptores 5-HT₁, aunque se necesitan más estudios para corroborar esta hipótesis.

Factores agresivos de la mucosa gástrica

El empleo de fármacos que disminuyen la secreción ácida en el tratamiento de los pacientes con dispepsia funcional, ha llevado a intentar relacionar la secreción ácida gástrica con su patogenia. Sin embargo no se ha objetivado un incremento en la secreción basal ni estimulada en dispépticos, por lo que su papel, así como la posibilidad de una hipersensibilidad mucosa al ácido son todavía objeto de debate.

El reflujo duodenogástrico no es más frecuente en pacientes con dispepsia funcional, y no parece que su presencia se relacione con la aparición de síntomas.

Helicobacter pylori

La infección por *H. pylori* se encuentra en un porcentaje similar en pacientes con dispepsia funcional y en controles. Actualmente además no existe una asociación clara entre la infección y un síntoma específico.

En un reciente estudio sistemático que incluía 30 estudios observacionales relevantes con 3.400 pacientes con dispepsia no ulcerosa y 11 estudios con más de 6.400 pacientes no se confirmó la asociación entre *H. Pylori* y dispepsia funcional. El consenso español para el tratamiento de la infección por *H.pylori* no recomienda su erradicación en la dispepsia funcional.

Alteraciones de la percepción sensorial

Se ha sugerido la existencia de un umbral reducido para la percepción del dolor visceral en pacientes dispépticos. Estos tienen un umbral bajo de percepción de la distensión mecánica del fundus gástrico, que además pueden incluso reducirse mediante la infusión intraduodenal de lípidos, lo que podría explicar la inducción de síntomas tras comidas grasas en algunos pacientes.

Esta hipersensibilidad podría ser consecuencia de una disfunción de los mecanorreceptores o bien ser una alteración de la vía aferente de los centros espinales o cerebrales. Actualmente los factores fisiopatológicos que generan y mantienen estas alteraciones no han sido totalmente identificados.

Factores psicológicos

En individuos que padecen dispepsia funcional se ha sugerido una mayor prevalencia de alte-

raciones psiquiátricas como ansiedad y trastornos afectivos, así como puntuaciones más altas en baremos de somatización y rasgos neuróticos. Otros estudios no han confirmado esta asociación. Podría existir además un “sesgo de consulta”, ya que los pacientes que consultan son los más demandantes y preocupados por su estado de salud.

Es interesante que algunos estudios demuestren la normalización de estos patrones de personalidad tras la desaparición de los síntomas abdominales, sugiriendo que estos rasgos pudieran ser consecuencia y no causa de las molestias dispépticas.

Una relación directa entre la intolerancia a alimentos concretos y la dispepsia funcional no ha sido demostrada fehacientemente.

CLÍNICA

Hablamos de dispepsia cuando nos referimos al dolor o malestar crónico o recurrente en la región abdominal superior. Como hemos visto se trata de un concepto amplio que engloba otros síntomas acompañantes como la distensión abdominal, la saciedad precoz, la hinchazón abdominal o las náuseas.

Es frecuente que la presentación de este espectro sintomático sea incompleta, poco precisa y variable en el tiempo. Se asocian además con frecuencia otros síntomas menos específicos como pirosis, eructos, flatulencia, vómitos, o incluso modificaciones del hábito intestinal.

La realización de una historia clínica y exploración física completa y orientada son fundamentales para intentar ajustar la aplicación de estrategias diagnósticas para descartar organicidad. A pesar de ello, la precisión diagnóstica atribuida exclusivamente a la historia clínica completa es sólo del 50%.

Se ha analizado la utilidad de la aplicación de cuestionarios específicos para intentar discriminar con mayor precisión la organicidad subyacente al cuadro, mostrándose estos más específicos que la entrevista habitual, pero con una baja sensibilidad.

Se han intentado definir patrones clínicos de dispepsia. En el patrón ulceroso es típico el dolor epigástrico, a menudo nocturno, que mejora con la ingesta o antiácidos y recidivante en el tiem-

po. Sin embargo este patrón es muy variable, encontrándose una úlcera péptica hasta en el 4% de sujetos totalmente asintomáticos. Por tanto será la endoscopia la que asigne finalmente el diagnóstico. La enfermedad ulcerosa péptica es la causa más frecuente de dispepsia orgánica.

La pirosis y las regurgitaciones ácidas se consideran actualmente parte del espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, dada su elevada sensibilidad y especificidad para este trastorno (85-90%).

En la dispepsia tipo dismotilidad predominan la hinchazón y pesadez postprandial, meteorismo y náuseas. La gastroparesia idiopática se ha propuesto como causa de dispepsia funcional, encontrando algunos estudios un retardo del vaciamiento gástrico, sobretudo a sólidos, aunque no es un hallazgo constante en la literatura, y suele ocurrir en un 30-45% de los pacientes.

Al menos un tercio de los pacientes con dispepsia funcional presentan síntomas característicos del síndrome de intestino irritable (dolor abdominal recidivante alteraciones en el hábito intestinal o en la consistencia de las heces etc.). Una historia clínica detallada, preguntando específicamente por estos síntomas debe ayudar a precisar el diagnóstico para un tratamiento adecuado. Lo contrario, es decir, pacientes con síndrome de intestino irritable también presentan síntomas característicos de dispepsia.

La sintomatología hepatobiliar se define por un cuadro relativamente específico, apoyado por hallazgos ecográficos compatibles, por lo que se atribuye a una entidad digestiva propia.

Existen unos signos y síntomas de alarma a los que se debe prestar especial atención, para descartar la organicidad del cuadro. Antecedentes de uso prolongado de AINE, historia ulcerosa previa, historia familiar de neoplasia, un estudio radiológico sospechoso, o el fracaso terapéutico reiterado deben hacer sospechar al clínico la presencia de patología subyacente.

Actualmente se considera la edad un factor importante en la toma de decisiones, siendo recomendable la realización de una endoscopia precoz en aquellos pacientes mayores de 45-50 años, por la creciente incidencia de neoplasias a partir de esa edad. La presencia de otros signos o síntomas de alarma (tabla 5), obliga a la realización precoz de endoscopia, independientemente de la edad.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

INTRODUCCIÓN

A pesar de existir una amplia literatura sobre el manejo más apropiado de la dispepsia, no se dispone de un consenso unánime sobre la secuencia diagnóstica y terapéutica a realizar. La dispepsia supone un problema de salud de una enorme prevalencia, por lo que es necesario seguir una sistemática diagnóstica individualizada y exhaustiva.

En primer lugar, debemos descartar de una forma razonable, la posible existencia de un proceso orgánico subyacente, siendo éste nuestro principal objetivo. Para ello una minuciosa historia clínica y una cuidadosa exploración física, no sólo abdominal, son los instrumentos de mayor importancia para el estudio y diagnóstico diferencial de un trastorno dispéptico, permitiéndonos establecer una orientación diagnóstica entre las diferentes causas digestivas y extradigestivas de la dispepsia (Tabla 3).

Sin embargo no es tan sencillo delimitar que síntomas y signos son indicativos de *organicidad*, y por tanto, objeto de exploraciones complementarias, ni que pacientes presentan *criterios de funcionalidad*, y por tanto, son objeto de un abordaje terapéutico inicial.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

Establecidos de acuerdo a los llamados "criterios de Roma II" (Roma 1999) para establecer el diagnóstico de dispepsia funcional. Estos han sido expuestos con anterioridad (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA

Historia clínica y exploración física

La principal herramienta de la que disponemos es la *historia clínica*, detallada y orientada; una primera valoración nos permitirá sospechar la presencia de otras enfermedades y descartar aquellas que también se presentan con síntomas compatibles con la dispepsia, como es la ERGE y el SII.

Inicialmente, es necesario valorar la presencia o no de síntomas de alarma (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos importantes y recurrentes, sangrado digestivo, presencia de masa abdominal palpable

Tabla 4. Síntomas de alarma

- Dolor continuo, predominantemente nocturno y/o grave
- Pérdida de peso y anorexia
- Vómitos de repetición
- Masa Abdominal, visceromegalia, adenopatías
- Disfagia u odinofagia
- Sangrado intestinal
- Anemia

(Tabla 4) y la edad del paciente (los primeros estudios situaron la edad de corte en 45 años y los estudios más recientes en 55 años).

Después de una primera aproximación a partir de la historia clínica, el siguiente paso es tomar la decisión de investigar la posible existencia de una lesión que justifique los síntomas (endoscopia, detección de la infección por *Helicobacter pylori*) o iniciar un tratamiento empírico.

En determinados pacientes, debido a que los síntomas de dispepsia van acompañados de signos y síntomas de alarma y /o tener mas de 55 años, o no haber respondido al tratamiento empírico antisecretores inicial, es necesario investigar antes de tratar. A continuación se revisan las diferentes técnicas y /o pruebas diagnosticas disponibles para investigar la causa de la dispepsia (Tabla 5).

Endoscopia digestiva alta y Radiología de contraste

La endoscopia se considera la prueba de referencia para investigar las lesiones de la mucosa gástrica y permite tomar muestras para la biopsia y /o detección del *H.pylori*. Presenta un elevado rendimiento diagnóstico para patología orgánica (úlcera péptica y cáncer gástrico).

La realización de una endoscopia disminuye la incertidumbre del médico y del paciente, con connotaciones incluso de mejoría clínica por la tranquilidad que supone su negatividad.

Cuando la endoscopia realizada a los pacientes con síntomas de dispepsia descarta la presencia de una causa orgánica subyacente y ésta se ha realizado sin demoras importantes y en ausencia de tratamiento anti-secretores prolongado, estamos en condiciones, por exclusión de dispepsia orgánica, de diagnosticar de dispepsia funcional.

Los diferentes estudios disponibles muestran un menor rendimiento diagnóstico de la radiología

Tabla 5. Pruebas Diagnósticas

Útiles
• Historia clínica detallada. • Endoscopia digestiva alta durante un período sintomático de supresión ácida. • Datos de laboratorio (hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), Bioquímica sérica básica, CPR, función tiroidea, enzimas hepáticas)
Opcional
• Test HP • Ecografía abdominal (vesícula biliar, hígado y páncreas) • pHmetría esofágica 24 horas
Valor clínico incierto
• Estudio de vaciamiento gástrico • Relajación postprandial del fundus • Electrogastrografía • Manometría gastroduodenal • Test de carga de nutrientes y agua

de contraste, por lo que su utilización sólo se podría justificar en aquellos pacientes que se niegan a someterse a una endoscopia.

Pruebas para la investigación de la infección por *H.pylori*

El método de elección para su detección en los pacientes dispépticos dependerá de si a éstos se les debe o no realizar una endoscopia diagnóstica. Los test realizados a partir de la endoscopia, junto con una biopsia, se consideran métodos invasivos e incluyen: el test rápido de la ureasa (método diagnóstico invasivo de elección), el cultivo y la histología. Entre los métodos no invasivos se encuentran: la prueba del aliento (método diagnóstico no invasivo de elección), la serología, la detección de antígenos en heces y la detección de inmunoglobulinas tipo G (IgG) específica en orina y saliva.

Para evitar falsos negativos, tanto en los métodos invasivos como no invasivos, es necesario evitar la toma de fármacos antisecretores (IBP) durante las 2 semanas previas y durante las 4 semanas previas en el caso de los antibióticos.

Otras pruebas diagnósticas

Existen otras pruebas específicas que se indican bajo una determinada sospecha de trastorno orgánico, entre las que encontramos: la ecografía abdominal, pHmetría de 24 horas, manometría esofágica, test de vaciamiento gástrico, etc., muchas de las cuales sólo están disponibles en unidades funcionales muy especializadas.

ESTRATEGIAS DE MANEJO DE LA DISPEPSIA

En primer lugar el diagnóstico de la dispepsia ha de ser clínico; esto exige la realización de una anamnesis detallada y una cuidadosa exploración física. En este momento nuestro objetivo es diferenciar un cuadro dispéptico de aquel que no lo es, siendo esta tarea relativamente complicada ya que prácticamente todos los cuadros digestivos se acompañan en mayor o menor intensidad de síntomas abdominales superiores y/o inferiores.

Tras la evaluación clínica inicial, existe bastante consenso sobre las alternativas a realizar en un paciente con dispepsia. En general los criterios manejados son la edad (siendo el punto de corte 45 años), la presencia de manifestaciones de alarma, infección por *H.pylori* y la frecuencia o reiteración del episodio dispéptico en el tiempo.

- **Edad:** se aplica el límite de 45 años de edad para el manejo de las estrategias diagnósticas terapéuticas ya que en pacientes mayores de 45 años la posibilidad de un origen orgánico de los síntomas dispépticos es mayor.

- **Síntomas modelo:** según los síntomas predominantes se subdivide la dispepsia no investigada en dispepsia tipo ulceroso, tipo dismotilidad y dispepsia inespecífica. La clasificación de la dispepsia en estos subgrupos se ha demostrado de utilidad limitada en la práctica clínica.

Se consideran signos o síntomas de alarma discriminativos de mayor riesgo de enfermedad orgánica: la pérdida de peso, sangrado digestivo (hematemesis, melenas, anemia), vómitos recurrentes, disfagia, presencia de una masa abdominal palpable, etc. Estos determinan una actitud diagnóstica y terapéutica de entrada no conservadora.

- ***Helicobacter pylori*:** La infección por HP está fuertemente asociada con la enfermedad péptica ulcerosa. La endoscopia restringida a aquellos pacientes jóvenes con test positivo para el HP y aquellos pacientes mayores de 45 años de edad, reduce la necesidad de endoscopia desde 20% hasta 40% sin dejar de diagnosticar un número relevante de enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gástrico; sin embargo esta estrategia tiene diversas limitaciones ya que hay un incremento progresivo en la proporción de pacientes HP negativos y enfermedad ulcerosa.

Las opciones de manejo inicial de la dispepsia se encuentran expuestas en la Tabla 6.

Cada una de estas opciones tiene ventajas e inconvenientes que obligan a adecuar la decisión a las características individuales de cada paciente y del medio sociosanitario donde el facultativo desempeña su labor.

El tratamiento médico empírico inicialmente es recomendado durante 4 semanas en pacientes jóvenes (menores de 45) sin manifestaciones de alarma. El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha extendido en la práctica clínica de la dispepsia, por ello la terapia empírica ha sido criticada ya que promueve el uso prolongado de medicamentos inadecuados, atenuando el valor de investigaciones posteriores, causando efectos secundarios (raramente), y pudiendo enmascarar síntomas o trastornos, o enmascarar malignidad en posteriores endoscopias.

La probabilidad de recidiva de los síntomas después de la finalización del tratamiento es elevada, por lo que la mayoría de pacientes serán investigados de nuevo, y esta vez la actuación no será conservadora, como la inicial.

La estrategia de determinación de infección por *H.pylori* y tratamiento en caso de positivo-

Tabla 6. Opciones de manejo

Excluido el RGE asintomático, Síndrome de intestino Irritable y otras condiciones mediante la historia clínica y examen físico.

Determinan si la endoscopia es indicada inmediatamente:

Edad mayor de 50 años y nuevos síntomas.

Síntomas o signos de alarma (pérdida de peso, vómitos recurrentes, hemorragia digestiva, etc...)

Si el paciente es joven (menor de 50 años) y no existen manifestaciones de alarma.

Opción 1

- Tratamiento empírico inicial (p.ej tratamiento antisecretor con realización opcional de endoscopia si no hay respuesta o recaída precoz)

Opción 2

- Determinación de *H.pylori* (serología o test del aliento o test de antígenos en heces)
 - Si *H.pylori* positivo, tratamiento empírico anti-*H.pylori*; Si fallo del tratamiento, ir a la opción 1.
 - Si *H.pylori* negativo, ir a la opción 1.

Opción 3

- Endoscopia de inicio para todos los pacientes
- Úlcera diagnosticada, Cáncer diagnosticado; Tratamiento apropiado.
- Diagnóstico de Dispepsia No Ulcerosa positivo y tratamiento consecuente.

dad (test and treat) está cada vez más extendida en el mundo occidental aduciendo su menor coste, fácil aplicabilidad y mejor tolerancia por los pacientes. Sin embargo, en España, donde la endoscopia resulta más accesible y económica que en otros países y la prevalencia de la infección por *H.pylori* es alta, es posible que resulte más beneficioso llevar a cabo un estudio endoscópico inicial. Por el momento, la decisión de adoptar una u otra estrategia deberá individualizarse, de acuerdo a la sospecha diagnóstica, a la disponibilidad de endoscopia y a la demora en su realización (figura 1).

Para un subgrupo de pacientes será necesario realizar otras exploraciones diagnósticas como ecografía, tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (RM), técnicas que evalúan la función motora o sensitiva digestiva, etc. De esta forma podrá descartarse la existencia de patología orgánica intestinal, hepatobiliar o pancreática subyacente.

TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA

El abordaje terapéutico de la dispepsia funcional tiene importantes limitaciones, derivadas tanto de la heterogeneidad de este síndrome, como

del escaso conocimiento sobre su fisiopatología y la posible interferencia con factores socioculturales y psicosociales, así como de la inconsistencia de los resultados disponibles en la literatura sobre el éxito de las intervenciones terapéuticas, obteniéndose en general resultados escasamente satisfactorios y poco homogéneos.

Los distintos tratamientos utilizados se han basado en los diversos mecanismos implicados en la génesis de los síntomas:

- Síntomas relacionados con el ácido gástrico (bien por hipersecreción ácida o por hipersensibilidad al ácido)
- Síntomas relacionados con la motilidad digestiva (alteraciones fúndicas, antrales o intestinales)
- Síntomas producidos por un aumento de la percepción visceral gástrica (a estímulos mecánicos o químicos, no ácidos).
- Síntomas supuestamente relacionados con alteraciones psicológicas.

En cualquier caso, no existe un tratamiento verdaderamente eficaz en todos los casos, y su empleo debe seleccionarse de acuerdo a las características de cada paciente. Tampoco hay constancia de que la erradicación de *H.pylori* sea de utilidad terapéutica en la dispepsia con ausencia de úlcera gástrica o duodenal.

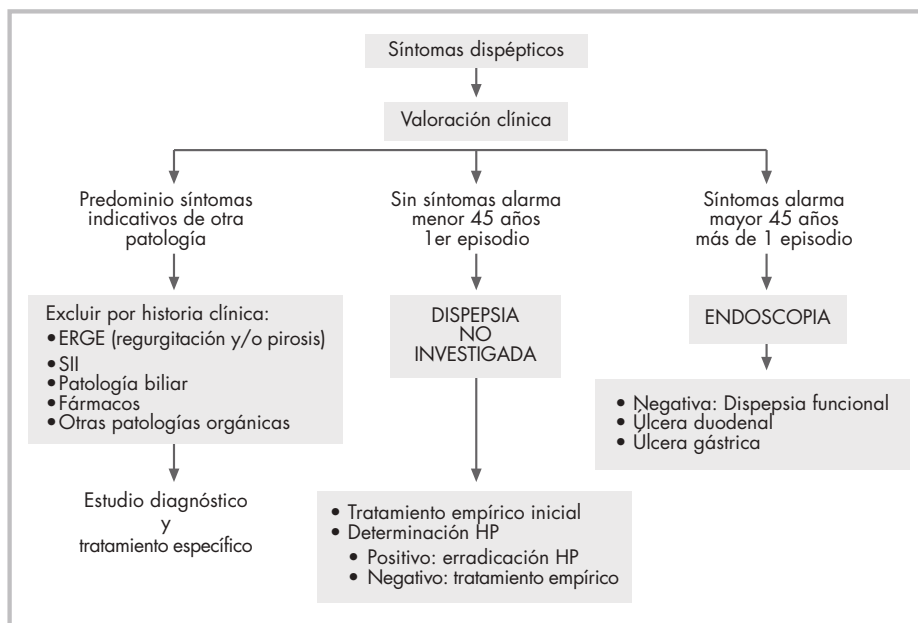


Figura 1. Aproximación inicial de la dispepsia

En la tabla 7 se exponen los distintos grupos de fármacos utilizados para el tratamiento de la dispepsia funcional.

RECOMENDACIONES GENERALES Y DIETA

Es recomendable reconducir los hábitos higiénico-dietéticos que sean susceptibles de mejora. En la conducta alimentaria se sugerirá que el paciente identifique aquellos alimentos que suelen sentarle mal, recomendando evitarlos su consumo. Debe aconsejarse comer despacio y masticar adecuadamente para favorecer el procesamiento gástrico de los alimentos, así como evitar alimentos grasos e ingerir comidas frecuentes de escaso volumen para mejorar el proceso del vaciamiento gástrico.

Otras sugerencias, como el abandono del hábito tabáquico, evitar el consumo de alcohol, mantener el peso adecuado, prestar atención al consumo de fármacos y eludir el sedentarismo en lo posible, son medidas habituales de prevención sanitaria siempre oportunas.

No obstante, no hay estudios que demuestren que los cambios en la dieta o los hábitos mejoran los síntomas dispépticos de forma mantenida.

Tabla 7. Tratamiento farmacológico

Primera línea
• Antagonistas de los receptores Histamina H2 • Inhibidores de la bomba de protones • Terapia erradicadora de H.pylori
Segunda línea
• Antidepresivos tricíclicos (a baja dosis) • Procinéticos (Cisaprida, Metoclopramida, Domperidona) • Agonistas 5-HT1 (p.ej Bupiriona, Sumatriptán) • Dimeticona • Sucralfato
Tercera línea (eficacia desconocida o incerta)
• Nuevos analgésicos viscerales Antagonistas serotoninérgicos tipo 3 (p.ej Ondansetron, Alosetron) o tipo 4. • Nuevos fármacos procinéticos • Nuevos agonistas serotoninérgicos tipo 4 (Tegaserod) • Análogos de hormonas liberadoras de Gonadotropinas • Análogos de Somatostatina • Análogos de Prostaglandinas • Nitratos • Anticolinérgicos/Antiespasmódicos

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL ÁCIDO GÁSTRICO

Estos fármacos son enormemente utilizados en el tratamiento de esta patología, aunque no existe evidencia de que la secreción ácida gástrica se encuentre alterada en los pacientes con dispepsia funcional. Sin embargo se ha considerado que el factor etiopatogénico más relevante en la dispepsia funcional podría ser la mayor susceptibilidad al ácido.

Dentro de este grupo de fármacos destacan los Antagonistas de los receptores H2 y los Inhibidores de la bomba de protones. Estos fármacos son más útiles en la dispepsia funcional de tipo ulceroso. Se ha sugerido que en una sintomatología con predominio de la pirosis sería más recomendable la utilización de IBP y en el caso de ardor o epigastralgia, los antagonistas de los receptores H2.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MOTILIDAD DIGESTIVA

La utilidad de los Procinéticos parece ser mayor en la dispepsia funcional tipo dismotilidad, donde se ha sugerido una menor distensibilidad gástrica acompañada de una hipersensibilidad secundaria, provocando una percepción anómala en estos pacientes.

- Procinéticos con actividad Dopaminérgica: Se encuentran las Benzamidas-bloqueo D2+agonista recept 5HTA (Metoclopramida y Cleboprida) y los no Benzamidicos-bloqueo D2 (Domperidona)
- Procinéticos agonistas 5-HT4 (cisaprida)
- Procinéticos de acción mixta (cinitaprida)

Por otra parte la evidencia de que en un considerable número de pacientes con dispepsia funcional existe una disminución de la relajación del fundus gástrico durante la ingesta, y que ésta se correlaciona con la saciedad precoz ha llevado a investigar fármacos que aumenten la relajación gástrica. Entre ellos se encuentra el sumatriptán (agonista 5-HT1), la clonidina (agonista alfa 2-adrenérgico), la paroxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina) y los donantes de óxido nítrico.

Estos fármacos, aunque inducen efecto potencialmente beneficioso para algunos pacientes con dispepsia, no están exentos de efectos adversos, por lo que no se utilizan en la práctica clínica.

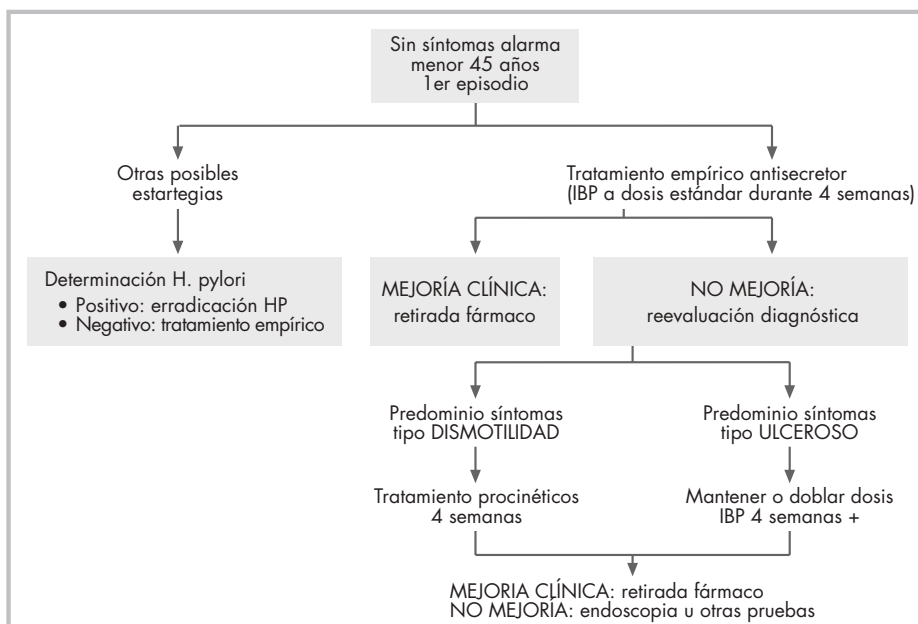


Figura 2. Manejo Dispepsia no investigada

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PERCEPCIÓN VISCERAL

En la dispepsia funcional se ha descrito una hipersensibilidad visceral planteándose algunas opciones terapéuticas específicas:

- *Fedotozina*: agonista opioide periférico de los receptores K. Disminuye el dintel de percepción y de molestias a la distensión gástrica en sujetos sanos y con dispepsia funcional. Su dudosa acción clínica y posible efectos adversos hace improbable su comercialización.
- *Octeótrido*: análogo sintético de las somatostatina, también disminuye la sensibilidad visceral, pero su utilidad en la dispepsia funcional esta dificultada por la ausencia de formulación oral.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS ANSIOLÍTICOS Y PSICOTERAPIA

Su eficacia puede deberse tanto a su efecto analgésico central como a su acción antidepressiva, ya que el efecto beneficioso se produce con dosis inferiores y de forma más precoz que en los trastornos psicológicos.

Los ansiolíticos sólo están indicados ante la existencia de alteraciones psicofuncionales asociadas.

La psicoterapia y la hipnosis se han demostrado útiles en determinados casos siendo una opción con mucho futuro.

TERAPIA ERRADICADORA ANTI HP

En la actualidad no puede establecerse una relación concluyente entre infección por HP y dispepsia funcional. La decisión de realizar una terapia erradicadora en los sujetos con infección positiva ha mostrado un amplio debate en la literatura con resultados contradictorios.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA (Figuras 2 y 3)

Desde un punto de vista práctico podemos seguir la siguiente estrategia:

En caso de dispepsia funcional de tipo ulceroso, con antecedentes de enfermedad ulcerosa (ya realizada la erradicación de HP), o síntomas asociados de reflujo gastroesofágico puede iniciarse un tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

Por el contrario si la dispepsia es de tipo dismotilidad se comenzará con fármacos procinéticos.

En cualquiera de los dos casos, si no se observa mejoría a las 6-8 semanas se optará por un tratamiento alternativo.

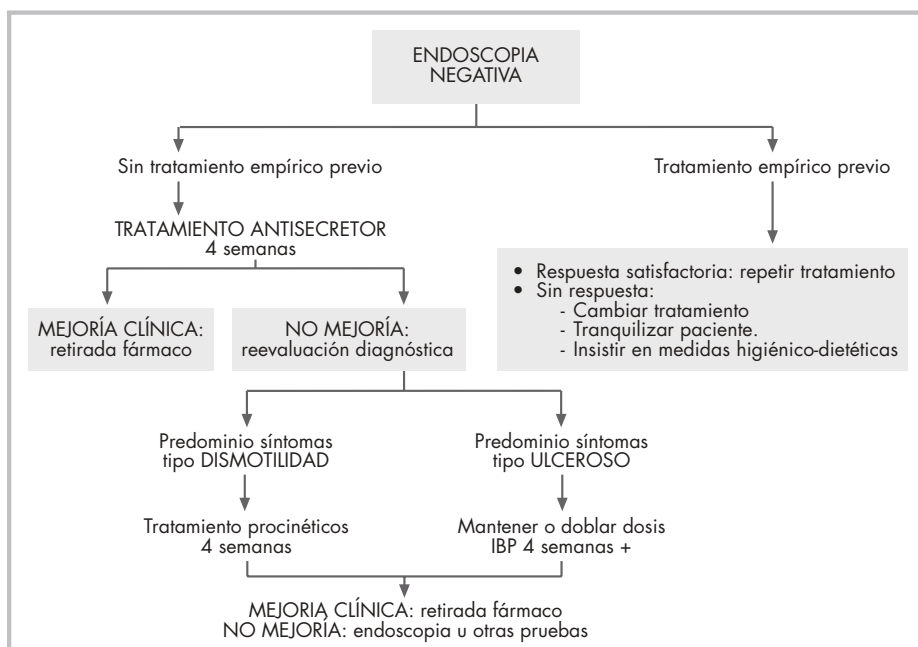


Figura 3. Manejo Dispepsia funcional

Son recomendables tratamientos intermitentes de 2-4 semanas, y luego a demanda del paciente; en los pacientes con síntomas graves y persistentes puede ser necesario un tratamiento continuado.

En caso de fracaso de tratamiento debemos plantearnos dos cuestiones, ¿es correcto el diagnóstico de dispepsia funcional?, ¿es apropiado el tratamiento escogido?. Si no se realizó el diagnóstico de forma minuciosa, una vez más debemos excluir la posibilidad de la existencia de lesiones estructurales y reajustar el tratamiento.

A la espera de mejores fármacos que disminuyan la sensibilidad visceral, puede optarse por la administración de fármacos antidepresivos a dosis bajas.

Los trastornos funcionales se caracterizan por recaída crónica de los síntomas, por lo que prácticamente ninguna estrategia ha sido eficaz en estos pacientes a largo plazo. Si los síntomas respondieron inicialmente a un tratamiento específico, una nueva tanda del mismo tratamiento está justificada en posteriores recaídas. En caso de no respuesta al tratamiento o cambios en el modelo de síntomas, el paciente debe acudir de nuevo para ser reevaluado. Es importante recordar que muchos pacientes con dispepsia funcional no precisan ningún tratamiento farmacológico, siendo su necesidad más importante una adecuada información sobre el buen pronóstico del trastorno que padece, excluyendo enfermedades orgánicas graves, así como un apoyo psicológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Talley NJ. Dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 125: 1219-26.
2. Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 739-49.
3. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-6.
4. Simren M, Tack J. Functional dyspepsia: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 577-99.
5. Talley NJ. Review article: dyspepsia: how to manage and how to treat? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 4: 95-104.
6. Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut* 2002; 50 SUPPL 4: iv 72-8; discussion iv79.
7. Axon A. Management of uninvestigated dyspepsia: review and commentary. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv51-5; discussion iv56-7.
8. Jones RH. Approaches to uninvestigated dyspepsia. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv42-6.
9. Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C, Cantón R, Bermejo F, García-Plaza A. Existe alguna relación entre la sintomatología digestiva y la infección por *Helicobacter pylori*? *Rev Esp Enf Dig* 1995; 87:8-14.
10. Estudio Sociológico Libro Blanco. La Dispepsia en España y su control. Gabinete de Estudios sociológicos Bernard Krief. Madrid, 1995.
11. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology Int* 1991; 4: 145-60.

MRA

CAPÍTULO 13

DOLOR ABDOMINAL AGUDO

Autores

C Sacristán Pérez
Israel Grilo Bensusán
A Martínez Vieira
Fernando Docobo Durantez

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Unidad de CMA

Palabras clave: Abdomen agudo, dolor abdominal agudo, dolor abdominal inespecífico, peritonitis, perforación viscera hueca, apendicitis, pancreatitis, colecistitis aguda, diverticulitis aguda, obstrucción intestinal, traumatismo abdominal, cólico nefrítico.



DOLOR ABDOMINAL AGUDO

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal agudo es un motivo de consulta muy frecuente en todos los servicios de urgencias. En su manejo participan en colaboración médicos de familia, gastroenterólogos y cirujanos. Constituye uno de los síndromes de mayor dificultad para su diagnóstico etiológico; estas circunstancias, junto con la gravedad de los procesos que pueden subyacer a este síndrome, hacen del dolor abdominal agudo un tema fundamental de estudio para el Residente de Aparato Digestivo.

Si bien la experiencia juega un papel importante para el adecuado abordaje de esta patología, el conocimiento de los procesos que pueden causarla, una adecuada anamnesis, exploración y uso de las pruebas complementarias, permitirán afrontar este cuadro con mayores garantías para el éxito diagnóstico y terapéutico. Son estos pilares los que se presentarán a lo largo de este capítulo.

En general, existe una ausencia importante de bibliografía médica que afronte este problema de forma integradora, como tal dolor abdominal agudo, limitándose la mayoría de ella a analizar de forma aislada los diferentes procesos que pueden provocar este síndrome. Sin embargo sí es un tema habitual de los libros de texto, que abordan el tema de manera variable, según la experiencia del autor.

Podríamos definir el dolor abdominal agudo como aquella queja o molestia referida a la región abdominal, de menos de 7 días de evolución y de la que se desconoce su causa en el momento de su evaluación. De una manera artificial se puede dividir en dolor abdominal quirúrgico y médico. En el primero la cirugía urgente es fundamental para el tratamiento del proceso etiológico y sus complicaciones (éste es el que muchos autores llaman "abdomen agudo"); en el segundo, al menos inicialmente, el tratamiento debe ser conservador.

Con el término de abdomen agudo definimos, pues, el síndrome clínico que se caracteriza por un cuadro de dolor abdominal de instauración

reciente con una potencial gravedad si no se realiza un diagnóstico preciso y temprano y se aplica un tratamiento quirúrgico urgente.

Diversos estudios realizados para evaluar la prevalencia del síndrome abdominal agudo entre los pacientes que consultan en las salas de urgencias por dolor abdominal concluyen afirmando que sólo una minoría de éstos tendrán un abdomen quirúrgico.

Aunque el dolor va a estar presente y va a ser el síntoma principal en el síndrome abdominal agudo, no todo dolor abdominal va a representar un abdomen agudo, ya sea porque se le determine un origen extraabdominal, porque su evolución sea reversible, o porque el cuadro no sea susceptible de tratamiento quirúrgico. El abdomen agudo verdadero se origina en los órganos intrabdominales, y es mortal, ya que su evolución es progresiva e irreversible, si no se somete al paciente a cirugía urgente.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos 5 millones de personas acuden anualmente a los servicios de urgencias por dolor abdominal agudo. Supone entre un 5 y un 10% de todas las consultas de un servicio de urgencias, (como sucede en nuestro centro) dependiendo de las diferentes zonas. En cuanto a la etiología, en la mayoría de los casos es secundario a procesos triviales sin llegar a un diagnóstico específico hasta en un 30% de los casos. Sin embargo, también pueden manifestar patologías en las que una decisión incorrecta pueden llevar a consecuencias fatales para el paciente. Por frecuencia los diagnósticos más frecuentes en relación al dolor abdominal agudo se muestran en la tabla 1.

Sexo, edad y patología subyacente matizan tanto la presentación clínica como las causas del dolor abdominal agudo. En los ancianos, niños, inmunodeprimidos y en el embarazo la valoración de este síndrome es aún más compleja de ahí que serán tratadas de forma independiente en este capítulo.

Tabla 1. Causas más frecuentes de dolor abdominal agudo

- Dolor abdominal inespecífico (un 30 al 50%).
- Apendicitis aguda.
- Colecistitis aguda.
- Obstrucción intestinal.
- Cólico nefrítico.
- Perforación de víscera hueca.
- Pancreatitis aguda.
- Diverticulitis aguda.

CLÍNICA

DOLOR ABDOMINAL

La anamnesis y la exploración son fundamentales para un adecuado diagnóstico, en general en todas las patologías y en especial en el dolor abdominal agudo. Una sistemática en las mismas es fundamental para obtener todos los datos necesarios para acercarnos a un diagnóstico correcto. Localización, irradiación, forma de inicio y evolución, intensidad, características del mismo, factores desencadenantes, agravantes y "aliviadores" y los síntomas acompañantes del dolor son elementos que no deben faltar en ninguna historia clínica. A ello debemos añadir una meticulosa exploración para intentar integrar el dolor abdominal en uno de los síndromes o patrones que expondremos a continuación.

Según la localización de los receptores dolorosos que son estimulados, las fibras nerviosas que intervienen en la conducción del mismo y las conexiones con el sistema nervioso central, el dolor se puede clasificar en visceral, parietal o referido.

El dolor visceral suele localizarse en la línea media, aunque puede ser difuso, siendo las características del dolor variables, desde cólico hasta urente, y se acompaña de importantes síntomas vegetativos. Es la respuesta a la distensión o contractura de cualquiera de las vísceras huecas que se encuentran en el abdomen, y se correlaciona con el síndrome obstructivo-oclusivo que analizaremos después.

El dolor parietal es provocado por la irritación del peritoneo parietal es localizado, origina una contractura de la musculatura abdominal adyacente y empeora con los movimientos y la palpación de la zona. Se corresponde con el síndrome inflamatorio y perforativo.

El dolor referido es debido a la convergencia de los estímulos nerviosos dolorosos ya sean somáticos o viscerales en una misma neurona medular. Por este motivo el dolor se localiza en el área somática que corresponde a la inervación de la víscera. Ello provoca tanto que procesos abdominales se expresen con dolor en regiones diferentes al abdomen, y que cuadros extraabdominales cursen como un abdomen agudo. Suele ser un dolor localizado, y más lateral que medial y puede ser la expresión de un síndrome inflamatorio evolucionado.

Según el mecanismo de producción del dolor podemos distinguir varios síndromes que pueden ayudarnos a un diagnóstico etiológico. Se pueden distinguir cinco patrones: inflamatorio, perforativo, obstructivo, vascular y hemorrágico.

Síndrome inflamatorio visceral

El dolor es insidioso en su comienzo, así como difuso en su localización. Progresivamente va aumentando su intensidad y va adquiriendo características de dolor parietal. En él se incluyen la colecistitis, pancreatitis, apendicitis y diverticulitis aguda por ejemplo.

Síndrome perforativo

El comienzo del dolor es brusco y de gran intensidad, es localizado y tiene características de dolor parietal. Incluye por ejemplo la perforación de una úlcera péptica gastroduodenal. Puede ser la evolución de otros síndromes si no se diagnostican y tratan de forma correcta y que complican con una perforación, tanto inflamatorios, obstructivos como vasculares.

Síndrome obstructivo

Incluye la oclusión intestinal y de otras vísceras huecas abdominales. El patrón del dolor es de tipo visceral. En el primer caso se incluye la ausencia o imposibilidad de expulsión de gases o heces.

Síndrome vascular

Se refiere a los cuadros de oclusión vascular mesentérica, incluyendo a la isquemia mesentérica aguda, la trombosis mesentérica y la colitis isquémica. Lo más característico es la disociación entre la intensidad del dolor y los hallazgos de la exploración abdominal. El dolor es de comienzo abrupto, cólico al inicio haciéndose continuo a posteriori, es de localización imprecisa y de gran intensidad.

Síndrome hemorrágico abdominal

El dolor abdominal suele ser difuso inicialmente aunque evoluciona a dolor de tipo parietal por

la irritación que produce la sangre sobre el peritoneo. Los síntomas de shock hipovolémico orientan hacia este síndrome que puede ser causado por la rotura de un aneurisma abdominal o la espontánea del bazo.

SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES

Anorexia

Es un síntoma inespecífico que suele acompañar al abdomen agudo. Se afirma que la ausencia de este síntoma hace muy improbable el diagnóstico de apendicitis aguda.

Náuseas y vómitos

También constituyen síntomas que se asocian al abdomen agudo con frecuencia y que nos pueden ayudar a precisar el diagnóstico. De particular importancia es su relación con la aparición del dolor. Cuando se estimula de forma brusca el peritoneo, los vómitos aparecen pronto. En la obstrucción de la vía biliar y de los uréteres también aparecen con rapidez y además son intensos. En caso de obstrucción intestinal el contenido del vómito y el tiempo que transcurre hasta el inicio de los mismos nos indica el nivel de obstrucción. En la apendicitis aguda los vómitos son tardíos, siendo excepcional que precedan al dolor. La frecuencia y el contenido de los vómitos también son de importancia.

Ritmo intestinal

El estreñimiento es un síntoma que con frecuencia acompaña a la mayoría de los episodios de dolor abdominal agudo. La aparición de diarrea y su contenido hemorrágico orienta a cuadros como colitis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal o colitis isquémica; y si el contenido de sangre predomina habría que pensar en diverticulosis colónica, angiodisplasia o fístula aortoentérica.

Fiebre

Es un síntoma que se asocia a los procesos inflamatorios tanto intra como extraabdominales. No obstante puede estar ausente en ancianos, a pesar de presentar un cuadro grave intraabdominal.

Otros síntomas

Hay que investigar acerca de semiología respiratoria, cardiovascular, renal y ginecológica fundamentalmente.

ABDOMEN AGUDO EN EL PACIENTE INMUNEDEPRIMIDO

Entre los pacientes con inmunosupresión encontramos aquellos que han recibido un trasplante, que reciben quimioterapia para tratamiento

para el cáncer, en tratamiento inmunosupresor y aquellos con síndromes de inmunodeficiencia congénita y adquirida.

Característicamente en estos casos hay que tener en cuenta dos principios: la existencia de procesos propios y las manifestaciones atípicas de la patología que se da en la población común.

Con respecto al primer punto, algunos cuadros propios del inmunodeprimido son la enterocolitis neutropénica, la pancreatitis por fármacos, la neumatosis intestinal, la infección por citomegalovirus, la enfermedad de injerto contra huésped, la obstrucción intestinal por Sarcoma de Kaposi, linfoma o bacterias atípicas, entre otras.

En este grupo de los procesos comunes se caracterizan por: la ausencia de la mayoría de signos y síntomas propios, incluso cuando el proceso está avanzado, y la ausencia de expresión analítica. Por todo ello, el abordaje del dolor abdominal agudo en el paciente inmunodeprimido es de mayor complejidad si cabe que en el resto de pacientes; hemos de mantener un mayor grado de sospecha y ser más generosos en el empleo de pruebas complementarias para emitir un diagnóstico precoz.

ABDOMEN AGUDO EN EL EMBARAZO

Cuando una mujer gestante consulta por un dolor abdominal agudo tendemos a "etiquetarlo" siempre como una complicación del embarazo; pero en un alto porcentaje de casos la patología subyacente es médica o quirúrgica, no obstétrica.

Durante el período de gestación se producen una serie de cambios morfológicos, fisiológicos y anatómicos en el abdomen gestante que alteran el cuadro clínico en una gran cantidad de patologías, además, la exploración física se hace difícil incluso para manos experimentadas. A todo ello hemos de añadir que una demora en el diagnóstico y un tratamiento errado o tardío tienen consecuencias en la madre, y además, pueden llevar a la pérdida fetal.

Muchas veces será una historia clínica detallada y minuciosa y una observación estrecha de la evolución de la paciente lo que decidirá nuestra actitud terapéutica.

Durante la gestación, y especialmente a partir del segundo trimestre son características las infecciones urinarias altas (pielonefritis) y las

crisis renoureterales que pueden presentarse inicialmente como dolor abdominal agudo, localizado en flanco e irradiado a la zona genital. Generalmente asociarán algún síntoma miccional.

Son muy frecuentes también los cólicos biliares y colecistitis, que por lo general presentan síntomas típicos, pero es característico que la exploración abdominal sea simplemente dolorosa en cuadrante superior derecho, con signo de Murphy negativo.

La apendicitis aguda es la causa más común de abdomen agudo durante el embarazo, se produce en 1/1500 gestaciones. El único síntoma constante es el dolor en cuadrante inferior derecho y no debemos olvidar que la localización del apéndice asciende progresivamente con el embarazo (situándose por encima de la cresta iliaca en torno al 6º mes) y que no vuelve a su posición habitual hasta el 10º día postparto.

La demora en el diagnóstico y en la intervención supone una importante mortalidad fetal, pasando del 1.5% de pérdidas fetales si el apéndice no se ha perforado, hasta un 35% en caso de perforación.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO MÉDICO

Como se ha referido a lo largo de este capítulo, además de las causas de dolor abdominal agudo subsidiarias de tratamiento quirúrgico existen otras, algunas de ellas tan graves y con tanto riesgo vital como las primeras, que se beneficiarían principalmente de tratamiento médico.

Algunas de ellas se tratarán de forma extensa a lo largo de otros capítulos de este tratado, y otras constituyen objeto específico de otras especialidades. Se enumerarán las diferentes causas y se comentarán brevemente alguna de ellas.

CAUSAS EXTRAABDOMINALES

Múltiples procesos extraabdominales pueden expresarse con dolor abdominal. En la tabla 2 se muestran de manera esquemática dichos cuadros.

Torácicas

Hay que pensar en ellas en especial cuando el dolor abdominal se refiere en el hemiabdomen superior.

Tabla 2. Causas extraabdominales de dolor abdominal agudo médico

Torácicas
- Infarto agudo de miocardio - Mio-pericarditis aguda - Endocarditis - Tromboembolismo pulmonar - Neumonía aguda - Neumotórax - Empiema - Síndrome de Borbholm's - Esofagitis - Espasmos esofágico difuso - Rotura esofágica
Metabólicas
- Insuficiencia suprarrenal aguda - Cetoacidosis diabética - Hiperparatiroidismo - Insuficiencia renal aguda - Porfiria aguda intermitente - Hiperlipoproteínemia
Tóxica
- Fármacos: digoxina, teofilina, paracetamol - Intoxicación por plomo - Picadura de viuda negra - Otros: organofosforados, setas
Neurológicas
- Herpes Zoster - Neurosífilis - Causalgia - Psicógeno - Epilepsia abdominal
Otras
Crisis hemolíticas, anemia de células falciformes, edema angioneurótico, fiebre mediterránea familiar, leucemia aguda, hemocromatosis, golpe de calor.

Cardiológicas

- Infarto agudo de miocardio: Es más frecuente cuando el infarto comporta a la cara inferior, pero puede presentarse en cualquier tipo de infarto. El paciente suele impresionar de gravedad, estar pálido, sudoroso, y puede acompañar como síntomas náuseas y vómitos. En la exploración abdominal el abdomen es blando y puede haber signos de íleo reflejo. La anamnesis, el estudio electrocardiográfico y enzimático nos permiten realizar el diagnóstico.
- Mio-pericarditis aguda: Es menos frecuente que provoque dolor abdominal. En caso de pericarditis constrictiva puede aparecer dolor abdominal a nivel del hipocondrio derecho por distensión de la cápsula hepática.

Pulmonares

Es más frecuente que curse con dolor abdominal cuando se afectan los lóbulos inferiores y se

irrite la pleura diafragmática. En el caso del TEP si es masivo la sobrecarga del ventrículo derecho puede provocar la congestión hepática y la distensión de la cápsula hepática.

Metabólicas

- Insuficiencia suprarrenal: En el contexto de una insuficiencia suprarrenal aguda se puede encontrar un paciente en situación muy grave, incluso en shock, con alteraciones en el sensorio y con dolor abdominal agudo. En la exploración el abdomen es doloroso de forma difusa, con o sin defensa y con íleo acompañante. Se trata de una situación aguda y grave que requiere tratamiento urgente.
- Hiper e hipoparatiroidismo: Los trastornos del metabolismo del calcio que provocan estos procesos pueden provocar alteraciones neurológicas autonómicas que pueden expresarse a nivel abdominal con náuseas, vómitos y anorexia. Además puede aparecer pancreatitis aguda por hipercalcemia, o cuadros pseudoobstructivos por hipocalcemia originando dolor abdominal agudo.
- Insuficiencia renal: Entre los síntomas del síndrome urémico se incluye el dolor abdominal que puede estar en relación a una gastritis urémica o a íleo adinámico por la hiperkaliemia. Puede acompañarse de náuseas, vómitos y anorexia. En la exploración puede incluso haber signos de irritación peritoneal. Además los pacientes durante la diálisis también pueden sufrir episodios de abdomen agudo. En estos casos se puede relacionar con isquemia mesentérica aguda o pancreatitis aguda.
- Cetoacidosis diabética: Náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal agudo son síntomas de este proceso. En la exploración puede existir incluso signos de irritación peritoneal en caso de acidosis grave. El paciente se presenta con signos de gravedad y la resolución del cuadro mejora los síntomas digestivos.
- Porfiria aguda intermitente: Puede provocar episodios repetidos de dolor abdominal de predominio en hipogastrio, y región lumbar, de intensidad variable, con náuseas y vómitos, pero sin signos de peritonitis. El consumo de alcohol y ciertos fármacos puede desencadenar el episodio.

Neurológicas

- Herpes-Zoster: Durante el periodo previo a la aparición de las lesiones cutáneas (48-72h) puede entrar en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo. La exploración abdominal es anodina, sin éstas lesiones.

- Sífilis: La neurosífilis en ocasiones puede manifestarse con dolor abdominal.
- Causalgia: Se produce por el daño de nervios periféricos. El dolor tiene características quemantes y se limita al territorio inervado por el nervio. A veces se desencadena por la palpación abdominal, que por lo demás es anodina.
- Psicógeno: Varía mucho en sus características. En muchos casos el paciente tiene antecedentes de cirugía en blanco. Si el paciente se distrae la exploración abdominal es anodina.

Tóxicas

Fármacos

- Paracetamol: Puede ser causa de pancreatitis aguda. Es responsable de fallo hepático fulminante que en fases iniciales puede manifestarse con náuseas, vómitos y dolor abdominal.
- Teofilina: A dosis tóxicas provoca náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias y convulsiones.
- Digoxina: También a dosis tóxicas provoca epigastralgia intensa, con vómitos, alucinaciones, agitación, visión borrosa, escotomas, fotofobia, hiperpotasemia y arritmias.
- IECA: Se han descrito casos de pancreatitis aguda.

Intoxicaciones

Numerosos productos provocan un síndrome inespecífico de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Es fundamental la historia clínica, conociendo los antecedentes profesionales para alcanzar el diagnóstico.

Entre estos productos se encuentra: los insecticidas organofosforados, paraquat, rodenticidas, talio, monóxido de carbono, intoxicación por setas.

- Intoxicación por plomo: Provoca episodios de dolor abdominal sin peritonismo (cólico saturnino), acompañado de náuseas, vómitos y estreñimiento. Otros síntomas incluidos son la polineuritis, la encefalopatía, hipertensión arterial, insuficiencia renal y a veces ictericia.
- Picadura de Viuda negra: Produce un síndrome muscarínico con intenso dolor abdominal, con defensa muscular, calambres, vómitos, bradicardia, miosis, sialorrea, etc.

Otras

- Anemia de células falciformes: Durante la crisis de hemólisis se produce dolor abdominal agudo, a veces localizado y otras difuso, junto a dolor pleural, artralgias y manifestaciones neurológicas.

Tabla 3. Causas abdominales de dolor abdominal agudo médico

Digestivas
- Enfermedad péptica gastroduodenal - Gastroenteritis aguda - Enfermedad inflamatoria intestinal - Hepatitis aguda - Absceso hepático - Colangitis aguda - Pankreatitis aguda - Peritonitis bacteriana espontánea - Colitis isquémica - Diverticulitis aguda
Urológicas
- Cólico nefrítico - Pielonefritis - Prostatitis aguda - Retención urinaria
Ginecológicas
- Salpingitis aguda - Endometritis

- Edema angioneurótico hereditario: Se presenta con edema de la vía aérea superior, la cara, miembros y dolor abdominal. Éste último puede ser muy intenso.
- Fiebre mediterránea familiar: En estos casos se producen episodios de unos 48-72 horas de fiebre importante, artralgias y dolor abdominal de características peritoneales. Además debido a la inflamación de otras serosas puede existir síntomas de pericarditis y pleuritis y otras manifestaciones sistémicas.

Causas abdominales

Los procesos abdominales digestivos de carácter médico se tratarán en otros capítulos de este tratado. Entre ellas podemos reseñar: gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis aguda, colangitis y pancreatitis aguda entre otras. Algunas de ellas inicialmente se tratan de forma conservadora reservándose la cirugía cuando aparecen complicaciones. La patología urológica también es causa de dolor abdominal médico. El cólico nefrítico, la pielonefritis aguda, la prostatitis y la retención urinaria son ejemplos del mismo (Tabla 3).

DIAGNÓSTICO

Cuando nos consultan por un dolor abdominal agudo sólo un interrogatorio ordenado y completo y una exploración general minuciosa nos harán llegar a un juicio clínico que oriente nuestra solicitud de pruebas comple-

mentarias y nuestra actitud terapéutica. Si “nos lanzamos” sobre el abdomen y nos cerramos en él, perderemos datos que pueden hacernos ahorrar pruebas complementarias innecesarias o inadecuadas, y un tiempo que en una situación de urgencia no conviene desperdiciar.

ANAMNESIS

Al interrogar a un paciente con dolor abdominal, nos enfrentamos inicialmente a una lista interminable de diagnósticos posibles. Podemos intentar descartarlos uno a uno o, lo que es más práctico, podemos buscar patrones o grupos de signos y síntomas que corresponden a unas pocas patologías entre las que deberemos decidir.

Edad

Sin ser exclusivas, hay ciertas patologías que predominan en determinados grupos de edad. Ocurre así en la primera infancia con la invaginación intestinal, por encima de los cincuenta años con las complicaciones de la enfermedad diverticular o con la obstrucción colónica por neoplasias. La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico, predomina en las tres primeras décadas de la vida, pero cuando se produce en ancianos es particularmente grave.

Antecedentes familiares

Antecedentes personales: Interrogar sobre la patología previa en general, y particularmente aquella que puedan orientarnos en el problema actual, como la litiasis biliar (colecistitis y colecistopancreatitis) o renal (crisis renouretrales), Ell, etc..

Fármacos habituales

Los anticoagulantes no sólo pueden explicarnos cuadros hemorrágicos actuales y hematomas retroperitoneales, sino que son fundamentales para un planteamiento potencialmente quirúrgico. El uso de corticoides de modo prolongado se relaciona con gastritis, enfermedad ulcerosa o, si se interrumpen bruscamente, con insuficiencia suprarrenal aguda.

Abuso de drogas

El síndrome de abstinencia provoca cuadros de dolor abdominal agudo y defensa que remedan un abdomen quirúrgico. El consumo de determinadas drogas se asocia a cuadros característicos, como la perforación pilórica en los fumadores de crack.

Historia de viajes

Pueden hacernos sospechar parasitosis, abscesos hepáticos, disentería, etc.

Historia menstrual

Los errores diagnósticos en el abdomen agudo son mucho más frecuentes en mujeres:

- Dismenorrea puede hacernos pensar en una endometriosis, si asocia leucorrea y signos infecciosos en una EPI.
- Fase del ciclo menstrual: en la ovulación es frecuente el dolor abdominal por rotura de quistes foliculares, roturas de quistes luteínicos etc.
- Embarazo: ante una mujer con dolor abdominal intenso y mal estado general, pensar en la posibilidad de una embarazo ectópico, que de romperse puede poner en peligro la vida de la mujer.

Antecedentes quirúrgicos

- Cirugía inguinal, vascular, torácica previa.
- Cirugía abdominal previa: vías de acceso, reconstrucciones anatómicas, ¿cuándo? Si es reciente deberemos pensar en complicaciones postquirúrgicas como abscesos, hemorragias, dehiscencias, pancreatitis. Si es antigua en adherencias, etc.

ENFERMEDAD ACTUAL

Dolor

- Modo de inicio: Explosivo, progresivo, gradual.. Es muy útil preguntar si el paciente recuerda que hacía cuando comenzó el dolor, suele recordarlo exactamente en las perforaciones gastroduodenales, en el aneurisma roto, en el cólico biliar.
- Localización: Donde se localizaba el dolor cuando apareció y donde se localiza en el momento actual.

La situación del punto de máximo dolor en cada cuadrante abdominal nos dará una indicación marcada del órgano afecto; así, el dolor epigástrico es característico de estómago, duodeno y páncreas; centroabdominal, periumbilical de yeyuno e ileon. El dolor en cuadrante superior derecho de vía biliar e hígado, en cuadrante inferior derecho apéndice cecal, patología ureteral y anexial, en cuadrante inferior izquierdo de colon sigmoide, ureter y anejos, etc. Sin embargo, no hemos de olvidar nunca que menos de dos tercios de los casos se presentan con la sintomatología típica, por lo que todos los datos han de ser valorados en conjunto.

El desplazamiento del dolor es de gran valor diagnóstico, como sucede en la apendicitis aguda, que se inicia como un dolor vago periumbilical o epigástrico, para aumentar de intensidad y localizarse finalmente el fosa iliaca derecha.

- Intensidad y características ¿Ha tomado algún analgésico?: el dolor es leve, sensación de plenitud periumbilical en la obstrucción intestinal; más intenso, cólico, en la misma localización, en la gastroenteritis aguda.
El dolor es brusco, en puñalada y muy intenso en la perforación gástrica; es progresivo, desproporcionado, sin hallazgos físicos y resistente incluso a mórficos en la isquemia intestinal.
- Dolor referido/irradiado: Un dolor muy intenso, de inicio brusco y características cólicas localizado en flanco e irradiado a genitales o muslo nos hará pensar en una crisis renoureteral. El dolor de las pancreatitis suele ser epigástrico, irradiado en hemicinturón y la irritación subdiafragmática por aire, bilis, sangre etc. Suele referirse al hombro.
- Factores que alivian o agravan el dolor: por ejemplo alivio con la ingesta en patología péptica, se agrava con el movimiento o la inspiración profunda en las peritonitis localizadas.
- ¿Alguna vez ha tenido algún episodio de dolor abdominal parecido?

Otros síntomas

- Náuseas y vómitos: Su relación con el dolor es importante, apareciendo característica-mente después del dolor en el abdomen quirúrgico. Las náuseas suelen ser prolongadas en las obstrucciones intestinales bajas, se asocian a anorexia y aparecen tardíamente en la apendicitis aguda.
Los vómitos suelen preceder al dolor en el Mallory-Weiss o el Boerhave (perforación esofágica); en "posos de café" sugieren HDA, son abundantes de contenido entérico en la obstrucción de intestino delgado y fecaloideos en la obstrucción colónica. En la estenosis pilórica es característica la ausencia de bilis en el vómito.
- Alteración de hábito intestinal: Es característica la ausencia de emisión de gases y heces en la obstrucción intestinal. La acolia sugiere patología obstructiva biliar, las heces con sangre en un paciente añoso con alteración de hábito intestinal nos hace pensar en una neoplasia colorrectal; se produce diarrea con sangre y moco o pus en los brotes de la EI, y diarrea con sangre

rojo oscura con coágulos en la isquemia intestinal avanzada.

- Sintomatología miccional: Polaquiuria, tenesmo o hematuria en las crisis renoureterales.
- Síntomas ginecológicos: dismenorrea, leucorrea, dispareunia, etc.
- Fiebre: Sugiere un proceso inflamatorio importante o infeccioso. Es muy inespecífica y puede no aparecer o hacerlo de forma tardía en ancianos o en patología intraabdominal muy grave.

EXAMEN FÍSICO

Observación general

La actitud del paciente: quieto, adoptando posturas antiálgicas en la irritación peritoneal, inquieto y agitado en el cólico nefrítico, con las rodillas flexionadas hacia el pecho en la pancreatitis aguda.

Coloración cutáneo-mucosa (palidez, ictericia, perfusión periférica, etc.), grado de hidratación, diaforesis, alteración del sensorio, taquicardia, taquipnea, etc.

Exploración torácica y de miembros

Exploración abdominal

Debe realizarse con el paciente en decúbito supino, descubriendo al paciente desde el tórax a la raíz de los muslos por debajo del canal inguinal y con la cabeza al mismo nivel que el tronco (cuando levantamos la cabeza se produce tensión en la musculatura anterior del abdomen, aliviándose parcialmente el dolor profundo y manteniéndose el parietal, signo de Cornett; además, la contracción muscular nos impide una exploración adecuada).

- Inspección: Se valora la forma y simetría del abdomen, su movilidad con la respiración (rígido, con movilidad disminuida en la irritación peritoneal).
Se buscarán cicatrices de laparotomías previas, circulación lateral, etc.
- Palpación: Primero suave, buscando zonas de hipersensibilidad cutánea e intentando localizar la zona de máximo dolor (podemos pedir al paciente que la señale él mismo). Iniciaremos nuestra exploración con una palpación suave y superficial, alejada de la zona dolorosa buscando contractura muscular localizada o generalizada, e intentando valorar si es voluntaria o no (para ello, trataremos de desviar la atención del paciente, cediendo la contractura entonces cuando es voluntaria).

- Explorar los orificios herniarios: si se encuentran libres o no; cuando hay hernia, ¿está comprometida?

La contractura o defensa localizada coincide con la zona de dolor espontáneo y de máximo dolor a la palpación; por ejemplo en fosa ilíaca derecha en la apendicitis, en fosa ilíaca izquierda en la diverticulitis, etc. Cuando hay vertido de líquido a la cavidad peritoneal el dolor y la defensa se extienden a las zonas vecinas del abdomen.

La contractura involuntaria generalizada es la que denominamos "vientre en tabla" pues el abdomen es rígido y leñoso a la exploración. Es característico en la perforación gástrica o duodenal; el paciente está inmóvil, respira de forma superficial e impresiona de gravedad. Pasadas 48 a 72 horas de la perforación la rigidez en tabla cede a una distensión abdominal dolorosa.

Con la palpación profunda pretendemos localizar organomegalias, masas, plastrones (masas formadas por la reacción inflamatoria de una víscera o del epiplon, suelen aparecer de forma tardía), tumores palpables, etc. En individuos delgados podemos llegar a palpar el cilindro de una invaginación intestinal.

El dolor a la palpación del fondo de la vesícula se denomina signo de Murphy y es característico de la colecistitis aguda, se produce por irritación del peritoneo parietal al ponerlo en contacto con la vesícula inflamada.

Buscaremos también signos de irritación peritoneal, es el dolor a la descompresión abdominal o dolor al rebote, puede observarse localizado en fosa ilíaca derecha en la apendicitis aguda (signo de Blumberg) o generalizado (signo Gueneau D'Moussy).

- Percusión: Buscaremos timpanismo (junto a distensión abdominal en la obstrucción intestinal), matidez en zonas declives que si es desplazable sugiere líquido libre intraperitoneal; la desaparición de la matidez hepática, apareciendo en su lugar timpanismo se encuentra cuando hay perforación de víscera hueca.
- Auscultación: En condiciones normales el peristaltismo intestinal es audible aplicando el fonendoscopio sobre la piel del abdomen; en la gastroenteritis aguda los ruidos intestinales están aumentados, este aumento es

más marcado en la obstrucción intestinal mecánica, dando lugar a los “ruidos de lucha”, que en su máxima expresión se denominan ruidos metálicos. La ausencia de ruidos intestinales sugiere íleo (pérdida del peristaltismo) intestinal.

- El examen abdominal debe incluir la evaluación de las fosas renales, el dolor a la percusión o a la compresión firme del ángulo costovertebral es muy sugestivo de patología urológica.

Tacto rectal

Tras la inspección de la región anal se procede a realizar el tacto rectal, valorando la presencia o no de heces en ampolla, y buscando zonas dolorosas, tumefacción o fluctuación. En ocasiones seremos capaces de palpar masas neoplásicas rectales bajas. Al retirar el dedo deberemos examinar los restos del contenido rectal, ¿hay sangre, moco, pus...?

Examen ginecológico

El dolor a la movilización del cuello uterino es característico de la enfermedad pélvica inflamatoria, podremos valorar también la presencia de masas anexiales o colecciones en fondo de saco de Douglas, etc.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los estudios básicos (hemograma, estudio de coagulación, bioquímica básica, Rx simple abdomen) deberían hacerse a todos los pacientes que consultan por dolor abdominal agudo; sin embargo, las demás pruebas complementarias sólo deben realizarse si es probable que alteren de forma importante las decisiones terapéuticas.

Deberemos ser más liberales en ancianos y en pacientes graves, por la mayor frecuencia de presentaciones atípicas, la mayor dificultad en la exploración e interrogatorio y por la potencialidad de complicaciones graves.

Laboratorio

Hemograma: La leucocitosis con predominio de polimorfonucleares en los procesos inflamatorios/infecciosos. La linfocitosis o la leucopenia <8000 es característica de las infecciones virales.

No debemos esperar caídas importantes de la hemoglobina/hematocrito en el sangrado agudo, pues generalmente es necesario un cierto tiempo para que el descenso de los niveles plasmáticos sea significativo; si las hubiera, deberemos pensar en un sangrado masivo.

Electrolitos, gases, bioquímica: La amilasa en plasma suele aumentar en las pancreatitis, aunque algunas necrohemorrágicas pueden cursar con amilasemia normal y la isquemia intestinal, perforaciones duodenales, etc. Pueden cursar con aumento de la amilasa sérica.

Estudio de coagulación: Imprescindible en todo paciente potencialmente quirúrgico, y fundamental también en pacientes con patrón hemorrágico.

Análisis de orina: Puede ser útil para descartar o confirmar cuadros renoureterales. (Hematuria en el cólico nefrítico, nitritos y piuria en las infecciones urinarias, etc).

Test de Gestación: Debería realizarse en toda mujer en edad fértil.

Técnicas de imagen

Rx simple de tórax: Además de la evaluación de patología torácica, la radiografía torácica con cúpulas es de elección para valorar el neumoperitoneo.

Rx Simple de abdomen: Preferiblemente en bipedestación, debe incluir pelvis y cúpulas diafragmáticas. Valoraremos la presencia de cuerpos extraños, cálculos renales, ureterales o biliares, dilatación de asas intestinales, opacidades anormales (sugieren plastrones inflamatorios, colecciones...).

Cuando hay distensión de asas y niveles hidroaéreos sospecharemos obstrucción intestinal (según las asas que encontremos dilatadas sean de intestino grueso o intestino delgado, la presencia o ausencia de gas en el marco cólico, etc.. podremos orientar el nivel de la obstrucción), también pueden aparecer niveles hidroaéreos de intestino delgado en las gastroenteritis agudas.

Otros patrones anormales de gas: Aerobilia (comunicación de vía biliar con la luz intestinal, por comunicación anormal por fístulas biliodigestivas, por ERCP previa o por Cirugía), plevoflebitis (aire delineando el árbol portal), vólvulos intestinales, megacolon tóxico y otros.

Estudios contrastados: Si fuera necesario realizar algún estudio con contraste oral o en enema (descartar siempre riesgo de perforación) **emplear contraste hidrosoluble** (Gastrográfin®). El bario es muy difícil de “lavar” de la cavidad abdominal si se produjera extravasa-

ción de contraste, y es caldo de cultivo ideal para los microorganismos. Además, para el cirujano puede resultar tremendamente engorroso el bario dentro de la luz intestinal durante una intervención.

Ecografía: La ultrasonografía es la técnica de elección para la evaluación del dolor en cuadrante superior derecho del abdomen; es la técnica ideal para valorar en Urgencias la vía biliar (intra y extrahepática), la vesícula biliar y el aspecto ultrasonográfico del parénquima hepático (presencia de LOEs, aspecto irregular, etc.).

Permite también valorar el estado del parénquima renal y del sistema pielocalicial, la existencia de dilatación ureteral y aspecto de la vejiga urinaria cuando ésta se encuentra semillena.

Es también la técnica de elección para el dolor abdominal bajo en mujeres en edad fértil: en muchas ocasiones permite realizar el diagnóstico diferencial entre la apendicitis aguda y la patología anexial; detectar quistes o masas anexiales, embarazos eutópicos o ectópicos, torsiones ováricas y otras patologías ginecológicas. Para la valoración pélvica puede complementarse la ecografía abdominal con estudios transvaginales.

Es también una prueba con alta sensibilidad para la evaluación de colecciones, y algo menos para la objetivación de líquido libre intraabdominal.

No debemos olvidar que es una técnica subjetiva, dependiente del operador, que pierde sensibilidad en pacientes obesos y cuando hay distensión de asas importante.

TAC: Es una técnica de imagen independiente del operador, objetiva, que puede aportar una información excelente en gran parte de la patología intraabdominal; pero es una técnica costosa, que requiere un tiempo para su realización. No puede realizarse como la ecografía a pie de cama, sino que hemos de trasladar al paciente, y no siempre está disponible en el momento en que la solicitamos por lo que pueden producirse demoras en el tratamiento que muchas veces no podemos permitirnos.

Por ello, y por la tentación que supone disponer de una prueba de imagen como ésta en Urgencias recordamos una vez más: Pediremos un TAC siempre que su resultado vaya a influir de forma importante en la actitud terapéutica hacia el paciente.

Debería indicarse la realización de TAC abdominal en:

- Evaluación de pacientes estables que mantienen buena situación clínica en los que se sospeche enfermedad neoplásica, tanto para su localización primaria como para un estadije grosero de la enfermedad si la hubiera. Puede ser de gran ayuda para el cirujano en el planteamiento de la intervención.
- Paciente con enfermedades inflamatorias (enfermedad diverticular, etc..) cuando queramos valorar complicaciones.
- Paciente sin indicación quirúrgica clara, repitiendo una vez más que hemos de actuar con largueza en la indicación en pacientes ancianos, graves o inmunosuprimidos; y especialmente en aquellos con bajo nivel de conciencia en los que la exploración abdominal puede verse muy limitada.

Endoscopias: Oral en ingestión de cuerpos extraños y caústicos, en HDA, enfermedad péptica; colonoscopia en obstrucciones colónicas etc.

Paracentesis: Cuando existe líquido libre intracavitario podemos realizar una punción diagnóstica, la presencia de sangre, pus, bilis o contenido entérico serían indicación de Cirugía.

Laparoscopia: Es a la vez diagnóstica y terapéutica, pero también es la más agresiva. Requiere una Anestesia General, debe realizarse en un quirófano y su utilidad es en gran medida dependiente de la experiencia del cirujano. Además, es la técnica ideal una vez que la decisión quirúrgica ya está tomada.

Otras: La utilización de otras técnicas diagnósticas en Urgencias es muy limitada, tanto porque no se encuentran disponibles de manera urgente, como por aportar una información mucho más específica y limitada. Por ello deben ser evaluadas en cada caso particular. Sucede así con la RM (Colangiografía, etc..), con las pruebas de Medicina Nuclear (^{99}Tc en el divertículo de Meckel), con la Arteriografía y con muchas otras.

TRATAMIENTO

Ante un paciente con dolor abdominal agudo el pronóstico va a depender de muchos factores, principalmente de la gravedad de la enfermedad causal, de la patología concomitante del paciente, de la prontitud y la pertinencia en la aplicación de medidas terapéuticas; las opciones terapéuticas de que disponemos comprenden:

- Alta domiciliaria, generalmente en el dolor abdominal inespecífico y con control del médico de Atención Primaria.
- Tratamiento médico: Cuando llegamos al diagnóstico de una patología médica como origen del dolor abdominal agudo deberemos aplicar el tratamiento específico para ella.
- Tratamiento inicialmente conservador de una patología intraabdominal., cirugía urgente y cirugía emergente.

La evolución natural del abdomen agudo sin tratamiento alguno es, por un lado, la afectación del peritoneo parietal de manera generalizada provocando la defensa muscular abdominal y los reflejos parietales característicos, y por otra, la parálisis de las asas intestinales con la consiguiente dilatación progresiva de las mismas, el edema de sus paredes, la translocación bacteriana, el síndrome de compartimiento abdominal, y la respuesta inflamatoria sistémica, el fracaso multiorgánico y el fallecimiento del paciente. De ahí, la importancia de establecer un diagnóstico rápido y sentar una indicación quirúrgica temprana y precisa.

El único tratamiento efectivo del abdomen agudo es el quirúrgico. Sin éste, el síndrome evoluciona irreversiblemente al fracaso, lo que ocurre también si la intervención se demora excesivamente. Por ello, la laparotomía o la laparoscopia se convierten, en muchas ocasiones en procedimientos diagnósticos y terapéuticos al mismo tiempo. La técnica empleada va a depender de los hallazgos y va a estar encaminada a resolver la o las causas responsables del proceso o a paliar sus efectos en aquellos casos en los que no sea posible la curación.

Pero todo ello no quiere decir que tengamos que llevar al paciente corriendo a operarse, se requiere un tratamiento preoperatorio mínimo que estabilice al paciente y garantice su en la mejor situación posible al quirófano, pues también de ello dependerá el éxito de la Cirugía. Como medidas básicas deberemos realizar:

- Sondaje nasogástrico: en pacientes con disminución del nivel de conciencia, cuando haya emesis no controlada con fármacos, en la obstrucción intestinal o en procesos no obstructivos en los que haya íleo importante.
- Sondaje urinario, importante en enfermos inestables.
- Hidratación y reestablecimiento del equilibrio electrolítico y metabólico dentro de lo posible.

- Analgesia: Una vez explorado el paciente podemos administrar analgésicos, más aún si la decisión quirúrgica ya está tomada. El analgésico de elección vendrá determinado por las necesidades de nuestro paciente, pudiendo recurrir a opiáceos si son necesarios para conseguir el control del dolor. No es necesario mantener a un paciente sin analgesia mientras realizamos pruebas complementarias o esperamos evolución; pautar analgesia a un paciente una vez lo hemos explorado no supone una demora ni influye en el número de diagnósticos errados y aumenta el confort de nuestros pacientes.
- Antibioterapia si fuera precisa, dependiendo de la sospecha diagnóstica. Debería iniciarse en el preoperatorio en pacientes con sospecha de infección o cuando ésta se encuentra ya instaurada; cuando existan dudas sobre el diagnóstico o la decisión quirúrgica debe evitarse el uso de antimicrobianos. El antibiótico de elección será uno de amplio espectro, generalmente un betalactámico (amoxicilina-clavulánico por ejemplo; o una quinolona + metronidazol en alérgicos a penicilina) según los protocolos de cada centro.
- Control de la situación hemodinámica (TA, FC, etc).
- Estudio preanestésico básico: Hemograma, estudio de coagulación y bioquímica básica cuando no lo tuviera previamente, EKG y en determinados casos RX tórax.
- Consentimiento informado firmado por el propio paciente si es posible, y cuando éste no se encuentre en condiciones de hacerlo, por sus familiares.

Existen muy pocas indicaciones para Cirugía urgente obviando la "reanimación preoperatoria" (cirugía emergente): La rotura de aneurismas aórticos o viscerales o la rotura espontánea de bazo o hígado y embarazo ectópico cuando se asocian inestabilidad hemodinámica y el traumatismo abdominal mayor penetrante son quizá las emergencias quirúrgicas reales más frecuentes.

En este tipo de patología será la cirugía, y sólo esta, la única medida capaz de estabilizar al paciente. Pues hasta que no hayamos resuelto la causa no podremos llevar a cabo la reanimación.

Frecuentemente, el dolor abdominal agudo se considera competencia del cirujano general, ya que sólo él tiene la oportunidad de comparar los diagnósticos preoperatorios con la patología causal en la mesa de operaciones. Por ésta

razón, y porque será él quien aplicará el tratamiento, el cirujano es el último árbitro para diferenciar un dolor abdominal quirúrgico de uno no quirúrgico, y es el que decide cuando es mejor esperar, cuando hay que inquietarse y cuando intervenir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad TA, Shelbaya E, Razek SA, Mohamed RA, Tajima Y, Ali SM. Experience of laparoscopic management in 100 patients with acute abdomen. *Hepatogastroenterology* 2001;48:733-736.
2. Balibrea JL. Abdomen agudo en el siglo XXI. *Med Clin (Barc)* 2001;117:619-621.
3. Bennett GL, Harvey WB, Slywotzky CM, Birnbaum BA. CT of the acute abdomen: gynecologic etiologies. *Abdom Imaging* 2003;28:416-432.
4. Cartes P. The acute abdomen and its management. *Hospital Medicine* 2000;61:688-689.
5. Gajic O, Urrutia LE, Sewan H, Schroeder DR, CullinanDC, Peters SG. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:1187-1190.
6. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:61-72.
7. Karnam US, Reddy KR. Diagnostic laparoscopy: an update. *Endoscopy* 2002;34:146-153.
8. McHale DM, LoVecchio F. Narcotic analgesia in the acute abdomen, a review of prospective trials. *Eur J Emerg Med* 2001;8:131-136.
9. Newton E, Mandavia S. Surgical complications of selected gastrointestinal emergencies: in management of the acute abdomen. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:873-907.
10. Puylaert JB. Ultrasonography of the acute abdomen: gastrointestinal conditions. *Radiol Clin North Am* 2003;41:1227-1242.
11. Sharp HT. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:405-413.
12. Thomas SH, Silen W. Effect on the diagnostic efficiency of analgesia for undifferentiated abdominal pain. *Br J Surg* 2003;90:5-9. (Plus Comment in *J Fam Pract* 2003;52:435-436).



CAPÍTULO 14

DIARREA AGUDA

Autores

María José Pérez-Gruoso
Almudena García
Tomás de Artaza
Alejandro Repiso
Concepción González de Frutos
Gema de la Cruz
José Luis Martínez Potenciano

Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Diarrea aguda, diarrea del viajero, diarrea infecciosa, Clostridium difficile, probióticos, gastroenteritis aguda, diarrea nosocomial.*

DIARREA AGUDA

INTRODUCCIÓN

Se define como “**diarrea aguda**” el aumento en el número de deposiciones o la disminución de su consistencia, en relación con el hábito intestinal normal del individuo (generalmente 3 ó más deposiciones blandas al día, ó 1 ó más al día si son líquidas o sanguinolentas), que no se prolonga más de 14 días, siendo generalmente un proceso autolimitado. Cuando se prolonga más de 15 días, se considera *diarrea persistente* y si lo hace más de 1 mes o recidiva en varias ocasiones, se considera *diarrea crónica*.

Es uno de los diagnósticos más frecuentes en la práctica clínica, tanto en adultos como en niños, variando su prevalencia y su etiología en función del área geográfica, condiciones socio-económicas y la edad. En países desarrollados la incidencia se estima en 0.5 - 2 episodios por persona y año, siendo esta cifra mucho mayor en países en vías de desarrollo. En Europa occidental se calcula una incidencia de 1 episodio por persona al año.

ETIOLOGÍA

Las causas de diarrea aguda se pueden dividir en dos grandes grupos, infecciosas y no infecciosas, siendo la etiología infecciosa la responsable del 90% de los casos.

La *diarrea aguda infecciosa* puede ser bacteriana, vírica o por parásitos. Los patógenos principales se recogen en la Tabla 1. La alta prevalencia de la diarrea infecciosa se debe a la contaminación del agua y los alimentos, junto con hábitos alimentarios no higiénicos y la facilidad de transmisión.

Dentro de las *causas no infecciosas* hay que valorar las siguientes:

- Fármacos: antibióticos, antiácidos que contienen magnesio, prostaglandinas, hormonas tiroideas, colchicina, laxantes, AINES, propranolol, antihipertensivos, digital, diuréticos, colestiramina, edulcorantes. La mayoría actúan alterando la flora intestinal, disminuyendo la absorción o aumentando la secreción intestinal.

- Tóxicos: alcohol, arsénico, plomo, magnesio, cobre, cinc, cadmio, pesticidas.
- Ingesta de azúcares poco absorbibles, que alteran la absorción y secreción intestinal.
- Alergias alimentarias.
- Isquemia intestinal: trombosis mesentérica o colitis isquémica. Se debe sospechar particularmente en mayores de 50 años con enfermedad vascular periférica.
- Diverticulitis y diverticulosis.
- Impactación fecal u obstrucción intestinal parcial, que puede dar lugar a una pseudo-diarrea por rebosamiento.
- Procesos crónicos que pueden debutar como una diarrea aguda: Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica (EIIIC), enfermedad celíaca, síndrome de malabsorción, enfermedad de Whipple, anemia perniciosa, pelagra, malaria, diabetes mellitus, colitis colágena, colitis microscópica. Las más relevantes se desarrollan en otros capítulos del manual.
- Procesos agudos intra-abdominales que se pueden presentar como diarrea aguda: apendicitis, anexitis, peritonitis secundaria a perforación intestinal, absceso pélvico en el área rectosigmoidea.

SÍNDROMES CLÍNICOS

En función de las características clínicas de presentación, podemos diferenciar dos síndromes diarreicos agudos que pueden ayudar a la orientación etiológica: diarrea acuosa y diarrea inflamatoria.

DIARREA ACUOSA

Se caracteriza por la emisión de deposiciones acuosas, sin sangre macroscópica, pus, dolor abdominal intenso ni fiebre elevada.

La etiología es generalmente infecciosa, por microorganismos no invasores que actúan a través de la producción de enterotoxinas o por daño de la superficie de absorción de las microvellosidades intestinales. La forma más frecuente en adultos, es la diarrea del viajero, que supone el 85% de los casos de diarrea acuosa. Numerosos fármacos y tóxicos pueden dar lugar también a un síndrome diarreico acuoso.

Tabla 1. Patógenos principales causantes de diarrea aguda infecciosa

Bacterias
<u>Productores de toxinas:</u>
Clostridium difficile
E.coli enterotoxigénico
Staphylococcus aureus
Bacillus cereus
Vibrio cholerae
<u>Enteroadherentes:</u>
E.coli enteropatógeno y enteroadherente
<u>Enteroinvasivos:</u>
Shigella
Campylobacter jejuni
Salmonella sp
Yersinia
Aeromonas
Plesiomonas shigelloides
Vibrio parahaemolyticus
E.coli enteroinvasivo
Virus
Rotavirus
Virus Norwalk
Adenovirus
Enterovirus
Parásitos
Giardia lamblia
Entamoeba histolytica
Cryptosporidium
Isopora belli
Cyclospora-cayetanensis
Hongos
Cándida albicans
Histoplasma

Podemos distinguir dos formas clínicas principales, en función de la sintomatología predominante:

Diarrea acuosa con vómitos

Las causas más frecuentes son la gastroenteritis aguda vírica y las intoxicaciones alimentarias.

- Intoxicación alimentaria: Debida a toxinas bacterianas preformadas, termoestables. El periodo de incubación varía entre 6 y 24 h. Generalmente se presenta con intensa sensación nauseosa y vómitos. La diarrea suele aparecer unas horas después de la ingesta de los alimentos contaminados y generalmente no es grave. Puede existir dolor abdominal tipo cólico. No suelen asociar fiebre ni signos de deshidratación grave. El cuadro es generalmente autolimitado en 48- 72 h. Los agentes causales más frecuentes son la exotoxina preformada de Staphylococcus aureus, Bacillus cereus y Clostridium perfringens. Otros agentes causales menos fre-

cuentes son algunos hongos y la presencia de sustancias tóxicas en los alimentos (metales pesados como conservantes de latas, nitritos, pesticidas, histaminas en los pescados).

- Gastroenteritis vírica: El agente causal más frecuente en adultos es el virus Norwalk. Otros agentes son rotavirus, calicivirus, coronavirus y enterovirus. El periodo de incubación oscila entre 18 y 72 h. Se caracteriza por el inicio brusco de náuseas y dolor abdominal tipo "retortijón" seguidos de vómitos y diarrea. La mitad de los individuos suelen presentar febrícula. Son frecuentes la cefalea, mialgias y síntomas de infección respiratoria alta. El cuadro es generalmente autolimitado en 24-48h aunque en ocasiones los síntomas pueden durar una semana o más.

Diarrea acuosa sin vómitos

La etiología generalmente es infecciosa bacteriana. Según la gravedad distinguimos dos formas clínicas:

- Cólera: Se caracteriza por asociar un cuadro diarreico profuso y deshidratación grave. Suele estar producida por Vibrio cholerae serogrupo O1, aunque hay otros microorganismos que producen un cuadro similar, como Vibrio O139, Vibrios no-O1, V.parahemolyticus y Aeromonas spp. El cólera se caracteriza por un inicio abrupto, en cuestión de horas, con progresión rápida hacia la deshidratación, presencia de calambres musculares y ausencia de fiebre y dolor abdominal.
- Diarrea acuosa leve: Es la forma más frecuente. Tiene un curso autolimitado y generalmente asocia deshidratación leve. Los agentes causales son patógenos entéricos como Vibrio no O1, V.parahemolyticus, Aeromonas spp., Salmonella, Edwardsiella spp. Se caracteriza por la emisión de heces acuosas, en número de 4-8 al día, sin productos patológicos. Puede aparecer fiebre no elevada, dolor abdominal leve sin signos de irritación peritoneal, y muy ocasionalmente, vómitos escasos.

DIARREA INFLAMATORIA

Caracterizada por la emisión de deposiciones frecuentes, de pequeño volumen, con moco y/o sangre macroscópica, que puede acompañarse de dolor abdominal importante, fiebre alta y persistente y tenesmo rectal.

Está producida en la mayoría de los casos por microorganismos que invaden la mucosa intestinal produciendo inflamación de la misma. Los agentes causales más frecuentes son *Salmonella* enteritidis, *Shigella* spp. (siendo *S. dysenteriae* y *S. flexneri* los más agresivos) y *Campylobacter jejuni*, seguidos por *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *E. Coli* enterohemorrágico (EHEC) y enteroinvasivo (EIEC). *Entamoeba histolytica* generalmente produce diarrea crónica, pero puede presentarse como diarrea aguda con o sin fiebre.

La enfermedad inflamatoria crónica, la isquemia intestinal, la diverticulitis y otros procesos agudos intrabdominales pueden presentarse como un cuadro de diarrea inflamatoria.

La diarrea inflamatoria infecciosa suele comenzar como una diarrea acuosa progresando rápidamente a diarrea sanguinolenta y disentería, caracterizado por la emisión de 10-30 deposiciones al día, escasas, con sangre, moco y pus, acompañado de dolor abdominal y tenesmo e incluso prolapso rectal.

En personas mayores es más frecuente la aparición de bacteriemia con un aumento considerable en la mortalidad. En todos los casos con afectación grave, puede producirse una malnutrición importante.

Una posible complicación aunque poco frecuente, secundaria a la infección por EHEC, que

suele aparecer a los 5-10 días del inicio de la diarrea, es el síndrome hemolítico-urémico, más frecuente en niños entre 5 y 10 años, caracterizado por la triada de fallo renal agudo, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. La asociación además de fiebre y síntomas neurológicos se conoce como Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) también relacionada con la infección por *E. coli* O157:H7.

La infección por *C. jejuni* puede dar lugar a un Síndrome de Guillain-Barré.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los episodios de diarrea aguda son de origen infeccioso, siendo generalmente autolimitados, por ello el proceso diagnóstico se debe basar en una detallada anamnesis, no siendo necesario habitualmente, realizar pruebas diagnósticas complementarias.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El primer paso del algoritmo diagnóstico de la diarrea aguda es distinguir los dos síndromes diarreicos principales, diarrea acuosa o inflamatoria, que va a permitir realizar un enfoque diagnóstico inicial.

Para ello es esencial investigar sobre las características clínicas del cuadro: inicio y duración, frecuencia, volumen y características de las

Tabla 2. Factores epidemiológicos

Viaje reciente a países en vías de desarrollo, acampadas (agua no potable)	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Viaje a Rusia	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i>
Viaje al Nepal	<i>Cyclospora</i>
Tratamiento antibiótico reciente, hospitalizados	<i>Clostridium difficile</i>
Varones homosexuales	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , herpes simple, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Trabajadores de hospitales de día	<i>Shigella</i> spp, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>
Periodo de incubación de 6h tras la ingesta alimentaria (tartas, pan, arroz cocido dejado a temperatura ambiente)	<i>Staph aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i>
Periodo de incubación de 8-14h tras la ingesta	<i>Clostridium perfringens</i>
Consumo de hamburguesas (carne vacuna), comidas rápidas	<i>E. coli</i> enterohemorrágico
Ingesta de mariscos poco cocinados o pescado crudo	<i>Vibrios</i> , <i>anisakis</i>
Huevos	<i>Salmonella</i>
Cuadro similar a apendicitis	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Predominio de vómitos y periodo de incubación >14h	Virus

deposiciones (acuosas, blandas, con moco, pus o sanguinolentas), gravedad y síntomas asociados (vómitos, fiebre, mialgias, dolor abdominal, tenesmo).

Determinados antecedentes epidemiológicos pueden orientarnos hacia posibles agentes etiológicos (Tabla 2). La existencia de otras personas afectadas sugiere una etiología bacteriana. Hay que investigar sobre el uso reciente de fármacos, bebidas alcohólicas, sorbitol (chicles y caramelos).

Es importante valorar la existencia de patologías de base asociadas (DM, HTA, cardiopatía, patología pulmonar, IRC, cirrosis,...) que pueden complicar el manejo, así como posibles situaciones de inmunosupresión (VIH, tratamiento inmunosupresor, esteroides o quimioterapia).

En la exploración física hay que buscar signos de deshidratación para valorar la gravedad del cuadro (pulso débil, hipotensión, disminución de la presión venosa yugular, turgencia de la piel, sequedad de mucosas, hundimiento del globo ocular, relleno capilar). Una cuidadosa exploración abdominal, es importante para descartar signos de peritonitis, defensa o rigidez abdominal que nos alerte sobre la posible existencia de patología intra-abdominal aguda (diverticulitis, pancreatitis, apendicitis, anexitis, colitis isquémica, abscesos, etc.). Debe realizarse una exploración rectal, especialmente en los casos de diarrea sanguinolenta.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la diarrea aguda infecciosa, la investigación etiológica únicamente está indicada si va a aportar algún beneficio al paciente en relación con el proceso y si es preciso instaurar un tratamiento específico (Cuadro 1). Existen otras ocasiones en las que también es importante

establecer un diagnóstico concreto, para permitir la vigilancia y detección de epidemias, y la adopción de medidas de protección de la salud pública.

A continuación se exponen los principales exámenes complementarios:

- Examen microscópico de heces: para la detección de leucocitos, ante la sospecha de diarrea inflamatoria (fiebre, sangre, afectación general o deshidratación) y en enfermos hospitalizados, trabajadores de hospitales de día, o en caso de uso reciente de antibióticos.
- Coprocultivo: Indicado en casos de diarrea sanguinolenta, diarrea acuosa moderada-grave y en caso de no mejoría en pocos días. Si se sospechan determinados patógenos, se deben especificar, para así realizar el cultivo en medios apropiados. En caso de diarrea adquirida en la comunidad, se debe realizar cultivo para *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *E.coli* 0157:H7. Cuando la diarrea aparece a partir del tercer día de hospitalización, se considera adquirida en el hospital; en este caso los cultivos rutinarios (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*) tienen escasa rentabilidad, por lo que no están indicados, excepto en mayores de 65 años, neutropénicos y pacientes con infección por el VIH. En toda diarrea hospitalaria debe realizarse test de toxina y cultivo de *Clostridium difficile*. En caso de aparición del S.Hemolítico-urémico, tras un episodio de diarrea, se debe realizar un test para la detección de la toxina Shiga y si es positiva, cultivo de EHEC en medio MacConkey.
- Detección de parásitos en heces: indicado ante su sospecha por los antecedentes epidemiológicos (viajes, guarderías, varones homosexuales, enfermos de SIDA) y en caso de diarrea persistente (más de 7 días). Se debe descartar *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora belli*.

La realización de coprocultivos y detección de parásitos en heces está también indicado en ciertos grupos de personas, no sintomáticas, para descartar el estado de "portador", ya que pueden transmitir infecciones y dar lugar a epidemias. Este es el caso de los manipuladores de alimentos, trabajadores de hospitales, residencias, guarderías, psiquiátricos y prisiones. La erradicación del estado de portador se debe comprobar mediante dos muestras de heces negativas consecutivas, separadas al menos 24h.

Cuadro 1. Indicaciones de investigación etiológica

Diarrea acuosa con deshidratación
Disenteria (deposiciones muy frecuentes con sangre y moco)
Fiebre
Más de 6 deposiciones al día
Duración superior a 48h
Dolor abdominal grave, especialmente en mayores de 50 años
Mayores de 70 años
Inmunodeprimidos (SIDA, trasplantados, quimioterapia)
Diarrea inflamatoria

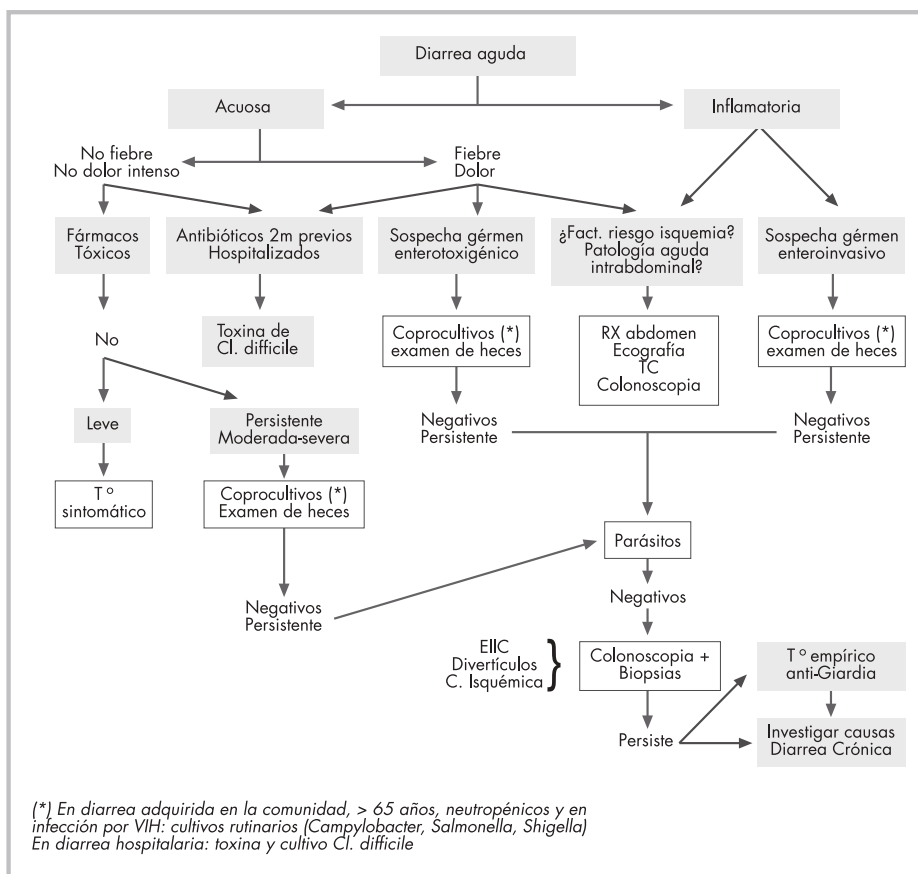


Figura 1. Algoritmo diagnóstico

- Otras pruebas complementarias (hemograma, bioquímica, hemocultivos, sistemático de orina, radiografía de abdomen, ecografía abdominal, TC abdominal) se deben realizar en casos seleccionados cuando la gravedad de la clínica, la patología de base o las características clínicas y epidemiológicas lo sugieran.
- Colonoscopia: La mayoría de los casos de diarrea aguda no son indicación de realización de colonoscopia. Se debe valorar su realización, con toma de biopsias, en caso de diarrea sanguinolenta que no mejora tras tratamiento empírico; diarrea acuosa persistente; o en caso de dolor abdominal grave, fiebre y leucocitosis, cuando los coprocultivos han sido negativos, para descartar otras causas como EIIIC, isquemia o diverticulitis. (Figura 1. Algoritmo diagnóstico)

TRATAMIENTO

No todos los pacientes con diarrea aguda van a precisar atención médica. Únicamente en los casos de diarrea grave va ser preciso una valoración precoz para instaurar un tratamiento adecuado. La gravedad se puede evaluar en función del grado de repercusión en la vida diaria, existencia de deshidratación, presencia de debilidad, mareo o síncope. En la diarrea tipo disenteria, cuadros prolongados más de 48h, presencia de fiebre, dolor abdominal grave (principalmente en mayores de 50 años con factores de riesgo cardiovascular) y en mayores de 70 años e inmunodeprimidos, también está indicada la valoración y tratamiento médico precoz.

En la mayoría de los casos, el tratamiento se va a basar en medidas de soporte generales (repo-

sición hidroelectrolítica y tratamiento sintomático), quedando reservado el tratamiento antibiótico para situaciones específicas. Se deben evitar la leche y derivados lácteos, porque generalmente las bacterias y virus enteropatógenos dan lugar a un déficit de disacaridasas transitorio, produciendo malabsorción e intolerancia a la lactosa. La cafeína también debe ser evitada, porque aumenta los niveles de AMPc, promoviendo la secreción de fluidos, empeorando la diarrea.

Rehidratación Oral

La reposición hidroelectrolítica con soluciones orales se debe intentar siempre que sea posible. Es superior a la fluidoterapia intravenosa porque es más segura, menos costosa y permite una autorregulación mediante la sed, evitando la sobrehidratación y sobrecarga de líquidos. Cuando existe deshidratación grave, diarrea coleriforme, o en ancianos y niños, se deben emplear soluciones salinas orales (Solución de la OMS: cloruro sódico 3.5 g, glucosa 20 g, bicarbonato sódico 2.5 g y cloruro potásico 1.5 g, en 1 litro de agua). En pacientes con cuadro de diarrea leve y buen estado general, sin signos de deshidratación grave, puede ser suficiente con una ingesta adecuada de bebidas isotónicas empleadas por los deportistas, zumos y bebidas carbonatadas.

Actualmente están siendo desarrolladas nuevas soluciones orales y terapias nutricionales que incorporan glutamina o derivados, que ayudan a la reparación de la mucosa intestinal dañada.

Fluidoterapia Intravenosa

Indicado en pacientes con deshidratación grave o hipovolemia, y en intolerancia oral por vómitos o disminución del nivel de conciencia.

Antidiarréicos

Fármacos antiperistálticos

Enlentecen el tránsito favoreciendo la absorción intestinal. Algunos tienen actividad proabsortiva o antisecretora. Dentro de este grupo están la loperamida, el difenoxilato, la codeína y algunos opiáceos. La loperamida es el fármaco de elección por su perfil de seguridad y su eficacia (disminuye un 80% el número de deposiciones), a dosis iniciales de 4mg, seguido de 2mg después de cada deposición, hasta una dosis máxima de 8mg en 24h. El difenoxilato es más barato pero, debido a que los preparados suelen asociar atropina, puede producir efectos secundarios colinérgicos.

Están indicados en diarrea no disenteriforme. Aunque algunos autores contraindican su uso en caso de diarrea por patógenos enteroinvasivos, ya que teóricamente inducirían estasis intestinal favoreciendo la invasión tisular, se pueden utilizar siempre y cuando se asocien a tratamiento antibiótico. No deben administrarse en inmunodeprimidos y en situaciones que predispongan a la septicemia (edades extremas de la vida, inmunocomprometidos, procesos malignos asociados). En la diarrea secundaria a EHEC, la administración de antiperistálticos puede favorecer la aparición del síndrome hemolítico urémico, o empeorar los síntomas neurológicos.

Fármacos antisecretores

El subsalicilato de bismuto actúa estimulando la absorción de sodio y agua, adsorbe las toxinas y tiene efecto antibacteriano directo. Es el tratamiento de elección cuando predominan los vómitos, a dosis de 30ml cada 30 minutos, repetibles hasta un máximo de 8 veces durante 2 días. Disminuye el número de deposiciones en un 50%.

Los antagonistas de los receptores 5HT₃, inhiben las náuseas, vómitos y dolor abdominal además de disminuir el peristaltismo y la secreción intestinal.

El racecadotril es un inhibidor de la encefalinasa que previene la degradación de opioides endógenos disminuyendo la hipersecreción de agua y electrolitos a la luz intestinal. La dosis de administración es de 100 mg cada 8h. Ha demostrado una eficacia similar a la loperamida, pero con menos efectos secundarios.

El octreótido tiene un efecto antisecretor significativo, pero por su coste y su administración subcutánea (100-500 µg) es preferible reservarlo para otras causas de diarrea prolongada, como en pacientes con SIDA y en otros inmunocomprometidos, refractarias a otros tratamientos.

Anticolinérgicos

Dentro de este grupo se han empleado la atropina, hioscina y dicitlomina. Disminuyen el dolor abdominal, pero no el número de deposiciones ni el volumen de las heces.

Adsorbentes

La caolina, pectina, el ácido tánico y el hidróxido de aluminio, actúan adsorbiendo las toxinas impidiendo su adherencia a la mucosa

intestinal, por lo que solo son eficaces si se administran precozmente. Aumentan la consistencia de las deposiciones, pero no disminuyen su frecuencia ni el volumen, por lo que no previenen la deshidratación.

Probióticos

Previenen el crecimiento de enteropatógenos y la invasión bacteriana del epitelio intestinal. Producen ácidos grasos de cadena corta que facilitan la recuperación de la mucosa intestinal e incrementan la absorción hidroelectrolítica intestinal. Los resultados de los estudios publicados sugieren un beneficio importante de estos preparados en la diarrea asociada a antibióticos.

Terapia Antimicrobiana

La antibioterapia empírica no se debe emplear de forma rutinaria ante todo paciente con diarrea aguda infecciosa, ya que favorece la aparición de resistencias y puede aumentar la susceptibilidad a otras infecciones, altera la flora bacteriana intestinal y favorece la proliferación de los gérmenes resistentes, transformando a un portador sano en uno sintomático.

La prevención de la transmisión secundaria no es tampoco una indicación de antibioterapia.

El tratamiento antibiótico específico está indicado en determinadas situaciones cuando se ha identificado un patógeno tratable (Cuadro 2).

En la Tabla 3 se recoge el tratamiento antibiótico empírico de elección en función del patógeno

no sospechado. A continuación se comenta el tratamiento de los patógenos más frecuentes.

- **Shigella:** El tratamiento antibiótico está indicado en todos los casos por dos motivos: en primer lugar, porque el tratamiento acorta el cuadro clínico, y en segundo lugar, porque este patógeno tiene un gran potencial infeccioso incluso con inoculaciones pequeñas, siendo fácilmente transmisible de persona a persona. El tratamiento de elección son las fluoroquinolonas durante 3-5 días. Si la infección ha sido adquirida en EEUU, es de elección el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX).
- **Salmonella:** El tratamiento con quinolonas está indicado en función de la edad, gravedad del cuadro y patología de base. En personas con síntomas moderados no se debe administrar antibioterapia porque puede propiciar la proliferación del microorganismo. Está indicado el tratamiento antibiótico en caso de riesgo de bacteriemia, que ocurre en un 2-14% de los casos de salmonelosis, pudiendo dar lugar a complicaciones sistémicas. Los factores de riesgo de bacteriemia son la edad inferior a 3 meses y superior a 65 años, infección por VIH, SIDA, uremia, neoplasias, trasplante renal e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluido el tratamiento con corticoides. Otras situaciones que pueden predisponer al desarrollo de complicaciones sistémicas son la existencia de aneurisma de aorta, prótesis valvulares cardíacas, implantes vasculares y prótesis ortopédicas. También está indicado el tratamiento antibiótico en cuadros graves con fiebre, toxicidad sistémica o disentería. Como norma general, en todo paciente que precise hospitalización por salmonelosis, debe instaurarse antibioterapia.
- **Campylobacter:** La antibioterapia acorta la duración del cuadro, aunque la aparición de resistencias está empezando a ser un problema. El tratamiento de elección son las quinolonas, o en caso de resistencia, eritromicina.
- **E. coli:** Existen cuatro variedades diarreogénicas: E.coli enteropatógeno (EPEC), enterotoxigénico (ETEC), enteroinvasivo (EIEC) y enterohemorrágico (EHEC). Existe una alta resistencia a la mayoría de los antibióticos, excepto a las nuevas quinolonas. En el caso del EHEC el tratamiento antibiótico es controvertido, ya que los estudios publicados sugieren una cierta predisposición al desarrollo del síndrome hemolítico-urémico, porque favorecería la liberación de toxinas por las bacterias muertas en el colon y una mayor absorción de dichas toxinas.

Cuadro 2. Indicaciones de tratamiento antibiótico

Indicación establecida

Shigelosis
Cólera
Diarrea del viajero
Amebiasis
Giardiasis
Cyclospora

Indicación en algunas situaciones

Salmonelosis no-tifoidea, en niños <12 sem y en inmunocomprometidos
EPEC, EIEC
Campylobacter
Colitis por Clostridium difficile
Yersinia
Vibrio no-cólera

No indicado

Rotavirus
Otras infecciones víricas
Salmonelosis no-tifoidea
Cryptosporidiosis

Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico

Patógeno causal	Paciente inmunocompetente	Paciente inmunodeprimido
Fiebre y disentería (diarrea sanguinolenta)	Quinolona: Norfloxaco(NF) 400 mg, Ofloxaco(OF) 300mg, ciprofloxacino (CF) 500 mg/12h x 3-5 d	
Vibrio no cólera	No tratar/Quinolonas (pauta previa)	Igual
Vibrio cholerae	Doxicilina 300mg dosis única ó tetraciclina 500mg/6h x 3d ó TMP/SMX 160/800 mg/12h x3d ó Fluorquinolonas en dosis única	
Shigella - Si adquirida en EEUU	Quinolonas (misma pauta) TMP/SMX 160/800 mg/12h x 3 d	x 7-10 d
Salmonella - Grave, fiebre, toxicidad sistémica, patología de base, <6 meses o >50años - Leve-moderada sin patología de base	TMP/SMX ó Quinolonas (ver pauta previa) x 5-7 días No tratar	x 14 días
Campylobacter	Eritromicina 500 mg/12h x 5 días	Igual, ocasionalmente más prolongado
EC enteropatogénico	TMP/SMX ó Quinolonas (pauta previa) x 3 días	Igual
EC enterotoxigénico	(Igual)	
EC enteroinvasivo	(Igual)	
EC enterohemorrágico	Controvertido	
Yersinia - Grave - Demás casos	Ceftriaxona 1 gr/6h IV x 5 días/doxiciclina/aminoglucósidos/fluorquinolonas No tratar/Fluorquinolonas (pauta previa)	Doxiciclina, aminoglucósidos (en asociación) ó TMP/SMX ó fluorquinolonas
Clostridium difficile	Metronidazol 250mg/ 6h ó 500mg/8h x10d	Igual
Giardia/Diarrea persistente (posible giardiasis)	Metronidazol 250-750 mg/8h x 7-10 d ó Tinidazol 2gr dosis única	Igual
Amebiasis	Metronidazol 750 mg/8h x 5-10 d más Tº de los quistes: paramomicina 500 mg/8h x 10 d	
Cryptosporidium (solo en casos graves)	Paramomicina 500 mg/8h x 7 d	X 14-28d
Isospora, Cyclospora	TMP/SMX 160/800 mg/12h x7 d	X 10d, seguido de TMP/SMX 3v a la semana indefinidamente
Microsporidium	No determinado	Albendazol 400mg/12h x3sem
Entamoeba histolítica	Metronidazol 750mg/8h x 5-10d, más diiodohidroxiquina 650mg/8h x20d, ó paramomicina 500mg/8h x 7d	Igual
Aeromonas/Plesiomonas	TMP/SMX (pauta previa) x3d, ó fluorquinolonas (pauta previa) x3d	Igual

Manejo del Paciente con Diarrea Acuosa

La mayoría de los episodios de diarrea acuosa son autolimitados, por lo que no van a precisar un tratamiento específico.

Diarrhea Acuosa Leve

La primera medida es la rehidratación, preferiblemente mediante soluciones orales, excepto

en caso de intolerancia oral por vómitos, que será necesario la administración de fluidoterapia intravenosa. Los antieméticos como la metoclopramida administrados intramuscularmente pueden ser útiles. En las intoxicaciones alimentarias los antiespasmódicos (hioscina) mejoran los síntomas, así como el subsalicilato de bismuto ha demostrado mejorar la sintomatología

de las gastroenteritis víricas. Los antidiarreicos como la loperamida pueden ser útiles. El tratamiento antibiótico empírico está indicado únicamente en mayores de 65 años, inmunodeprimidos o pacientes con condiciones predisponentes a la septicemia.

Diarrea Acuosa Grave

Se debe administrar fluidoterapia intravenosa, reponiendo la mitad del déficit calculado en las primeras 4 horas y el resto en las siguientes 24 horas.

El tratamiento antibiótico reduce el volumen de las heces y acorta el curso clínico. Se debe iniciar tratamiento empírico en función de las sensibilidades y resistencias de la región. Si no se dispone de antibiograma, los antibióticos de elección son: ciprofloxacino (500 mg/12h durante 3 días), tetraciclinas (2gr/ 24h durante 3 días), doxiciclina (300 mg en dosis única oral o 100mg cada 12h durante 3 días). En embarazadas, furazolidona 400mg/día durante 3 días. El beneficio de los antidiarreicos orales es controvertido.

Manejo del Paciente con Diarrea Inflamatoria

En la diarrea inflamatoria, el tratamiento antibiótico empírico es rentable cuando se sospecha una etiología infecciosa, porque en un alto porcentaje se logra aislar el patógeno específico que confirma la etiología.

El tratamiento se basa en la reposición hidroelectrolítica. Tras excluir la colitis amebiana y EHEC o STEC, es aceptable iniciar tratamiento antibiótico empírico, con quinolonas (norfloxacino 400-800 mg/día, ciprofloxacino 500-1000mg/día o levofloxacino 500 mg/día durante 3-5 días). En ancianos o condiciones predisponentes a la septicemia es preferible ofloxacino (300mg/24h) o ciprofloxacino. En general está contraindicada la administración de antidiarreicos, pero se pueden administrar, siempre asociados a tratamiento antibiótico, si la sintomatología es muy molesta para el paciente.

Diarrea Persistente

Cuando el cuadro se prolonga de 2 a 4 semanas, sin síntomas sistémicos ni disentería, se puede intentar un tratamiento empírico (metronidazol) frente a Giardia, dada su alta prevalencia en este cuadro, con un elevado número de falsos negativos en el examen de heces, o bien reevaluar al paciente en busca de otras causas de diarrea.

DIARREA EN SITUACIONES ESPECIALES

DIARREA DEL VIAJERO

Se define como la aparición de cuatro o más deposiciones sueltas en un período de 24 h, o tres o más en un período de 8 h, acompañadas de al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, cólico o dolor abdominal o fiebre. Es el problema de salud más frecuente en los viajeros internacionales, afectando al 40% de los viajeros a países en vías de desarrollo.

Los síntomas y su gravedad dependen de los patógenos prevalentes en la región. Los patógenos más frecuentemente aislados son ETEC y EPEC, junto con Shigella y Salmonella. En el norte de África y el sudeste asiático predomina Campylobacter. Otros patógenos frecuentes son rotavirus y virus Norwalk. Los parásitos son poco frecuentes, siendo los más involucrados Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora y E.histolytica. En todos los casos la transmisión es fecal-oral, a través de alimentos o bebidas contaminadas.

Las personas más susceptibles son las mujeres embarazadas, los ancianos, inmunodeprimidos, gastrectomizados y personas en tratamiento con antiácidos.

El cuadro es generalmente de corta duración y autolimitado, sin embargo en la mayoría es adecuado el tratamiento antibiótico. Éste va a depender de las sensibilidades en la región. Un problema creciente es el desarrollo de resistencias por cepas de Campylobacter resistente a quinolonas y cepas de E.coli, Shigella y Salmonella resistentes a TMP/SMX. Se debe corregir la deshidratación igual que en otros casos de diarrea. Los fármacos antidiarreicos se pueden usar siempre en asociación con antibióticos.

La profilaxis se basa en medidas higiénico-dietéticas. La quimioprofilaxis antibiótica debe limitarse debido a los posibles efectos adversos y la aparición de resistencias. En general, se admite la administración de antibióticos profilácticos en viajeros que por su trabajo no pueden permitirse padecer una diarrea del viajero, personas con mayor susceptibilidad y personas con mayor riesgo de complicaciones (diabéticos, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodeprimidos, personas en tratamiento con diuréticos). En estancias prolongadas, de más de tres semanas, no se aconseja la profilaxis antibiótica. Los antibióticos de elección son las quinolonas. Los antibióticos poco absorbibles en el intestino (rifaximina, neo-

micina) en general han demostrado una menor eficacia que los sistémicos. Otra alternativa son los fármacos no antibióticos, como el subsalicilato de bismuto, que ha demostrado ser eficaz en algunos estudios; el número de dosis diarias (cada 6h), sus posibles efectos adversos y las interacciones con otros fármacos limitan su uso. Varios estudios muestran resultados prometedores sobre el uso de probióticos (*Lactobacillus* y *Saccharomyces*) en la prevención de la diarrea del viajero.

DIARREA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Los pacientes inmunocomprometidos (infección por VIH, enfermedades autoinmunes, procesos tumorales (especialmente hematológicos), tratamientos inmunosupresores, quimioterapia, enfermedad del injerto contra huésped) son más susceptibles a las infecciones por patógenos entéricos y desarrollan con mayor frecuencia procesos graves que pueden conducir a la septicemia. Por ello es preciso un tratamiento antibiótico precoz, independientemente de la gravedad o tipo de diarrea. En la mayoría de los casos será preciso la administración de antibióticos vía parenteral. En inmunocomprometidos la diarrea sanguinolenta puede estar también producida por citomegalovirus.

Los pacientes con infección por VIH requieren especial atención. Si no existe inmunosupresión o el recuento de CD4 es mayor de 500cel/mm³, pueden ser manejados como el resto de la población. Si existe inmunodepresión, además de los cultivos de rutina, se debe investigar *Cl. difficile*, *Mycobacterium-avium* intracelular y enteropatógenos. El tratamiento antibiótico se debe realizar si se conoce el agente causal, y se debe mantener durante mayor tiempo (ver tabla 3) con el fin de eliminar completamente el microorganismo y evitar las recidivas precoces.

En los pacientes inmunodeprimidos, además de las medidas generales, hay que prestar especial atención al soporte nutricional.

DIARREA EN EL ANCIANO

La diarrea aguda en los mayores de 65 años, se asocia a una mayor mortalidad, principalmente en relación con la deshidratación. La mayoría de las causas de diarrea aguda son infecciosas, pero también son frecuentes el abuso de laxantes, los efectos secundarios de las medicaciones y la nutrición enteral. En pacientes institucionalizados es particularmente frecuente la infección por *Cl.difficile*. Dentro del diagnóstico diferen-

cial en este grupo de población, también es importante considerar la colitis isquémica.

El manejo de estos pacientes se basa en asegurar la correcta hidratación, investigar el agente causal, evitar los fármacos con efectos antiperistálticos y vigilar el estado nutricional. Los antibióticos están indicados en la diarrea inflamatoria, especialmente por *Salmonella*.

DIARREA EN HOMOSEXUALES

La diarrea aguda en varones homosexuales es un síndrome específico, relacionado con las prácticas sexuales oral-anal y oral-genital, que predisponen a la infección por múltiples patógenos entéricos, incluidos protozoos y helmintos. La causa más frecuente es la amebiasis causada por *Entamoeba histolytica*, y la giardiasis. Ambos patógenos producen diarrea aguda y crónica, así como otros síntomas abdominales, aunque la mayoría de los varones con amebiasis están asintomáticos. El diagnóstico se realiza por el examen microscópico de las heces, siendo necesario en ocasiones realizar un aspirado duodenal para el diagnóstico de la giardiasis.

El tratamiento de elección en ambos casos es el Metronidazol. Otras causas frecuentes de diarrea aguda en este grupo son *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Herpes simple y *Treponema pallidum*, principalmente en los casos de recepción anal.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

Se trata de una entidad producida por el uso de antibióticos que alteran la flora intestinal normal. La infección por *Clostridium difficile* representa sólo el 10-20% de los casos de diarrea asociada a antibióticos, pero es la responsable de la mayoría de las colitis asociadas a estos fármacos. *Cl. difficile* produce enterotoxinas (A y B) que dan lugar a una enterocolitis con formación de pseudomembranas. Los síntomas pueden aparecer durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizado. Los antibióticos que producen enterocolitis pseudomembranosa con mayor frecuencia son la clindamicina, ampicilina y las cefalosporinas. La vancomicina, metronidazol y los aminoglucósidos raramente producen enterocolitis.

El espectro clínico es muy variable. Se inicia generalmente como una diarrea acuosa, profusa, y en casos excepcionales, puede evolucionar a diarrea sanguinolenta. Puede asociar fiebre y dolor abdominal grave, especialmente en

fosa iliaca izquierda. Es rara la presencia de vómitos y deshidratación grave.

El diagnóstico se basa en la detección de las toxinas en heces mediante ELISA, disponible en aproximadamente 24h y en los coprocultivos o cultivos tisulares para confirmar el diagnóstico. La realización de sigmoidoscopia o colonoscopia sólo será necesaria en casos de evolución tórpida, cuando es necesario un diagnóstico rápido y los test de laboratorio no están disponibles, o cuando es preciso realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías colónicas. Puede objetivar desde una mucosa mínimamente eritematosa a una mucosa hemorrágica con las típicas pseudomembranas.

El tratamiento se basa en la rehidratación oral, y en algunos casos intravenosa. Generalmente se produce una recuperación espontánea tras la suspensión de los antibióticos. En casos moderados-graves y ante la sospecha clínica, se debe iniciar tratamiento empírico con metronidazol a dosis de 250-500 mg/ 6h vía oral y, si se confirma, continuar durante 10-14 días. Si tras una semana de tratamiento no se objetiva mejoría se debe sustituir por vancomicina a dosis de 125-250 mg/ día vía oral. Las recaídas o reinfecciones son frecuentes, ocurriendo en un 20% de los casos. En estos pacientes se puede volver a emplear el mismo tratamiento. Si se producen posteriores recaídas es mejor asociar vancomicina y rifampicina. Los fármacos antidiarreicos no han demostrado ningún beneficio, excepto la

colestiramina y los probióticos que pueden ser útiles en los casos de cronicidad o recidivantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (suppl):S54-S71.
2. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice Guidelines for the management of infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.
3. Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute Diarrhea: A Practical Review. *The Am J Med*.1999;106:670-76.
4. DuPont HL. Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults. The American College of Gastroenterology, ACG Practice Parameters Guidelines Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1962-1973.
5. Gascón J. Profilaxis de la diarrea del viajero. *Gastroenterología y Hepatología*. 2001; 24:447-49.
6. Bartlett J G. Antibiotic-Associated Diarrhea. *The N Engl J Med* 2002; 346: 334-39.
7. Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of Clostridium difficile- Associated Diarrhea and Colitis. Practice guidelines. *The Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-50.
8. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7
9. Pautas de Trabajo OMGE: Diarrea Aguda en Adultos. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/guide 01. 26/10/2004>

MRA

CAPÍTULO 15

DIARREA CRÓNICA

Autores

Cristina Gil Páez
Raquel Barranco Cao
María Jesús Martín Relloso
Paloma Sanchez- Fayos
Juan Carlos Porres Cubero

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Diarrea crónica, diarrea secretora, diarrea inflamatoria, esteatorrea, diarrea osmótica, colon irritable, antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos, setonina, colitis colágena, colitis linfocitaria, biopsia histológica, colestiramina, aminosalicilatos, bismuto, budesonida.*

DIARREA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que refieran diarrea de más de 4 semanas de evolución deben ser incluidos en el estudio de diarrea crónica ya que enteritis infecciosas y de otras causas de diarrea aguda generalmente se resuelven espontáneamente durante este intervalo de tiempo.

Los pacientes con diarrea experimentan un cambio en la consistencia o frecuencia en las deposiciones y casi siempre se asocian a un aumento del contenido líquido en las mismas. Como media con una dieta normal la pérdida diaria de agua en las deposiciones es de 130ml, constituyendo el 65-85% de la deposición. Así las enfermedades diarreicas se pueden definir como deposiciones diarias de más de 200gr de peso.

La diarrea crónica es una entidad frecuente afectando al 3-5% de la población general, aunque otras estimaciones cifran su prevalencia en un 1%. Muchos pacientes no solicitan atención médica hasta que se asocia a otros síntomas como pérdida de peso, incontinencia fecal, rectorragia o dolor abdominal.

Se estima que el impacto económico de la diarrea crónica en la sociedad es de 524 millones de dólares al año de costes directos y de al menos 136 de costes indirectos.

La fisiopatología fundamental de cualquier tipo de diarrea es una absorción incompleta de agua desde la luz o por una retención osmótica de agua intraluminal. La reducción de la absorción de agua tan solo de un 1% es suficiente para causar diarrea.

CAUSAS DE DIARREA CRÓNICA

CAUSAS FRECUENTES

- Infecciones gastrointestinales crónicas o recurrentes: amebiasis, giardiasis, *Clostridium difficile*.
- Enfermedad crónica intestinal: CU, EC, colitis microscópicas (colágena y linfocítica).
- Esteatorrea.

- Malabsorción de hidratos de carbono: déficit de disacaridasas (lactosa, sacarosa), pobre absorción de sustancias (fibra, lactulosa, sorbitol, fructosa).
- Fármacos y aditivos alimentarios: antibióticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, antiácidos, antineoplásicos, etanol, cafeína.
- Cirugía previa: gastrectomía, vagotomía.
- Abuso de laxantes.
- Colitis isquémica.
- Enteritis o colitis postradiación.
- Diarrea paradójica: ca. Colon.
- Idiopática.

CAUSAS MENOS FRECUENTES

- Tumores productores de hormonas: gastrinoma, VIPoma, adenoma vellosa, carcinoma medular de tiroides, ganglioneuroma, feocromocitoma, tumor carcinoide, mastocitosis.
- Enfermedades infiltrativas: esclerodermia, amiloidosis, linfoma intestinal difuso.
- Diarrea crónica epidémica.
- Diarrea crónica idiomática, autolimitada.
- Incontinencia fecal.
- Alergia alimentaria.

Algoritmo diagnóstico inicial (Figura 3)
Algoritmo diagnóstico complementario (Figura 4)

FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES:
SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE
Y COLITIS MICROSCÓPICA

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El colon irritable es una entidad frecuente que asocia cambios en el hábito intestinal a malestar o dolor abdominal y diarrea, con una prevalencia alrededor del 12% de la población. Por definición no se explican sus síntomas mediante mecanismos mecánicos, bioquímicos o inflamatorios. El dolor abdominal o el malestar experimentado por estos pacientes habitualmente disminuyen su calidad de vida, y la diarrea es el síntoma que les hace solicitar atención médica, sobretudo si se asocia a urgencia o incontinencia fecal. El estreñimiento puede asociarse a fla-

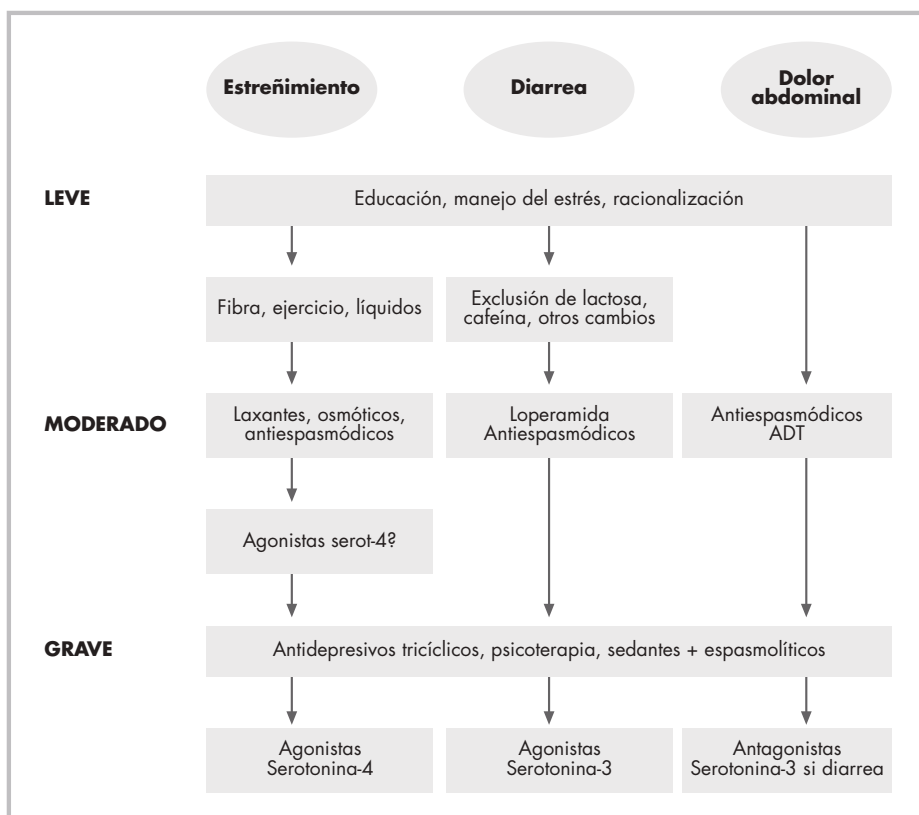


Figura 1.

tulencia, malestar y alteraciones en la imagen corporal. La edad de comienzo del cuadro suele ser variable aunque la incidencia parece incrementarse en la adolescencia y es máxima durante la tercera y cuarta década de la vida siendo un debut después de los 50 años inusual. La prevalencia de los síntomas es mayor en las mujeres (2:1) respecto a los hombres. Los pacientes con este diagnóstico suelen tener una alta frecuencia de estrés psicosocial o alguna disfunción en relación a esta entidad, lo que debe tenerse en cuenta a la hora del tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA

La causa del intestino irritable es desconocida, se consideran alteraciones en la motilidad intestinal y un descenso en el umbral sensitivo del paciente. Algunos estudios asocian un aumento en las contracciones en intestino delgado y colon con el dolor abdominal. La interrelación entre trastornos motores y sensitivos parecen explicar la sintomatología. Se ha comunicado

que los pacientes con este síndrome tienen una respuesta motora incrementada al factor liberador de corticotropina, una hormona de estrés.

TRATAMIENTO

No farmacológico

Las terapias no farmacológicas son adecuadas para muchos pacientes y deben acompañar a las farmacológicas, siempre tras un diagnóstico firme del cuadro según criterios sintomáticos, ausencia de síntomas de alarma y un examen físico normal. La identificación de factores psicosociales de estrés que desencadenan y mantienen los síntomas ocasionarán modificaciones del estilo de vida que habitualmente va a disminuir las visitas al médico. Los pacientes suelen hacer dieta aunque esto no está demostrado su efectividad. Un acercamiento a este tipo de medidas incluye eliminar excesos de la dieta, cafeína y otros alimentos que el paciente relacione como desencadenantes de los síntomas, moderar ingesta de grasa. Los pacientes con

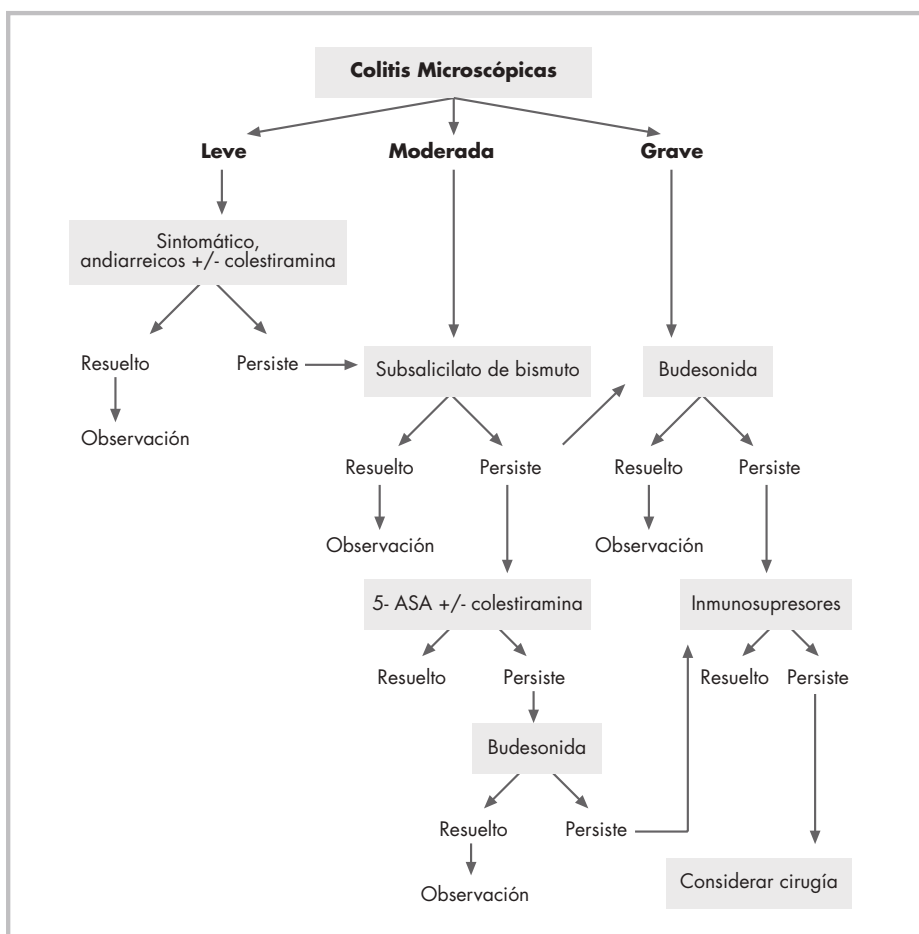


Figura 2.

predominio de diarrea como síntoma principal pueden tener intolerancia a la lactosa y un exceso de fruta o sorbitol en la dieta pueden exacerbar la clínica; si predomina el estreñimiento lo que suele faltar en la dieta es el contenido en fibra y los pacientes con distensión o flatulencia deben eliminar de la dieta legumbres, coliflor y brócoli no cocinada. Como recomendación general aparece el ejercicio físico. Los síntomas pueden responder al tratamiento con placebos, se describe una respuesta entre un 20-50% en algunos estudios. Los suplementos de fibra en la dieta son ampliamente recomendados en el tratamiento de estos pacientes aunque causan flatulencia y aumento en el peristaltismo por lo que parece recomendable en el caso del estreñimiento, no el la diarrea o dolor abdominal. En lo referente a la psicoterapia, una revisión de

tratamientos psicológicos para el síndrome del intestino irritable incluían 12 estudios de los cuales 8 señalaban respuestas positivas, 2 de ellos marcaban un intervalo de 1 año hasta el inicio de esta respuesta. En ellos la diarrea y el dolor abdominal parecían responder a la terapia, no así el estreñimiento. Los paciente que añadían ansiedad o depresión mostraban mejor evolución. En general no hay estudios a doble ciego o placebo-control y su aplicación no es reproducible en la práctica clínica habitual.

Tratamientos no específicos

Tratamiento del estreñimiento

Los suplementos de fibra tales como el psyllium, metilcelulosa o polycarbofilo aceleran el tránsito y facilitan la defecación. No es efectiva para la distensión si la frecuencia es normal, tampoco

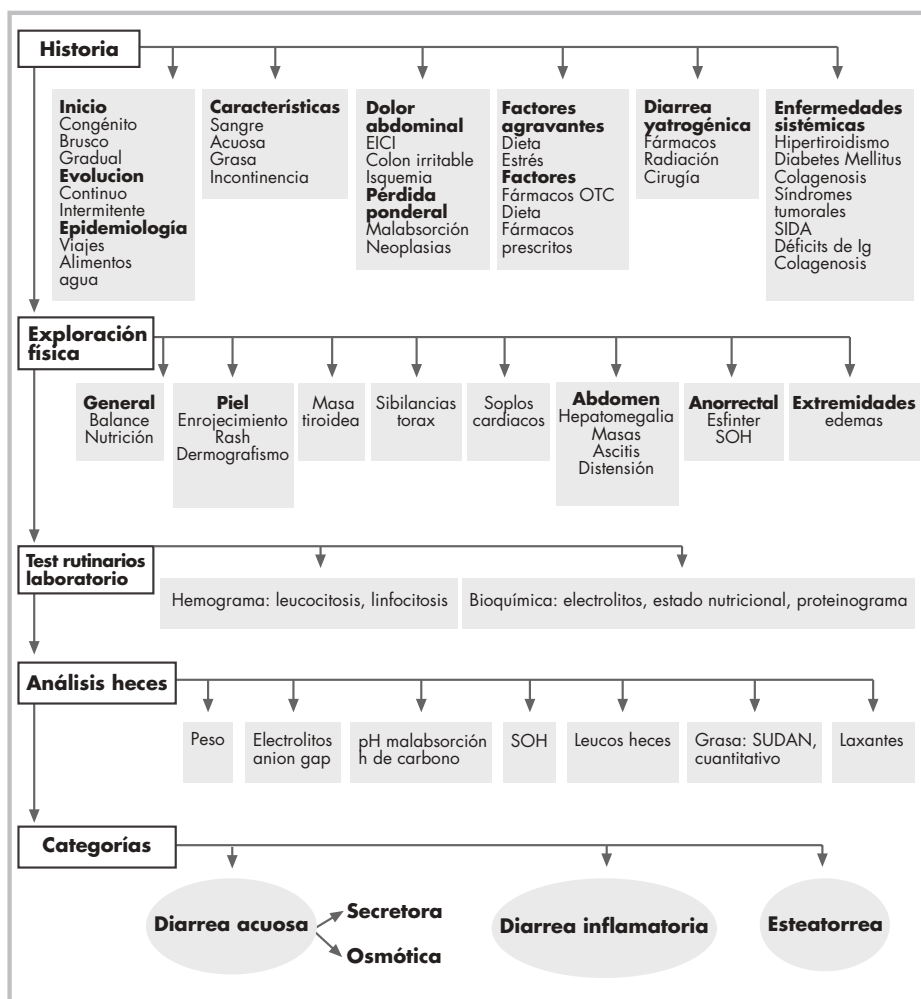


Figura 3. Algoritmo diagnóstico inicial

para el estreñimiento cuando el tránsito es lento, en este caso el uso a largo plazo de laxantes osmóticos (sales de magnesio, sales de fosfato y laxantes con polietilenglicol) son útiles. Sorbitol y lactulosa son efectivos pero caros y promueven la formación de gas.

Antidiarreicos

Los opioides y análogos atropina-difenoxilato y loperamida estimulan receptores en el sistema nervioso entérico que inhiben la peristalsis. Loperamida es efectiva en pacientes con diarrea pero no para el dolor abdominal, aunque es el más recomendable para tratamiento a largo plazo. La colestiramina se suele usar para la diarrea refractaria.

Tratamientos específicos

Antiespasmódicos

Los agentes antiespasmódicos relajan el músculo liso intestinal y reducen así su contractilidad. Agentes anticolinérgicos, calcio-antagonistas y antagonistas opioides pueden actuar como tales. Los anticolinérgicos pueden reducir el reflejo gastro-cólico tan frecuente en estos pacientes. Los estudios aleatorizado indican que los agentes antiespasmódicos disminuyen de forma global la sintomatología, incluido el dolor, tomados media hora antes de las comidas. En dos metaanálisis publicados se sugiere que aunque estos agentes reducen el dolor no tienen efecto sobre el dolor ni el estreñimiento. Existen formas sublinguales de efecto rápido, y

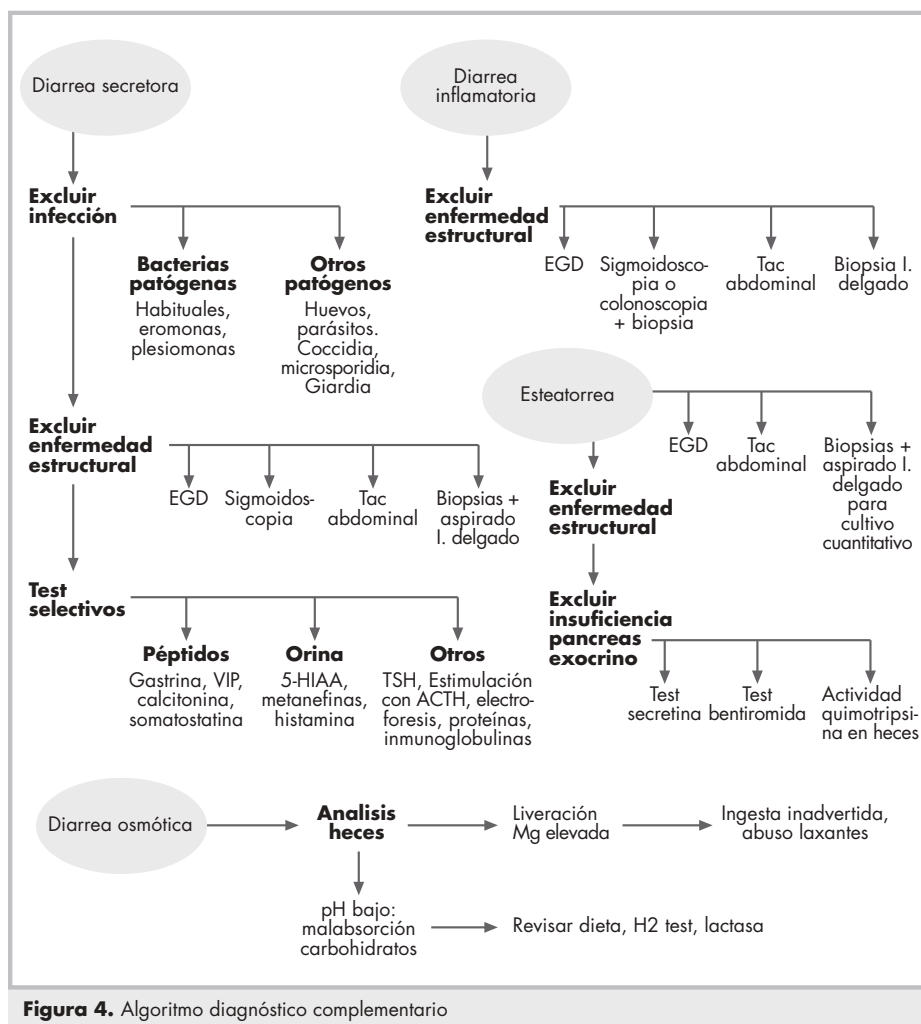


Figura 4. Algoritmo diagnóstico complementario

otras presentaciones de larga duración. Los efectos secundarios reversibles de los anticolinérgicos son habituales e incluyen boca seca, visión borrosa, fatiga y urgencia miccional, y están contraindicados en glaucoma de ángulo cerrado y retención de orina. Se ha comunicado la efectividad de las formas combinadas de anticolinérgicos con benzodiazepinas, aunque deben reservarse para episodios en los que el anticolinérgico solo no sea efectivo.

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los antidepresivos tricíclicos a bajas dosis parecen ser efectivos para el tratamiento en estos pacientes por mecanismo no claro, quizás por una reducción en la sensibilidad de los

nervios periféricos o por alteraciones cerebrales. Una serie de estudios controlados han demostrado una mejoría de los síntomas en pacientes que han tomado ADT a bajas dosis tales como **amitriptilina, desipramina, clomipramina, doxepina y trimipramina**, con una odds ratio de 4 en relación con placebo. Algunos estudios señalan mayor efectividad para diarrea que para otros síntomas. Los ADT son recomendables para cuadros moderados-graves con dolor o en los que las otras terapia han sido poco efectivas. Se pueden combinar con antiespasmódicos en el caso en que por separado sean de eficacia media. Deben tomarse al acostarse ya que produce somnolencia, a una dosis inicial de 10-25mg aumen-

tando gradualmente la dosis hasta 25-100mg, viéndose los efectos en 1 semana aunque se debe probar al menos 4 semanas, continuando 6-12 meses.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina-3 (ISRS)

Los efectos de estos agentes incluyen enlentecimiento del tránsito colónico, reducción del reflejo gastrocólico y aumento de la compliance cólica. Además, parece que disminuyen la sensibilidad en los pacientes a la distensión. **Alosetrón** aumenta la compliance y reduce la sensibilidad a la distensión con balón, con lo que en los pacientes con síndrome del intestino irritable consigue reducir la diarrea y la urgencia, así como una mejora en su calidad de vida. Este efecto está demostrado en mujeres sin estreñimiento. La dosis es de 1mgr/12h. Como efectos secundarios se describe estreñimiento y colitis isquémica (1/700 pac).

Agonistas de receptores de serotonina-4

En tres ensayos controlados de **tegacero** (similar efecto a cisaprida) en pacientes con predominio de estreñimiento administrando 6mg/12h durante 3 meses, se observó mejoría del dolor abdominal y del estreñimiento. Algunos estudios apuntan a una utilidad limitada al sexo femenino, aunque no concluyente y describen una mayor incidencia de colecistectomía en estos pacientes, así como diarrea como efecto secundario. Debido a su coste y a sus moderadas ventajas frente al placebo, este fármaco se debe reservar a mujeres con SII con predominio de estreñimiento en las que no se haya obtenido respuesta con fibra, laxantes o procinéticos. (Figura 1).

COLITIS MICROSCÓPICAS

Las colitis microscópicas (CM) son entidades infradiagnosticadas causantes de diarrea crónica o intermitente que únicamente pueden serlo por biopsia histológica de la mucosa y tienen una prevalencia de 10-16 pacientes/100000 habitantes. Su patogenia es desconocida aunque parece un resultado de la suma de una susceptibilidad genética y una reacción a toxinas fecales que ocasionan una respuesta inflamatoria. Su relación con el esprue, donde se observan alteraciones histológicas propias de CM en un 30% y viceversa en un 10%, junto con la alta prevalencia de HLA-DQ en ambas entidades hace necesario el estudio de la otra entidad cuando se

diagnostique una de ellas. Se ha descrito también relación de CM con el consumo de AINES.

Diagnóstico

Histológicamente se caracteriza por linfocitosis intraepitelial (>10 linfocitos/100epiteliales), infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia y, en la variante colágena, un adelgazamiento de la banda subepitelial de colágeno.

Manejo (Figura 2)

Después del diagnóstico se deben eliminar fármacos que puedan potencialmente ocasionar una inflamación crónica del colon, como los AINES (en un estudio encontrados en el 61% de los pacientes con CM) o lansoprazol y otros, con lo que se consigue en ocasiones normalización histológica.

Fármacos

1) Colestiramina

Respuesta clínica sintomática descrita en un rango de 59-65%. Se ha descrito como efecto secundario malabsorción de sales biliares en un 39-49% de los pacientes en la CM y 27-60% en la forma colágena.

2) 5-Aminosalicilatos

Sulfasalacina y mesalacina inducen remisión en el 35-50% de los casos, aunque su eficacia no ha sido comprobada en estudios prospectivos. Se recomienda en las formas menos severas de CM, aunque se ha observado mejores resultados en la colitis linfocítica.

3) Subsalicilato de bismuto, prednisolona, budesonida (Tabla 1 y 2).

4) Inmunosupresores

El uso de 6-mercaptopurina, azatioprina y metotrexate es anecdótico pero debe ser considerado en pacientes corticodependientes o refractarios.

5) Cirugía

Se reserva para los casos concretos en los que la diarrea grave persiste a pesar de tratamiento médico, ya que no se ha descrito un aumento en el riesgo de malignización en estos pacientes. De echo no se ha descrito ningún caso de cáncer colorrectal en 117 pacientes con CM seguidos durante 7 años. La derivación del colon parece controlar la diarrea y causar mejoría histológica aunque la inflamación puede recurrir tras restablecer la continuidad.

Tabla 1. Estudios aleatorios

Estudio Medicación	Tratamiento			Placebo		
	n	respuesta	remisión	n	respuesta	remisión
PREDNISONA Munck	9	5	2	3	1	0
BUDESONIDA Baert	14	8		14	3	
Bonberup	10	10		10	2	
Miehlke	23	20		22	3	
BISMUTO Fine	12	11	9			

Tabla 2. Estudios retrospectivos o no aleatorios

Tratamiento	CM inespecífica, colágena		Colitis linfocítica			
	n	respuesta %	n	respuesta %	n	respuesta %
5-ASA Pardi			48	42		
Bohr					139	35
Fraser	23	49				
BISMUTO Pardi			22	73		
Fine			7	86	6	100
COLESTIRAMINA Pardi			14	65		
Bohr					44	59
PREDNISOLONA Pardi			15	87		
Bohr					41	82
Fraser			14	64		
BUDESONIDA Tromm					7	6

CONCLUSIÓN

El reconocimiento de las MC ha revolucionado el estudio y el tratamiento de la diarrea crónica de causa indeterminada. CM se consideran causas importantes de diarrea subaguda-crónica y debe ser considerada en pacientes que parecen tener trastornos funcionales del colon refractarios a tratamientos clásicos. Ya que el

diagnóstico es histológico, deben tomarse biopsias endoscópicas en pacientes con diarrea de causa desconocida, particularmente en mujeres de mediana-avanzada edad. Aunque de etiología desconocida, parece que una susceptibilidad genética y una reacción inadecuada a contenidos intraluminales incluidos fármacos parecen ser responsables del inicio y perpetuación de una inflamación crónica

que incluye a la mucosa y la lámina propia. Debido a que este cuadro puede ser autolimitado es adecuado su manejo inicial con colestiramina, reservando las otras alternativas para los casos persistentes y graves. En ambos casos se debe considerar la coexistencia del esprue haciendo las modificaciones en la dieta que sean oportunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review of the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486.
2. American Gastroenterological Association. The burden of gastrointestinal diseases, Bethesda, MD: American Gastroenterological Association, 2001:38-40.
3. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 7th ed Philadelphia. Saunders, 2002:131-153.
4. Lawrence R. Schiller. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:287-293.
5. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
6. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
7. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of

tegacerod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1877-88.

8. FDA approves first treatment for women with constipation-predominant irritable bowel syndrome. FDA talk paper. July 24, 2002.

9. Jones J, Boorman J, Cann P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47:Suppl 2:ii1-ii19.

10. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel Syndrome. *Gastroenterology* 123:2108-31.

11. Poitras P, Riberdy Poitras M, Plourde V, Boivin M, Verrier P. Evaluation of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:914-20.

12. Baert F, Schmit A D, Haens G et al.: Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow up. *Gastroenterology* 2002; 122:20-25.

13. Chanda N, Mc Donald J, Mc Donald J. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003575.

14. Tremaine WJ: Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:245-249.

15. John R. Stroehlein. Microscopic colitis. *Curr Opin gastroenterol* 20:27-31. 1. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review of the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486.



CAPÍTULO 16

ESTREÑIMIENTO AGUDO Y CRÓNICO

Autores

María M. Barrachina-García
Cristina Montón Rodríguez
Margarita Muñoz Vicente
Eduardo Moreno-Osset

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

Servicio de Medicina Digestiva

Palabras clave: *Estreñimiento agudo, Estreñimiento crónico idiopático, Estreñimiento crónico secundario, Anismo, Disinergia del suelo pélvico, Inercia colónica, Alteraciones funcionales del estreñimiento, Estreñimiento idiopático en la infancia, Estreñimiento del anciano, Estreñimiento grave de las mujeres jóvenes, Megarrecto idiopático, Fibra dietética, Laxantes, Biofeedback*



ESTREÑIMIENTO AGUDO Y CRÓNICO

DEFINICIÓN

El estreñimiento constituye una afección muy frecuente, con una repercusión negativa en la calidad de vida y grandes costos económicos. Se trata de un síntoma, no de una enfermedad, por lo que es difícil su definición. Algunos pacientes refieren deposiciones duras e infrecuentes, con esfuerzo defecatorio y sensación de evacuación incompleta; sin embargo, para otros el estreñimiento puede tener un significado distinto, como defecación dolorosa, disminución del volumen de las heces o aumento de su consistencia, evacuación difícil o bien dolor o distensión abdominales. Un panel internacional de expertos ha elaborado una definición de consenso (criterios de Roma II) válida para el diagnóstico del estreñimiento funcional (tabla 1).

La frecuencia de los síntomas varía en función de la población estudiada y de los criterios utilizados para definir el estreñimiento. En sujetos de la población general que no buscan atención médica, se presentan las siguientes frecuencias: esfuerzo durante la defecación 4-31%, heces de consistencia dura 9-30%, sensación de evacuación incompleta 10-26%, dolor abdominal aliviado con la defecación 8-25%, empleo de digitación 11-24%, distensión abdominal 6-24%, uso de laxantes 2-17%, defecación dolorosa 1-12% y frecuencia defecatoria inferior a 3 deposiciones a la semana en 1-6%.

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es más frecuente en las mujeres y en las edades extremas de la vida. La prevalencia es muy variable, dependiendo de las definiciones utilizadas en cada estudio. En un estudio sobre población española, el 29.5% de los encuestados se autodiagnosticó de estreñimiento, aunque siguiendo los criterios de Roma II presentaron estreñimiento el 14% de los sujetos. Los síntomas que referían con mayor frecuencia fueron el esfuerzo defecatorio, las heces duras y la sensación de obstrucción anorrectal.

El consumo de laxantes constituye otro criterio de valoración epidemiológica. Según las Encuestas Nacionales de Salud realizadas en 1987 y

1993, el 1.3% de la población española consume laxantes, que sólo en el 50% de los casos son prescritos por un médico.

FORMAS CLÍNICAS

Según la evolución temporal del estreñimiento se establecen dos tipos:

Estreñimiento agudo

Generalmente se produce en relación con viajes, cambios de residencia, situaciones estresantes o encamamiento prolongado. Si no está asociado a signos y síntomas de alarma que puedan indicar la presencia de algún proceso maligno no debe ser preocupante. Normalmente se resuelve volviendo a las condiciones habituales del sujeto. El estreñimiento agudo también puede darse en alguna de las situaciones descritas en las tablas 2, 3 y 4.

Estreñimiento crónico

Se establece cuando el tiempo de evolución es prolongado, entre 3 y 12 meses; desde un punto de vista práctico, un tiempo superior a dos años ofrece mayor seguridad en la orientación de posibilidades diagnósticas respecto a su naturaleza funcional u orgánica.

Según la etiología, se pueden diferenciar dos tipos:

- Estreñimiento crónico idiopático (ECI), primario o funcional.
- Estreñimiento crónico secundario (ECS)

Este último puede ser causado por anomalías estructurales del colon y del canal anal (tabla 2), enfermedades de índole sistémica, metabólica, neurológica o traumática (tabla 3), o bien por fármacos (tabla 4).

En la práctica, el ECI es la forma clínica más frecuente. En esta forma de estreñimiento, los pacientes se pueden clasificar en diferentes grupos según la edad de presentación, los síntomas y su duración, las características del tránsito colónico y las funciones sensorial y motora anorrectales.

Estreñimiento idiopático en la infancia.
A menudo asociado a impacción fecal con

Tabla 1. Criterios de ROMA II para la definición del estreñimiento funcional

Dos o más de los siguientes criterios, al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas), en los 12 meses anteriores:

- Esfuerzo en más del 25 % de las deposiciones
- Heces duras en más del 25% de las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta en más del 25% de las deposiciones
- Sensación de obstrucción anorrectal en más del 25% de las deposiciones
- Maniobras (extracción manual o presión sobre el suelo pélvico) para facilitar la evacuación en más del 25% de las deposiciones
- Menos de 3 deposiciones a la semana

No debe haber heces sueltas ni criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable

dilatación de recto y sigma. En muchos casos hay un tránsito colónico lento en rectosigma que sugiere retención voluntaria o anormalidad en la función anorrectal. Hasta un 63% de los niños estreñidos con manchado de heces no relajan los músculos puborrectal y esfínter anal externo cuando van a defecar, fenómeno conocido como *anismo* o *disinergia rectoesfintérica* o *del suelo pélvico*. Probablemente se trata de un mecanismo aprendido si han tenido problemas previamente para evacuar grandes bolos fecales.

Síndrome de intestino irritable. Los pacientes con estreñimiento pueden considerarse como afectados de este síndrome si presentan también distensión y dolor abdominales.

Estreñimiento del anciano. La impactación fecal constituye un problema importante en los ancianos. La inmovilidad, la confusión mental, la pobre ingesta de fibra o líquidos, las enfermedades crónicas concomitantes o la medicación astrigente pueden añadirse a un trastorno de la sensibilidad rectoanal que permitiría acomodar grandes cantidades de heces en recto sin despertar la sensación defecatoria.

Estreñimiento grave en las mujeres jóvenes. Se trata de una forma grave y poco frecuente de ECI, asociada a dolor abdominal, con tránsito colónico muy lento y frecuentemente con alteraciones motoras esofágicas y del intestino delgado. Característicamente el enema opaco es normal. A menudo también presentan alteraciones ginecológicas, ureterovesicales, hipotensión ortostática y galactorrea.

Megarrecto idiopático. Se define por un diámetro rectal superior a 6.5 cm a la altura de la salida pélvica. Puede asociarse a megacolon y a impactación e incontinencia fecales, tanto en niños como en ancianos o en sujetos con alteración de la personalidad.

COMPLICACIONES

El estreñimiento *per se* es un trastorno benigno que conlleva una baja tasa de hospitalización y mortalidad. En ocasiones, sobre todo en sujetos de edad avanzada, puede dar lugar a complicaciones:

- **Cardiovasculares:** Insuficiencia coronaria, arritmias, síncope y accidentes isquémicos transitorios como consecuencia del esfuerzo en sujetos con patología vascular previa y trastornos de los reflejos desencadenados desde barorreceptores.
- **Digestivas:** Se ha descrito dilatación y volvulación del colon sigmoideo, colitis isquémica, perforación cecal, perforación estercorácea y neuropatía del pudendo por estiramiento con la consiguiente aparición de incontinencia fecal. En cambio, la presencia de hemorroides no está claramente ligada al estreñimiento.
- **Urinarias:** Sobre todo en mujeres jóvenes, favorecidas por la confluencia del tubo digestivo y del sistema genitourinario en la unidad neuromuscular representada por el suelo pélvico. Cabe destacar infecciones, trastornos miccionales, alteraciones de la contractilidad vesical, reflujo vesicoureteral y dilatación del tracto urinario superior.

DIAGNÓSTICO

La obtención de una historia clínica adecuada es esencial. Deberemos conocer cuándo se inició el estreñimiento y su duración. El estreñimiento presente desde el nacimiento o período neonatal sugiere una alteración congénita (enfermedad de Hirschsprung), si es referido desde varios años antes sugerirá una causa funcional y, si es reciente o progresivo, obliga a descartar patología orgánica (ver tablas 2 y 3).

Se debe investigar la naturaleza de los síntomas y prestar atención a los medios utilizados

Tabla 2. Causas digestivas

Procesos que cursan con obstrucción mecánica
- Estenosis no tumorales - Congénitas - Endometriosis - Isquémicas - Actínicas - Tuberculosis intestinal - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica - Amebiasis crónica - Linfogranuloma venéreo - Diverticulitis aguda - Tumores - Vólvulo - Hernias - Prolapso rectal / Invaginación rectal - Adherencias - Compresiones extrínsecas
Procesos que cursan con neuropatía y/o miopatía intestinal
- Seudoobstrucción intestinal - Enfermedad de Hirschsprung - Enfermedad de Chagas - Hipoganglioneosis/Hiperganglioneosis - Ganglioneuromatosis digestiva - Enfermedad diverticular - Síndrome de intestino irritable - Megacolon idiopático
Procesos que cursan con dolor intenso
- Úlcera péptica - Colelitiasis - Pancreatitis - Hemorroides - Fisura anal - Absceso anal

para facilitar la evacuación. Preguntar acerca de los antecedentes patológicos, identificar las posibles enfermedades asociadas al estreñimiento, valorar la acción astringente de cualquier fármaco en uso (tabla 4), el tipo de vida o actividad socioprofesional y el contenido en fibra de la dieta. La rectorragia, pérdida de peso u otros síntomas generales obligan a descartar una enfermedad orgánica.

Se debe indagar por qué el paciente acude a la consulta en ese momento, tener en cuenta si se han producido cambios recientes en su rutina y valorar si hay manifestaciones de depresión. En los casos graves de estreñimiento se pueden detectar antecedentes de abuso sexual en la infancia.

Tabla 3. Causas extradigestivas

Trastornos endocrinometabólicos
- Hipotiroidismo - Hiperparatiroidismo - Panhipopituitarismo - Diabetes Mellitus - Somatostatina - Glucagonoma - Feocromocitoma - Hipercalcemia/Hipopotasemia
Trastornos neurológicos
- Accidente vascular cerebral - Tumores - Enfermedad de Parkinson - Esclerosis múltiple - Esclerosis lateral amiotrófica - Tabes dorsal - Meningocele - Traumatismos - Lesiones de la cola de caballo
Trastornos psiquiátricos
- Síndrome depresivo - Anorexia nerviosa - Psicosis diversas - Trastornos nefrourológicos - Uremia - Cólico nefrítico - Afecciones prostáticas
Trastornos neumológicos
- Enfisema - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Miopatías
- Distrofia miotónica - Dermatomiositis - Amiloidosis - Miopatía visceral familiar - Esclerodermia
Otras causas
- Porfiria - Gestación - Desnutrición - Deshidratación - Afecciones ginecológicas - Alteraciones de la pared abdominal - Ascitis

Tabla 4. Fármacos relacionados con el estreñimiento

- Abuso de laxantes	- Antiparkinsonianos
- Analgésicos (AAS, AINEs)	- Antipsicóticos
- Anestésicos	- Bismuto
- Antiácidos (compuestos de calcio o aluminio, incluyendo sucralfato)	- Calcio
- Anticolinérgicos	- Citotóxicos (vincristina)
- Anticonceptivos	- Colestiramina
- Antitusígenos (codeína)	- Diuréticos (furosemda)
- Anticonvulsivantes	- Hierro
- Antidepresivos (tríciclicos o IMAO)	- Intoxicación por metales (arsénico, fósforo, mercurio, plomo)
- Antihipertensivos (antagonistas del calcio, bloqueadores ganglionares)	- Opiáceos
- Antihistamínicos	- Paralizantes musculares
	- Sulfato de bario

Exploración física

El aspecto del paciente ya nos puede sugerir hipotiroidismo, depresión o parkinsonismo. Se valorará la pérdida de sensibilidad en los dermatomas sacros si se sospecha una lesión espinal. La exploración abdominal nos permitirá identificar cicatrices, heces duras en un colon palpable, masas o visceromegalias. En decúbito lateral se observará el suelo de la pelvis en reposo y con esfuerzo, lo que nos permitirá detectar si hay prolapso rectal, si existen signos de traumatismo o ausencia o exceso de descenso perineal. El tacto rectal nos permitirá valorar la posible existencia de estenosis anal y evaluar el tono esfinteriano en reposo y tras contracción voluntaria. Si es doloroso, puede sugerir fisura anal, trombosis hemorroidal o absceso perineal.

Exámenes de laboratorio

En la analítica se debe incluir hemograma, hormonas tiroideas, medición de calcio, glucosa, electrolitos y análisis de orina.

Estudios de estructura colorrectal

Son muy importantes para descartar patología orgánica, pero aportan poca información sobre la función colorrectal.

En pacientes menores de 50 años, sin síntomas ni signos de alarma, es suficiente con una rectosigmoidoscopia. Sin embargo, en pacientes mayores de 50 años o con factores de riesgo para adenocarcinoma, se debería realizar una colonoscopia o asociar rectosigmoidoscopia y enema opaco. Este último nos permitirá identificar lesiones estenosantes, megacolon o megarrecto. Cuando hay impacción fecal, un estudio limitado con contraste hidrosoluble puede delinear la masa fecal sin ser contraproducente.

Estudios de función colónica y anorrectal

Generalmente estos estudios quedan reservados para aquellos pacientes con ECI que no responde a las medidas terapéuticas iniciales con fibra y laxantes suaves.

- **Tiempo de tránsito colónico (TTC).** Indicado especialmente para pacientes con escasa frecuencia de deposiciones. Para su realización se mantiene al paciente con una dieta rica en fibra mientras se abstiene del uso de laxantes, enemas o medicación que afecte a la función del intestino. Se administran dosis diarias de marcadores radioopacos por vía oral durante 1, 3 ó 6 días, según las distintas modificaciones al estudio original, obteniendo radiografías abdominales en varios intervalos hasta que al menos el 80% de los marcadores haya sido eliminado o haya transcurrido un periodo de tiempo establecido (generalmente 5-7 días).

Los pacientes con un TTC mayor de 72 horas se considera que tienen un tránsito lento. En la **inercia colónica** existe un TTC prolongado, con retraso en la aparición de marcadores en recto-sigma. En el **estreñimiento obstructivo** el tránsito es normal hasta recto-sigma, donde se objetiva un estancamiento de los marcadores.

La gammagrafía tras la administración de un radioisótopo no aporta mayor información que el estudio convencional con marcadores radioopacos. Precisa de un servicio de medicina nuclear, pero reduce la exposición a la radiación.

- **Manometría anorrectal.** Con esta técnica se valoran las presiones en el recto y canal anal, así como los reflejos rectoanales. La presión anal en reposo anormalmente elevada sugiere *anismo* o fisura anal.

La defecación simulada o la distensión rectal con un balón de 10-30 ml de aire activan de forma refleja la relajación del esfínter anal interno (reflejo rectoanal inhibitorio), facilitando la evacuación fecal. Este reflejo se pierde en la enfermedad de Hirschsprung; en cambio, en los casos de disineria del suelo pélvico, la distensión rectal puede aumentar paradójicamente la presión anal.

- **Pruebas sensoriales.** En general forman parte del estudio de manometría anorrectal. La distensión del recto con un balón permite examinar el umbral de sensibilidad rectal, la sensación de urgencia para defecar y el volumen máximo tolerable.
- **Prueba de expulsión de un balón intrarrectal.** Suele practicarse junto con la manometría anorrectal. Valora el comportamiento motor esfinteriano y la coordinación rectales. Puede utilizarse para monitorizar la respuesta al entrenamiento de *biofeedback* (biorretroalimentación).
- **Electromiografía.** Se puede practicar con agujas o bien con electrodos de superficie. Valora la relajación apropiada del esfínter durante la defecación y también puede usarse en el entrenamiento de *biofeedback*.
- **Estudios de defecación.** Especialmente útiles en pacientes cuya queja principal es el esfuerzo excesivo para la defecación o que emplean la manipulación digital para facilitar la evacuación. La defecografía consiste en introducir bario en el recto y monitorizar la evacuación mediante fluoroscopia o video. Se investiga el ángulo anorrectal en relajación y durante la defecación, si hay un descenso perineal patológico y la posible existencia de rectocele (herniación, generalmente de la pared anterior rectal, durante la defecación), prolapso rectal o invaginación.

Los resultados obtenidos deben ser evaluados con precaución, pues el rectocele o la invaginación pueden verse en sujetos sanos (no excluyen otra etiología), pueden ser erróneos por la vergüenza del paciente y puede no haber acuerdo entre distintos observadores en la medición del ángulo anorrectal.

En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico del estreñimiento crónico.

TRATAMIENTO

Medidas Generales

Se debe informar a los pacientes de que un hábito intestinal irregular y otros síntomas defecatorios son frecuentes en la población general sana, sin ser necesaria una deposición diaria para mantener la salud. Por otra parte, los pacientes deben aprender a responder a la urgencia defecatoria y conseguir un hábito defecatorio con un horario determinado, después de las comidas o al levantarse, y sin prisas. Puede ser útil, al sentarse en el inodoro, la utilización de alzas de 15 cm en los pies para conseguir una posición defecatoria más fisiológica, buscando una postura en cuclillas.

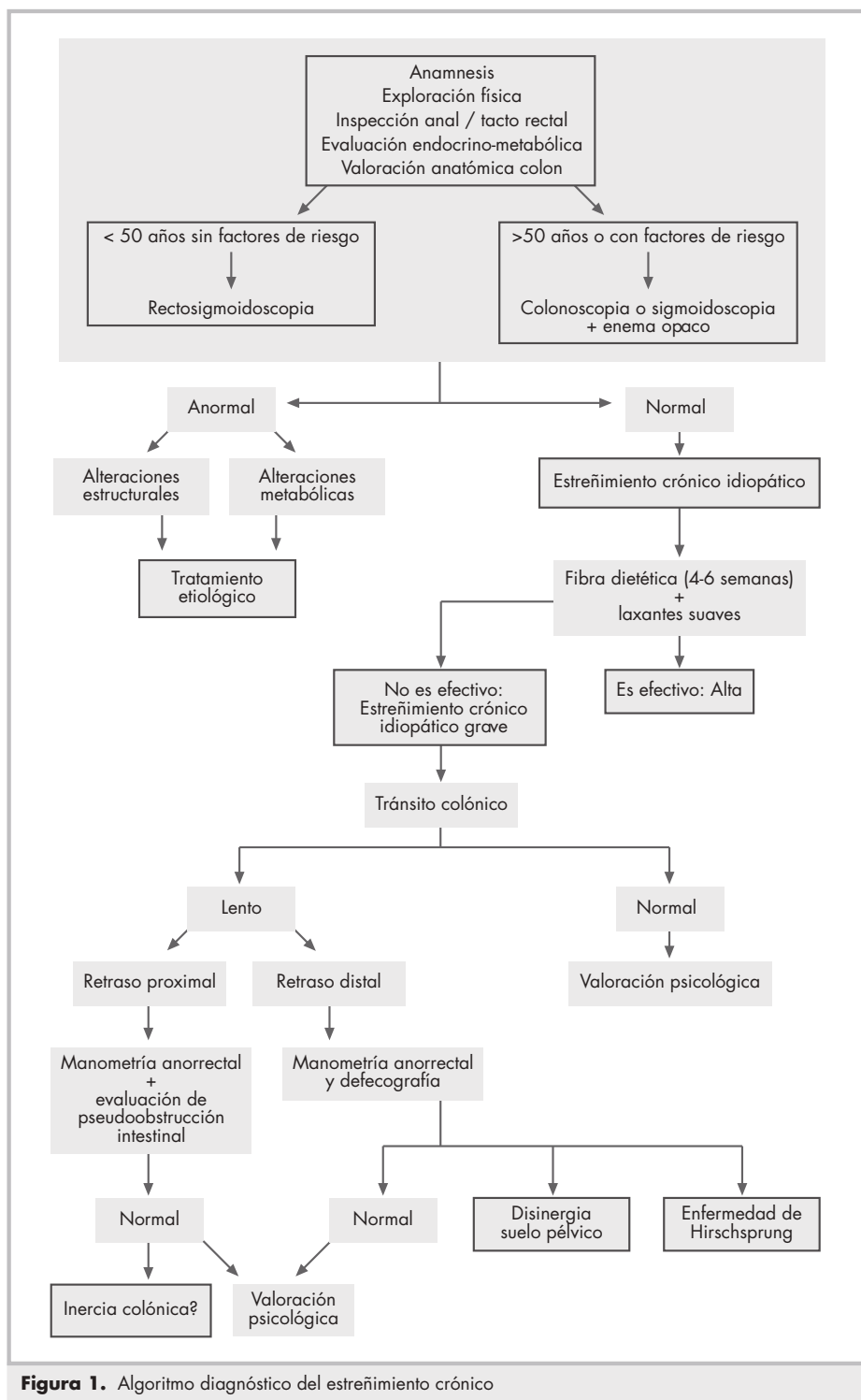
Fibra

Incrementar su consumo hasta llegar a 20-30 g al día, mediante la dieta (fruta, verduras, legumbres, ensaladas, pan y cereales integrales) o con suplementos (salvado de trigo o avena, lino, mucílago de semillas de plantas, gomas de plantas o derivados de la metilcelulosa sintética). Estos agentes incrementadores de volumen estimulan la motilidad al aumentar el peso de las heces y reducir el TTC. Facilitan la defecación al reblandecer la consistencia de las heces. Deben acompañarse de una ingesta de líquidos superior a 1500 ml diarios y no se deben administrar si hay impactación fecal. A los pacientes se les debe explicar que no esperen efectos rápidos del tratamiento. Puede existir una pobre cumplimiento del tratamiento por los efectos secundarios que produce la fibra, como flatulencia y distensión abdominal, que suelen mejorar aumentando la ingesta de líquidos, administrándola de forma progresiva o bien disminuyendo la dosis de aquella. La fibra puede disminuir la absorción de glucósidos cardiotónicos, nitrofurantoína y salicilatos.

La fibra puede ser de origen natural, como las semillas de *Plantago ovata* (dosis: 3.5-10.5 g/día), salvado de trigo, plantas gomosas y guar, o bien sintética como la metilcelulosa o el policarbofilo (dosis: hasta 20 g/día), polímeros metabólicamente inertes y resistentes a la fermentación bacteriana. Por el precio y eficacia, el salvado de trigo constituye el tipo de fibra más recomendable.

Laxantes

Osmóticos. Incluyen el polietilenglicol (PEG) y los azúcares no absorbibles como lactitol (disacárido de galactosa y sorbitol), lactulosa (galac-



tosa y fructosa) y sorbitol. Estos últimos son metabolizados por las bacterias del colon, dando lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta; ello origina un descenso del pH y un aumento de la presión osmótica, favoreciendo la retención de agua en la luz intestinal y el peristaltismo.

El PEG es una solución hidroelectrolítica (también existe sin electrolitos) que suele utilizarse en la preparación del colon previa a la colonoscopia y en los casos de impactación fecal. A dosis inferiores es muy eficaz en el tratamiento diario del estreñimiento crónico, sin contraindicaciones para enfermos cardíacos o renales; tampoco en niños, ancianos ni embarazadas. La dosis recomendada es de 17-36 g, una o dos veces al día.

La lactulosa se puede aplicar en enemas en sujetos con impactación fecal. Su administración oral puede producir flatulencia y dolor cólico abdominal. La dosis oscila entre 15 y 60 ml /día.

El lactitol puede administrarse en diabéticos. Se presenta en polvo y su dosis es de 20 g/día. El sorbitol se usa como edulcorante en los productos "sin azúcar". Tiene un efecto similar a la lactulosa y puede usarse a las mismas dosis.

Salinos. Son compuestos de magnesio (citrato, sulfato e hidróxido) y sodio (fosfato y sulfato) que ejercen efecto osmótico al ser mal absorbidos por el intestino. Se pueden administrar también en enemas y microenemas. Los compuestos de magnesio están contraindicados en la insuficiencia renal por producir hipermagnesemia. El fosfato de sodio no se debe utilizar en la insuficiencia cardíaca ni en niños por provocar hipocalcemia. Dosis: hidróxido de magnesio, 1.2-3.6 g /día; sulfato de magnesio, 5-10 mg /día. Las sales de sodio se usan antes de operaciones quirúrgicas y de exámenes radiológicos o endoscópicos del colon, en general 90 ml repartidos en 2 tomas.

Estimulantes. Incrementan la motilidad y las secreciones intestinales. Actúan en horas y pueden provocar dolor cólico abdominal. Se subdividen en 3 grupos:

- Derivados antraquinónicos: provienen de plantas cuyos principios son glucósidos no absorbibles que, al llegar a colon, se hidrolizan dando una molécula activa. Son la cáscara sagrada, el sen, el aloe y la frángula. Pueden provocar *melanosis coli*,

consistente en una pigmentación marrónácea de la mucosa colónica debida a la acumulación de células epiteliales apoptóticas fagocitadas por los macrófagos; parece carecer de implicación clínica, aunque no todos los autores están de acuerdo, pudiendo desaparecer meses después del abandono del laxante. El llamado colon catártico, con pérdida de haustras y daño estructural, se ve raras veces, quizá porque fuera causado por laxantes tóxicos que ya no se usan.

Los laxantes antraquinónicos son particularmente adecuados para uso en dosis únicas en el estreñimiento transitorio. Dosis: Cáscara Sagrada, 325 mg ó 5 ml /día; Sen, 187 mg/día.

- Aceite de ricino, hidrolizado por las lipasas intestinales a ácido ricinoleico. Dosis: 15-30 ml/día.
- Derivados del difenilmetano: fenoltaleína (actualmente en desuso), bisacodilo y picosulfato sódico. Son laxantes útiles y predecibles, adecuados para el estreñimiento transitorio. Dosis: bisacodilo, 5-15 mg /día, en tabletas que se degluten sin masticar antes de acostarse; picosulfato sódico, 5-10 gotas /día.

Agentes lubricantes. Son aceites minerales (aceite de parafina y glicerina) no digeribles que penetran en las heces y las ablandan. Como efectos secundarios destacan la neumonía lipídica por aspiración, la malabsorción de vitaminas liposolubles y la reacción a cuerpo extraño si hay grietas en la mucosa rectal. Dosis: aceite de parafina, 15-30 ml /día; glicerina, en supositorio, 3 g; en enemas 5,4 ml de glicerol.

Laxantes emolientes o surfactantes. El docusato sódico ablanda las heces al disminuir la tensión superficial y permitir el paso de agua. No se absorbe, pero aumenta la absorción de otros laxantes. No queda clara su eficacia en algunos estudios controlados con placebo. Dosis: hasta 500 mg /día.

Biorregulación (Biofeedback):

Técnica de aprendizaje, visual y auditiva, para conseguir la dinámica defecatoria normal mediante un entrenamiento. Se enseña a los pacientes a relajar la musculatura del suelo pelviano durante el esfuerzo defecatorio y a coordinar su relajación con maniobras abdominales que faciliten la entrada de heces

en recto. El paciente observa los resultados de sus acciones a través de la electromiografía o manometría anorrectal simultáneas. Se puede llevar a cabo la simulación de la evacuación con un balón que se utiliza para enfatizar la coordinación para la defecación exitosa. El desarrollo de un buen entendimiento entre el terapeuta y el paciente son la clave para el éxito en el *biofeedback*, implicando también al dietista y psicólogo. Una revisión sistemática revela un éxito del 67% en estudios no controlados.

Tratamiento psicológico

La psicoterapia de apoyo y las técnicas de relajación pueden ser eficaces, en especial en aquellos pacientes con tiempo de tránsito colónico normal y SII asociado.

Cirugía

Debe considerarse como la última opción en el paciente estreñido que no ha respondido a todo tipo de laxantes y cuya calidad de vida está condicionada por el estreñimiento. Actualmente se consideran candidatos sólo los pacientes con inercia colónica o aquellos con obstrucción distal por alteración anatómica como rectoceles -que puede corregirse con una reparación transanal o transvaginal- o prolapso rectal -corrección perineal por un procedimiento de Delorme o similar-. En los pacientes con inercia colónica, el tratamiento quirúrgico exige la demostración objetiva del enlentecimiento del tránsito colónico mediante marcadores radioopacos o gammagrafía y descartar anismo, alteración difusa de la motilidad digestiva y patología psiquiátrica. El procedimiento quirúrgico más utilizado es la colectomía con anastomosis ileorrectal, con una tasa de éxito del 70-100%. Los pacientes quedan con un promedio de 2 a 4 deposiciones diarias más blandas de lo normal, pero formadas después de un corto periodo de adaptación. La complicación más frecuente es la obstrucción intestinal por adherencias, que en ocasiones precisa de cirugía.

Toxina Botulínica tipo A

Algunos estudios sugieren que la administración de esta toxina a nivel del músculo puborrectal puede ser efectiva cuando hay espasticidad de la musculatura del suelo pélvico en aquellos pacientes que no mejoran con *biofeedback*, pero son necesarias inyecciones repetidas y el efecto terapéutico es limitado. Deben practicarse más estudios para conocer el verdadero papel de esta terapia.

Nuevas Opciones

No son de utilización estandarizada y están en vías de investigación. Actúan a nivel del sistema nervioso entérico.

- Agonistas periféricos de los receptores 5HT₄: Tegaserod y Prucalopride. Aumentan el peristaltismo, reducen el esfuerzo defecatorio y ablandan las heces.
- Antagonistas de los receptores opiáceos periféricos: Metilnaltrexona y Alvimopan. Pueden revertir la disfunción colónica inducida por opiáceos sin reducir la analgesia ni provocar signos de privación central en pacientes no quirúrgicos en tratamiento por dolor crónico.
- Neurotrofina 3. Es un factor estimulante del crecimiento celular neurológico. Aunque su mecanismo no se conoce, acelera el vaciado colónico, aumenta la frecuencia defecatoria y disminuye los síntomas del EC.

TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Estreñimiento en niños

Las opciones de tratamiento son similares a las del adulto. Aunque es un problema muy frecuente, no existen guías basadas en la evidencia clínica. Datos recientes abogan por la seguridad del polietilenglicol (PEG-3350), que sería de elección en niños frente a los preparados de magnesio o lactulosa. Su uso en niños todavía no está aprobado por la FDA.

Estreñimiento en el embarazo

La dieta rica en fibra y los laxantes formadores de volumen como el psillium, metilcelulosa y poliacarbofilo son los más fisiológicos y seguros durante el embarazo. Cuando no hay respuesta a estas primeras medidas se pueden usar los laxantes estimulantes de forma estandarizada: el sen y el bisacodilo han sido categorizados por la FDA como compuestos cuyos beneficios superan a los riesgos. La lactulosa, sorbitol, glicerina o PEG también están siendo citados como los preferidos. La seguridad del PEG no está establecida por la FDA en gestantes, pero el PEG es químicamente inerte con una minúscula absorción, no presenta efectos secundarios en las diversas publicaciones y es superior a la lactulosa en términos de eficacia.

El aceite de ricino está contraindicado porque puede provocar una estimulación prematura uterina y los laxantes salinos por la posible retención de agua.

Impactación fecal

En niños y adultos el tratamiento incluye enemas de laxantes emolientes (p.e. aceite mineral), supositorios y fragmentación digital, en ocasiones incluso bajo anestesia general. Se debe ser cuidadoso para no dañar los esfínteres anales. El PEG, de 4 a 8 litros e incluso más, es muy eficaz. Deben desimpactarse las heces de recto previamente. Posteriormente administrar laxantes osmóticos o salinos durante meses para evitar la recidiva y practicar una lavado colónico si no hay defecación cada 2 ó 3 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson WG, Longstrech GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45, suppl. II:1143-47.
2. Lennard-Jones JE. Constipation. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger M, eds. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia, 1998; 6th ed. 174-97.
3. Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004; 159:520-6.
4. Del Río MC, Prada C, Álvarez FJ. El consumo de fármacos del aparato digestivo y metabolismo por la población española: estudio a partir de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 y 1993. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19:347-50.
5. Moreno-Osset E, Ballester Fayos J, Añón Rodríguez R. Estreñimiento. En: Vilardell F, Rodés J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez Mota A, Moreno González E, Puig la Calle J, eds. *Enfermedades Digestivas*. Madrid, Aula Médica S.A. 1998; 883-96.
6. Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:1981-6.
7. Voskuil W, de Looij F, Verwijns W, Hogeman P, Heijmans J, Makel W, Taminiau J, Benninga M. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-4.
8. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse—a risk for colorectal cancer? *Gut* 1993;34:1099-101.
9. Hurdon V, Viola R, Schroder C. How useful is docusate in patients at risk for constipation? A systematic review of the evidence in the chronically ill. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:130-6.
10. Wang J. Prospective study of biofeedback retraining in patients with idiopathic functional constipation. *World J Gastroenterol* 2003;9:2109-13.
11. Tsunoda A, Yasuda N, Yokoyama N, Kamiyama G, Kusano M. Delorme's procedure for rectal prolapse: clinical and physiological analysis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1260-5.
12. Pikarsky AJ, Singh JJ, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:179-83.
13. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2000;43:376-80.
14. Ron Y, Avni Y, Lukovetski A, Wardi J, Geva D, Birkenfeld S, Halpern Z. Botulinum toxin type-A in therapy of patients with anismus. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1821-6.
15. Johanson JF. Review article: tegaserod for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20, Suppl 7:20-4.
16. Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion* 2003;67:82-9.
17. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.
18. Parkman HP, Rao SS, Reynolds JC, Schiller LR, Wald A, Miner PB, Lembo AJ, Gordon JM, Drossman DA, Waltzman L, Stambler N, Cedarbaum JM. Functional Constipation Study Investigators. Neurotrophin-3 improves functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1338-47.
19. Neri I, Blasi I, Castro P, Grandinetti G, Ricchi A, Facchinetti F. Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy: an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:355-8.

MRA

CAPÍTULO 17

HEMORRAGIA DIGESTIVA

ALTA Y BAJA

Autores

Carles Aracil
Sara Galter
David Monfort
Begoña González
Càndid Villanueva
Joaquim Balanzó

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Hemorragia digestiva alta (HDA), hemorragia digestiva baja (HDB), hematemesis, melenas, hematoquecia, úlcera péptica, varices esofágicas, gastropatía por hipertensión portal, inhibidores bomba de protones (IBP), somatostatina, derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), hemorragia digestiva oculta, hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO).



HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA Y BAJA

INTRODUCCIÓN

La hemorragia gastrointestinal, sigue siendo sin duda, una de las urgencias digestivas más frecuentes en la práctica clínica hospitalaria, y debe considerarse como una urgencia grave por lo que requiere una atención precoz y multidisciplinar.

Desde un punto de vista práctico, se distinguen dos grandes grupos según el origen del sangrado: la hemorragia digestiva alta y la baja. Los objetivos principales en el manejo de estos pacientes deben ser comunes para ambas situaciones. En primer lugar debe evaluarse rápidamente el estado hemodinámico del paciente e iniciar las medidas de reanimación pertinentes, si son necesarias. Sólo entonces deben emprenderse los siguientes pasos en el manejo: determinar el origen de la hemorragia (alta o baja), detenerla y, en última instancia, prevenir su recurrencia.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la hemorragia gastrointestinal van a depender en gran medida, de su localización (alta o baja) y la rapidez de instauración (aguda o crónica). Para determinar el origen de la hemorragia es importante conocer sus formas de presentación. La *hematemesis*, consiste en un vómito hemático, tanto fresco y rojo brillante, como más viejo o "en poso de café". La *melena*, es una deposición negra, alquitranada y maloliente, y que no debe confundirse con los efectos oscurecedores exógenos de las heces, como el hierro y el bismuto. La hematoquecia o rectorragia, es la eliminación de sangre por el recto, que puede ser rojo brillante o rojo oscuro, en forma de sangre pura, entremezclada con las heces o diarrea sanguinolenta. Con cierta frecuencia, la hemorragia digestiva es oculta y no se objetivan pérdidas macroscópicas, manifestándose en forma de anemia crónica, pudiéndose detectar por medio de exámenes especiales de las heces.

MEDIDAS GENERALES

Evaluación clínica inicial

Ante un paciente con sospecha de hemorragia gastrointestinal lo prioritario es determinar la

repercusión hemodinámica de dicho episodio, e iniciar las medidas de reanimación en caso necesario. En cualquier caso, se deben monitorizar de forma continua los signos vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca) así como la presencia de signos de shock hipovolémico (hipoperfusión periférica, sudoración y alteración del sensorio) que indiquen gravedad del episodio. La presión arterial y la frecuencia cardíaca reflejan la cantidad de sangre perdida y la rapidez de la pérdida, así como el grado de compensación cardíaca y vascular. Una vez estabilizado al paciente, se llevará a cabo una historia clínica detallada y un examen físico riguroso, que nos ayudarán en la sospecha diagnóstica así como en la magnitud y actividad del fenómeno hemorrágico. Inicialmente, el único hallazgo físico puede ser la hipotensión postural y que debe diferenciarse de la reacción vasovagal con bradicardia, que en ocasiones experimentan estos pacientes.

Una vez asegurada la estabilidad hemodinámica debe localizarse el origen de la hemorragia para determinar su manejo específico. En general, el sitio de la hemorragia puede predecirse por la forma de presentación. La hematemesis indica un origen alto (por encima del ligamento de Treitz). La melena indica que la sangre ha permanecido en el tubo digestivo durante más de 14 horas, y por lo general indica un origen en el tracto digestivo alto, aunque en ocasiones esta distinción no es tan sencilla. Cuanto más lejos esté del recto la lesión hemorrágica, más probable es que se produzca melena. La hematoquecia representa un origen digestivo bajo, y habitualmente la lesión se sitúa en el colon, si bien una lesión GI alta puede producirla por sangrado enérgico, y que se denomina melena de tránsito rápido. Las lesiones intestinales pueden manifestarse en forma de melena o hematoquecia en función de la velocidad de tránsito intestinal.

Es útil colocar una sonda nasogástrica, independientemente de la sospecha etiológica, y realizar lavados con suero fisiológico, por diferentes motivos: porque en caso de duda, nos ayudará en el diagnóstico de localiza-

ción, para cerciorarnos de la actividad de la hemorragia (sangre fresca o coágulos, "poso de café", lavados limpios) y también, para garantizar una exploración endoscópica urgente más satisfactoria. No obstante, un aspirado no hemorrágico no descarta la presencia de una lesión hemorrágica activa a nivel postpilórico. Otro indicio de hemorragia digestiva alta es el aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), reflejo de la deplección de volumen y la absorción de productos de degradación de la hemoglobina.

Actuación Inicial

Se practicará analítica completa con coagulación, así como pruebas cruzadas, para disponer de al menos 2-4 unidades de hematíes reservadas. Se debe disponer al menos de dos accesos venosos de grueso calibre para reponer rápidamente la volemia. En los casos de hemorragia grave, estará indicado la colocación de una vía central (PVC) y sonda vesical para monitorizar la diuresis. La restauración de la volemia es el objetivo inmediato en toda hemorragia, prioritario a la recuperación de la anemia. Dicha reposición se realiza inicialmente con soluciones cristaloides o expansores plasmáticos, que se perfundirán al ritmo y cuantía necesarios para mantener la TAS >90 mmHg y la Fc <100 lpm. La cantidad de unidades de hematíes a transfundir estará en función de las pérdidas estimadas, la persistencia de la hemorragia y la situación general del paciente. Aunque no existe un consenso general sobre el nivel de Hb que se debe mantener, se debe valorar transfusión de hematíes con hemoglobina <8 g/dl o hematocrito <25%, debiendo ser cuidadosos en la transfusión vigorosa en situaciones especiales como la hemorragia por varices esófago-gástricas, ya que dicha transfusión puede desencadenar aumentos de la presión portal e inducir episodios de resangrado. Los valores de Hb y Hto se equilibran rápidamente, de manera que el valor a los 15 min de finalizada la transfusión es similar a la observada a las 24h. La administración de plasma y plaquetas estará indicada únicamente cuando exista alteración grave de la coagulación o en pacientes en tratamiento con anticoagulantes, o en caso de transfusiones masivas (>6 concentrados).

Los pacientes con hemorragia grave o elevado riesgo de recidiva hemorrágica deben permanecer ingresados en Unidades de Críticos o Sangrantes para una adecuada monitorización del episodio hemorrágico y garantizar una actuación precoz ante cualquier eventualidad.

Desde un punto de vista práctico y para una mejor comprensión, dividiremos este capítulo en dos grandes apartados: hemorragia digestiva alta (de origen no-varicoso y de origen varicoso) y hemorragia digestiva baja.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA (HDA)

Las dos causas más frecuentes de HDA son la úlcera péptica (duodenal o gástrica), y la secundaria a hipertensión portal, y que representan aproximadamente el 75% de los ingresos por hemorragia, por lo que nos referiremos principalmente a estas entidades. Es muy importante realizar una anamnesis y exploración clínica detalladas, así como destacar los antecedentes de episodios previos e ingesta de fármacos gastrolesivos, para establecer un diagnóstico de sospecha inicial, debido a las diferentes estrategias terapéuticas que presentan cada una de ellas.

HDA DE ORIGEN NO-VARICOSO

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es la úlcera gastroduodenal de origen péptico, y que representa el 50% del total. En nuestro medio, más del 95% de las úlceras pépticas están asociadas a la ingesta de fármacos gastrolesivos (AINE o AAS), H. Pylori o ambos. Otras causas son las lesiones agudas de mucosa gástrica (L AMG), síndrome de Mallory-Weiss, pólipos del tracto digestivo superior, lesión de Dieulafoy, tumores benignos o malignos de esófago, estómago y duodeno, esofagitis hemorrágicas (pépticas e infecciosas), úlcera esofágica (idiopática, péptica e infecciosa), duodenitis hemorrágica, fístula aorto-entérica, hemobilia (como complicación de una biopsia hepática), papilorrágica (post-papilotomía), wirsunrragia, entre otras. Otras causas mucho menos frecuentes, como en enfermedades hematológicas, periartritis nodosa, púrpura de Schönlein-Henoch y otras vasculitis, pseudoxanthoma elasticum, sarcoma de Kaposi y citomegalovirus. Cabe recordar, que entre un 5-8% de los ingresos no se logra establecer la causa de la hemorragia a pesar de las exploraciones realizadas.

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico habitual es la endoscopia alta, aunque con menor frecuencia será necesaria la realización de otras exploraciones

como la arteriografía, enteroscopia, gamma-grafía, cápsula endoscópica o endoscopia preoperatoria. La endoscopia alta debe realizarse lo más precozmente posible dentro de las primeras 24 horas del ingreso, siempre y cuando se haya reanimado al paciente y éste se encuentre hemodinámicamente estable, ya que existe una correlación directa entre la eficacia diagnóstica y el tiempo transcurrido desde el inicio de la hemorragia⁽¹⁾. Este hecho permite estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo en función de los signos endoscópicos hallados, y actuar consecuentemente. En los casos de hemorragia masiva o alteración del nivel de conciencia deberá protegerse la vía aérea y realizarse con el paciente intubado (Tabla 1).

FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO

Aproximadamente en el 80% de los casos la hemorragia cesa espontáneamente, mientras que la recidiva hemorrágica acontece en el 20% de los pacientes, siendo el principal factor pronóstico de mortalidad. En este sentido, se han identificado diferentes factores clínicos y endoscópicos con valor pronóstico de recidiva hemorrágica, que permiten identificar y estrati-

ficar a estos pacientes en diferentes grupos de riesgo⁽²⁾. Entre los diferentes factores destacan:

- *Variables clínicas:* 1) Edad >60 años presentan mayor tasa de recidiva hemorrágica y mayor mortalidad. 2) Elevada comorbilidad asociada. 3) Shock hipovolémico al ingreso. 4) Recidiva hemorrágica precoz, es el principal factor pronóstico de mortalidad.

- *Variables endoscópicas:* 1) Tipo de lesión: las lesiones tipo Mallory-Weiss y LAMG tienen una baja incidencia de recidiva. Las úlceras pépticas y neoplasias son las que suelen concentrar la mayoría de recidivas. 2) Localización de la úlcera: las localizadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica o en cara posterior bulbar tienen mayor tendencia a la recidiva, que las de otras localizaciones. 3) Tamaño de la úlcera: las de >2 cm de tamaño tienen mayor riesgo de recidiva, y además tiene valor predictivo independiente de fracaso terapéutico. 4) Signos de hemostasia reciente: es el principal factor pronóstico de recidiva hemorrágica, y atendiendo a la clasificación de Forrest este riesgo es diferente. Así, en la úlcera sin signos o con restos de hematina,

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hemorragia digestiva alta no-varicosa

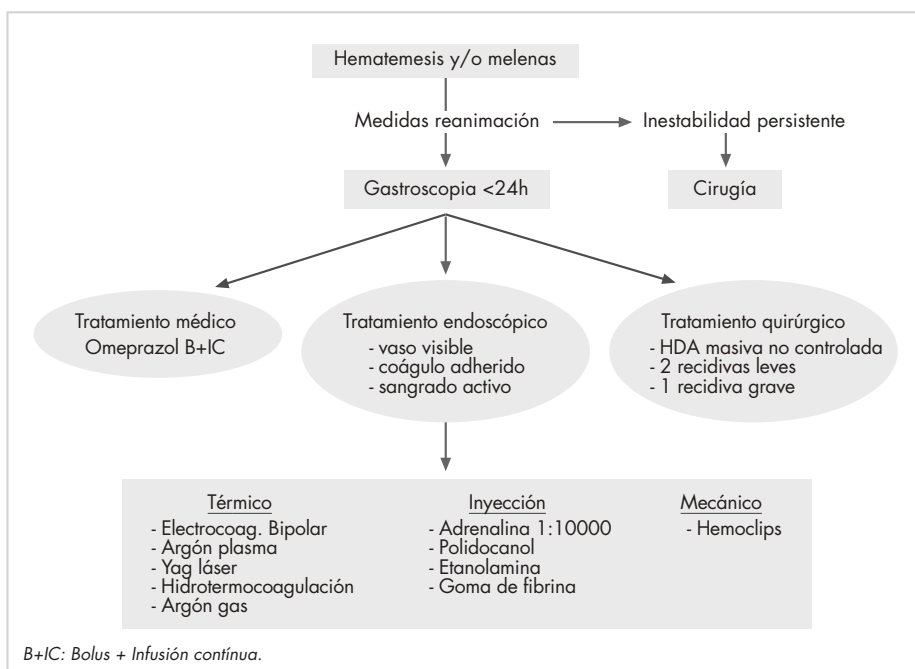


Tabla 2. Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente. Recidiva según la clasificación de Forrest

Forrest	Signo	Recidiva
Ia-Ib	Sangrado en chorro/babeante	67-95%
Ila	Vaso visible no sangrante	25-55%
Ilb	Coágulo rojo	15-30%
Ilc	Manchas o coágulos oscuros	4-7%
III	Fondo fibrinoso	0%

el riesgo es bajo (<10%), del 22% en las que se observa coágulo adherido, del 43% en el vaso visible, y del 55% cuando se objetiva sangrado activo.

Se han validado diferentes "scores" basados en la combinación de dichas variables clínicas y endoscópicas que permiten predecir de forma precisa el riesgo de recidiva hemorrágica y muerte, y la conducta terapéutica más indicada en cada subgrupo⁽²⁾. El índice de Rockall es el más utilizado⁽³⁾, y que permite estratificar a los pacientes en riesgo bajo, con recidivas inferiores al 5% y mortalidad del 0,1%, permitiendo un alta precoz y tratamiento ambulatorio, y pacientes con elevado riesgo, que presentan recidivas superiores al 25% y mortalidad del 17%, a los que deberá monitorizarse cuidadosamente. Este índice combina 5 variables (edad, estado hemodinámico, comorbilidad, lesión sangrante y signos de hemostasia) con una puntuación individual, que se pueden detectar rápidamente al ingreso, y cuya suma permite clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo (Tabla 3).

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en las últimas décadas la mortalidad de estos pacientes se ha mantenido estable entorno al 8% - 10%. Este hecho puede explicarse en

gran parte al envejecimiento progresivo de la población y a la mayor comorbilidad asociada de estos pacientes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se ha demostrado que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo y aceleran el proceso de fibrinólisis, promoviendo la recidiva. Desde un punto de vista fisiopatológico, el empleo de fármacos antisecretores se basa en su capacidad de aumentar el pH (de forma ideal, >6) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión. Dentro de este grupo destacan los antagonistas-H2 y los inhibidores de la bomba de protones.

Antagonistas-H2: a este grupo pertenecen la ranitidina, famotidina, cimetidina y nizatidina. A pesar de que en las últimas décadas se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen péptico, su eficacia es realmente muy controvertida. Diversos meta-análisis⁽⁴⁾ no han demostrado ser más eficaces que placebo en el tratamiento del episodio agudo hemorrágico ni en la prevención de la recidiva, incluso con la pauta clásica de ranitidina a dosis elevadas (50 mg /6h i.v.). Esta falta de eficacia puede ser explicada, en gran parte, a que estos fármacos ocasionan un aumento discreto y fluctuante del pH intragástrico, y a la existencia de un fenómeno de tolerancia farmacológica tras varias dosis. Por todo ello y, aunado a la eficacia contrastada de los IBP, está consensuado que en la actualidad no se recomienda el uso de los anti-H2 en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): a este grupo pertenecen el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol.

Tabla 3. Índice pronóstico de Rockall

Score	0	1	2	3
Edad	<60	60-79	≥80	-
Shock	No	Fc>100	TAS<100	-
Comorbilidad	No	-	Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, otras	IRC, hepatopatía, neoplasias
Lesión	Mallory-Weiss, no lesión	Otros diagnósticos	Neoplasia GI	-
Estigmas de hemorragia	No estigma, mancha plana	-	Sangrado activo, vaso visible, coágulo adherido	-

Riesgo bajo: ≤2, Riesgo intermedio: 3-4, Riesgo alto: ≥5

Tienen una mayor capacidad antisecretora que los anti-H2, consiguiendo un aumento más pronunciado y sostenido del pH intragástrico a niveles de 6, con un óptimo perfil de seguridad. Los habitualmente empleados en la fase aguda de la hemorragia son el omeprazol y pantoprazol, por su disponibilidad en administración endovenosa. Aunque se han evaluado diferentes pautas de administración, desde un punto de vista fisiopatológico y clínico, la que consigue una mayor eficacia es la administración de dosis altas de IBP en forma de bolo i.v. de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h, lo que permite conseguir un pH >6 durante más del 90% del tiempo de administración. Con esta pauta se consigue una disminución significativa de la tasa de recidiva y necesidad de cirugía cuando se compara con placebo o ranitidina. Esta pauta debe considerarse de forma empírica especialmente en aquellos pacientes en los cuales no se dispone de endoscopia o están a la espera del procedimiento. Pero sin duda, la estrategia terapéutica que ofrece mejores resultados en la actualidad es la combinación del tratamiento farmacológico a dosis altas asociado al tratamiento endoscópico. Esta combinación es especialmente eficaz en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recidiva, en los que tras aplicar tratamiento endoscópico se asocia IBP (omeprazol o pantoprazol) a dosis elevadas (i.v.) durante 3 días, consiguiendo una menor tasa de recidiva hemorrágica, requerimientos transfusionales, necesidad de cirugía, así como una menor mortalidad^[5].

En el subgrupo de pacientes de bajo riesgo o lesiones que no han requerido tratamiento endoscópico puede valorarse el alta hospitalaria en un período prudente de 24 horas, siempre según el criterio facultativo, y proseguir con el tratamiento antisecretor de forma ambulatoria.

Somatostatina y análogos: estos fármacos se han utilizado por su acción antisecretora y vasoconstrictora de la circulación esplácnica, aunque con resultados heterogéneos y muy controvertidos, por lo que no se recomiendan para el tratamiento de la hemorragia de origen péptico.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

El objetivo fundamental del tratamiento endoscópico es conseguir la hemostasia inicial y prevenir la recidiva. Las diferentes técnicas empleadas para este efecto consiguen una alta eficacia, reduciendo la tasa de recidiva hemorrá-

ca de las lesiones de alto riesgo a <20% y disminuyendo en consecuencia la necesidad de cirugía. Para la práctica de endoscopia terapéutica de una forma satisfactoria es imprescindible disponer de una infraestructura adecuada (material apropiado, unidad de Críticos o Sangrantes) y personal médico y de enfermería entrenados, que garanticen la seguridad del procedimiento así como la rápida actuación en caso de eventos graves e inesperados que puedan comprometer la vida del paciente.

Se distinguen tres métodos bien caracterizados:

Inyección: es el método más popular y sencillo, basado en la inyección de sustancias esclerosantes tales como cloruro sódico, adrenalina al 1/10.000, polidocanol al 1%, etanolamina, alcohol absoluto, trombina, entre otros.

Térmicos: se basan en la aplicación de calor para lograr la hemostasia, y los más conocidos son la electrocoagulación monopolar y multipolar, yag láser, argón gas y la hidrotermocoagulación. La monopolar está en desuso por el riesgo de perforación.

Mecánicos: consiste en la colocación de hemoclips, y es especialmente útil en el sangrado arterial activo o en el vaso visible no sangrante. Es una técnica poco empleada por la dificultad de emplazamiento del clip y porque hasta el momento no se ha demostrado superior respecto a otras modalidades técnicas.

Se ha demostrado que la inyección o la termocoagulación son eficaces como tratamiento de hemostasia en las lesiones con estigmas de riesgo (incluso de eficacia superior al tratamiento farmacológico). Incluso los meta-análisis más recientes de los estudios publicados han demostrado que la eficacia, en términos de recidiva y mortalidad, es superior en el tratamiento endoscópico combinado^[6].

También se ha evaluado la eficacia de la combinación de diferentes métodos endoscópicos en comparación con tratamiento endoscópico o farmacológico en monoterapia. En este sentido, la combinación que mejores resultados ha ofrecido es la del tratamiento térmico + inyección, mostrando una reducción significativa de la tasa de recidiva, y una tendencia a una reducción de la mortalidad.

A pesar de las múltiples opciones terapéuticas comentadas, en la actualidad parece que la

Tabla 4. Recomendaciones prácticas en la hemorragia no-varicosa

- Estratificar a los pacientes en bajo y alto riesgo de recidiva y muerte, en función de criterios clínico-endoscópicos.
- Usar escalas pronósticas para tomar decisiones (Rockall); ingreso o alta hospitalaria.
- Colocación de SNG y lavados en pacientes con sospecha de sangrado activo.
- Los anti-H2 no están recomendados para el tratamiento de la HDA no-varicosa.
- Bolus de IBP + infusión continua es el tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo.
- Ninguna solución de inyección endoscópica es superior a otra.
- Ningún método térmico endoscópico es superior a otro.
- La combinación de la inyección con el térmico, es superior a cualquiera de ellos por separado.
- La rutina del "second look" endoscópico no está recomendado.
- Iniciar dieta (<24h) en pacientes sin tratamiento endoscópico.
- Estudio de *H. Pylori* en todos los pacientes e iniciar tratamiento.

opción que ofrece mejores resultados en los pacientes de alto riesgo de recidiva (aquellos con vaso visible, sangrado activo y coágulo rojo adherido) es la estrategia terapéutica que combina el tratamiento farmacológico (omeprazol o pantoprazol a dosis altas i.v. durante 3 días) y el endoscópico (inyección o térmico)^[7].

Por otro lado, debido a la elevada prevalencia de *H. Pylori* en nuestro medio y en el contexto de la hemorragia digestiva de origen péptico (úlceras gástrica y duodenal) parece aconsejable iniciar tratamiento erradicador empírico en todos los pacientes^[8], incluso en los que existe antecedente de ingesta de AINE, sin necesidad de demostrar la presencia de *H. Pylori* (Tabla 4).

PERSISTENCIA O RECIDIVA HEMORRÁGICA

Se define persistencia o recidiva hemorrágica a la presencia de hematemesis o signos de actividad hemorrágica (lavados hemáticos y/o melenas) asociados a signos de hipovolemia (TAS < 100 mmHg y/o Fc > 100 lpm) y/o anemia (descenso de la Hb > 2 gr/l) en un período inferior a 12 horas. Ante dicha situación se recomienda:

- Tratamiento endoscópico de primera elección, aunque lo hubiera recibido inicialmente. Combinando distintos métodos terapéuticos, si es factible (inyección + térmico) o mecánico (clips).
- Considerar fracaso terapéutico tras dos tratamientos endoscópicos. Considerar cirugía como tratamiento de rescate.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Debido a los avances alcanzados en el tratamiento farmacológico y endoscópico, así como la erradicación de *H. Pylori*, en los últimos años

se ha visto reducida de forma significativa la necesidad de la cirugía como tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica (< 5%). El objetivo principal de la cirugía persigue el control de la hemorragia. Las indicaciones principales son:

- hemorragia grave o masiva, con inestabilidad hemodinámica que no consigue estabilizarse.
- hemorragia arterial no controlada tras un primer tratamiento endoscópico.
- fracaso terapéutico tras un segundo tratamiento endoscópico

OTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA NO-VARICOSA

Lesión de Dieulafoy

Esta lesión corresponde a la presencia de una arteria anómala, tortuosa y situada en la submucosa. Generalmente está localizada en la parte alta del estómago, aunque puede estar situada en cualquier parte del tracto digestivo superior. Clínicamente se manifiesta en forma de hemorragia digestiva grave o recurrente. Asienta sobre mucosa sana, sin úlcera subyacente, lo que dificulta en gran medida su diagnóstico endoscópico, por lo que es necesario un alto índice de sospecha. El tratamiento ideal es el endoscópico, térmico o mecánico con ligadura o hemoclips.

Síndrome de Mallory-Weiss

Son desgarras de la mucosa de la unión cardioesofágica, y responsables de un 5-10% de las hemorragias altas. La sospecha es por el antecedente de náuseas y vómitos que preceden a la hematemesis. Con frecuencia es de carácter autolimitado, aunque en un tercio de los casos precisa terapéutica endoscópica por la presencia de sangrado activo o coágulo adherido.

Angiodisplasias

Son dilataciones venosas a nivel de la mucosa y submucosa. La localización más frecuente es el colon, intestino delgado y estómago. Pueden ser únicas o múltiples. Son causa frecuente de hemorragia digestiva en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal crónica y valvulopatías. Los episodios de hemorragia aguda suelen ser de carácter leve y de bajo débito, autolimitados, y en ocasiones recurrentes. También es frecuente la anemia crónica por pérdidas repetidas que pasan inadvertidas. Deben diferenciarse de los hemangiomas planos y de las lesiones yatrogénicas producidas por el endoscopio.

Cuando son de fácil acceso mediante endoscopia, el tratamiento de elección es el térmico o mecánico mediante la colocación de una banda. Cuando se sitúan en intestino delgado puede ser necesario la arteriografía selectiva, e incluso, la endoscopia preoperatoria.

Fístula aorto-entérica

Debe sospecharse siempre en todo paciente con hemorragia digestiva grave y portador de prótesis aórtica tóraco-abdominal. Su localización más frecuente es aorto-duodenal. Excepcionalmente se trata de una fístula primaria a partir de un aneurisma. El cuadro clínico más frecuente es el de una hemorragia digestiva que cede espontáneamente y que la endoscopia no revela hallazgos, para posteriormente recidivar de forma masiva. El tratamiento endoscópico es infructuoso, por lo que la cirugía urgente es de elección cuando se sospeche esta entidad. Es un cuadro grave y que comporta una elevada mortalidad, a pesar de un diagnóstico certero.

Hemorragia post-papilotomía

Es una complicación poco frecuente a pesar del gran número de colangiografías que se realizan. Suelen ser leves y autolimitadas, aunque en ocasiones pueden requerir tratamiento endoscópico.

HDA DE ORIGEN VARICOSO

La hemorragia por varices gastroesofágicas constituye la complicación más grave de la hipertensión portal, con una mortalidad asociada del 20% a las seis semanas. La mortalidad precoz por hemorragia no controlada se estima entre el 5-8%. El sangrado activo durante la endoscopia, la presencia de infección bacteria-

na y un GPSH ≥ 20 mmHg son factores pronósticos de fracaso en el control de la hemorragia⁽⁹⁾. La profilaxis antibiótica con Norfloxacin 400 mg/12h debe administrarse siempre ante cualquier episodio hemorrágico en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Es importante una anamnesis dirigida acerca de posibles antecedentes de hepatitis, enfermedades hereditarias e ingesta alcohólica, principalmente. Así como también un exploración física detallada en busca de estigmas de hepatopatía crónica (arañas vasculares, eritema palmar, circulación abdominal, etc.).

La endoscopia es el único método diagnóstico para establecer el origen de la hemorragia digestiva en los pacientes con hipertensión portal. Aunque en el 75-80% de los pacientes con cirrosis la causa de la hemorragia es secundaria a hipertensión portal (varices gastroesofágicas o gastropatía), en un 20-25% de los casos se deben a lesiones de origen no-varicoso. Se atribuirá la causa de la hemorragia a las varices a: 1) hemorragia activa por varices, en forma de chorro o babeo; 2) signos de hemostasia reciente en la superficie (coágulo adherido o clavo plaquetar); 3) presencia de sangre en la cavidad gástrica y presencia de varices sin signos de sangrado como única causa potencial de hemorragia.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento del episodio agudo de hemorragia por varices esófago-gástricas no se limita únicamente a la hemostasia inicial sino también a la prevención de la recidiva, puesto que el 50% de éstas acontecen durante los primeros 5-7 días que siguen al episodio índice (recidiva precoz). Se han empleado diferentes tratamientos de eficacia contrastada como el farmacológico, el endoscópico, el taponamiento esofágico y la derivación quirúrgica o percutánea (TIPS), con una eficacia global del 90% aproximadamente. Aunque en la actualidad, el tratamiento de elección inicial es la combinación farmacológica con sustancias vasoactivas asociadas a tratamiento endoscópico⁽¹⁰⁾.

Los fármacos empleados como somatostatina, octreotide y terlipresina, son vasoconstrictores espláncnicos selectivos que disminuyen el flujo sanguíneo portal y con ello reducen la presión portal. En general, son fármacos de una eficacia similar y contrastada, y con buen perfil de

seguridad, y deben iniciarse lo más precozmente posible ante la sospecha de hemorragia por varices.

Somatostatina: es el fármaco de elección en nuestro medio. Su mecanismo de acción es por inhibición de la secreción de glucagón y estimulando la acción de la endotelina-1, causando vasoconstricción esplácnica. La pauta más extendida es en forma de bolo i.v. inicial y cada 6 horas, seguido de una perfusión continua durante los primeros 5 días. El bolo de 250 µg/h produce una marcada y drástica reducción de la presión portal aunque limitada en el tiempo, puesto que su efecto dura unos 5 min. Inicialmente, los bolos pueden administrarse cada hora durante las primeras 3 horas si persiste la hemorragia. La perfusión continua se administra a razón de 250 µg/h durante 5 días para mantener estable este efecto reductor sobre la presión portal, y además previene las fluctuaciones e incrementos del gradiente de presión portal secundarios a la ingesta y a la transfusión, evitando episodios de recidiva. Se ha demostrado que la infusión continua a dosis dobles (500 µg/h) en los pacientes con sangrado activo en el momento de la endoscopia logra una mayor tasa de control de la hemorragia, disminución de las recidivas, e incluso mejora la supervivencia de este subgrupo de pacientes^[11].

Octreotide: análogo sintético de la somatostatina y con una semivida más larga, y con práctica ausencia de efectos adversos. Su eficacia en monoterapia en la hemorragia por varices es controvertida, mientras que sí se ha constatado su eficacia en combinación con tratamiento endoscópico. La perfusión continuada provoca fenómenos de tolerancia, lo que puede explicar en parte su discutida eficacia clínica. Aunque su dosis óptima no está bien establecida, la

más empleada es la de un bolo inicial de 50-100 µg/h, seguido de una perfusión continua a razón de 25-50 µg/h durante 3-5 días.

Terlipresina: análogo sintético de la vasopresina (triglicil-lisin-vasopresina) con un importante mejor perfil de seguridad que ésta, debiendo tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de isquemia cerebral y miocárdica. Los efectos secundarios suelen ser de carácter leve, destacando la cefalea, bradicardia y aumento de la tensión arterial. Es el único fármaco vasoactivo que ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes. La dosis recomendada es la administración en forma de bolo, a razón de 2 mg/4h durante las primeras 48 horas, seguido de 1 mg/4h hasta completar los 5 días de tratamiento (Tabla 5).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Esclerosis: logra cohibir la hemorragia por edema local y trombosis ulterior del vaso. Los esclerosantes más utilizados son la etanolamina al 5% y el polidocanol al 1%, inyectados intra y/o perivascularmente. Su eficacia es similar a la obtenida con el tratamiento farmacológico, aunque con mayor riesgo de complicaciones locales y sistémicas. Entre las complicaciones graves más frecuentes destacan la hemorragia por úlcera post-esclerosis, la neumonía y la bacteriemia.

Ligadura: en los últimos años ha ido sustituyendo a la esclerosis por ser una técnica más segura y con menor incidencia de complicaciones graves. Su eficacia hemostática es similar o incluso superior a la esclerosis.

Taponamiento esofágico con balón: indicado como método de rescate y temporal en la hemo-

Tabla 5. Tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva alta

Tratamiento farmacológico de la HDA por úlcera GD con signos de riesgo:
• Omeprazol o Pantoprazol: Bolo 80 mg e.v. + infusión continua 80 mg/12h durante 3 días. Posteriormente, IBP 40 mg/12h v.o.
Tratamiento farmacológico de la HDA por varices gastroesofágicas:
• Profilaxis antibiótica: Norfloxacin 400 mg/12h vo durante los primeros 7 días. • Somatostatina: Bolo 250 µg/6h de 3' + infusión continua de 250 µg/h durante 5 días. Si hemorragia activa, doblar dosis a 500 µg/h durante 48h y, hasta 3 bolos 250 µg/h durante las 3 primeras horas. Metoclopramida 1 amp pre-bolo e.v. • Terlipresina: 2 mg/4h en bolo e.v. durante 48h, y posteriormente 1 mg/4h durante 3 días más. • Octreotide: Bolo 50 µg/24h e.v. + infusión continua de 50 µg/h durante 5 días.

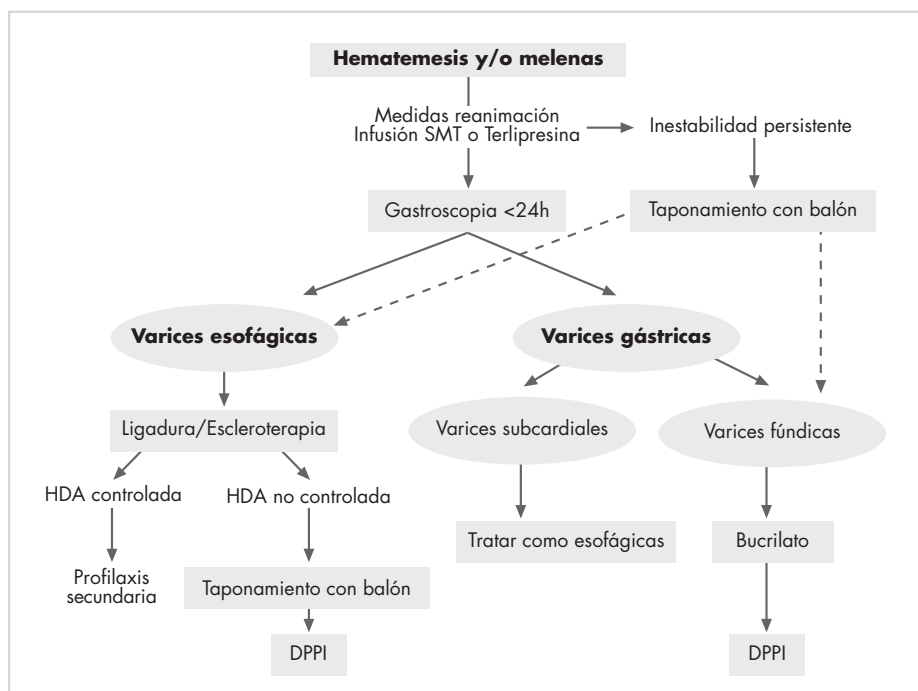
rragia masiva por varices gastroesofágicas, en los pacientes con hemorragia activa que no han presentado respuesta al tratamiento farmacológico ni endoscópico (hemorragia persistente) y en aquéllos que presentan inestabilidad hemodinámica a pesar de las medidas de reanimación. Su eficacia es del 90% (igual que los otros tratamientos), aunque la recidiva es del 50%. Se recomienda no tenerlo hinchado más de 24 horas, a la espera de otro tratamiento. Una vez controlada la hemorragia, se esperará unas 4-6 horas hasta deshinchar el balón. Tiene una mayor tasa de complicaciones graves como neumonía aspirativa, perforación esofágica, obstrucción vía respiratoria por migración del balón, necrosis aleta nasal, entre otras. Se distinguen 2 tipos según la localización de la hemorragia: 1) Sonda de Sengstaken-Blakemore: en la hemorragia por varices esofágicas. El balón gástrico se hincha con 250-300 ml de aire, y el esofágico con 150 ml (para mantener una presión de hinchado esofágico entre 30-40 mmHg). Debe comprobarse radiológicamente su correcta colocación. 2) Sonda de Linton-Nachlas: en la hemorragia por varices gástricas. No dispone de balón esofágico. El balón gástrico se hincha con 500-600 ml de

aire. Las complicaciones y manejo son iguales a lo descrito con anterioridad.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS): su principal ventaja con respecto a las derivaciones quirúrgicas es la menor mortalidad. Indicada en pacientes con fracaso terapéutico en la hemorragia aguda, por lo que es un tratamiento de rescate o de segunda línea. Las dos complicaciones más importantes son la encefalopatía y la estenosis o disfunción. La mortalidad es especialmente elevada (hasta del 90%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Pugh C).

La eficacia del tratamiento farmacológico y endoscópico para lograr la hemostasia inicial y prevenir la recidiva precoz es similar. La mejor opción terapéutica disponible es la combinación de ambos. Se iniciará el tratamiento vasoactivo (somatostatina o terlipresina) lo más precozmente posible y se realizará tratamiento endoscópico (preferiblemente ligadura) posteriormente. Se podrá aumentar la dosis de somatostatina a 500 µg/h si hay sangrado activo en el momento de la endoscopia hasta controlar la hemorragia. Por lo general, en los casos de persistencia

Tabla 6. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hemorragia digestiva alta de origen varicoso



o recidiva precoz podría estar indicado un segundo tratamiento endoscópico diferente al inicial si se hubiere realizado. Si la recidiva es considerada como grave, debería plantearse la DPPI como terapia de rescate (Tabla 6).

HEMORRAGIA POR VARICES GÁSTRICAS

Nos referiremos básicamente a las varices fúndicas aisladas (IGV1) y a las gastroesofágicas con extensión fúndica (GOV2), puesto que presentan una historia natural marcadamente diferente a las varices esofágicas. Son la causa del 10% de los episodios de hemorragia en pacientes con hipertensión portal. Por lo general, los episodios suelen ser más graves que en las esofágicas, y no tienen una correlación tan estrecha con el grado de hipertensión portal, ya que de hecho pueden sangrar con valores de GPSH <12 mmHg. Por todo ello, no existen protocolos de actuación tan bien definidos como en las varices esofágicas.

El manejo inicial de tratamiento es el mismo al descrito con anterioridad, aunque con ciertas salvedades. El tratamiento endoscópico con sustancias esclerosantes habituales y la ligadura no son tan eficaces, por lo que el tratamiento de elección para el episodio agudo es la inyección de bucrilato⁽¹²⁾, aunque son muy escasos los estudios comparativos al respecto. Debido a la tendencia a recidivar y a la escasa respuesta obtenida con el tratamiento farmacológico como profilaxis secundaria, debe valorarse la implantación de una DPPI con mayor prontitud que en las varices esofágicas⁽¹³⁾, asociando en ocasiones, embolización selectiva de las mismas.

GASTROPATÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Según su intensidad se distingue una forma leve, y otra grave. La localización más frecuente es en el fundus y cuerpo gástricos. Aunque es muy prevalente en los pacientes con cirrosis, la incidencia de hemorragia es baja (2.5%), suele ser de carácter leve y, generalmente se asocia a las formas graves. La manifestación clínica más frecuente es la anemia crónica, que ocurre en un 11% de los casos.

El tratamiento inicial de la hemorragia aguda es similar al de las varices esofágicas, en el que el tratamiento farmacológico es el de elección y el más eficaz. Dado el carácter difuso de las lesiones, la inyección de esclerosante no suele ser efectivo, aunque raramente es necesario el tratamiento endoscópico en el episodio agudo hemorrágico. Tras el control de la hemorragia

el tratamiento de mantenimiento más efectivo para la prevención de la recidiva son los beta-bloqueantes (propranolol o nadolol).

En caso de recidiva o fracaso del tratamiento farmacológico inicial, el tratamiento endoscópico con gas-argón constituye una opción a considerar antes de plantear medidas más agresivas como la DPPI⁽¹⁴⁾.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA (HDB)

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Nos referiremos a hemorragia digestiva baja (HDB) cuando el sangrado se produce distalmente al ángulo de Treitz.

La incidencia se ha estimado en 20-27 casos por 100.000 habitantes/año, siendo más común en los varones y en los pacientes de edad avanzada, y con una mortalidad de alrededor del 3%.

ETIOLOGÍA

Diverticulosis

Es la causa más frecuente de HDB (15-55% de los casos). Típicamente se presenta en forma de rectorragia aguda e indolora, siendo el sangrado más frecuente a nivel de los divertículos de colon derecho. En un 90% de los casos se produce un cese de la hemorragia, pero hasta un 25-35% de los pacientes presentarán episodios recurrentes de sangrado diverticular.

Colitis

Bajo este término englobamos a diversas entidades como son la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis isquémica, la colitis infecciosa y la actínica. Representa la segunda causa más frecuente de hemorragia baja (5-30% de los casos).

La colitis isquémica, causada habitualmente por situaciones de bajo gasto cardíaco, se localiza de forma más frecuente a nivel de ángulo esplénico y colon izquierdo. Clínicamente suele originar dolor abdominal y hemorragia digestiva, siendo típico el hallazgo endoscópico de úlceras colónicas y necrosis a nivel histológico.

La radioterapia a nivel abdominopélvico puede dar lugar a una rectitis actínica ya sea como complicación a corto o largo plazo. Diarrea, tenesmo rectal y emisión de sangre a nivel rectal son los síntomas referidos, requi-

riendo tratamiento endoscópico y transfusión alrededor del 4% de los episodios.

Angiodisplasias

Son una causa muy común de HDB, ya sea en forma de hemorragia aguda o en forma de pequeñas pérdidas hemáticas intermitentes. Aunque se pueden localizar a lo largo de todo el tracto digestivo, es más típica su presencia a nivel de colon derecho, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. La hemorragia suele autolimitarse en la mayoría de los casos, pero con recurrencias muy frecuentes.

Neoplasias

Representan un 10-20 % de los casos. Suelen presentarse como pequeñas pérdidas hemáticas intermitentes y por lo general requieren tratamiento endoscópico o resección quirúrgica. También puede producirse una hemorragia post-polipectomía, que puede presentarse de forma inmediata o retardada (hasta 15 días más tarde).

Patología anal

Son un 4-10% de los casos de HDB, representado por las hemorroides, fisuras y varices rectales. En este tipo de sangrado, banal en la mayoría de las ocasiones, debe descartarse la presencia de lesiones neoplásicas más próximamente.

Lesiones de intestino delgado

Son la causa de hemorragia digestiva baja en un 2-10% de los casos, y que requerirán estudio con enteroscopia, cápsula endoscópica o hasta enteroscopia preoperatoria, en la mayoría de los casos.

CLÍNICA

El espectro clínico y la gravedad de la HDB parece diferir del de la HDA. Los pacientes con HDB se presentan con menos frecuencia con inestabilidad hemodinámica y precisan un menor número de requerimientos transfusionales.

La HDB se puede clasificar según la forma de presentación, en aguda y crónica.

- La HDB aguda casi siempre se manifiesta en forma de rectorragias (90% de los pacientes), aunque en casos de menor débito no es excepcional la presencia de melenas.
- La HDB crónica puede presentarse como:
 - Melenas.
 - Emisión rectal de pequeñas cantidades de sangre de color rojo vivo (típica manifestación de lesiones anales).

- Síndrome anémico, como consecuencia de sangre oculta en heces, y que es la forma de presentación más frecuente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HDB es controvertido y aun no está estandarizado. Se han elaborado diversas estrategias diagnósticas para determinar el origen de la HDB, que son flexibles y deben modificarse según la situación clínica (ver algoritmo diagnóstico).

En el caso de una HDB grave siempre habrá que descartar que no se trate en realidad de una HDA en forma de melenas de tránsito rápido. La colocación de una sonda nasogástrica puede confirmar la presencia de restos hemáticos, pero ante la obtención de un aspirado limpio, se aconseja la realización de una gastroscopia (ya que hasta en un 16% de las HDA no hay salida de material hemático por SNG).

- La colonoscopia tiene un buen rendimiento diagnóstico (70-80%) y con pocas complicaciones asociadas, por lo que se considera la exploración de elección en la mayoría de los pacientes.

Hay autores que aconsejan realizar la exploración sin preparación previa, al considerar que podría dificultar el hallazgo del origen del sangrado. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la preparación previa del colon mejora su visualización, aumenta la probabilidad de identificar el sitio de sangrado y no reactiva la hemorragia⁽¹⁵⁾.

Debido a la elevada prevalencia de lesiones potencialmente sangrantes, la presencia de alguna de estas lesiones no garantiza el diagnóstico causal. El diagnóstico de certeza se basa en el hallazgo de hemorragia activa o estigmas de sangrado reciente, aunque si se realiza una exploración completa puede asumirse como tal, especialmente si existe sangre alrededor de alguna de estas lesiones.

- La arteriografía presenta una eficacia diagnóstica del 50-60%, más baja que la de la colonoscopia y con una mayor tasa de complicaciones asociadas (trombosis arterial, reacción al contraste, fallo renal agudo, entre otras). Sus ventajas son la precisa localización de lesiones con un sangrado

activo importante y la posibilidad de tratamiento hemostático mediante la embolización selectiva. Presenta la limitación de necesitar un débito de sangrado de 1-1.5 ml/min, con lo que disminuye el rendimiento diagnóstico en los casos de HDB intermitentes o de bajo débito. Por lo tanto, se debe recurrir a la arteriografía en HDB masivas o en las persistentes con colonoscopia no concluyente.

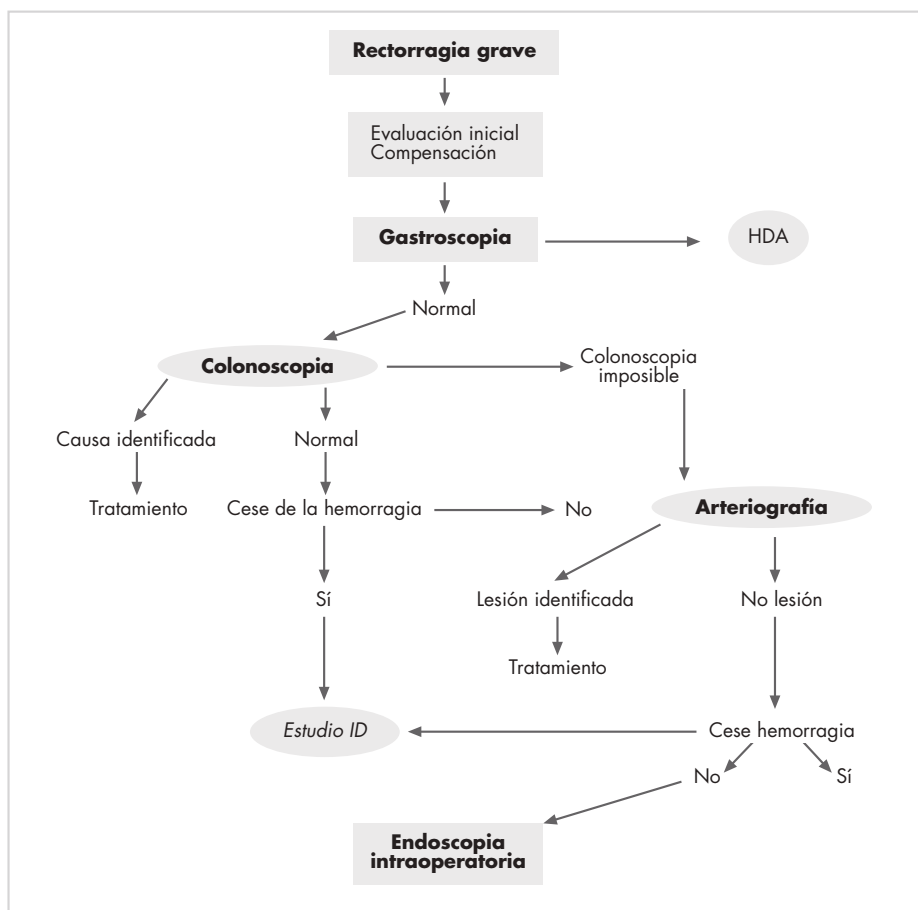
- La gammagrafía con hematíes marcados con Tecnecio es capaz de detectar sangrados con débitos tan bajos como 0.1 ml/min, con una capacidad de diagnóstico que varía entre el 50-80%. Como ventaja cabe destacar que es una prueba no invasiva, con pocas complicaciones, de bajo coste y eficaz en sangrados de bajo débito. Sin embargo, presenta los inconvenientes de no poderse realizar tratamiento y dificultad

para localizar la lesión sangrante, por lo que debe reservarse esta exploración para los casos de HDB intermitente y con endoscopia y arteriografía no concluyentes.

- En los casos de sospecha de lesión en el intestino delgado (5% de los pacientes) se puede realizar una enteroscopia o un estudio con videocápsula endoscópica, llegando al diagnóstico en un 40-50% de los casos (generalmente tumores o angiodisplasias en duodeno distal o yeyuno).
- Ante un paciente inestable hemodinámicamente, está indicada a una *enteroscopia intraoperatoria*.

TRATAMIENTO

Se ha comprobado que la mayoría de episodios de HDB se autolimitan, independientemente



te del origen del sangrado; no obstante, pacientes con hemorragias persistentes o recurrentes requerirán algún tipo de tratamiento, ya sea endoscópico, angiográfico o quirúrgico^(16,17).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Se ha calculado que entre un 15 y un 30% de los pacientes con colonoscopia urgente son tributarios de tratamiento endoscópico, ya sea mediante foto o termocoagulación, clips metálicos, inyección de sustancias esclerosantes o coagulación con argón plasma. Se ha demostrado que el tratamiento endoscópico en pacientes con sangrado activo o estigmas de sangrado disminuye las recidivas y la necesidad de cirugía urgente⁽¹⁸⁾.

Las hemorragias procedentes de lesiones vasculares (angiodisplasias o rectitis actínica) se tratan básicamente con argón plasma mientras que en las otras causas puede variar según el tipo de lesión y la experiencia del endoscopista. No obstante, se recomienda tratamiento combinado con esclerosis de adrenalina y tratamiento térmico en los sangrados activos y tratamiento térmico ante un vaso visible.

A pesar de que el tratamiento endoscópico en la hemorragia de origen diverticular ha sido más controvertido, debido al riesgo de perforación (sobre todo en los casos de colon derecho, debido a la delgadez de la pared colónica), ha quedado demostrada la eficacia del tratamiento en varios estudios.

TRATAMIENTO ANGIOGRÁFICO

Cuando se identifica una lesión sangrante mediante arteriografía, se puede conseguir hemostasia mediante la inyección intraarterial de vasopresina o embolización supraselectiva. Estudios iniciales mostraban un considerable riesgo de isquemia intestinal, especialmente con la embolización, pero las técnicas utilizadas actualmente han demostrado ser más efectivas y seguras, con menor potencial isquémico. El riesgo de complicaciones isquémicas es más alto cuando la embolización se realiza en el colon, debido a su pobre circulación colateral.

El tratamiento angiográfico se reserva para los pacientes de alto riesgo quirúrgico, aunque podría tener un papel como paso previo a la cirugía; de esta forma se disminuiría el débito del sangrado, reduciendo así la emergencia del acto quirúrgico y la morbi-mortalidad asociada.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico puede ser necesario en pacientes con sangrado persistente o recurrente, lo que representa un 15-20% de los casos.

Se recomienda cirugía en HDB con altos requerimientos transfusionales (generalmente más de 4 unidades en 24 horas o más de 10 unidades en total) y en HDB recurrentes.

El tipo de cirugía puede ser una resección selectiva de la lesión responsable del sangrado, una cirugía urgente por un sangrado activo cuya causa ha sido localizada mediante colonoscopia o arteriografía, o con colectomía subtotal a ciegas por presunta hemorragia colónica no localizada.

El riesgo quirúrgico es mucho más elevado en la última opción, con una alta morbi-mortalidad, por lo que debe ser utilizado como último recurso.

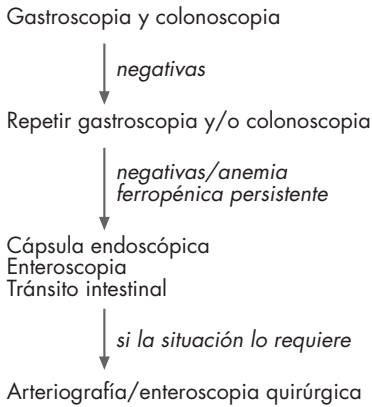
Mencionar únicamente dentro del tratamiento médico el octreotide, vasoconstrictor esplácnico utilizado en sangrados secundarios a lesiones vasculares difusas, con aparente eficacia y sin efectos adversos. No obstante, no existen estudios suficientes al respecto para avalar la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la HDB.

HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA

Con este término nos referimos al sangrado de origen digestivo no visible macroscópicamente, manifestado en forma de anemia ferropénica o sangre oculta en heces positiva. La hemorragia digestiva oculta (HDO) es la forma más frecuente de hemorragia gastrointestinal.

El colon es el sitio más frecuente donde se originan pérdidas ocultas, debido a la alta prevalencia de adenomas y neoplasias. Sin embargo, el tracto digestivo alto también es una fuente potencial de sangrado, debido a úlceras, angiodisplasias, esofagitis y gastritis. Otras causas menos frecuentes pero importantes incluyen las úlceras y tumores de intestino delgado, neoplasias y angiodisplasias gástricas, y lesiones de Cameron.

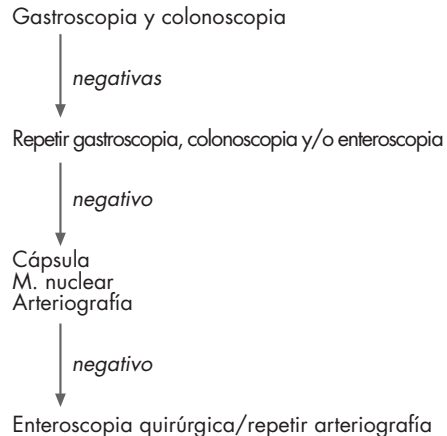
Es importante destacar que en esta patología está asociado el uso de antiinflamatorios no esteroideos o antagregantes hasta en un 60% de los casos.

DIAGNÓSTICO**HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO (HDOO)**

Hablamos de HDOO cuando nos encontramos ante un sangrado visible macroscópicamente con gastroscoopia y colonoscopia normales. Se calcula que esto sucede en un 5% de los pacientes con hemorragia digestiva y representa los casos de más difícil diagnóstico.

Las causas más frecuentes son:

- Angiodisplasias
- Tumores de intestino delgado
- Lesión de Dieulafoy
- Divertículo de Meckel
- Otras: fístula aortoentérica, varices ectópicas, divertículos (especialmente de intestino delgado), hemobilia.

DIAGNÓSTICO

BIBLIOGRAFÍA

1. Villanueva C, Balanzó J. A practical guide to the management of bleeding ulcers. *Drugs* 1997; 53: 389-403.
2. Das A, Wong R. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 85-93.
3. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138-1140.
4. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 917-926.
5. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316.
6. Bardou M, Youssef M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun A. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 123: A625.
7. Barkun A, Bardou M, Marshall JK, for the Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857.
8. Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterología y Hepatología* 2003; 26: 70-85.
9. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: S54-S68.
10. de Francis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.
11. Moitinho E, Planas R, Bañares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712-718.
12. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta JP, et al. A randomized controlled trial of cyanoacrylate vs. alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1010-1015.
13. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead DN, Hayes PC. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002; 51: 270-274.
14. Aracil C, González B, Villanueva C. Tratamientos endoscópicos en la hemorragia por gastropatía y lesiones de ectasia vascular antral. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2004; 3: 71-75.
15. Grace H. Elta. Urgent colonoscopy for acute lower-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59: 402-408.
16. Lingenfelser T, et al. Lower intestinal bleeding. Best practice and research clinical gastroenterology 2001; 15: 135-153.
17. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal Liver Disease*. 15th ed.
18. J. Berenguer et al. *Gastroenterología y hepatología* 2002; 46-49.

MRA

CAPÍTULO 18

COLESTASIS

Autores

Raúl V. Olmedo Martín

José M. Mínguez Cortés

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

Servicio de Aparato Digestivo



COLESTASIS

CONCEPTO DE COLESTASIS

La colestasis constituye un síndrome caracterizado por un defecto en la excreción del flujo biliar, impidiendo de forma total o parcial el paso de bilis al duodeno. El síndrome colestásico engloba una serie de signos y síntomas como el prurito y la ictericia y trastornos bioquímicos como la elevación de la fosfatasa alcalina.

El estudio morfológico del hígado en la colestasis muestra una acumulación de bilis en los hepatocitos y conductos biliares. Es importante recalcar la distinción entre colestasis e ictericia; la ictericia es un signo físico, caracterizado por la coloración amarillenta de piel y mucosas como consecuencia de la retención del pigmento biliar en la sangre, y constituye la manifestación más característica del síndrome colestásico. Así, colestasis e ictericia no son equivalentes, pudiendo existir colestasis sin ictericia (denominada colestasis disociada) e ictericia sin colestasis (presencia de hiperbilirrubinemia en ausencia de obstrucción al flujo biliar).

Podemos realizar una distinción global de la colestasis en dos grandes grupos en virtud de la localización de la obstrucción al flujo biliar:

Colestasis Intrahepática: La localización del defecto a la excreción biliar puede estarse situada en cualquier punto entre el citoplasma de los hepatocitos y los conductos biliares de mediano calibre (100-400 μm).

Colestasis Extrahepática: La lesión obstructiva se encuentra en los conductos biliares grandes. En la mayor parte de los casos es debido a litiasis o a tumores pancreático-biliares, incluyendo ampulomas o adenopatías hiliares.

CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

Las principales causas de colestasis intrahepática son variadas pudiendo agruparse en distintos apartados:

A) Trastornos de los conductos biliares intrahepáticos (síndromes de los conductos biliares evanescentes):

- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Ductopenia idiopática del adulto
- Colangiopatía autoinmune
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Sarcoidosis
- Enfermedad del injerto contra huésped y rechazo hepático post-trasplante
- Fármacos
- Linfoma
- Histiocitosis X

Cirrosis biliar primaria (CBP): Es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por la inflamación y progresiva destrucción de conductos biliares interlobulares llevando en última instancia a cirrosis biliar. Estudios poblacionales han estimado su incidencia entre 19,1-251/1000000 habitantes. Su etiología se atribuye a alteraciones en la inmunorregulación debido a su estrecha asociación con anticuerpos contra la membrana interna de la mitocondria (AMA), del complejo piruvato deshidrogenasa (CPD) llamado E2 (presentes en hasta el 95% de los pacientes). Se han asociado también a la CBP los autoantígenos gp210, p62, Sp100 y PML. No obstante han sido mujer/hombre es de aproximadamente 10:1 y la edad media se sitúa en torno a 50 años.

Colangitis esclerosante primaria (CEP): Se trata de una enfermedad colestásica crónica caracterizada por la inflamación difusa, obliteración y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos que conduce en ocasiones al desarrollo de cirrosis biliar. Aunque su etiología permanece desconocida, hay crecientes evidencias de que mecanismos inmunes están implicados en su patogenia. De acuerdo con esta hipótesis, la hipergammaglobulinemia es vista frecuentemente, asociada con una alta prevalencia de positividad a pANCA. En torno al 75% de los pacientes con CEP también presentan colitis ulcerosa; sin embargo, sólo el 2,5-7,5% de pacientes con colitis ulcerosa desarrollan CEP. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con CEP son hombres.

Colangitis autoinmune: Esta entidad designa un conjunto de pacientes en los que coexisten:

- Clínica y analítica de colestasis.
- Histología compatibles con CBP.
- Anticuerpos antimitocondriales negativos.

En aproximadamente el 95% de los casos existen anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anti-musculo liso (ASMA). Asimismo se han identificado anticuerpos contra un subtipo de la anhidrasa carbónica (CA-II). Este síndrome plantea el diagnóstico diferencial con los denominados síndromes overlap o de solapamiento (CBP/Hepatitis Autoinmune o CEP/Hepatitis Autoinmune).

Ductopenia idiopática del adulto: Es una entidad que tiene su principal grupo de incidencia en los adultos jóvenes, con hallazgos clínicos y analíticos de colestasis y una biopsia hepática donde se observa una desaparición de los conductos biliares septales e interlobares en más del 50% de los tractos portales.

La enfermedad injerto contra-huésped (EICH) y el rechazo post-trasplante hepático, son otras entidades en las que se produce colestasis intrahepática. En el primero de los casos (EICH) la afectación tiene lugar en los conductos biliares de pequeño tamaño. En el linfoma, un porcentaje de pacientes (en torno al 10%) desarrollan ictericia secundaria a ductopenia y fibrosis periductal.

B) Causas infecciosas bacterianas

La prevalencia de colestasis entre los pacientes con datos de sepsis es variable oscilando entre 1 y el 34%. Se han propuesto diferentes mecanismos entre los que destacan los que hacen referencia a la actuación de citocinas proinflamatorias y toxinas inflamatorias alterando el transporte de bilirrubina, disminuyendo el recambio de ácidos biliares, aumentando la permeabilidad biliar y disminuyendo el flujo biliar.

C) Causas metabólicas y farmacológicas

Fármacos: si bien cualquier fármaco y sobre todo en pacientes de edad avanzada puede provocar colestasis principalmente por mecanismos de tipo inmunológico, ciertos medicamentos han sido invocados como responsables con mayor asiduidad (Tabla 1).

Colestasis del embarazo: dos trastornos durante el embarazo se asocian a colestasis:

- Colestasis intrahepática del embarazo: constituye la segunda causa de ictericia en el embarazo presentándose en el 0,1-0,2% de las gestaciones. De etiología desconocida es muy frecuente en determinados entornos geográficos como Chile y Escandinavia. Se

Tabla 1. Fármacos implicados en colestasis intrahepática

- Amitriptilina	- Clofibrato
- Azatioprina/6-MP	- Clindamicina
- AINE	- Ciproheptadina
- Anti-H2	- Dapsona
- Antidepresivos tricíclicos	- Eritromicina
- Ampicilina	- Etambutol
- Betabloqueantes	- Fluconazol
- Benzodiazepinas	- Haloperidol
- Ciclosporina	- Ticlopidina
- Clorpromacina	- Tiabendazol
- Carbamacepina	- Tamoxifeno
- Amoxicilina	- Cotrimoxazol
- AMA	

caracteriza por la presencia de prurito generalizado preferentemente nocturno y aparece principalmente en el último trimestre. De buen pronóstico para la madre, no es así para el recién nacido que tiene alto riesgo de prematuridad. Desde el punto de vista de las pruebas de función hepática presentan aumento discreto de la bilirrubina a expensas de la función directa, elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa, alargamiento del tiempo de protrombina por malabsorción de vitamina K y aumento de los lípidos séricos. La biopsia muestra colestasis sin signos inflamatorios. El tratamiento es sintomático (colestiramina) y el cuadro se resuelve generalmente en un tiempo máximo de 4 semanas tras el parto.

- Hiperémesis gravídica: A diferencia de la colestasis intrahepática del embarazo, esta enfermedad aparece en el primer trimestre de la gestación y se caracteriza por náuseas, vómitos intensos e ictericia. No se conoce bien la etiopatogenia implicándose factores hormonales. En general, la bilirrubina no se eleva por encima de 4 mg/dl y la fosfatasa alcalina se eleva 2 veces por encima del límite superior, encontrándose las transaminasas en torno a 200. La enfermedad es autolimitada y no tiene tendencia a la recurrencia. La biopsia demuestra esteatosis, colestasis y rara vez necrosis.

Nutrición parenteral total (NPT): se postulan varios mecanismos por los cuales la NPT puede provocar colestasis:

- Administración de soluciones concentradas de glucosa y aminoácidos que disminuyen el flujo biliar.
- Disminución de la excreción de sales biliares motivada por el ayuno.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Coexistencia en estos pacientes de enfermedades infecciosas y empleo de fármacos que pueden provocar toxicidad.

Tabla 2.

Infecciones

CMV, Rubeola, Herpes virus, Sífilis, Toxoplasmosis.

Defectos metabólicos

Fibrosis quística.
Déficit de Alfa I Antitripsina.
Defectos en la síntesis de ácidos biliares.
Hipotiroidismo.

Alteraciones cromosómicas

Síndrome de Down.
Síndrome de Turner.
Trisomía 17-18.

Colangiopatías intrahepáticas con o sin hipoplasia de los conductos biliares

Síndrome de Alagille.
Síndrome de Byler.
Atresia biliar intrahepática.
Enfermedad de Caroli.

D) Hepatitis aguda

Cualquiera de las hepatitis agudas virales pueden cursar evidenciando un componente colestásico manifiesto (VHA, VHB, VHC y CMV). Asimismo en la hepatitis alcohólica aguda puede existir colestasis intensa.

E) Infiltración hepática

La infiltración tumoral o bien o bien el depósito de sustancias que tiene lugar en algunas entidades (amiloidosis primaria) pueden originar colestasis intrahepática:

- Linfoma
- Amiloidosis
- Síndrome de hipereosinofilia idiopática
- Mastocitosis sistémica
- Hemocromatosis
- Protoporfiria
- Enfermedad de Wilson
- Carcinoma hepatocelular

F) Criptogenética

Citaremos como representante a la Colestasis Intrahepática Benigna Recurrente, trastorno raro en el que alternan períodos asintomáticos con episodios de colestasis. Parece existir un sustrato genético, con herencia autosómica recesiva (15% de antecedentes familiares).

G) Patología pediátrica

En este grupo etario hay que considerar en el diagnóstico diferencial de la colestasis intrahepática los siguientes trastornos (Tabla 2).

CAUSAS DE COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA

Las entidades a considerar en el diagnóstico de una colestasis extrahepática pueden ser divididas de forma básica en aquellas que implican

una obstrucción intraductal, las que comportan una enfermedad intrínseca de los conductos biliares, y por último, las que provocan el síndrome colestásico por la compresión extrínseca sobre la vía biliar extrahepática. En la Tabla 3 se resumen las causas más importantes de colestasis extrahepática.

Tabla 3.

Obstrucción intraductal

Litiasis biliar.
Quiste hidatídico fistulizado.
Hemobilia.

Enfermedades de la vía biliar

Colangitis esclerosante primaria.
Colangitis infecciosa.
Estenosis postquirúrgicas.
Colangiocarcinoma.
Quistes coledocianos.

Compresión extrínseca

Neoplasias: Páncreas, Hepatocarcinoma, Linfadenopatías, Ampuloma, Vesícula.
Pancreatitis aguda y crónica.
Vasculares (Aneurisma, Cavernomatosis portal).

SEMILOGÍA DEL SÍNDROME COLESTÁSICO

Tanto los síntomas y signos como las alteraciones en las pruebas de función hepática que tienen lugar en la colestasis derivan de dos hechos fundamentales:

- Acumulación de sustancias habitualmente excretadas en la bilis a nivel de hígado, sangre y otros tejidos.
- Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por disminución de ácidos biliares en el intestino delgado.

Los hallazgos clínicos más frecuentes que vamos a encontrarnos en un paciente con obstrucción parcial o completa al flujo biliar son:

- a) Ictericia: Consecuencia de la acumulación de los pigmentos biliares en piel y mucosas. Se requieren al menos unos 3-4 mg/dl de bilirrubina sérica para que la piel adquiera la tonalidad amarillenta característica. Con cifras algo menores, la esclera puede tornarse amarillenta.
- b) Coluria: Traduce la eliminación urinaria de urobilinógeno, adquiriendo la orina un color oscuro que en ocasiones puede confundirse con hematuria.
- c) Hipocolia/Acolia: Como consecuencia de un stop parcial o completo al flujo biliar, la presencia escasa o nula de sales biliares en el intestino provoca la eliminación de heces de color muy claro.

- e) **Prurito:** La patogenia no está aclarada en el momento actual aunque la investigación cada vez más amplia en este campo promete respuestas a corto-medio plazo. Por lo tanto no contamos con un tratamiento uniformemente efectivo. Se han propuesto diversas teorías; entre ellas la que justifica la producción del prurito por acumulación cutánea de sales biliares si bien su concentración no se correlaciona con la intensidad del prurito. Otra teoría se basa en que la concentración elevada de sales biliares en el hígado provoca la rotura de la membrana celular y subsecuente liberación de componentes pruritógenos a la circulación sistémica. Cada vez hay evidencias mayores del papel preponderante de los opioides endógenos en la patogenia del prurito colestásico. Asimismo la serotonina se ha propuesto como modulador de la acción opioide central.
- f) **Xantomas y xantelasmas:** Lesiones cutáneas consecuencia de la hipercolesterolemia secundaria a la malabsorción intestinal que tiene lugar en este síndrome. Por lo menos se requiere un intervalo de 3 meses de elevación persistente de los niveles de colesterol para su aparición.
- g) **Esteatorrea:** Consecuencia de la malabsorción de grasa dietética, que tiene su origen en la disminución de la excreción de sales biliares al intestino y por lo tanto insuficiente formación de micelas. Todo ello resulta en un aumento de la eliminación fecal de grasa confiriendo a las heces un aspecto característico tornándose voluminosas, brillantes y espumosas.
- h) **Trastornos derivados de la malabsorción de vitaminas liposolubles:** El déficit de este grupo de vitaminas origina una sintomatología variada dependiendo de la magnitud de la carencia. Así podemos observar:
- Déficit de vitamina A: Ceguera nocturna.
 - Déficit de vitamina D: Dando lugar a alteraciones metabólicas óseas, siendo la más frecuente la osteoporosis y en menor medida la osteomalacia.
 - Déficit de vitamina E: Neuromielopatías
 - Déficit de vitamina K: Si bien los fenómenos hemorrágicos son excepcionales en ausencia de hepatopatía crónica asociada, debido a la malabsorción de este esencial cofactor de los factores de la coagulación, se asiste a una prolongación del tiempo de protrombina.
- i) **Anillo de Kayser-Fleischer:** Además de la enfermedad de Wilson, otras enfermedades colestásicas crónicas pueden cursar con esta manifestación clínica oftalmológica.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME COLESTÁSICO

La aproximación diagnóstica al síndrome colestásico no difiere del proceso empleado para llegar al diagnóstico de otras entidades y se basa en una detallada anamnesis y exhaustiva exploración física, el apoyo de las pruebas de laboratorio y el juicioso empleo de las cada vez más sofisticadas técnicas de imagen y endoscópicas.

Anamnesis

Es importante incidir en una serie de aspectos:

- Antecedentes familiares (hiperbilirrubinemia congénita o hepatopatía genética) y personales de interés (edad, gestación, trasplante de médula ósea, trasplante ortotópico hepático, SIDA, nutrición parenteral total...).
- Fármacos utilizados en la actualidad incluyendo hierbas medicinales y productos de parafarmacia.
- Hábitos tóxicos (consumo excesivo de alcohol).
- Antecedentes epidemiológicos de riesgo para hepatitis virales (adicciones a drogas por vía parenteral, transfusiones de hemoderivados, tatuajes).
- Forma de presentación del cuadro (aguda, subaguda o progresiva) y síntomas acompañantes (dolor abdominal, fiebre o escalofríos sugieren patología biliar) o por el contrario la presencia de síndrome constitucional orienta a patología neoplásica.
- Síntomas cuya patogenia ya ha sido descrita en el apartado anterior: ictericia, prurito, hipocolia, coluria, esteatorrea y manifestaciones de trastornos carenciales vitamínicos.

Exploración física

Habrá que atender a signos:

- Confirmar la existencia de ictericia (sobre todo en casos con mínima elevación de bilirrubina).
- Identificar la existencia de estigmas de hepatopatía crónica.
- Constatar la existencia de dolor abdominal (sobre todo a nivel de hipocondrio derecho y epigastrio más frecuentes en patología biliar).
- Presencia de masas y visceromegalias.
- Presencia de xantomas y xantelasmas.

Datos de laboratorio

Confirmarán la sospecha clínica de colestasis la presencia de:

- Incremento de bilirrubina total a expensas de su fracción directa.

- Incremento de fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltranspeptidasa y 5' nucleotidasa.
- En virtud de los datos de la historia clínica y los hallazgos de la exploración física pueden ser de interés la determinación de:
 - Serología de virus hepatotrópos.
 - Estudio de hepatopatías metabólicas (metabolismo de hierro y cobre).
 - Autoanticuerpos (AMA, ANA, AML, Anti LKM-1).
- Valorar la presencia de alargamiento del tiempo de protrombina: Puede estar alargado por la presencia de insuficiencia hepatocelular en el caso de hepatopatía crónica avanzada o puede ser la consecuencia de malabsorción. El diagnóstico diferencial se realizará mediante la administración de vitamina K parenteral que corregirá el tiempo de protrombina sólo en casos de malabsorción de vitaminas liposolubles.
- Presencia de hiperlipidemia.

Pruebas de imagen

Ecografía Abdominal

Constituye la primera prueba a realizar para delimitar el diagnóstico diferencial de los dos grandes grupos etiológicos de enfermedades colestásicas: colestasis intrahepáticas y extrahepáticas. Ello viene dado por su fácil accesibilidad, inocuidad y bajo coste. La presencia de un árbol biliar dilatado nos orientará hacia la presencia de colestasis extrahepática consecuencia de una obstrucción de la vía biliar principal. En caso de ausencia de dilatación de la vía biliar estaremos ante una colestasis intrahepática en cuyo caso a su vez nos puede orientar hacia la etiología del proceso subyacente (signos de hepatopatía crónica). La sensibilidad y especificidad de la ecografía en la detección de una obstrucción biliar oscila entre un 50-90% y 80-90% respectivamente.

TAC Abdominal

Aporta fundamentalmente información etiológica, sobre todo en el caso de sospecha de una neoplasia pancreática, debido a que el área retroperitoneal es difícil de observar mediante ecografía en un porcentaje apreciable de casos.

Colangiopancreatografía Endoscópica (CPRE)

En caso de obstrucción de la vía biliar demostrada ecográficamente la CPRE, técnica mixta endoscópico-radiológica permite identificar con más precisión la naturaleza y la localización de la obstrucción. A su vez puede ser terapéutica en caso de patologías como coledocolitiasis permitiendo

remover los cálculos, o en caso de neoplasias pancreáticas no tributarias de tratamiento quirúrgico permitiendo la paliación mediante la colocación de endoprótesis biliares. Por otra parte, su intervencionismo la hace una técnica más incómoda para el paciente y no exenta de yatrogenia (hemorragia, pancreatitis o perforación).

Colangiografía Transparietohepática (CTPH)

Tiene las mismas indicaciones que la CPRE pero su realización es llevada a cabo por radiólogos intervencionistas siendo el abordaje percutáneo a través de la canalización de radicales biliares dilatados. Puede ser también terapéutica en determinadas situaciones.

Colangiorensonancia Magnética

De más reciente incorporación al arsenal diagnóstico actual, la colangiorensonancia ha mostrado en algunos estudios sensibilidad equivalente a la CPRE y CTPH en la demostración de obstrucción biliar. Si bien no tiene las complicaciones inherentes a la técnica endoscópica, siendo a su vez inocua y cómoda para el paciente, presenta el inconveniente de la ausencia de posibilidades terapéuticas.

Biopsia hepática

Una de las indicaciones establecidas de esta técnica es la clarificación etiológica de una colestasis intrahepática sirviendo como complemento a la combinación de datos clínico-analíticos. Nos informará acerca de la presencia de fibrosis, depósitos metabólicos, infiltrados inflamatorios, distorsión de la arquitectura hepática...

Una vez expuestas las herramientas que tenemos para realizar un diagnóstico definitivo, una estrategia razonable para el empleo racional de las mismas puede ser ésta:

- En primer lugar es preciso realizar una detallada anamnesis y exploración física incidiendo en los puntos ya descritos en el apartado anterior y confirmar los hallazgos analíticos compatibles con colestasis así como descartar hepatitis virales.
- Posteriormente, ha de realizarse una ecografía abdominal para excluir patología biliar extrahepática. En caso de detectar dilatación de la vía biliar y si la obstrucción de la vía biliar extrahepática es cuestionable o existe una baja probabilidad de intervencionismo terapéutico, una colangiorensonancia será la exploración a realizar. Si por el contrario las posibilidades de intervencionismo terapéutico son altas, debe completarse el estudio mediante CPRE o CTPH. A este respecto, si la

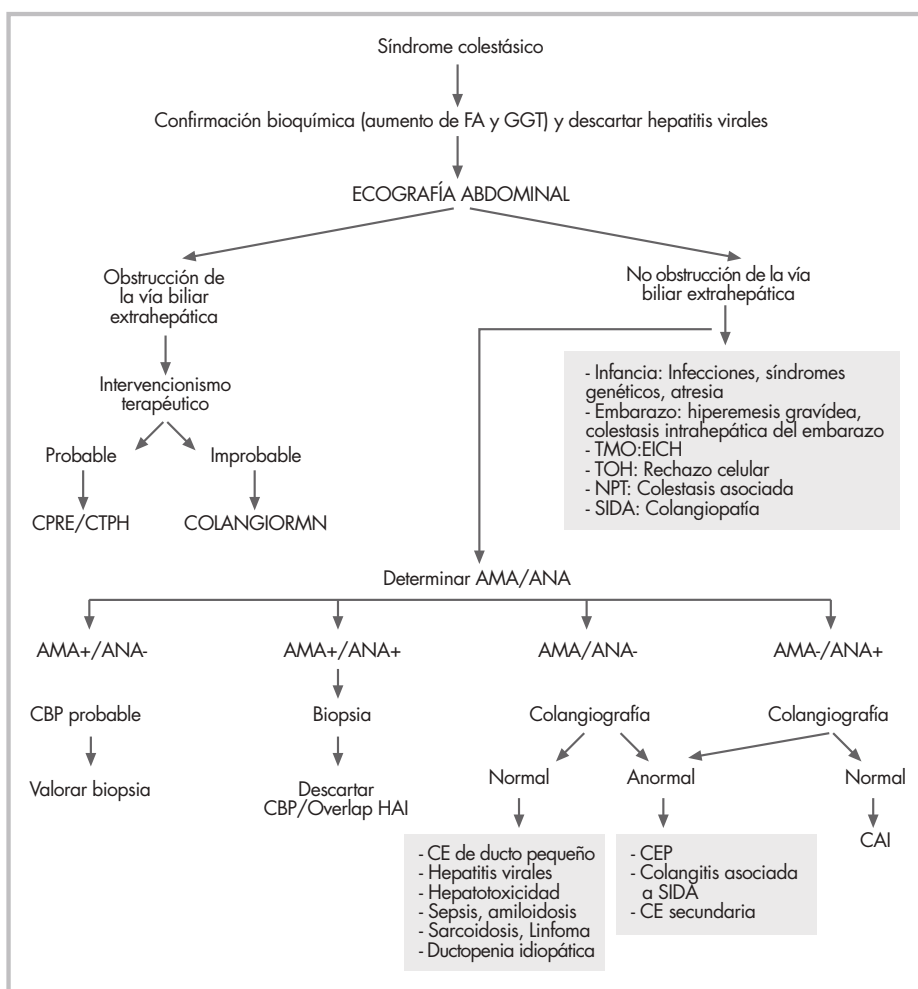


Figura 1. Algoritmo de manejo del Síndrome Colestásico

ictericia es de baja intensidad y fluctuante, es dolorosa o febril, o hay antecedentes de cólicos biliares el diagnóstico de coledocolitiasis es probable. Si la ictericia es indolora, intensa (BT>12 mg/d) y progresiva, las posibilidades de que estemos ante patología maligna son importantes.

- Cuando no hay datos de imagen de colestasis extrahepática, la anamnesis es la que dictará la aproximación diagnóstica:
 - Gestación, trasplante hepático o de médula ósea, o tratamiento con nutrición parenteral: pensar en las patologías asociadas con más frecuencia a estos contextos.
 - Consumo de hepatotóxicos: Suspender medicación y volver a valorar.

- Historia de abuso de alcohol y datos de hepatopatía crónica nos harán pensar en hepatitis alcohólica.
- Antecedentes de riesgo para hepatitis virales.
- Si no existen antecedentes de interés ni imagen de obstrucción viral deberemos determinar:
 - Perfil férrico, cobre, Alfa1-antitripsina, Serología viral y cribado de autoanticuerpos (Antinucleares, anti-musculo liso y antimitocondriales).

La existencia de AMA positivos a títulos mayores de 1/80 en una mujer de mediana edad con datos clínicos de colestasis orientará al

diagnóstico de CBP. Si los AMA son negativos estará indicada la realización de una colangiografía o CPRE para descartar la presencia de una colangitis esclerosante primaria. En caso de colangiografía normal y ANA/ASMA negativos se debe recurrir a la biopsia hepática ante la sospecha de colangitis autoinmune o CBP AMA negativa. Por el contrario, si la colangiografía es patológica el primer diagnóstico a considerar es la colangitis esclerosante primaria. Sin embargo, ante una colangiografía patológica con cambios similares a la CEP hay que descartar clínicamente otras posibilidades como la colangiopatía asociada al SIDA o la colangitis esclerosante secundaria.

Si durante el estudio, tanto los autoanticuerpos como la colangiografía son negativos los hallazgos de la biopsia pueden orientar hacia una CEP de pequeño ducto o una ductopenia idiopática del adulto. El diagnóstico diferencial incluirá también otros trastornos como:

- Hepatitis virales.
- Hepatotoxicidad por fármacos (existen escasas diagnósticas de lesiones hepáticas inducidas por fármacos o drogas).
- Colestasis intrahepática recurrente benigna.
- Enfermedades sistémicas (Linfoma, sarcoidosis o amiloidosis).

TRATAMIENTO

Debe ir orientado hacia la entidad que desencadena el síndrome colestásico; esto es debe ser un tratamiento etiológico.

No obstante, en el caso de las enfermedades colestásicas crónicas donde alguno de los síntomas implica una merma considerable de la calidad de vida (prurito) o implican el aumento de sucesos como fracturas óseas (osteopenia), se hace necesaria la adopción de una serie de medidas generales o preventivas.

Consideraremos una serie de apartados:

PRURITO

La causa del prurito en la colestasis no es del todo conocida. En el síndrome colestásico, se acumulan sustancias que son normalmente excretadas en la bilis incluyendo bilirrubina, colesterol y ácidos biliares. No existe correlación entre la presencia de prurito y "marcadores séricos" de enfermedad hepática usados rutinariamente. La idea de que el prurito de la

colestasis tiene lugar con consecuencia de la estimulación de fibras nerviosas a nivel cutáneo por sustancias tóxicas que se acumulan en los tejidos como consecuencia de la obstrucción al flujo biliar es seductora pero no hay datos científicos que la demuestren. Durante la pasada década ha ido avanzando la idea de que el prurito de la colestasis está mediado centralmente por opioides endógenos. Hay evidencias que sugieren que existe un incremento de la neurotransmisión opioide en la colestasis. Como expresamos en un apartado anterior también la serotonina ejercería una modulación de la acción opioide central.

Podemos dividir los tratamientos ensayados para combatir el prurito colestásico en:

- Procedimientos para remover pruritógenos del organismo:
 - **Resinas de intercambio iónico:** El prurito leve puede responder a la administración de 4 a 16 gramos diarios de colestiramina oral. Este fármaco secuestra las sales biliares intestinales e inespecíficamente sustancias pruritógenas que son eliminadas con las heces interrumpiendo su circulación enterohepática. Sus principales efectos secundarios son estreñimiento, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles e interferencia con la absorción de una serie de medicamentos (warfarina, digoxina...) por lo que estas drogas deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la colestiramina.
 - **Plasmaféresis de gran volumen y MARS (Molecular Adsorbent and Recirculating System):** Ninguno de estos tratamientos, cuyo objetivo es aclarar de la circulación los compuestos que hipotéticamente producen prurito, han sido analizados en ensayos clínicos controlados. El MARS consiste en un sistema de diálisis que utiliza la albúmina para eliminar compuestos pruritógenos de la circulación. Ha sido utilizado en pacientes que no ha respondido a las otras terapias más convencionales, con buenos resultados descritos. La naturaleza de las sustancias que son aclaradas de la circulación con este procedimiento es desconocida.
- Inductores enzimáticos: Entre ellos se han ensayado:
 - **Rifampicina:** Estudios controlados han demostrado una mejoría del prurito de la colestasis con dosis de 300-600 mg/d.

Los efectos secundarios descritos, sobre todo a nivel hepatotóxico se dan en un 10% de pacientes en tratamientos prolongados y requieren una monitorización de las pruebas de función hepática. Como inductor enzimático aumenta el metabolismo de sustancias pruritogénicas, compite con los ácidos biliares por la captación hepática, minimiza la toxicidad de los ácidos biliares sobre el hepatocito y aumenta la eliminación renal de ácidos biliares. Colestiramina es el fármaco de elección en caso de fallo de colestiramina.

- **Fenobarbital:** Ejerce su efecto a través de la sedación, administrándose en única dosis nocturna creciente hasta un máximo de 100 mg. De eficacia inferior a rifampicina, está contraindicado en caso de encefalopatía hepática y hoy en día su uso no es recomendado.
- **Flumecinol:** Menos conocido, a dosis de 600 mg/d y en periodos de 3 semanas de tratamiento ha demostrado un ligero efecto beneficioso frente al placebo en el tratamiento del prurito colestásico.
- Antagonistas opioides: El descenso del prurito en la colestasis con la administración de antagonistas opioides como nalmefene oral (60-120 mg/d), naloxona y naltrexona apoya la hipótesis de que opioides endógenos contribuyen al prurito. Infusiones continuas de naloxona (0,2 microgramos/Kg/hora) precedidos de 0,4 mg administrado en bolo se asoció con un descenso en la actividad de rascado y de la percepción de prurito en un estudio. La limitación de la naloxona para su empleo es que su modo de uso ideal es parenteral, limitando su practicidad para uso crónico teniendo como única aplicación su uso en casos de emergencia en pacientes con prurito intratable hospitalizados. La naltrexona oral (50 mg/d) también se ha mostrado efectiva si bien hay que tener precaución en cuanto al control de las pruebas de función hepática por las dudas que plantea en cuanto a su hepatotoxicidad.
- Terapia con ácidos biliares: En la colestasis del embarazo, el ácido ursodesoxicólico ha sido señalado como responsable de la mejora del prurito pero se carece de estudios controlados que lo confirmen.
- Antagonistas de la serotonina: La serotonina media la nocicepción. La experiencia con ondansetrón, un antagonista del receptor tipo3 de la serotonina, es limitada y varia-

ble. En un ensayo controlado con reducido número de pacientes se ha demostrado un efecto ligeramente superior al placebo.

- Trasplante hepático: Indicado en los casos de prurito incapacitante que no ha respondido al resto de medidas, dando lugar a una rápida resolución del prurito y curando la enfermedad subyacente.

HIPERLIPIDEMIA

Debido a la potencial hepatotoxicidad de los hipolipemiantes y la carencia de manifestaciones clínicas significativas en estos pacientes (a pesar de alcanzarse valores de colesterolemia >500 mg/dl es infrecuente la aterosclerosis precoz) esta complicación de las colestasis crónicas no suele recibir tratamiento. Únicamente un supuesto clínico puede obligar a tratar esta complicación y consiste en la presencia de dolor neurítico intenso secundario a la infiltración xantomatosa de las vainas nerviosas. En estos casos, así como en colesterolemias de más de 1000 mg/dl puede estar indicada la plasmáferesis.

MALABSORCIÓN

En el caso de colestasis crónicas intensas y prolongadas puede existir una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles:

- Malabsorción grasa: En caso de aparecer esteatorrea debe restringirse la ingesta de grasas a unos 40 g/día. En caso de desnutrición y pérdida ponderal deben administrarse triglicéridos de cadena media, los cuales no precisan sales biliares para ser absorbidos.
- Malabsorción de vitaminas liposolubles: Las manifestaciones clínicas subsiguientes al déficit de vitaminas liposolubles han sido referidas en el apartado de diagnóstico.
 - Déficit de vitamina A: Se recomienda la administración de 50000 UI cada 15 días. Es conveniente controlar periódicamente los niveles de vitamina A para prevenir hipervitaminosis A, la cual se manifiesta por astenia, letargia, molestias abdominales, anorexia y descamación cutánea, hipertensión intracraneal, alopecia y hepatotoxicidad.
 - Déficit de vitamina E: Menos prevalente que en población pediátrica este déficit da lugar a alteraciones neurológicas para cuya prevención se recomienda suplemen-

tar con 200 UI/día (sobre todo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de etiología incierta).

- Déficit de vitamina K: Se manifiesta por un tiempo de protrombina alargado y se corrige con vitamina K sc 10 mg/día durante 3 días. Posteriormente suplementos crónicos 5-10 mg/día vía oral o subcutáneos 10 mg/mes.

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO

Consecuencia de la malabsorción de vitamina D, son prevalentes en los pacientes con enfermedades colestásicas crónicas las alteraciones a nivel de la densidad y mineralización óseas. La administración de suplementos de calcio y vitamina D (266 microgramos de 25-hidroxico-lecalciferol cada 1 ó 2 semanas y 1500 mg/día de calcio) no siempre impiden el desarrollo de osteoporosis. En pacientes con enfermedades colestásicas crónicas (como en la CBP) se debe llevar a cabo un estudio densitométrico al diagnóstico y posteriormente cada 2 años. Se recomiendan una serie de medidas generales higiénico-dietéticas (realizar ejercicio habitualmente, abstención del hábito tabáquico, exposición moderada a la luz solar e ingestión de alimentos ricos en calcio).

Dado que en la CBP se preconiza una alteración de la función osteoblástica, se ha ensayado la administración de fluoruro sódico (50 mg/d) con buenos resultados. En caso de osteo-

porosis evidente está indicada la administración de bifosfonatos. La administración de etidronato de forma cíclica (400 mg/d durante 2 semanas) en periodos de 3 meses durante dos años, evitó la pérdida de masa ósea en este tipo de pacientes. Sin embargo un estudio posterior no confirmó este hecho. Si ha demostrado claramente su efectividad con alendronato (tratamiento durante dos años). El tratamiento hormonal sustitutivo transdérmico puede prevenir la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con colestasis. En última instancia, la osteoporosis grave refractaria a tratamiento médico puede constituir indicación de trasplante hepático. En los primeros 6 meses post-trasplante puede aumentar la osteoporosis, si bien tras este lapso de tiempo mejora ostensiblemente la densidad mineral ósea. En caso de producción de fracturas vertebrales, hay que tratar el intenso dolor que se desencadena. Se resuelve generalmente con reposo, paracetamol más codeína y un corsé rígido. Si no cede a estas medidas debe utilizarse analgesia más potente (opiáceos). La calcitonina intranasal puede ensayarse por su demostrada acción analgésica (200 UI/día durante 3 semanas y luego 100 UI/día hasta desaparición de la clínica).

TRATAMIENTO DE LA ASTENIA

Básandose en su acción a nivel central sobre la neurotransmisión serotoninérgica se ha ensayado ondansetrón (4 mg/8h v.o.) con buenos resultados iniciales que precisan ser corroborados en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poupon R, et al. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 33:949-52.
2. Pérez Fernández et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:60-73
3. Crawford J. et al. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004; 4:21-39.
4. Calvo M, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocolitis. *Clin Proc* 2002; 77: 422-8.
5. Moreno A. et al. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336:833-8.
6. Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998:285-91.
7. Mc Gill et al. Cholestatic liver diseases in adults. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:684-91.
8. Linares Rodríguez A. Tratamiento médico de la colestasis crónica: ácido ursodesoxicólico. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23 (Supl 1):24-38.
9. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-21.
10. Gisbert JP et al. Review article: is there an optimal therapeutic regimen for antimithochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis (autoimmune cholangitis). *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:17-27.
11. Glud C. et al. Ursodeoxycolic acid for primary biliary cirrhosis (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD 000551.
12. Theal et al. Ondansetron ameliorates fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:296A.
13. Pares A. et al. Alendronate versus etidronate for osteopenic patients with primary biliary cirrhosis: results after two years of treatment. *J Hepatol* 2001; 34 (Supl 1):19
14. Neuberger J. Liver transplantation for cholestatic liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6:113-21
15. Terg et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestatic, a cross-over, double blind, placebo controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717-22.
16. Levy C. et al. Current management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2003; 38: S24-S37.

MRA

CAPÍTULO 19

ASCITIS

Autores

Nuria Cañete Hidalgo
Sandra Torra Alsina
Ricard Solà Lamoglia

Hospital del mar, Universitat Autònoma, Barcelona

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *ascitis, peritoneo, cirrosis, hipertensión portal, tuberculosis, peritonitis, insuficiencia cardíaca, carcinomatosis, hipoalbuminemia.*

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA

La ascitis es el acumulo de líquido en la cavidad peritoneal que puede deberse a diferentes causas. El grupo de enfermedades que más frecuentemente la producen son las hepáticas que provocan hipertensión portal entre las que destaca la cirrosis hepática.

Existen varias formas de clasificar la etiología de la ascitis según afecten al parénquima hepático con la consiguiente producción de hipertensión portal o no, o según se asocien o no a patología peritoneal (tabla 1). Las causas más frecuentes dentro de las enfermedades asociadas a patología peritoneal son la carcinomatosis peritoneal y la peritonitis tuberculosa; y en las no asociadas, la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca congestiva.

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa y América del Norte las causas más frecuentes de ascitis son, por este orden, la cirrosis hepática, las neoplasias, y en menor número, la insuficiencia cardíaca congestiva y la peritonitis tuberculosa. Estas cuatro entidades producen el 90% de las ascitis en nuestro medio.

En el caso de los países en vías de desarrollo la etiología más frecuente de las que cursan con hipertensión portal también es la cirrosis hepática. Por el contrario la peritonitis tuberculosa, seguida de las neoplásicas y el síndrome nefrótico serían las patologías más prevalentes que no la producen (13,14).

CUADRO CLÍNICO

ANAMNESIS

En todo paciente con ascitis de etiología desconocida se deberá realizar una buena anamnesis, interrogando sobre los factores de riesgo de hepatopatía crónica tales como el hábito etílico, el uso de drogas por vía parenteral, antecedentes de transfusión sanguínea, relaciones sexuales de

riesgo, antecedentes de acupuntura, tatuajes o perforación, obesidad, y el país de origen dada la gran prevalencia en algunas zonas de virus hepatotrópos y/o micobacterias. Deben interrogarse también los antecedentes personales como las enfermedades neoplásicas (cáncer de mama, pulmón, colon y páncreas), patología cardíaca que curse con insuficiencia cardíaca, tuberculosis, pancreatitis crónica, diabetes mellitus, disfunción tiroidea o enfermedades del tejido conectivo.

SINTOMATOLOGÍA

Los pacientes que desarrollan ascitis de forma insidiosa, describen inicialmente una sensación subjetiva de plenitud o distensión abdominal: Más tarde pueden explicar un aumento del perímetro abdominal que coincide con un aumento del peso corporal, de la talla o del cinturón. Otros aspectos que pueden llamar la atención del paciente son el desarrollo de hernias o eventraciones y/o la disminución de la diuresis. De igual forma la aparición de ascitis puede acompañarse de sensación de tirantez y/o molestias lumbares. Cuando la cantidad de líquido es importante, el paciente comienza a presentar dificultad para la deambulación y síntomas digestivos (indigestión y pirosis) y/o respiratorios (disnea, taquipnea, ortopnea) que pueden verse favorecidos por la presencia de un derrame pleural.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En relación a la cantidad de líquido acumulado, la ascitis se clasifica en cuatro grados:

- Grado 0: sin presencia de líquido.
- Grado 1: no detectable mediante la exploración física, sólo detectable por ecografía abdominal.
- Grado 2: ascitis moderada detectable por la exploración física.
- Grado 3: acumulo de gran cantidad de ascitis que produce un abdomen a distendido de forma uniforme (ascitis a tensión).

La exploración física se basará en la inspección del paciente, la palpación y la percusión del abdomen. Aunque la auscultación no ayuda de forma específica al diagnóstico de la ascitis,

Tabla 1. Causas de Ascitis**Ascitis no asociada a patología peritoneal****Hipertensión portal sinusoidal intrahepática:**

- Cirrosis
- Hepatitis aguda alcohólica
- Hepatitis fulminante o subaguda (tóxico o viral)
- Carcinoma hepatocelular
- Metástasis hepáticas masivas

Hipertensión portal sinusoidal extrahepática:

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Pericarditis constrictiva
- Obstrucción de la vena cava inferior
- Sdr. Budd-Chiari

Hipoalbuminemia:

- Sdr. Nefrótico
- Enteropatía pierde proteínas
- Malnutrición

Miscelánea:

- Mixedema
- Patología ovárica
- Ascitis pancreática
- Ascitis biliar
- Ascitis nefrogénica
- Sida

Ascitis asociada a patología peritoneal**Ascitis de origen neoplásico:**

- Mesotelioma peritoneal
- Carcinomatosis peritoneal

Peritonitis granulomatosa:

- Peritonitis tuberculosa
- Peritonitis con chlamydia trachomatis
- Peritonitis por hongos y parásitos
- Sarcoidosis
- Vasculitis

Miscelánea:

- Gastroenteritis eosinofílica
- Enfermedad de Whipple
- Endometriosis

puede proporcionar datos adicionales útiles en el diagnóstico etiológico de ésta.

Inspección

Un abdomen distendido uniformemente con la piel estirada, los flancos abombados y la elevación umbilical, son característicos de la ascitis a tensión (abdomen en batracio). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que otras patologías en que no existe acumulo de líquido como el íleo pueden también producir distensión abdominal.

En primer lugar mediante la inspección podemos recoger datos de gran importancia que nos orienten hacia una posible causa de esta entidad. La existencia de eritema palmar, arañas vasculares, circulación venosa colateral y fetor hepático sugiere la existencia de enfermedad parenquimatosa hepática con hipertensión portal. La evidencia de masa sólida a nivel umbilical es sugestiva de carcinomatosis peritoneal, la

cual puede producir también ascitis. La distensión venosa yugular muy marcada nos orienta hacia una causa cardíaca de la ascitis. Los edemas localizados en extremidades inferiores en un paciente con ascitis se asocian en un mayor porcentaje de casos con enfermedad hepática y por el contrario, el edema corporal generalizado (anasarca) con una menor cantidad de ascitis se relaciona con frecuencia con la existencia de síndrome nefrótico o insuficiencia cardíaca.

Palpación-Percusión

La palpación y la percusión del abdomen son los instrumentos de mayor ayuda tanto para la detección como para establecer el grado de ascitis. El líquido determina una matidez a la percusión que destaca especialmente con el timpanismo propio del abdomen.

Cuando el abdomen esté distendido de forma uniforme y al realizar la percusión se detecta una matidez generalizada del abdomen (ascitis grado 3). Si existe una menor cantidad de líquido esté se puede detectar con la maniobra de la matidez cambiante, que consiste en colocar al paciente en decúbito lateral de forma alternante para objetivar el cambio de matidez (parte inferior o decúbito) a timpanismo (parte mas elevada) con el movimiento del líquido (ascitis grado 2). También se puede realizar la maniobra de la oleada ascítica con la percusión-palpación simultánea del abdomen para detectar la presencia de ascitis. Dicha maniobra consiste en la percepción por palpación en una parte lateral del abdomen de la "ola" que provocamos mediante la percusión en la parte opuesta. Lógicamente, dicha prueba resultará positiva únicamente en casos de ascitis grado 2 en los que se establece un nivel de ascitis lo suficientemente amplio. La maniobra resultará negativa en casos de ascitis de grados 1 y 3.

También por percusión se puede detectar un útero grande, un quiste de ovario o una vejiga distendida que produzcan un aumento del perímetro abdominal. En estos casos aparecerá una matidez localizada (que no se desplaza) en la zona de estos órganos. Si no se detecta la matidez hepática normal puede ser signo de necrosis hepática masiva o de presencia de gas libre en la cavidad peritoneal, tal como ocurre en la perforación de víscera hueca o en la interposición del colon.

Auscultación

En este apartado tan sólo destacar que debido a la presencia de un aumento del flujo sanguí-

neo hepático como es en el caso del hepatocarcinoma, se puede auscultar en la superficie hepática un soplo áspero.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En ocasiones por las características del paciente (por ejemplo, panículo adiposo importante) o la escasa presencia de líquido intra-abdominal no se puede determinar la presencia de ascitis mediante la exploración física. La exploración complementaria que se realizará en casos de duda es la ecografía abdominal. Ésta es la técnica de elección para evaluar la presencia de líquido en la cavidad peritoneal en casos de la ascitis mínima o de grado 1, ya que es capaz de objetivar pequeñas cantidades de líquido abdominal (100 ml).

Ante toda ascitis de novo o de etiología no conocida deberá realizarse siempre una paracentesis diagnóstica y el análisis del líquido resultante.

Paracentesis diagnóstica: debe realizarse en condiciones estériles, con uso de guantes y limpieza de la zona donde se realiza la punción. La posición del paciente dependerá de las características del mismo y de la cantidad de líquido que presente. Los pacientes con pared abdominal delgada y presencia de gran cantidad de líquido pueden colocarse en posición supina con ligera sobrelevación de la cabecera de la cama. La punción se realizará en un punto situado en el tercio externo de la línea trazada de forma imaginaria entre la espina iliaca anterosuperior y la zona umbilical. Si el paciente presenta menor cantidad de líquido ascítico, lo colocaremos en decúbito lateral, introduciendo la aguja en la en la fosa iliaca izquierda o bien en posición supina insertando la aguja en la línea media. Si no logra obtenerse líquido se realizará una punción dirigida mediante ecografía abdominal. En casos de pacientes hipersensibles puede infiltrarse la piel y el tejido subcutáneo con un anestésico local. Sin embargo, ello no es necesario ni recomendable en la mayoría de casos ya que se realiza igualmente una punción y se precisa poco tiempo para realizarla. La aguja se introducirá lentamente y aspirando de forma intermitente hasta llegar a la zona donde se encuentra el líquido. Se extraerá la suficiente cantidad de líquido para enviar muestras del mismo al laboratorio de bioquímica, hematología, microbiología y anatomía patológica. Siempre que deba realizarse un estudio microbiológico con cultivo de líquido, es aconsejable la inoculación directa del líquido en el medio de cultivo en el momento

de realizar la paracentesis. Con ello se consigue disminuir el porcentaje de cultivos falsos negativos. En el caso de solicitar estudio citológico se ha demostrado que a mayor cantidad de líquido remitido al laboratorio de citología mayor probabilidad de confirmar la existencia de células neoplásicas.

No existen contraindicaciones para la paracentesis diagnóstica, excepto en casos de trastornos muy graves de la coagulación.

COMPLICACIONES

Infección

La infección bacteriana del líquido ascítico produce una inflamación del peritoneo que se reconoce por el aumento del nivel de leucocitos polimorfonucleares en la ascitis. Podemos clasificar esta complicación en diferentes categorías dependiendo del resultado del cultivo y el recuento de PMN.

El prototipo de infección del líquido ascítico en la cirrosis hepática es la *peritonitis bacteriana espontánea* (PBE), en la que aparece un cultivo positivo monomicrobiano con aumento absoluto del número de neutrófilos (>250 PMN). La *bacterioascitis*, se caracteriza por un cultivo monomicrobiano positivo pero por el contrario la cifra de polimorfonucleares (PMN) es menor a 250. En los casos en que aparece un cultivo de líquido positivo, dos terceras partes de los pacientes presentan una PBE y el tercio restante una bacterioascitis. Un cultivo negativo en un paciente con un recuento de PMN > 250 puede sugerir un cultivo falso negativo en un paciente con PBE o bien una situación discutida que se conoce con el nombre de ascitis neutrocítica. La peritonitis bacteriana secundaria (PBS) se caracteriza por la existencia de un cultivo positivo polimicrobiano con PMN >250. Esta situación en la que el líquido ascítico se contamina de forma directa por gérmenes procedentes del intestino (perforación de una viscera hueca) necesita atención quirúrgica urgente. Aparece en un 0% a un 2% de pacientes con ascitis a su ingreso en el hospital. Si el paciente presenta un cultivo positivo polimicrobiano con una cifra de PMN < 250 en la ascitis debemos sospechar que se ha producido la perforación por punción de un asa intestinal en el momento de realizar la paracentesis (se presenta en 1 de cada 1.000 exploraciones).

En la tabla 2 aparece la clasificación de la infección del líquido ascítico según los parámetros antes descritos.

Hernias y eventraciones de la pared abdominal

Las hernias de la pared abdominal y las eventraciones en la zona de la incisión tras cirugía son una complicación bastante frecuente en los pacientes con ascitis. Se producen por causas mecánicas y se localizan predominantemente en la zona umbilical o inguinal (hernias) y en las cicatrices de laparotomía media (eventraciones). En un estudio se objetivó que el 20% de los pacientes cirróticos con ascitis presentaban hernia umbilical tras su admisión en urgencias¹¹.

Actualmente, dado el riesgo de presentar complicaciones (incarceración, estrangulación) que tienen los cirróticos con esta patología, se valora la posibilidad de realizar tratamiento quirúrgico de forma electiva previa eliminación del líquido ascítico para evitar la recurrencia⁹. Estaría indicada la intervención quirúrgica urgente en caso de aparición de las mencionadas complicaciones de la hernia.

Derrame Pleural

Esta complicación es más frecuente en el caso de la ascitis del cirrótico. Suele ser unilateral y de predominio derecho. Cuando la cantidad de líquido es importante se denomina hidrotórax hepático, demostrándose en estudios pormenorizados la presencia de un defecto en el hemidiafragma derecho como posible causa del mismo. Suele aparecer con mayor frecuencia en pacientes inculpidores del tratamiento o con ascitis refractaria.

Debe descartarse su existencia en pacientes con poca ascitis que presentan sintomatología respiratoria (disnea, dolor pleural,...). En casos de PBE puede aparecer una infección concomitante del líquido pleural en forma de empiema. El análisis bioquímico y hematológico del líquido pleural es similar al ascítico, tan sólo se diferencian por la existencia de una mayor concentración de proteínas en el primero respecto al segundo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como citamos anteriormente, la ascitis puede producirse como consecuencia de múltiples patologías, lo cual implica que existan diversas maneras de clasificarla. En este capítulo clasificaremos las ascitis según se produzca como consecuencia de un proceso que afecte o no al peritoneo (tabla 1).

Aunque existen múltiples parámetros en el líquido ascítico que varían en las producidas por las diferentes causas, en la mayoría de los casos la simple cuantificación del nivel de proteínas y el recuento de las células de la sangre (hematíes y leucocitos) permiten la orientación etiológica inicial del caso. Debido a que en muchas enfermedades que pueden producir ascitis, el nivel total de proteínas se halla disminuido, la consideración de si se trata de un trasudado o un exudado se realizará en forma de proporción de proteínas en el líquido con respecto a la del plasma. Así se considerará que un líquido ascítico es un exudado cuando su concentración de proteínas sea al menos el 50% de la de la sangre.

ASCITIS CON PERITONEO NORMAL

Ascitis causada por obstrucción del retorno venoso hepático

A) Hipertensión portal sinusoidal hepática:

Esta se produce en enfermedades difusas parenquimatosas hepáticas entre las que destacan entre otras la cirrosis hepática y la hepatitis aguda alcohólica.

La cirrosis hepática es responsable de más del 90% de las causas de ascitis y su fisiopatología se discutirá con detalle en el apartado correspondiente.

En la mayoría de los casos de ascitis en la cirrosis hepática establecida, la salida del líquido se

Tabla 2. Clasificación de las infecciones bacterianas de la ascitis

	Cultivo LA	PMN
Peritonitis Bacteriana Espontánea	+ monomicrobiano	>250
Bacterioascitis	+ monomicrobiano	<250
Ascitis neutrocítica	-	>250
Perforación intestino	+ polimicrobiano	<250
Peritonitis secundaria	+ polimicrobiano	>250

produce por exudación a partir de los capilares peritoneales los cuales no permiten el paso de proteínas. Por ello el líquido ascítico característico en la cirrosis hepática es un trasudado con poca celularidad, de predominio linfocitario¹⁵. Se deberá sospechar que la ascitis es secundaria a cirrosis hepática por los datos obtenidos en la historia clínica (antecedentes de afectación hepática, ingesta etílica...), los hallazgos clínicos (ictericia, encefalopatía, varices esofágicas...) y los datos analíticos (disminución de albúmina, tiempo de Quick...). La constatación de un líquido ascítico rico en proteínas en un paciente cirrótico obliga a descartar otras causas de ascitis.

B) Hipertensión portal postsinusoidal:

En situaciones que producen una obstrucción del drenaje venoso del hígado, el mecanismo fisiopatológico por el que se produce la ascitis radica en el intercambio de fluidos entre el sinusoides y el espacio intersticial hepático, el cual depende sólo de cambios en la presión hidrostática sin relación con la presión oncótica. Así cualquier pequeño aumento de la presión sinusoidal se traduce en el paso del líquido desde la luz del sinusoides al espacio intersticial. Como los sinusoides hepáticos permiten el paso de proteínas la ascitis resultante será también rica en proteínas. Esta situación se produce en casos de insuficiencia cardíaca por miocardiopatías o valvulopatías, pericarditis constrictiva, obstrucción de la vena cava inferior, y obstrucción de las venas suprahepáticas (Budd-Chiari). Además, enfermedades hepáticas como la enfermedad veno-oclusiva y la esclerosis hialina de origen alcohólico determinan también una hipertensión portal post-sinusoidal.

Ascitis cardíaca: insuficiencia cardíaca y pericarditis constrictiva.

La insuficiencia cardíaca produce menos del 5% de los casos de ascitis. Clínicamente, la mayoría de los pacientes con ascitis de dicho origen presentan típicamente síntomas y signos clínicos secundarios a la afectación cardíaca como ingurgitación venosa yugular y reflujo hepatoyugular, y edemas e incluso anasarca. La clínica dependerá de la causa de la insuficiencia cardíaca. En general, puede decirse que en estos pacientes predomina la importancia de los edemas en relación a la de la ascitis.

En el líquido ascítico se observará aumento de proteínas con escasas celularidad.

Obstrucción de las venas hepáticas:

La obstrucción de las venas hepáticas o síndrome de Budd-Chiari se debe a una trombosis a este nivel secundaria a estados de hipercoagulabilidad (enfermedades mieloproliferativas, lupus eritematoso sistémico, hemoglobinuria paroxística, alteraciones de los factores de coagulación y tratamiento con fármacos anovulatorios) o enfermedades neoplásicas.

Desde un punto de vista clínico aparecen dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia dolorosa, ictericia y ascitis. En la forma crónica predomina el síndrome de hipertensión portal con ascitis rica en proteínas. La exploración complementaria que determina el diagnóstico es la exploración vascular incruenta mediante ecografía Doppler, AngioTC o RNM o cruenta mediante cateterismo venoso.

Hipoalbuminemia

Las situaciones de hipoalbuminemia severa pueden producir también ascitis con indemnidad de los capilares peritoneales la cual puede aparecer en la ascitis nefrogénica, la enteropatía pierde proteínas y la malnutrición.

La ascitis nefrogénica parece en pacientes tratados con hemodiálisis o en pacientes con síndrome nefrótico en estadio terminal por su enfermedad renal⁶. La fisiopatología de la ascitis en dichos casos no es bien conocida, aunque se cree que la escasez de proteínas produce alteraciones oncóticas a nivel del torrente circulatorio. En general la hipoalbuminemia no es suficiente para producir ascitis y en la mayoría de los casos en que se produce se asocia a otra etiología. Normalmente el diagnóstico en estos casos se establece por exclusión.

El líquido ascítico será un trasudado con poca celularidad de predominio linfocitario.

Miscelánea

Como puede observarse en la Tabla 1, múltiples procesos no clasificables en los apartados anteriores pueden determinar la aparición de ascitis sin que exista alteración del tejido peritoneal.

La ascitis pancreática es poco frecuente y normalmente se produce por rotura de un pseudquistes pancreático o del conducto de Wirsung.

A diferencia de otras causas de ascitis las amilasas y lipasas aparecen muy aumentadas en el líquido ascítico. El líquido puede tener aspecto

seroso, serosanguinoliento, turbido o quiloso y presenta un aumento del nivel de leucocitos con predominio linfocitario.

ASCITIS ASOCIADA A ALTERACIONES PERITONALES

Ascitis asociada a proceso maligno

Es la causa de menos del 10% de los casos de ascitis. La fisiopatología en estos casos depende de la afectación producida por la neoplasia. Una de las principales características de las ascitis de origen neoplásico es la presencia de hemafíes en el líquido que se deberá a la lesión peritoneal (carcinomatosis) o ha sangrado directo del tumor. En determinados casos aparece un típico hemoperitoneo que puede llegar a ser masivo. Por otra parte, con frecuencia aparece un aumento del recuento de leucocitos con predominio linfocitario, debido a que las células tumorales atraen dichas células hacia el líquido ascítico. También podemos encontrar la LDH aumentada.

La citología puede detectar el proceso maligno en los casos en los que las células tumorales se encuentran en la cavidad peritoneal, es decir, en la carcinomatosis peritoneal. En dicho caso dicha determinación tiene una sensibilidad cercana al 100%.

La carcinomatosis peritoneal es el tumor maligno que afecta más frecuentemente al peritoneo. La etiología puede ser abdominal (estómago, colon, páncreas, ovarios) o extraabdominal (mama, pulmón, sarcomas, linfomas, leucemias, mielomas). Clínicamente puede producir dolor abdominal, síndrome tóxico, náuseas y vómitos. Las exploraciones de imagen (ecografía, TAC, resonancia magnética nuclear) pueden traducir afectación peritoneal. El líquido ascítico muestra exudado con aumento de hematíes y aumento de la celularidad de predominio linfocitario y citología positiva.

El mesotelioma peritoneal es un tumor de origen mesotelial que aparece en varones entre los 55-75 años con contacto previo con el amianto o asbesto. Clínicamente produce dolor y distensión abdominal, masas abdominales, síndrome tóxico, fiebre, náuseas y vómitos. En la radiografía de tórax se puede observar afectación en algunos casos. Las pruebas de imagen abdominales (ecografía, TAC, resonancia magnética nuclear) permiten objetivar alteraciones. El diagnóstico definitivo es la biopsia dirigida (mediante ecografía, TAC o laparoscopia). El tratamiento consiste en cirugía, quimioterapia, radioterapia con escasa supervivencia (8-12 meses).

Aunque en el carcinoma hepatocelular y los tumores secundarios de hígado, la ascitis se produce fundamentalmente por hipertensión portal, los tumores que se sitúan en la superficie del hígado pueden erosionar la cápsula y sangrar produciendo una ascitis hemorrágica que puede contener células neoplásicas. En ocasiones, se produce un sangrado arterial con hemoperitoneo masivo y shock hipovolémico.

Peritonitis Granulomatosa

La ascitis tuberculosa representa la tercera causa más frecuente de ascitis tras las producidas por la cirrosis y las neoplasias^{4,5}. Es siempre secundaria, por reactivación de un foco tuberculoso peritoneal latente o por diseminación hematógena o extensión por un foco de contigüidad (tuberculosis intestinal, ganglionar, ginecológica). Clínicamente se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, astenia, aunque estos síntomas no son específicos ni condición indispensable para el diagnóstico. Pueden objetivarse lesiones en la radiografía de tórax en un tercio de los casos y entre un 20-50% de los casos presentarán PPD positivo. En la ecografía y el TC abdominal pueden observarse septos, infiltración mesentérica, lesiones a nivel hepático, adrenal y esplénico que nos pueden ser de ayuda en la orientación diagnóstica.

El líquido ascítico, secundario a extravasación de los capilares peritoneales y células peritoneales es típicamente un exudado con aumento de células de predominio linfocitario. En el líquido se produce el aumento de un enzima llamado adenosín-Deaminasa (ADA) el cual aunque no es patognomónico es muy sugestivo de infección tuberculosa peritoneal. El cultivo para micobacterias (sensibilidad 50%) resulta poco útil en el diagnóstico inicial por precisar semanas para el crecimiento de estos microorganismos. En casos de duda, ante la sospecha de peritonitis tuberculosa, es aconsejable realizar laparoscopia exploradora con biopsia, la cual tiene una sensibilidad del 95-100%.

La peritonitis micótica es muy poco frecuente y aparece en casos de perforación, cirugía o catéteres peritoneales en situaciones de inmunodeficiencia.

La presencia de cuerpos extraños intra-abdominales como el talco o el bario, pueden producir una peritonitis granulomatosa que puede cursar con ascitis.

Miscelánea

En este apartado se incluyen un numeroso grupo de patologías localizadas y sistémicas

que pueden determinar la aparición de ascitis. Entre las enfermedades sistémicas que pueden cursar con ascitis señalaríamos el lupus eritematoso disseminado, la poliarteritis nudosa, las vasculitis, la esclerodermia y la fiebre mediterránea familiar. Las gastroenteritis eosinofílicas producen edema e infiltrado inflamatorio con eosinófilos que puede afectar al peritoneo, presentando en más de 50% de las ocasiones ascitis rica en eosinófilos. La linfangiectasia peritoneal produce ascitis quillosa o hemorrágica por comunicaciones con vasos. La paniculitis mesentérica o mesenteritis retráctil producen generalmente dolor abdominal, náuseas vómitos, fiebre, pérdida de peso, alteración del ritmo deposicional por oclusión mecánica, pudiendo aparecer también ascitis quillosa. El diagnóstico se realizará mediante pruebas de imagen (TAC; RMN; RX con contraste) o biopsia mediante laparoscopia o laparotomía exploradora.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ascitis depende mayoritariamente del tratamiento de la enfermedad de base. En la mayoría de los casos la ascitis puede resolverse con el tratamiento del proceso que la produce. Ello ocurre en la ascitis tuberculosa que se resolverá con tratamiento antituberculoso, en la pericarditis constrictiva tras cirugía reparadora o el tumor ovárico tras quimioterapia. En el caso de la ascitis pancreática puede remitir espontáneamente aunque en ciertos casos requiere tratamiento con somatostatina, la colocación endoscópica de una prótesis en el conducto pancreático o intervención quirúrgica. En otros casos como en la cirrosis hepática, la fisiopatología de la ascitis es mas compleja y se relaciona con trastornos circulatorios sistémicos y renales. La fisiopatología y el tratamiento de la ascitis del enfermo cirrótico se explican en el apartado correspondiente.

El tratamiento sintomático de la ascitis consiste en la paracentesis evacuadora la cual en general debe realizarse cuando el acumulo de líquido produce dolor, dificultad a la deambulación, disnea o peligro de aparición de otras complicaciones. La paracentesis evacuadora se realiza con agujas de mayor calibre que en la paracentesis diagnóstica. En general se utiliza una aguja metálica desechable de 3,8 cm de longitud y de calibre 16 a 18 la cual se conecta tras la punción con un sistema de tubos no colapsables a una bomba de aspiración. En función de la etiología y de la necesidad pue-

den extraerse cantidades diferentes de ascitis que van de solo 1-2 litros hasta la totalidad (paracentesis evacuadora total).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of Cirrhosis and ascites. *N Eng J Med* 2004;350:16.
2. Garcia-Tsao G. Current Management of the complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120: 746-748.
3. Ginés P, Uriz J, Calahorra B et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
4. Bolukbas C, Bolukbas FF, Kendir T. Clinical presentation of abdominal tuberculosis in HIV seronegative adults. *Gastroenterology* 2005;21:5:21.
5. Robaday S, Belizai C, Kerleau JM, Heron F, Cailleux N, Lecomte F. Tuberculosis peritonitis: an always present disease. About 4 new cases. *Rev Med Interne* 2005; 25: 738-743.
6. Elloumi H, Arfaoui D, Zayane A, Ajmi S. Nephrogenic ascites. A case report. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:478-80.
7. Akriviadis EA, Kapnias D, Hadjigavriel M, Mitsiou A, Goulis J. Serum/ascites albumin gradient: its value as a rational approach to the differential diagnosis of ascites. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:814-7.
8. Bachmeyer C, Henni MA, Blanc AS, Langman B, Kazerouni F, Cadranet JF. Chylous ascites revealing a non-Hodgkin lymphoma. *Presse Med* 2004;14:167-9.
9. Slakey DP, Benz CC, Joshi S, Regenstein FG, Florman SS. Umbilical hernia repair in cirrhotic patients: utility of temporary peritoneal dialysis catheter. *Am Surg* 2005; 71: 58-61.
10. Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2005;23:39-46.
11. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:219.
12. Lipsky MS, Sternbach MR. Evaluation and initial management of patients with ascites. *Am Fam Physician* 1996;54:1327.
13. Sotoudehmanesh R, Shirazian N, Asgari AA, Malekzadeh R. Tuberculous peritonitis in an endemic area. *Dig Liver Dis* 2003; 35:37-40.
14. Mansour- Ghanaei F, Shafaghi A, Bagherzadeh AH, Fallah MS. Low gradient ascites: a seven-year course review. *World J Gastroenterol* 2005;21:2337-9.
15. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 1:72-9.

MASAS

CAPÍTULO 20

MASAS ABDOMINALES Y LOES

Autores

Javier Vilchez García
Carolina Rodríguez Hidalgo
Javier de Teresa Galván

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *masa abdominal, LOE, ecografía, lesión líquida, lesión sólida, tumor hepático.*



MASAS ABDOMINALES Y LOES

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO ANTE UNA MASA ABDOMINAL PALPABLE

La presencia de una masa abdominal palpable hallada mediante exploración física es un hallazgo relativamente frecuente en la práctica clínica, y nos llevará a la realización de otras pruebas complementarias más sensibles y específicas para conseguir un diagnóstico preciso. La probabilidad de que una masa abdominal hallada durante el examen físico tenga un origen patológico aumenta considerablemente si asocia dolor abdominal o la misma masa es dolorosa. Ante la presencia de una masa de carácter pulsátil debemos pensar en dos posibilidades: bien que se trate de una estructura vascular o bien que estemos ante una tumoración que crece sobre un vaso. Es posible palpar un latido prominente sin que ello tenga implicación patológica, como ocurre en pacientes extremadamente delgados o la palpación de una aorta arteriosclerótica en pacientes ancianos y delgados. Es fundamental el diagnóstico precoz de un aneurisma de aorta abdominal para lo cual utilizaríamos la ecografía. La tomografía axial computarizada (TAC) se emplearía en el caso de que la ecografía ofreciese dudas. Sólo estaría indicada la arteriografía en caso de que estuviera ya diagnosticado el aneurisma y este cumpliera criterios de intervención quirúrgica.

Es difícil distinguir una masa intraabdominal de un aumento de tamaño visceral o de una masa en el parénquima hepático o esplénico. Esto es importante cuando la masa se localiza en hemiabdomen superior, en cuyo caso serían de gran utilidad los movimientos respiratorios, ya que en el caso de que la masa dependiese de hígado o bazo, ésta descendería durante la inspiración mientras que otras de origen gástrico o pancreático tenderían a ser fijas.

Ante la constatación de una masa abdominal palpable debemos pensar en la presencia de una tumoración maligna abdominal, aunque en un alto porcentaje de casos esta palpación corresponderá a crecimientos no malignos o a condiciones pseudotumorales como la presencia de impactaciones fecales o vejiga urinaria llena. Para confirmar que se trata de una autén-

tica proliferación tumoral y para evaluar su situación, procedencia y extensión es fundamental una correcta y minuciosa anamnesis y exploración física. La sospecha clínica inicial puede confirmarse con estudios inicialmente básicos de analítica sencilla y radiología. Evidentemente se precisan luego estudios más complejos que asentarán el diagnóstico inicialmente planteado. Completado este proceso, podremos proporcionar el tratamiento más eficaz a la luz de las mejores evidencias científicas disponibles en la actualidad. Usualmente los síntomas acompañantes son causados por el crecimiento de la propia masa y por la alteración de los órganos en los que asienta o a los que invade o comprime. En otras ocasiones los síntomas son inusuales y llegar al diagnóstico es por tanto más dificultoso. Existen tres grupos de síntomas en las masas abdominales: los síntomas inespecíficos y por tanto de presentación en cualquier masa de asiento en el abdomen; los específicos que son indicativos de localización más precisa y los de diseminación en caso de tratarse de una masa de origen tumoral. Así, dentro de los síntomas inespecíficos podemos encontrar la presencia de náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, distensión abdominal o presencia de masa palpable, etc. Entre los específicos podemos hablar de hematuria, sangrado digestivo, sudoración y prurito, hipertensión arterial, ictericia, cuadro oclusivo, etc. Dentro de los síntomas de diseminación cabría citar el dolor óseo, localizado o difuso, la presencia de adenomegalias, nódulos cutáneos, síntomas respiratorios, etc.

Se pueden obtener signos muy valiosos no solo de la palpación cuidadosa del abdomen sino también de la exploración del resto de órganos y aparatos. La palpación de la masa debe recoger la mayor cantidad de datos, tales como localización precisa, características de la superficie y bordes, tamaño en centímetros en todos sus diámetros, movilidad a la palpación y con los movimientos respiratorios, consistencia (blanda, firme, elástica, dura) y relación con otros órganos. La finalidad de esta palpación es que los datos de la exploración junto con los de la anamnesis conduzcan a precisar el origen de la masa abdominal.

Según la localización de la masa abdominal, podemos clasificarlas en:

- Dependientes de la pared abdominal, tales como abscesos, hernias abdominales, hematomas, linfomas, etc. En este caso son de fácil diagnóstico por anamnesis, inspección y palpación. En caso de duda se realizará ecografía y biopsia.
- Intraperitoneales:
 - dependientes de hígado y de vías biliares, tales como el hemangioma, la hiperplasia nodular focal, quistes y abscesos, hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, etc.
 - dependientes del bazo tales como hemangioma, hematoma, absceso, quiste, esplenomegalia, linfomas y leucemias.
 - intestino y mesenterio: fecalomas, plastrón, linfomas, adenocarcinoma, etc.
- Renales y retroperitoneales: tumores renales, malformaciones renales, hidronefrosis, feocromocitoma, cáncer de páncreas, quistes y pseudoquistes pancreáticos, etc.

- Pelvis y anexos: quiste ovárico, linfoma, globo vesical, fecaloma, hidrocolpos, hematócolpos, embarazo, etc.

Para llegar a un diagnóstico preciso son necesarios los exámenes complementarios. Inicialmente utilizaremos pruebas elementales, caracterizadas por ser económicas y poco invasivas. Entre ellas tenemos el hemograma, que por sí sólo puede confirmar algunos diagnósticos como la leucemia y el linfoma; perfil bioquímico, enzimático e ionograma (reflejaría las alteraciones renales y hepáticas si las hubiese); analítica de orina; radiología simple de abdomen (pondría de manifiesto la presencia de efecto masa, calcificaciones, niveles hidroaéreos, etc.); radiología de tórax (puede evidenciar metástasis o derrame pleural); ecografía abdominal (considerada actualmente uno de los pilares fundamentales para el estudio de las masas abdominales). Existen pruebas específicas que serían empleadas posteriormente y de forma dirigida de acuerdo con la sospecha diagnósti-

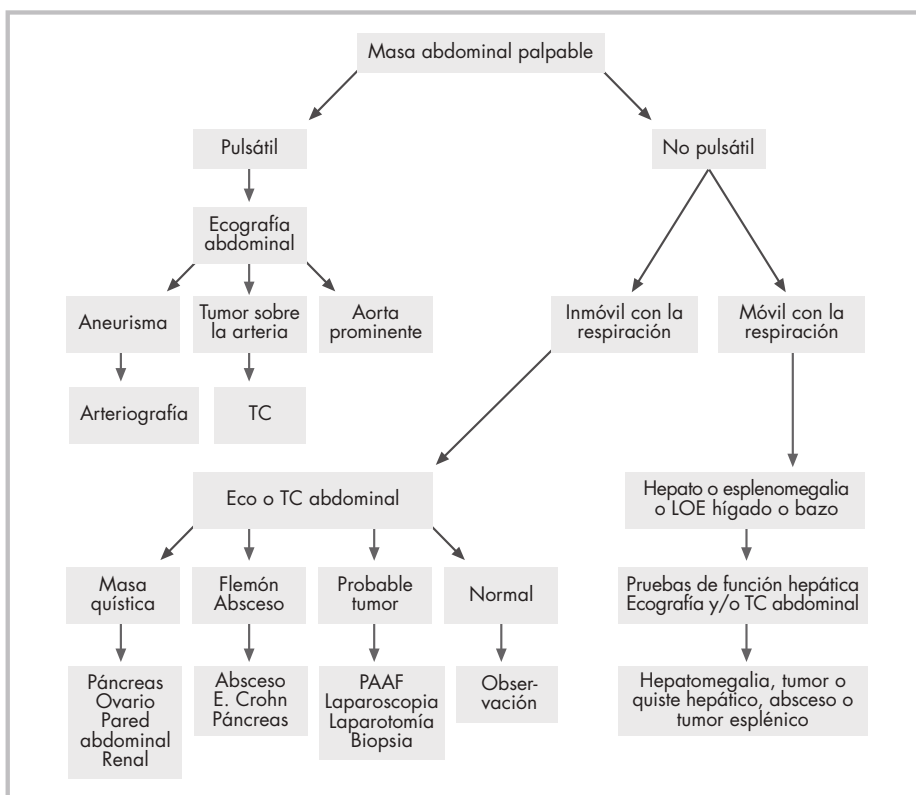


Figura 1. Protocolo diagnóstico ante una masa abdominal palpable

ca. Además pueden tener un valor importante a la hora de establecer el pronóstico, y como criterio evolutivo. Entre estas tenemos la determinación de marcadores tumorales séricos y urinarios (tales como LDH, alfafetoproteína, beta-HCG, beta-2-microglobulina, etc.), estudios hematológicos, citológicos e histológicos (aspirado y biopsia de médula ósea, punción y aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia hepática, citología de líquido peritoneal, etc.), técnicas de imagen como estudios baritados del tracto gastrointestinal, urografía excretora, tomografía computarizada, resonancia magnética (RMN), estudios con isótopos, etc.

Entre las causas más frecuentes de masas abdominales tenemos:

- Aneurisma de aorta abdominal.
- Globo vesical.
- Colecistitis.
- Tumor de vesícula biliar.
- Absceso y pseudoquiste pancreático.
- Enfermedad diverticular de colon.
- Cáncer de colon.
- Enfermedad de Crohn.
- Obstrucción intestinal.
- Vólvulo intestinal.
- Paniculitis mesentérica.
- Cáncer de riñón.
- Uropatía obstructiva de tracto urinario superior (hidronefrosis).
- Tumores de hígado.
- Hepatoesplenomegalia.
- Linfoma no Hodgkin.
- Quistes y tumores de ovario.
- Leiomioma uterino.
- Cáncer de estómago.

ESTUDIO DE LESIONES HEPÁTICAS FOCALES

INTRODUCCIÓN

Se define una lesión hepática focal como una formación que no es parte de la anatomía normal del hígado, pudiendo ser de consistencia sólida o líquida y que se puede distinguir del parénquima hepático mediante técnicas de imagen. Estas lesiones pueden ser de naturaleza benigna o maligna. En general son asintomáticas o pueden dar manifestaciones como dolor más o menos intenso según tamaño y localización, colestasis, etc.

El diagnóstico de las lesiones hepáticas focales se basan en la suma de hallazgos clínicos, datos

analíticos (serologías, marcadores tumorales...), técnicas de imagen (las características radiológicas de la imagen nos orientarán sobre su contenido sólido o líquido) y estudio histológico (generalmente el diagnóstico definitivo requiere un amplio estudio anatomopatológico).

Lesiones Líquidas

Estas pueden ser quísticas o no quísticas.

Son cavidades únicas o múltiples que contienen un material líquido de aspecto variable, ecográficamente anecogénicas, bien delimitadas y con refuerzo acústico posterior.

Quiste simple

Suele ser único, de contenido líquido seroso, tapizado por epitelio cuboidal similar al biliar, sin comunicación con los conductos biliares. Si se trata de lesiones múltiples, habrá que tener en cuenta la posible existencia de una poliquistosis hepatorenal. La enfermedad poliquística del hígado se puede presentar de dos formas:

- Herencia autosómica recesiva, la cual se puede presentar en la infancia y asocia enfermedad renal poliquística de evolución rápida;

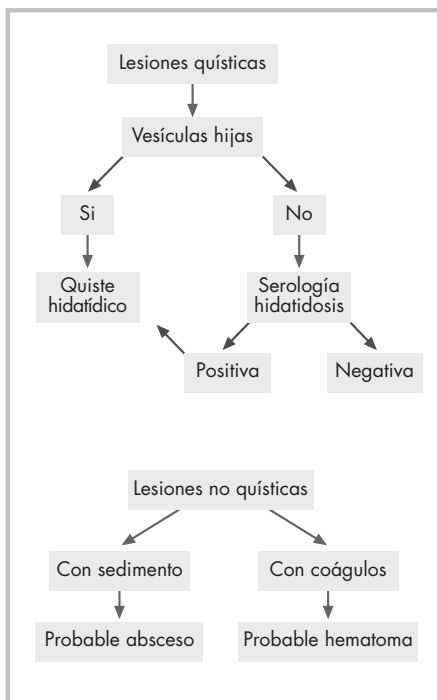


Figura 2. Lesiones líquidas

- Forma autosómica dominante, más frecuente que la anterior, en adultos, y que solo en un 30-50% de los casos asocia enfermedad renal.

Suele ser asintomático y se suele llegar al diagnóstico mediante ecografía abdominal, apareciendo en la mayoría de los casos como un hallazgo casual. Entre las complicaciones que puede asociar destaca la hemorragia intraquística, la infección del quiste, fístula duodenal, compresión de la vena cava inferior, hipertensión portal por compresión de la vena porta e ictericia obstructiva por compresión de la vía biliar. Sólo en casos de lesiones de gran tamaño y sintomáticas o que presenten complicaciones se procedería la drenaje del quiste e inyección simultánea de alcohol o tetraciclinas como esclerosantes, o bien la excisión parcial del quiste mediante cirugía.

Quiste Hidatídico

El germen responsable de la hidatidosis hepática es el cestodo *Echinococcus granulosus*. Se trata de una enfermedad endémica en España. El hombre constituye un huésped intermedio en la infestación. La enfermedad afecta fundamentalmente a hígado, pulmón y sistema nervioso central. Su comportamiento clínico suele ser

similar al del quiste simple salvo la aparición de shock anafiláctico cuando este se rompe a peritoneo. Desde el punto de vista ecográfico se distinguen cinco patrones diferentes según la fase evolutiva de la enfermedad.

La TC o la RMN se utilizarían para confirmar el diagnóstico, evaluar posibles complicaciones (rotura al peritoneo, al espacio pleural, a la vía biliar,...), así como su relación con las estructuras vasculares y biliares con el fin de planificar el abordaje terapéutico. Debe distinguirse del cistoadenoma biliar, ya que ese último tiene un potencial de degeneración hacia cistoadenocarcinoma. Desde el punto de vista analítico destaca la existencia de eosinofilia periférica. La serología de hidatidosis es diagnóstica en el 70% de los casos. Los quistes calcificados no precisan tratamiento. El manejo terapéutico es quirúrgico siempre y cuando no sean de pequeño tamaño o estén situados en la profundidad. En este caso el tratamiento sería albendazol a altas dosis durante un periodo prolongado de tiempo. A veces se aconseja la administración de albendazol en el preoperatorio para esterilizar el quiste antes de su apertura.

Lesiones Sólidas (Figura 3)

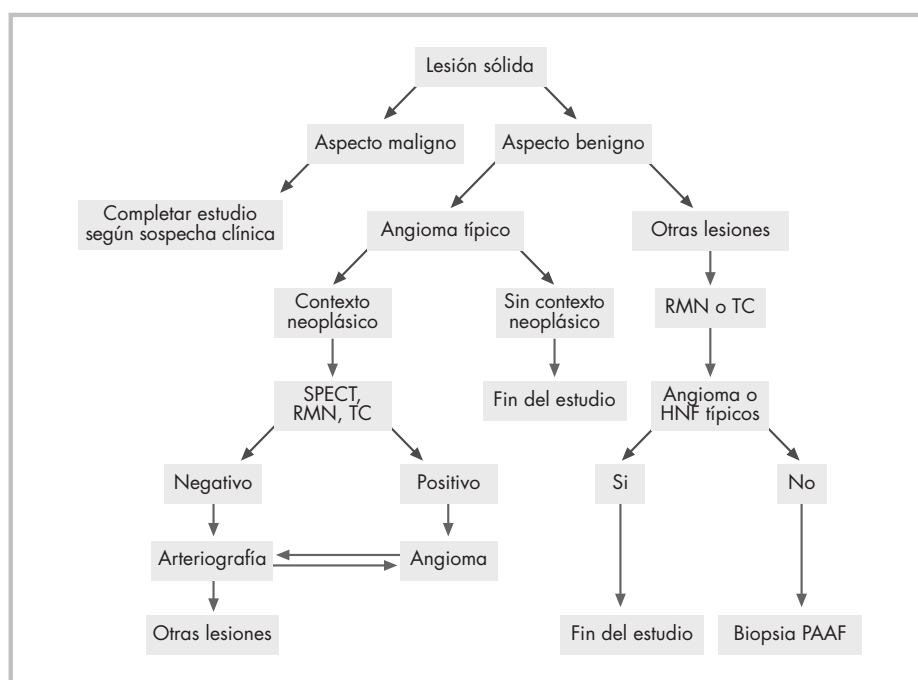


Figura 3. Lesiones sólidas

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

Se trata de neoplasias con origen en las diferentes estirpes celulares que constituyen el hígado o bien lesiones pseudotumorales. Generalmente suelen ser asintomáticas y constituyen un hallazgo casual en estudios de imagen hepáticos realizados por cualquier otro motivo.

Hemangioma Hepático

Es el tumor hepático más frecuente con una prevalencia del 0.4 al 7.4% (en necropsias). Su origen es vascular. Es más frecuente en mujeres, entre la tercera y quinta década de la vida y suele ser único y de pequeño tamaño, aunque a veces puede alcanzar hasta los 20 cm. Aumenta de tamaño en el embarazo y con la administración de estrógenos. Generalmente es indolente y suele ser un hallazgo casual en un paciente asintomático o con sintomatología abdominal inespecífica. De forma excepcional puede formar parte del Síndrome de Kassabach-Merritt (trombopenia, coagulopatía de consumo y anemia microangiopática). El diagnóstico es radiológico, si bien la ecografía detectaría la lesión, es la resonancia la técnica fundamental para distinguir un angioma atípico de un tumor maligno. Del mismo modo la gammagrafía con hematíes marcados puede ser útil en casos atípicos por resonancia magnética en tumores mayores de 2 cm, ya que los de menor tamaño no son detectados por la gammagrafía y si por la resonancia magnética. El tratamiento depende de la sintomatología y solo en alguna ocasión, cuando son de gran tamaño, es precisa la cirugía o radioterapia o embolización transarterial si la primera opción no es posible.

Adenoma Hepatocelular

Es un tumor infrecuente, con una prevalencia del 0.001%, casi exclusivo de mujeres en edad fértil. Es un tumor constituido por hepatocitos normales que asientan sobre un hígado normal, carecen de espacios porta y venas centrales. Se asocia a la ingesta de anticonceptivos orales, agentes anabolizantes androgénicos y a la Glucogenosis tipo I. Puede ser único (la mayoría de las ocasiones) o múltiple (10-20% de los casos), en cuyo caso hablaríamos de adenomatosis hepática múltiple. Suele provocar dolor en el hipocondrio derecho, y la complicación más frecuente es el hemoperitoneo, sobre todo cuando el tumor es de más de 5 cm y continua el uso de anticonceptivos tras el diagnóstico. Puede degenerar a carcinoma hepatocelular. El diagnóstico es difícil tanto si se usan técnicas de imagen avanzadas como estudio histológico, aún

así se debe realizar diagnóstico diferencial con otros tumores hepáticos mediante realización de biopsia o PAAF. El tratamiento es quirúrgico, debido al riesgo de rotura. Se desaconseja el uso de anticonceptivos orales, y en caso de no realizar resección debe evitarse el embarazo. En los de pequeño tamaño no complicados es seguro el seguimiento cada seis meses durante dos años ya que existen regresiones espontáneas en algunos casos al suspender los anticonceptivos. En aquellos casos en que se trate de una adenomatosis hepática múltiple la decisión terapéutica será individualizada.

Hiperplasia Nodular Focal

Es un tumor benigno, con una prevalencia de 0.01%. Se considera una proliferación hiperplásica de hepatocitos normales, secundaria a una malformación arterial preexistente. Generalmente es menor de 5 cm aunque puede oscilar entre 1 y 20 cm y ser múltiple en el 20% de los casos. Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Suele ser asintomático y solo ocasionalmente produce dolor en hipocondrio derecho. No se han descrito casos de hemorragia ni de malignización. La toma de anticonceptivos orales y el embarazo pueden favorecer su crecimiento aunque no su formación. Suele ser un hallazgo casual. La RMN es la prueba de elección para su diagnóstico. El uso de ferumóxidos puede aumentar la eficacia diagnóstica de la RMN. El tratamiento es conservador. Se suele recomendar la retirada de anticonceptivos orales ya que puede disminuir el tamaño y solo si existen dudas diagnósticas estaría indicada la resección quirúrgica.

TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS

Los tumores hepáticos malignos más frecuentes en el adulto son los metastásicos. Los primitivos se pueden clasificar en función de la estirpe celular donde se originen, así tendríamos tumores epiteliales, mesenquimales, germinales, etc.

Metástasis hepáticas

Entre 35-40% de los cánceres presentan diseminación hepática, razón por la cual son los tumores hepáticos más frecuentes. En nuestro medio los primarios más frecuentes se localizan en pulmón, tracto gastrointestinal, mama y ovario. Las metástasis hepáticas suelen condicionar un mal pronóstico, salvo cuando el origen es cáncer colorrectal o tumores neuroendocrinos. Sólo si el paciente tiene un estado general aceptable está justificada la búsqueda del tumor primario con vistas a realizar un tratamiento quirúrgico curativo (cáncer colorrectal o

neuroendocrino) o planificar un tratamiento paliativo. Una vez más es fundamental la realización de una completa historia clínica, ya que algunos síntomas nos pueden orientar sobre la localización del tumor primario, por ejemplo la alteración en el hábito intestinal asociada o no a la rectorragia podría hacernos pensar en cáncer colorrectal. La determinación de marcadores tumorales puede resultar útil, aunque su valor no es definitivo. La TC suele mostrar una lesión hipovascular con una captación característica y sólo en algunos casos como el tumor carcinoide, melanoma, sarcoma, etc., existe una captación hipervascular. La gammagrafía con octreotido es útil en los tumores neuroendocrinos y serviría para localizar el tumor primario y la extensión del mismo. La biopsia sólo es necesaria cuando existen dudas acerca de la naturaleza de la lesión hepática, cuando el tumor primario es conocido. Si se desconoce el tumor primario la punción y aspiración con aguja fina es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas únicamente aumentaría la supervivencia en el cáncer colorrectal, tumores neuroendocrinos y algunos tumores renales, no siendo así en el resto de los casos.

Colangiocarcinoma Intrahepático

Se presenta como una lesión focal hepática y es menos frecuente que el ductal. Se trata de un adenocarcinoma de células del epitelio biliar intrahepático. Es más frecuente en varones de edad avanzada. Sólo cuando su tamaño es considerable da como sintomatología dolor en hipocondrio derecho y síndrome constitucional. Su diagnóstico definitivo es histológico. Como pruebas de imagen son igualmente útiles la TC y la RMN. La dilatación de la vía biliar distal a la lesión puede sugerir el diagnóstico. En ocasiones las estructuras vasculares pueden verse atrapadas por el tumor y puede haber trombosis invasivas aunque son raras. Su tratamiento es quirúrgico con un 40-60% de supervivencia a los 3 años. El trasplante hepático no es recomendado.

Angiosarcoma

Es el tumor primario mesenquimatoso maligno hepático más frecuente. Aparece en adultos entre la sexta y séptima década de la vida y es más frecuente en hombres. Se ha asociado a la exposición al thorotrast, arsénico y cloruro de vinilo. Puede presentarse como dolor en hipocondrio derecho, pérdida de peso, anorexia, hepatomegalia o palpación de masa abdominal. En ocasiones puede complicarse y romper-

se dando lugar a un hemoperitoneo. Son útiles la ecografía y la TC, así como la arteriografía hepática que muestra una hipervascularización con zona avascular central. La biopsia es necesaria para el diagnóstico histológico. El pronóstico es sombrío, con una mortalidad a los 6 meses de casi el cien por cien. Tanto la resección quirúrgica, como la quimioterapia y radioterapia son ineficaces.

Hemangioendelioma Epiteliode

Es más frecuente en mujeres y se puede presentar a cualquier edad. Algunos autores lo asocian a la toma de anticonceptivos orales, aunque la patogenia se desconoce. Puede ser asintomático o tener manifestaciones clínicas inespecíficas. Es difícil distinguirlo de las metástasis hepáticas. En la radiografía simple de abdomen pueden observarse calcificaciones. Son útiles la ecografía, TC y arteriografía. La evolución puede variar y puede ser desde larga y benigna hasta rápidamente progresiva. La cirugía no es posible por la multifocalidad y la quimioterapia es ineficaz. En los casos rápidamente progresivos podría plantearse el trasplante hepático.

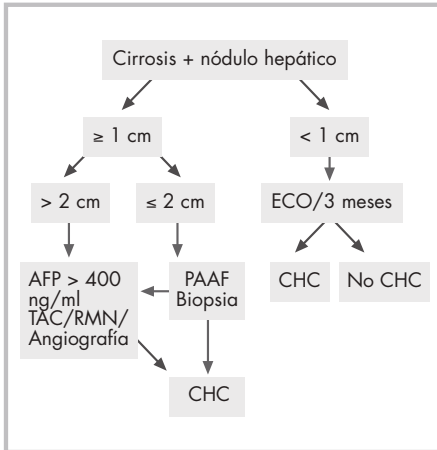
Carcinoma Hepatocelular

Es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. En países desarrollados aparece sobre un hígado cirrótico en más del 80% de los casos. El diagnóstico puede ser histológico o por criterios no invasivos, sólo aplicable a pacientes cirróticos. Los criterios no invasivos incluyen tumores mayores de 2 cm, hipervasculares, confirmados por al menos dos técnicas de imagen o por una técnica de imagen junto a niveles plasmáticos de alfafetoproteína mayor a 400 ng/mL. Son útiles la ecografía, la TC y la RMN. La angiografía es la mejor técnica para el estadiaje del tumor, principalmente en la detección de nódulos entre uno y dos cm. El pronóstico depende del estadio tumoral, el grado de insuficiencia hepatocelular, el estado general y el tratamiento aplicado.

MANEJO DIAGNÓSTICO ANTE UNA LESIÓN OCUPANTE DE ESPACIO HEPÁTICO

Podemos encontrarnos ante cuatro situaciones clínicas en las que la actitud a seguir será diferente.

- Manejo terapéutico ante una lesión líquida: la ecografía es suficiente para determinar el contenido líquido de una lesión hepática. Será la clínica, los datos serológicos (hidatidosis,

**Figura 4.**

amebiasis), y las pruebas complementarias las que nos ayudarán a distinguir entre un quiste simple, un quiste hidatídico, poliquistosis hepática o absceso piógeno o amebiano. Para diferenciar otras lesiones tendremos que realizar un estudio histológico de la lesión.

- Ante el hallazgo de una masa sólida en un paciente sano, tendremos que pensar en primer lugar en lo más prevalente que es el hemangioma, para lo cual utilizaremos la ecografía y resonancia magnética para con-

firmar el diagnóstico. Si se trata de una mujer joven o con toma de anticonceptivos orales, hay que descartar la hiperplasia nodular focal y el adenoma. En casos dudosos puede ser necesario realizar una PAAF de la lesión o la biopsia. Si persiste la duda sobre la naturaleza de la lesión se recomienda la resección quirúrgica.

- Ante una lesión focal en un paciente cirrótico seguiremos el siguiente esquema (ver Figura 4).
- Ante la presencia de una lesión focal en paciente con sospecha de metástasis o con tumor conocido podemos considerar tres situaciones bien diferenciadas:
 1. Si el tumor primario es conocido y presenta metástasis hepáticas en el contexto de la estadificación tumoral o tras el tratamiento del tumor primario se hará análisis histológico sólo si existen dudas acerca de la naturaleza de la lesión.
 2. Si el tumor primario es desconocido y el paciente tiene un buen estado general es fundamental la búsqueda del tumor primario y para ello nos basaremos en el estudio anatomopatológico de las lesiones.
 3. Si el paciente tiene una grave afectación del estado general y el tumor primario se desconoce se recomienda solamente tratamiento sintomático ya que las características del enfermo limitarán ciertas exploraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic Neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:463-71.
2. Benhamou JP, Menu Y. Enfermedades quísticas no parasitarias del hígado y del árbol biliar. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001: 911-3.
3. Zozaya JM, Rodríguez C, Aznarez R. Quistes hepáticos no parasitarios. En: Berenguer M, Bruguera M, García M, Rodrigo L, eds. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. ELBA S.A., 2001: 333-41.
4. Kew MC. Hepatic tumors and cysts. En: Sleisenger, Fordtran, eds. *Gastrointestinal and liver diseases*. 7ª ed. Filadelfia: Saunders, 2002: 1577-602.
5. Breson-Hadni S, Miguet JP, Vuitton DA. Equinococosis hepática. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001.
6. Hidalgo M, Castillo MJ, Eymar JL. Hidatidosis hepática y abscesos hepáticos. En: Berenguer M, Bruguera M, García M, Rodrigo L, eds. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. ELBA S.A., 2001: 301-10.
7. Kibbler CC, Sánchez-Tapias JM. Infecciones bacterianas y rickettsiosis. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001.
8. Martínez-Palomo. Infecciones protozoarias. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001.
9. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1999; 32: 677-80.
10. Benhamou JP. Tumores hepáticos y biliares benignos. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001:1671-7.
11. Flejou JF, Menu Y, Benhamou JP. Tumores hepáticos y biliares benignos. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001:1671-7.
12. Hussain SM, Zondervan PE, Ifzermans JNM, et al. Benign versus malignant hepatic nodules: MR findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 1023-39.
13. Llovet JM, Castells A, Bruix J. Tumores metastásicos. En: Rodes, Benhamou, Bircher, eds. *Tratado de Hepatología clínica*. 2ª ed. Masson, 2001.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
15. Colombo M. Risk groups and preventive strategies. In: Berr F, Bruix J, Hauss J, Wands J, Wittekind Ch, eds. *Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management*. Kluwer Academic Publishers BV and Falk Foundation. Dordrecht, 2003:67-74.
16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatoocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
17. Burrell M, Llovet JM, Ayuso MC, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
18. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-26.
19. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
20. Pons F, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: a clinical update. *Med Gen Med* 2003; 5.
21. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
23. Llovet JM, Real MI, montaña X, Planas R, Coll S, Aponte JJ, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J for the Barcelona-Clinic-Liver Cancer Group. Arterial embolization or chemoembolization vs symptomatic treatment in patients with unresectable HCC: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2002; 359: 1734-9.
24. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology*, 2003; 37: 961-9.
25. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 (Supl. VI): vi1-9.
26. Xiol X. Estudio del nódulo hepático aislado. GH continuada, 2003; 2: 151-5.



TUBO DIGESTIVO ALTO



TUBO DIGESTIVO ALTO

21. Trastornos Motores del Esófago y Gastrointestinales	325
22. Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico	337
23. Otras enfermedades del esófago.	351
24. Tumores del esófago	367
25. Gastropatías agudas. Gastritis crónicas. Lesiones premalignas gástricas	381
26. Úlcera péptica	397
27. Patología del estómago operado.	413
28. Tumores gástricos	421

CAPÍTULO 21

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO Y GASTROINTESTINALES

Autores

Francisco Ramírez Navarro
María José Blanco Rodríguez
Alfredo Abralles Becchiareli
María José Soria de la Cruz
Leopoldo Martín Herrera

Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Servicio Aparato Digestivo

Palabras clave: *motilidad, disfagia, dolor precordial, manometría, acalasia, espasmo esofágico difuso, esclerodermia, calcioantagonistas, gastroparesia, diabetes, pseudoobstrucción, dumping, procinéticos.*

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO Y GASTROINTESTINALES

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

El término "trastorno de la motilidad esofágica" habitualmente se ha empleado para describir patrones anormales de la motilidad de los que se sospecha que tienen un origen esofágico. Clínicamente se manifiestan, principalmente, por disfagia y dolor precordial, siendo el diagnóstico aún más probable si coexisten ambos síntomas. No está clara la trascendencia clínica de algunos de estos patrones alterados de la motilidad, desconociéndose si realmente constituyen trastornos reales, o simples hallazgos manométricos.

Los trastornos motores esofágicos pueden clasificarse, en función de diferencias anatomofuncionales, etiopatogénicas y clínicas en dos grandes grupos: los trastornos de la faringe y del esfínter esofágico superior (EES), que constituyen alteraciones del músculo estriado, y los trastornos del cuerpo y el esfínter esofágico inferior (EII), en los que las alteraciones se localizan a nivel del músculo liso. Los primeros suelen ser secundarios a otros procesos, generalmente neurológicos, cursan con disfagia orofaríngea, y han sido objeto de revisión en otro capítulo del manual. Los segundos se suelen clasificar, en función de su etiología, en primarios y secundarios.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS PRIMARIOS

Dentro de este grupo se incluyen entidades que cursan con un patrón alterado de la motilidad del cuerpo esofágico y/o del EII, de etiología desconocida y sin relación evidente con otras enfermedades. Estos procesos se clasifican según criterios radiológicos y, fundamentalmente, manométricos. Utilizando estos últimos se han identificado distintos patrones de comportamiento motor, como son la acalasia, el espasmo esofágico difuso (EED), la peristaltis hipertensa (esófago "en cascanueces"), el esófago hipocontráctil y la hipertonía e hipotonía del EII.

En función de criterios clínico-terapéuticos estos trastornos también se pueden clasificar en dos

grandes grupos: el primero incluye procesos que cursan con hiperactividad contráctil, como la acalasia, el EED y el esófago "en cascanueces". El segundo está formado por trastornos motores no espásticos con hipoactividad contráctil, y que suelen asociarse con reflujo gastroesofágico (RGE) como son la hiper/hipotonía del EII y el esófago hipocontráctil.

ACALASIA

La acalasia es un trastorno motor esofágico primario caracterizado por la desorganización total de la función esofágica debida a la pérdida de la peristaltis esofágica y a una relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior.

Epidemiología y etiología

Es un trastorno poco frecuente que se observa en todas las razas y en ambos sexos. La incidencia anual en EEUU y Gran Bretaña es aproximada de 0.5-1.2 casos/100.000 habitantes.

La etiología de la acalasia es desconocida. No hay evidencia de que tenga un origen infeccioso, aunque se han encontrado anticuerpos contra el virus de la varicela zoster en algunos pacientes. También se han implicado factores sociales, ambientales y genéticos, sin que se hayan obtenido datos concluyentes. No parece existir una predisposición genética a padecer la enfermedad, puesto que las asociaciones familiares son raras y no sugiere un patrón específico de herencia.

Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico existe un déficit neurológico del esófago que conduce a la falta de peristalsis y de relajación del EII.

En la acalasia se ha comprobado que existe una alteración en la innervación de la musculatura lisa esofágica. Lo más llamativo es una marcada reducción de los cuerpos neuronales del plexo mientérico intramural esofágico. Además, se han observado cambios inflamatorios significativos (infiltración linfocitaria) que pueden indicar destrucción nerviosa o un fenómeno secundario a obstrucción y estasis.

El principal defecto en la acalasia está en la destrucción de neuronas inhibitorias no adrenérgicas, no colinérgicas que son las implicadas en la relajación del EI.

Por último, en algunos pacientes con acalasia se ha comprobado la ausencia de la sintetasa del óxido nítrico en el plexo mientérico de la unión gastroesofágica.

Clinica

La acalasia puede presentarse a cualquier edad aunque existe un pico de incidencia entre los 20- 40 años, y otro en la octava década de la vida.

El síntoma más frecuente es la disfagia, preferentemente a sólidos, con grados variables de disfagia a líquidos. Inicialmente la disfagia suele ser leve e intermitente, siendo referida como sensación de plenitud, agravándose progresivamente con el paso del tiempo. Los síntomas empeoran con la ingesta rápida o el estrés emocional.

A pesar de la disfagia progresiva, al inicio del cuadro no suele haber pérdida de peso excesiva si bien conforme evoluciona o no es bien diagnosticada, las pérdidas son mayores.

La mayor parte de los enfermos refieren regurgitación no ácida de los alimentos por retención de los mismos en el cuerpo del esófago con el consiguiente riesgo de aspiración broncopulmonar. Aproximadamente un 30% de los enfermos refieren tos nocturna y un 10% presentan complicaciones pulmonares: bronquitis, neumonía y abscesos.

El dolor torácico retroesternal está presente en aproximadamente el 30% de los casos, sobre todo al inicio, mejorando con la evolución de la enfermedad en la misma medida en la que se intensifica la disfagia.

La pirosis es rara y si aparece es secundaria al estasis del alimento.

Aunque se considera que la acalasia predispone al carcinoma epidermoide esofágico, los estudios prospectivos desarrollados hasta el momento han mostrado muy pocos casos de carcinoma de células escamosas que se desarrollen en el curso de la enfermedad, por lo que actualmente no se recomienda la práctica de endoscopias de vigilancia en el seguimiento.

Diagnóstico

Radiología

Ante una historia clínica compatible las pruebas radiológicas pueden ser suficientes para confirmar el diagnóstico. La **radiografía de tórax** puede demostrar la ausencia de burbuja gástrica y puede verse un mediastino ensanchado con un nivel hidroaéreo cuando el sujeto está en bipedestación. Los **estudios baritados** ponen de manifiesto un retraso en el paso del bario y retención del alimento. El hallazgo típico de la acalasia es la dilatación esofágica, que en los estadios más avanzados puede tener un aspecto sigmoideo y una terminación afilada denominada en "pico de pájaro".

Manometría

Constituye la prueba diagnóstica de elección. Se aprecian contracciones débiles, simultáneas, y a menudo repetitivas. La presión basal del EEI puede ser normal o estar aumentada, pero éste no se relaja o lo hace parcialmente con la deglución. La presión basal del cuerpo esofágico suele estar aumentada.

El término acalasia vigorosa hace referencia a un grupo de pacientes que presentan las características de enfermedad, pero que en la manometría tienen contracciones de amplitud más elevada (superior a 40-50 mmHg). Clásicamente se pensaba que estos pacientes presentaban menor dilatación esofágica, dolor precordial más frecuente y respondían peor al tratamiento, lo que no parece confirmarse en estudios recientes. Por lo tanto, la distinción entre acalasia clásica/vigorosa parece responder a criterios puramente manométricos, y el hallazgo de contracciones de mayor amplitud puede representar una fase de la enfermedad más que otra enfermedad diferente.

Aunque es recomendable disponer de una manometría, si ésta no puede realizarse, una historia clínica y una radiología compatibles permiten el diagnóstico de la mayoría de los casos de acalasia.

Endoscopia

Endoscópicamente el esófago puede ser normal o algo tortuoso. Además, pueden encontrarse secreciones y restos alimenticios retenidos. La unión gastroesofágica parece cerrada, y ofrece cierta resistencia al paso del endoscopio. Su principal utilidad es descartar procesos tumorales e infecciosos y para ello se recomienda tomar biopsias de la unión cardioesofágica sistemáticamente.

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse con todas las enfermedades que puedan dar lugar a una acalasia secundaria o pseudoacalasia. Las más frecuentes son los tumores, entre ellos el adenocarcinoma gástrico, aunque también está descrito con carcinomas de esófago, pulmón, linfomas, etc. La manometría es indistinguible por lo que debe alertarnos la evolución rápida en un corto periodo de tiempo con pérdida de peso llamativa. Otras enfermedades no tumorales son la amiloidosis, la enfermedad de Chagas, los trastornos postvagotomía, la pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática, postradiación, algunos tóxicos y drogas, etc.

Tratamiento

Ningún tratamiento puede restablecer la actividad muscular del esófago denervado. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento será la disminución paliativa de la obstrucción existente en el EI. Esto puede lograrse mediante fármacos, dilatación endoscópica y cirugía.

Tratamiento médico

Los nitratos de acción prolongada y los calcioantagonistas disminuyen la presión del EI y pueden mejorar el vaciamiento esofágico. Los **nitratos** (dinitrato de isosorbide) han sido utilizados clínicamente en pocos pacientes y sus efectos secundarios, como la cefalea, son un inconveniente. Los **calcioantagonistas** administrados de forma sublingual (nifedipino) producen una disminución relevante de la presión del EI durante 40-60 minutos, suficiente para permitir el paso del alimento, sin embargo es habitual la persistencia de una disfagia significativa. Por tanto, en la actualidad estos fármacos sólo están indicados de forma temporal en pacientes de edades extremas (niños y ancianos) que no son candidatos a otro tipo de tratamiento o mientras están en espera de recibirlo.

Dilatación endoscópica

Con la dilatación neumática (balón Rigiflex®, Witzel®) forzada y repetida (1-3 sesiones) del cardias se consigue alivio sintomático en un porcentaje de casos que oscila entre el 60-90%.

La dilatación neumática debe practicarse siempre bajo sedación y control fluoroscópico. La presión del balón debe fijarse por la posición y el aspecto del balón en la fluoroscopia. La selección de la presión y la duración del inflado varía ampliamente en la bibliografía, aunque se recomienda un tiempo de insuflación aproximado de unos 30 segundos. Durante el

inflado aparece dolor retroesternal y se observan estrías de sangre al retirarse el balón.

Antes de la dilatación neumática los pacientes deben recibir una dieta líquida durante dos días y si se encuentran restos alimenticios durante la exploración deben realizarse lavados con sonda nasogástrica antes de proceder a la dilatación.

Su principal complicación es la perforación esofágica que ocurre aproximadamente en el 2-5% de los casos. Se suele manifestar por dolor subesternal y pleurítico izquierdo con tendencia al shock. La mayoría de los casos responden a medidas conservadoras, sin embargo el tratamiento de la perforación libre es quirúrgico.

Miotomía quirúrgica

En esta intervención la presión del EI se reduce a través de una incisión grande de la capa muscular, pero sin afectar la mucosa. A las vías clásicas de abordaje (torácica y abdominal) se ha sumado en los últimos años con gran éxito la vía laparoscópica y se debe asociar una técnica antirreflujo (generalmente funduplicaturas parciales).

La **esofagectomía** se limita a un grupo de pacientes con esófagos muy dilatados y tortuosos en los que ni las dilataciones neumáticas ni la miotomía han sido eficaces. Esta operación requiere la movilización del estómago al tórax y hasta el cuello, y tiene graves complicaciones inmediatas y tardías (saciedad temprana, estenosis, fistulas, etc.).

La dilatación endoscópica y la miotomía quirúrgica son técnicas igualmente eficaces. Globalmente, la miotomía tiene mejores resultados, pero las complicaciones intra/postoperatorias son significativas. La dilatación endoscópica es simple y no requiere hospitalización, pero existe riesgo de perforación. Con estas técnicas se obtiene una tasa de éxitos del 75-85%.

El desarrollo de la miotomía laparoscópica está influyendo progresivamente a la hora de decantarse por la opción quirúrgica. Esta técnica tiene menor morbilidad y rápida recuperación, obteniéndose mejoría clínica en más del 90% de los casos, aunque aún no se dispone de resultados a largo plazo.

Inyección de toxina botulínica

La toxina del *clostridium botulinum* inhibe la liberación de acetilcolina de las terminales nervio-

sas y paraliza el músculo esquelético. La inyección endoscópica de la toxina, inmediatamente por encima de la unión gastroesofágica, produce una disminución de la presión de reposo del EEI y alivio sintomático parcial en la mayoría de los casos. Su principal inconveniente es un efecto limitado en el tiempo que hace que menos de la mitad de los pacientes continúen mejor transcurrido un año. Parece que los pacientes ancianos responden mejor a la toxina. Un estudio multicéntrico aleatorizado demostró que dos inyecciones con 30 días de diferencia son el régimen terapéutico más efectivo. Estudios recientes también han mostrado que la toxina no es tan eficaz como la dilatación neumática a largo plazo. En definitiva, esta modalidad de tratamiento se reserva para pacientes ancianos en los que la dilatación o la cirugía suponen un alto riesgo, o en aquellos en los que han fracasado otras alternativas terapéuticas.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO

Es una entidad extremadamente infrecuente y peor definida, que afecta a los dos tercios inferiores del esófago y cuyos **criterios diagnósticos** son:

Tabla 1.

Obligados	- Ondas terciarias en > del 30% de las degluciones - Presencia de ondas peristálticas
Opcionales	- Aumento de la duración de las ondas - Aumento de la amplitud de las ondas - Ondas espontáneas - Ondas trifásicas
Pueden existir	- Hipertonía del EEI - Relajación anormal del EEI

El espasmo esofágico difuso puede ser un trastorno aislado o asociarse a otras enfermedades como colagenosis, neuropatía diabética, esofagitis por reflujo, esofagitis por radiación, obstrucción esofágica, etc.

Clinica

La edad media de presentación es sobre los 40 años. Los síntomas más frecuentes son el dolor torácico y la disfagia, con predominio del dolor en la mayoría de las series. La disfagia aparece tanto para sólidos como líquidos, es intermitente y varía de intensidad a lo largo del día.

Habitualmente no es progresiva ni suficientemente severa para inducir pérdida de peso. El dolor es generalmente retroesternal y puede tener las mismas características que el de la cardiopatía isquémica. Aparece tanto en reposo como desencadenado por las degluciones y el estrés. Esta enfermedad no cursa con complicaciones respiratorias ni hay descrita una mayor incidencia de neoplasias.

Diagnóstico

La **radiología baritada** puede mostrar a veces un patrón característico denominado esófago "en sacacorchos" debido a la morfología que adquiere el cuerpo esofágico por la presencia de contracciones simultáneas de gran amplitud.

La **manometría** es la prueba diagnóstica definitiva. Los criterios diagnósticos manométricos ya se han comentado anteriormente. Hay que tener en cuenta que los trastornos pueden ser episódicos y que, por tanto, la manometría puede ser normal en el momento del estudio.

Las pruebas de provocación, como el test del edrofonio o la distensión con balón, aunque pueden ser útiles, no suelen aplicarse en la práctica clínica dado su bajo rendimiento.

Tratamiento

En primer lugar recomendaremos a nuestro paciente que coma despacio y evite la ingesta de alimentos muy calientes o muy fríos que pueden actuar como desencadenantes del dolor. Dado que el reflujo gastroesofágico puede ser causa de este tipo de trastorno motor, es recomendable realizar un ensayo terapéutico con **inhibidores de la bomba de protones** a dosis altas (20 mg/12 horas de omeprazol, 30 mg/12 horas de lansoprazol o 40 mg/12 horas de pantoprazol), incluso en aquellos pacientes con pHmetría normal. Con respecto al tratamiento farmacológico se han empleado relajantes de la musculatura lisa, como **nitratos y calcioantagonistas**, con resultados variables. En general deben probarse ya que en algunos pacientes son eficaces, especialmente en aquellos que los síntomas aparecen con la ingesta. En enfermos con psicopatología pueden ser útiles los **antidepresivos y las benzodiacepinas**.

Cuando fracasa el tratamiento farmacológico, sobre todo si existe hipertonía y/o función anormal del cardias, puede intentarse la dilatación forzada del cardias.

En pacientes refractarios a todos los tratamientos anteriormente comentados puede ser útil una **miotomía** de la capa muscular circular del esófago junto con una técnica antirreflujo si la presión del EEI es baja. Sus resultados son peores que los obtenidos en la acalasia.

ESÓFAGO HIPERCONTRÁCTIL (Peristalsis esofágica sintomática/esófago "en cascanueces")

La amplitud de la presión de las contracciones esofágicas (superior a la media en más de dos veces la desviación estándar de un grupo numeroso de sujetos sanos) se describe como esófago "en cascanueces".

Su **etiología** es desconocida y es posible que pueda representar una anomalía de la contracción esofágica secundaria al estrés.

Criterios diagnósticos de la peristalsis esofágica sintomática:

- Ondas peristálticas de amplitud elevada (> 180 mmHg)
- Ondas peristálticas de duración muy prolongada (> 7 segundos)

Clinica

Se trata de ondas peristálticas de gran amplitud y duración que se detectan en pacientes con disfagia y/o dolor torácico intermitente. Es típico de pacientes que sufren crisis de ansiedad, que notan sensación de opresión retroesternal, falta de aire, todo ello en el contexto de su enfermedad psiquiátrica.

Diagnóstico

La **radiología con contraste** puede mostrar imágenes de contracciones en las paredes del esófago que le dan un aspecto de cascanueces. La **manometría** será diagnóstica al encontrar ondas peristálticas de gran amplitud en los tercios medio e inferior (> 180 mmHg de media) con o sin duración prolongada.

Tratamiento

Este trastorno no tiene tratamiento específico ya que parece tratarse de la somatización a nivel esofágico de un problema psiquiátrico. Por otra parte, determinados elementos ambientales, como el CO₂ acumulado durante las pausas de apnea del sueño, pueden desencadenar una crisis nocturna de dolor torácico opresivo. Los **antidepresivos y sedantes** pueden resultar beneficios. Un porcentaje importante de estos pacientes presentan reflujo gastroesofágico

confirmado por pHmetría de 24 horas, por lo que, aunque ésta no sea la causa, estamos obligados a ensayar **tratamiento antisecreto** y valorar la respuesta. También se han empleado los **calcioantagonistas**, pero hay que ser prudentes con estos fármacos ya que relajan el EEI, favoreciendo la aparición de reflujo.

ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR HIPERTÓNICO

Son **criterios diagnósticos** de esta entidad:

- Presión de reposo del EEI elevada (>45 mmHg).
- Relajación normal del EEI.
- Peristalsis esofágica normal.

Puede cursar con disfagia o dolor torácico, aunque la mayoría de las veces se detecta de forma casual en un estudio manométrico. El **tratamiento** se basa en fármacos relajantes del EEI, como los **calcioantagonistas**. La dilatación forzada del cardias no está indicada de entrada, por los riesgos que conlleva para el escaso beneficio que aportaría.

ESÓFAGO Y EEI HIPOCONTRÁCTILES

Los trastornos motores que cursan con hipoactividad contráctil son los más frecuentes, estando íntimamente relacionados con el reflujo gastroesofágico. Se admite que la incompetencia del EEI facilita la aparición de episodios de reflujo, mientras que las alteraciones motoras del cuerpo esofágico disminuyen el aclaramiento esofágico condicionando la severidad del mismo.

Tabla 2.

Diagnóstico	Hallazgos manométricos
Esófago hipocontráctil	30% o más de amplitud peristáltica distal baja (<30 mmHg) o no transmitida
EEI Hipotenso	Presión del EEI en reposo < 10 mmHg

El **tratamiento** se dirige principalmente al control del reflujo gastroesofágico mediante **procinéticos, antisecretores** (anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones) y en casos seleccionados se recurrirá a la **cirugía antirreflujo**.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS SECUNDARIOS

Hay muchas enfermedades que pueden afectar secundariamente al esófago, produciendo lesiones musculares, tanto de la musculatura lisa

como de la estriada, o neurológicas. La afectación de la musculatura lisa es la más importante desde el punto de vista digestivo, destacando entre ellas, por su mayor frecuencia, el reflujo gastroesofágico y la esclerodermia.

Tabla 3. Causas de trastornos motores esofágicos secundarios

Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Enfermedades sistémicas	Esclerodermia Diabetes mellitus Neuropatía alcohólica Amiloidosis
Enfermedades orgánicas del esófago	Estenosis péptica Estenosis cáustica Cáncer de esófago Adenocarcinoma de cardias
Enfermedades que afectan el esófago a distancia	Cáncer de pulmón Cáncer de páncreas Cáncer de próstata
Otras causas	Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática Enfermedad de Chagas Sarcoidosis Triquinosis Vagotomía quirúrgica ACV Miopatías Compresiones extrínsecas

ESCLERODERMIA

Es una enfermedad **autoinmune** por alteración del colágeno que afecta fundamentalmente a la piel, aunque los trastornos gastrointestinales, y entre ellos los esofágicos, constituyen las manifestaciones viscerales más frecuentes.

En esta enfermedad se produce afectación esofágica en el 80% de los casos aunque no en todos ellos la clínica es relevante. Hay una marcada atrofia del músculo liso esofágico con debilidad de la contracción de los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico e incompetencia del EEI. La **clínica** predominante será el reflujo gastroesofágico, incluyendo sus complicaciones y la disfagia, en menor medida. La ausencia de síntomas esofágicos no excluye su afectación.

Diagnóstico

Lo habitual es que se trate de una mujer joven que presenta fenómeno de Raynaud y clínica de reflujo gastroesofágico.

Los **estudios de motilidad esofágica** muestran una disminución de la amplitud de las ondas peristálticas en tercio medio e inferior, con aumento de ondas terciarias. La presión del EEI en situación basal está disminuida, pero la relajación con la deglución es normal.

Es recomendable la práctica de **endoscopia oral** para valorar lesiones pépticas.

Tratamiento

No existe tratamiento para las alteraciones motoras, pero el reflujo cuando exista sí debe tratarse de forma agresiva con **inhibidores de la bomba de protones**. El papel de la cirugía es limitado debido a la mala motilidad esofágica que podría suponer una disfagia posfunduplicatura.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Constituye una de las principales indicaciones de estudio funcional esofágico tras la disfagia. La esofagitis resultante del contacto persistente del ácido refluído con la mucosa, produce afectación de la capa muscular subyacente con afectación de la capacidad contráctil.

En la **manometría** es frecuente encontrar una disminución del tamaño de las ondas peristálticas en el tercio distal, con incremento del número de terciarias. El EEI suele ser hipotónico o presentar relajaciones espontáneas no relacionadas con la deglución. También es habitual encontrar ondas secundarias, generadas por el material refluído del estómago. (Tabla 4).

TRASTORNOS MOTORES GASTROINTESTINALES

Dado que la función neuromuscular primaria del estómago comprende la recepción, mezcla y vaciamiento de los alimentos, las alteraciones de la motilidad gástrica incluyen trastornos de la relajación, rimo eléctrico y contracción.

El intestino delgado está innervado por el sistema nervioso entérico y por neuronas vagales y simpáticas del sistema nervioso extrínseco. Es responsable de la mezcla y dispersión del quimo que se vacía del estómago al duodeno, y del desplazamiento de elementos no nutrientes hacia el colon.

La función motora gastrointestinal puede ser evaluada por diversos métodos, siendo la **mano-**

Tabla 4. Clasificación de los trastornos motores esofágicos

Diagnóstico	Hallazgos de la motilidad primaria
Acalasia	Obligado: - Peristalsis distal ausente Opcionales: - Presión del EEI elevada - Relajación incompleta del EEI (presión residual >8 mmHg) - Presión elevada basal elevada
EED	Obligados: - Ondas terciarias > 30% degluciones - Presencia de ondas peristálticas Opcionales: - Aumento de la duración de las ondas - Aumento de la amplitud de las ondas - Ondas espontáneas - Ondas trifásicas Pueden existir: - Hipertonía del EEI - Relajación anormal del EEI
Esófago "en cascanueces"	Ondas peristálticas de amplitud elevada (> 180 mmHg) Ondas peristálticas de duración muy prolongada (> 7 segundos)
EEI hipertenso	Presión de reposo del EEI elevada (>45 mmHg) Relajación normal del EEI Peristalsis esofágica normal
Esófago hipocontráctil	30% o más de amplitud peristáltica distal baja(<30 mmHg) o no transmitida
EEI hipotenso	Presión del EEI en reposo < 10 mmHg
Diagnóstico	Hallazgos de la motilidad secundaria
Esclerodermia	Pérdida de peristalsis normal Presión débil del EEI (<10 mmHg) Esófago proximal y EES normales
Enfermedad Chagas	Igual que la acalasia
Diabetes	Anormalidades de la motilidad del cuerpo
Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática	Pérdida de motilidad esofágica distal
ERGE	Motilidad ineficaz EEI hipotenso

metría el que se emplea con mayor frecuencia. También se utiliza el estudio con radioisótopos mediante **gammagrafía**, marcándose los sólidos digeribles con Tc⁹⁹, los líquidos con In¹¹¹ y los sólidos no digeribles con I¹³¹ o bien se emplean marcadores radioopacos, resultando especialmente útiles en el estudio del vaciamiento gástrico. El **test del aliento** con C13-ácido octanoico permite estudiar la motilidad de forma sencilla, y últimamente su uso parece imponerse a las otras pruebas diagnósticas.

Hay que destacar que todos los pacientes que vayan a ser sometidos a estudios de motilidad gastrointestinal tendrán que suspender previamente los medicamentos que puedan influir sobre la misma.

A continuación comentaremos los trastornos motores gastrointestinales más frecuentes.

GASTROPARESIA

Consiste en un retraso del vaciamiento gástrico sin causa mecánica u obstructiva. Su **etiología** es variada aunque las más frecuentes son la idiopática y la diabética. La gastroparesia diabética suele afectar a pacientes con enfermedad de larga evolución, insulínoddependiente, mal controlada y con complicaciones micro y macroangiopáticas.

La **clínica** puede variar desde la dispepsia (nauseas, saciedad precoz, sensación de plenitud), en formas leves, hasta retención gástrica con vómitos de repetición y pérdida de peso, en las formas graves.

Para establecer el **diagnóstico** de gastroparesia es necesario demostrar una alteración de la motilidad gastrointestinal que condicione un

Tabla 5. Causas de gastroparesia

- Idiopática
- Inflammaciones bacterianas y virales
- Trastornos hidroelectrolíticos
- Trastornos endocrinológicos (diabetes mellitus, hipotiroidismo)
- Procesos infiltrativos (amiloidosis, neoplasias...)
- Colagenosis
- Estrés
- Cirugía gástrica
- Embarazo (progesterona)
- Trastornos neuromusculares (dermatomiositis, distrofias...)

vaciamiento gástrico enlentecido. En los pacientes con formas graves o aquellos que no respondan al tratamiento estará indicado el estudio diagnóstico.

La **manometría gastrointestinal** se puede realizar de forma ambulatoria, recogiendo un registro de 24 horas que incluye los periodos posprandiales y la fase nocturna. Permite medir cambios de presión en la luz intestinal mediante catéteres perfundidos o sensores intraluminales. Así, se obtienen datos cualitativos que permiten diferenciar entre un patrón de tipo miopático (ondas de menor amplitud aunque coordinadas entre ellas) y neuropático (las ondas pueden tener una amplitud normal, pero existe descoordinación entre ellas), y cuantitativos mediante la determinación del índice de motilidad que valora el número, amplitud y duración de las ondas. El estudio del vaciamiento gástrico mediante **radioisótopos** está especialmente indicado cuando se sospecha una alteración grave de la motilidad gástrica, considerándose actualmente la técnica diagnóstica de elección.

Tratamiento

El tratamiento variará en función de la gravedad y la forma de presentación. En el cuadro agudo que cursa con distensión abdominal y vómitos de repetición será necesario colocar sonda nasogástrica, así como corregir los trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos que pudieran existir. Una vez superada la fase aguda se deben instaurar una serie de medidas terapéuticas:

Dieta: es recomendable la ingesta frecuente de pequeñas cantidades de alimento. Deben evitarse las grasas y la fibra. Sólo hay que recurrir a la nutrición enteral con sonda nasoyeyunal o parenteral en algunos casos graves de dismotilidad severa de estómago e intestino delgado.

Procinéticos: estos fármacos aceleran el vaciamiento gástrico, mejorando las náuseas, los vómitos y la sensación de plenitud posprandial. Se pueden emplear la metoclopramida, domperidona y cisaprida a dosis de 10-20 mg/díarios administrados unos 20 minutos antes de las comidas. La eritromicina es un antibiótico que posee un potente efecto gastrocinético. Su administración iv. (a dosis de 3 mg/kg/8 horas) consigue la normalización del vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos, aunque su efectividad a largo plazo es discutible, no estando exenta de efectos secundarios importantes.

CIRUGÍA GÁSTRICA

La cirugía de la úlcera péptica, cada vez menos frecuente, constituye una de las principales causas de trastornos motores gástricos. La sección del nervio vago, troncular o supraselectiva, que es responsable de la motilidad antropilórica induce una gastroparesia irreversible, compensada parcialmente mediante piloroplastia y cambios adaptativos postquirúrgicos. Por otra parte, la resección gástrica altera notablemente el funcionalismo gástrico. La destrucción del mecanismo antropilórico puede suponer el vaciamiento de una gran cantidad de quimo hiperosmolar al intestino originando el denominado **síndrome de Dumping**, que cursa con manifestaciones tanto abdominales como sistémicas. Este fenómeno lo presentan el 25-50% de los pacientes que han sufrido una resección gástrica, siendo más frecuente tras una cirugía tipo Billroth II.

En el **Dumping precoz**, el más frecuente, se produce una distensión abdominal que induce un aumento de la motilidad. La llegada del quimo hiperosmolar produce un desplazamiento de líquido intravascular hacia la luz intestinal aumentando más la distensión y originando una hipovolemia relativa y hemoconcentración. Los síntomas se desencadenan en la primera hora tras la ingesta e incluyen dolor abdominal y diarrea debidos a la distensión y liberación de serotonina. Los síntomas sistémicos como sudoración, flushing, taquicardia, palpitaciones se deben a la hipovolemia y vasodilatación periférica producida por sustancias vasoactivas (neurotensina, VIP, sustancia P, VIP, bradicinina y serotonina). La sintomatología tiende a disminuir con el tiempo.

El **Dumping tardío** aparece 2-4 horas después de la ingesta y cursa con síntomas vaso-

motores sin síntomas gastrointestinales. Es consecuencia de la hipoglucemia secundaria a la liberación de insulina inducida por una absorción rápida de glucosa.

Su **tratamiento** incluye en primer lugar **medidas dietéticas** como realizar ingestas repetidas de pequeño volumen, no tomar azúcares elaborados, evitar la ingesta de líquidos durante las comidas, tomar fibra y proteínas, etc. El **octeótrido**, análogo de la somatostatina, reduce la secreción intestinal de agua y electrolitos, inhibe la liberación de hormonas y enlentece el vaciamiento gástrico. En los pacientes rebeldes a tratamiento hay que recurrir a la **cirugía**. Puede hacerse una reducción de la boca anastomótica para disminuir el vaciamiento gástrico o una conversión a Billroth I o gastroenteroanastomosis en Y de Roux.

La **diarrea postvagotomía** es una diarrea explosiva, diurna y nocturna que no tiene relación con la ingesta y que se debe a una falta de coordinación entre vaciamiento gástrico, secreción biliar y pancreática. Es más frecuente tras vagotomía troncular (20-30%) que en la selectiva (10-20%). Habitualmente responde a medidas dietéticas: restricción de carbohidratos, lácteos y líquidos en la dieta.

PSEUDOObSTRUCCIÓN CRÓNICA INTESTINAL

Es un cuadro consistente en episodios recurrentes de síntomas y signos de oclusión o suboclusión intestinal sin causa mecánica evidente. Puede ser primaria o secundaria a diferentes procesos.

Tabla 6. Causas de pseudoobstrucción intestinal crónica

Primaria

- Familiar o hereditaria:
 - Miopatías viscerales I, II, III
 - Neuropatías viscerales I y II
- No familiar o esporádica
 - Miopatías
 - Neuropatías

Primaria

- Enfermedades del músculo liso (colagenosis, distrofias, amiloidosis, hipoparatiroidismo)
- Enfermedades del sistema nervioso entérico (procesos paraneoplásicos, infecciones, parasitosis, enfermedad de Parkinson, fármacos)
- Enfermedades del sistema nervioso autónomo (diabetes mellitus, esclerosis múltiple, lesiones medulares)

Las **manifestaciones clínicas** son muy variadas (nauseas, vómitos, distensión abdominal, ausencia de emisión de gases y heces, diarrea por sobrecrecimiento bacteriano, etc) y pueden presentarse de forma continua o intermitente. Pueden existir malnutrición y pérdida de peso importantes secundarias a la falta de ingesta y malabsorción. Este amplio espectro de síntomas puede conducir por error a la realización de laparotomías exploradoras sospechando una auténtica obstrucción mecánica. Por ello una buena historia clínica es muy importante en esta enfermedad, debiéndose hacer hincapié en los antecedentes personales y familiares, la ingesta de fármacos, existencia de enfermedades sistémicas, etc.

DIAGNÓSTICO

Radiología: la radiografía simple de abdomen puede mostrar dilatación importante de asas de delgado, y ocasionalmente, de estómago y colon con niveles hidroaéreos. En el tránsito gastrointestinal no se evidenciará obstáculo mecánico.

Manometría: es la técnica de elección tras descartar la obstrucción mecánica. Permite valorar la actividad contráctil del estómago e intestino delgado en ayunas y en el período posprandial, así como distinguir el patrón miopático (motilidad ordenada, pero débil, con ondas de baja amplitud) del neuropático (ondas desorganizadas).

Cirugía: la toma de biopsias transmurales múltiples y a distintos niveles del intestino delgado mediante laparotomía o laparoscopia podrá determinar en muchos casos el origen del proceso.

TRATAMIENTO

La forma de presentación y la gravedad del cuadro pueden ser muy variables. Su manejo incluye:

Soporte nutricional: Durante el episodio agudo deberá instaurarse dieta absoluta. En los casos con síntomas leves se recomienda una ingesta fraccionada pobre en grasas y en fibra y rica en proteínas, vitaminas y oligoelementos. En los casos más graves habrá que realizar nutrición por sonda o yeyunostomía o nutrición parenteral.

Procinéticos: mejoran la capacidad contráctil del tubo digestivo. Se emplean la cisaprida (10-

20 mg antes de las comidas y de acostarse), eritromicina (3 mg/kg/8h iv. o 200 mg/8h vo.), octeótrido (50 mg/d sc. o iv.) e incluso la neostigmina (2 mg iv.).

Antibióticos: cuando exista sobrecrecimiento bacteriano se administrarán antibióticos de amplio espectro durante una semana por vía oral (amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, metronidazol). En los casos crónicos de sobrecrecimiento pueden administrarse los mismos antibióticos en pautas de 7-10 días mensualmente.

Descompresión del tubo digestivo: en la fase aguda deberá realizarse aspiración nasogástrica o nasoentérica. Ocasionalmente, en los casos más graves, hay que realizar descompresión continua para prevenir la acumulación de aire mediante la colocación de catéteres de gastrostomía o yeyunostomía mediante laparotomía o laparoscopia que, además, pueden emplearse para la nutrición del enfermo.

Cirugía: si existe afectación segmentaria, sobre todo en casos de miopatías y neuropatías muy evolucionadas, pueden eliminarse segmentos intestinales muy dilatados que actúan como obstáculo a la propulsión intestinal. Igualmente, son susceptibles de tratamiento quirúrgico las complicaciones como vólvulos, perforaciones, estenosis o herniación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001 Jul; 49 (1):145-51.
2. Kahrilas P. J. Esophageal motility disorders: current concepts of pathogenesis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 221-31.
3. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-828.
4. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R. C., Janssens J., Wilson J.A. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl 2): 1131-6.
5. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat G.N.J. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Supl II) : 37-42.
6. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004 May; 53 (5): 629-33.
7. Zhao X, Pasricha PJ. Botulinum toxin for spastic GI disorders: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy* 2003 Sep; 58 (3): 472-3.
8. Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: current approaches. *Gastroenterology* 1999; 116: 980-87.
9. Ponce J, Juan M, Garrigues V, Pascual S, Berenguer J. Efficacy and safety of cardiomyotomy in patients with achalasia after failure of pneumatic dilatation. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2.277-2.282.
10. Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic Intestinal Pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004 Aug; 7 (4): 317-325.
11. Koch KL. Diagnosis and treatment of neuromuscular disorders of the stomach. *Curr Gastroenterol Rep* 2003 Aug; 5 (4): 323-30.

CAPÍTULO 22

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO

Autores

Mónica Olga García Alonso
Francisco Luis Sánchez Ceballos
José Luis Matas Navarro
Lucía Soledad Domínguez Alcón
Irina Salveña Salveña
Natalia López Palacios

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Reflujo gastro-esofágico, Enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), Pirosis, ERGE no erosiva, Esófago de Barrett, Esofagitis péptica, Estenosis péptica, Adenocarcinoma de esófago, Inhibidores de la secreción ácida, Ph-metría.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

INTRODUCCIÓN

Se puede considerar a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), como una patología de importante relevancia clínica, debido a su elevada prevalencia, impacto en la calidad de vida de los pacientes, el riesgo a malignizar junto con el importante consumo de recursos sanitarios que genera.

El *reflujo gastroesofágico* (RGE) se trata de un fenómeno fisiológico, consistente en el paso del contenido gástrico al esófago sin que medie ninguna situación que lo provoque. Habitualmente se produce en cortos períodos de tiempo después de la ingestión de alimento. Si los episodios de reflujo son más frecuentes o prolongados pueden desencadenar una *ERGE*, definida como un trastorno caracterizado por la existencia de síntomas y/o lesiones esofágicas debidos al RGE. Es por tanto una enfermedad con un amplio espectro de posibilidades clínicas que abarca desde los pequeños síntomas hasta las más graves lesiones esofágicas. Así, hay pacientes con grandes lesiones producidas por reflujo, pero sin síntomas, frente a otros muy sintomáticos y sin embargo, la endoscopia no pone de manifiesto la existencia de lesiones. Por esto se hace necesario definir claramente determinados términos o conceptos. Entre ellos, la **esofagitis por reflujo** que conlleva la existencia de una lesión anatomopatológica que se produce por la existencia de RGE patológico. Otro término, es el concepto de **enfermedad por reflujo no erosiva** (ERNE), refiriéndose a pacientes con síntomas típicos de RGE sin una lesión mucosa visible en la endoscopia.

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La ERGE es una enfermedad con una fisiopatología y una etiopatogenia multifactoriales. El fracaso de determinados factores defensivos del esófago, como la integridad de la unión gastroesofágica (GE), un defectuoso aclaramiento esofágico, una disminución de la resistencia esofágica y/o un trastorno del vaciamiento gástrico, hacen comprensible de como factores agresivos procedentes del estómago o incluso

del duodeno, cuando toman contacto en el esófago produzcan desde síntomas banales hasta lesiones graves. A todo esto hay que añadir determinados factores precipitantes que pueden favorecer el RGE.

MECANISMOS DEFENSIVOS

Esfínter esofágico inferior (EEI)

El factor más importante en la producción de ERGE parece ser el mal funcionamiento de la barrera antirreflujo existente en la unión GE. En concreto, la disfunción del EEI, bien por mantener una presión de reposo anormalmente baja o bien porque presenta relajaciones prolongadas espontáneas que permiten el reflujo, siendo este último el que parece desempeñar un papel primordial en la presentación de la ERGE.

Integridad anatómica

Las hernias de hiato de gran tamaño pueden afectar la barrera antirreflujo GE al ensanchar el hiato esofágico, favoreciendo el RGE. Por otra parte, el contenido gástrico puede quedar atrapado en el saco de la hernia de hiato y refluir después proximalmente al esófago durante la relajación inducida por la deglución.

Aclaramiento esofágico

El reflujo del contenido gastroduodenal hacia el esófago es contrarrestado por los mecanismos de aclaramiento esofágico. La eficiencia del aclaramiento ácido esofágico determina la duración de la exposición esofágica a los componentes nocivos del reflujo gastroduodenal. Tiene dos aspectos bien diferenciados; El primero, el relacionado con la actividad peristáltica esofágica y otro el que se produce mediante la salivación.

Se ha demostrado que la fuerza propulsiva esofágica está claramente disminuida en pacientes con RGE. Además existe una correlación entre la gravedad de la lesión esofágica y la profundidad del defecto de aclaramiento esofágico.

La salivación, por el contenido de bicarbonato en la saliva, es un factor importante en el aclaramiento esofágico. La presencia de ácido en el esófago origina un aumento de la salivación.

Sin embargo, existen datos contradictorios sobre la posible existencia de un reflejo esófago-salival. En cualquier caso el protagonismo de la salivación en la génesis de la ERGE no parece tener la importancia de otros factores.

Resistencia de la mucosa esofágica

Una primera barrera la compone el moco y una capa acuosa en la que los hidrogeniones son neutralizados por el bicarbonato existente en ella, jugando por tanto, un importante papel en la defensa contra el ácido y la pepsina. El mecanismo de defensa epitelial es igualmente importante y está compuesto por elementos estructurales (membrana celular, uniones intercelulares) y funcionales (multiplicación celular, neutralización de hidrogeniones) y por último, la barrera postepitelial (flujo sanguíneo).

Factores gástricos

Tanto la distensión gástrica como un retraso en el vaciamiento gástrico pueden contribuir a favorecer el RGE.

MECANISMOS AGRESIVOS

Secreción gastroduodenal

El daño de la mucosa esofágica va a depender no sólo de la cantidad sino también de la composición del líquido refluído. Sin duda el contenido gástrico, el ácido y la pepsina, es lo más llamativo. Aunque también el contenido alcalino proveniente del duodeno, compuesto por ácidos biliares y/o enzimas pancreáticas, ha sido involucrado en la génesis de las lesiones esofágicas, si bien su papel es controvertido.

Factores precipitantes

Algunos son puramente mecánicos, como el aumento de la presión intraabdominal (ropa ceñida, agacharse, toser y el embarazo) ya que al aumentar el gradiente GE de presión favorece la aparición de RGE. Otros actúan interfiriendo o modificando la presión del EEL. En relación con la disminución de la presión, ésta puede deberse a alimentos (comidas ricas en grasas, chocolate, cítricos, café), hábitos tóxicos (alcohol, tabaco), fármacos (nitratos, nitritos, bloqueadores de los canales de calcio, teofilina, diazepam, morfina, anti-colinérgicos, alfa-antagonistas...) u hormonas (secretina, colecistoquinina, glucagón...). La infección por *Helicobacter pylori* tiene un papel controvertido y todavía no resuelto en la etiopatogenia de la ERGE, aunque los datos más recientes no apoyan un papel importante en la misma.

EPIDEMIOLOGÍA

El ERGE es una patología muy frecuente. La prevalencia anual en España, según datos publicados en 2004 por el grupo del Prof. Díaz-Rubio, es del 31.6%. Se estima que entre 4-7% de la población presenta pirosis diaria, y que hasta 30-44% presentan pirosis mensual. En la población adulta, el 25-65% de las personas padecen síntomas compatibles con RGE en algún momento de sus vidas, con demanda de asistencia médica aproximadamente del 25% de ellos. Se piensa que menos del 50% de los pacientes que padecen ERGE presentan lesiones en la mucosa esofágica. Respecto a la esofagitis, se estima que su prevalencia en la población general sería de un 2-10%, y ésta aumenta de forma considerable a partir de los 50 años. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que muy pocos pacientes con RGE son atendidos por el médico especialista, una parte algo mayor por el médico general y la inmensa mayoría no acude al médico auto-tratándose sintomáticamente a demanda.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS MÁS DISTINTIVAS DEL PROCESO

Las lesiones esofágicas que aparecen en la esofagitis por RGE son muy variables y depende en muchos casos del tiempo de evolución. Macroscópicamente la esofagitis por RGE leve se presenta con enrojecimiento de la mucosa por hiperemia inflamatoria, fragilidad de la mucosa con áreas de erosión y zonas de leucoplasia. Cuando las lesiones avanzan se observa ulceraciones, que pueden ir acompañadas o no de erosiones.

Los hallazgos anatomopatológicos observados consisten en células inflamatorias como eosinófilos intraepiteliales y polimorfonucleares, hiperplasia de células basales epiteliales y elongación papilar, crecimiento interno capilar en el epitelio y conductos vasculares dilatados. Estas lesiones son reversibles y no uniformes. En la esofagitis erosiva destacan la congestión, la fragilidad de la mucosa, úlceras lineales superficiales con exudados y hemorragias.

Recientemente, se ha descrito la presencia de espacios intercelulares (EIC) dilatados al microscopio electrónico como un signo precoz de daño epitelial en el esófago. Esta dilatación aumentaría la permeabilidad paracelular, facilitando así el acceso de ácido a los receptores del ácido. Esta dilatación del EIC parece corre-

lacionarse con la pérdida de glicoconjugados intercelulares del epitelio esofágico, demostrada mediante inmunohistoquímica.

CLÍNICA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Existen grandes diferencias de sensibilidad al ácido, por lo que estímulos similares provocarán síntomas diferentes en los distintos pacientes. Ello hace que la ERGE tenga un amplio espectro de manifestaciones. Podemos diferenciar varios tipos de síntomas en la ERGE:

Síntomas típicos de ERGE:

- **Pirosis** (del griego *pyr*, fuego): sensación de ardor o quemazón que surge del estómago o bajo tórax y que asciende en dirección oral. Suele irradiarse hacia la parte superior de la espalda, el cuello, los maxilares inferiores, los dientes o los brazos, pero su origen debe ser retroesternal para validar su identidad. No existe un ritmo horario ni estacional de pirosis, ni diferencias en cuanto a la distribución de este síntoma por edad y sexo, excepto en las mujeres embarazadas, que lo refieren diariamente en un elevado porcentaje de casos.
- **Regurgitación ácida**: retorno sin esfuerzo ni náuseas, del contenido gástrico al esófago y frecuentemente a la boca. En la ERGE la regurgitación suele ser ácida. Durante la noche pueden producirse episodios de regurgitación que pueden pasar inadvertidos o que pueden despertar al paciente con sensación de ahogo o incluso con crisis de tos irritativa por el paso de contenido gástrico a las vías aéreas. Es un síntoma mucho más específico que la pirosis, pero menos constante.

Síntomas menos frecuentes:

- **Sialorrea**: Es la hipersalivación que pretende neutralizar el ácido refluído y es consecuencia de la exposición ácida intraesofágica. No obstante, sólo parece útil para neutralizar el ácido residual tras la deglución y el peristaltismo secundario esofágico.
- **Eructos**: consecuencia de la sialorrea, pues las numerosas degluciones que se realizan provocan que se trague aire en exceso.

Síntomas atípicos de la ERGE:

- **Manifestaciones respiratorias**: tos crónica, asma, neumonía recurrente, neumonitis intersticial y bronquitis crónica.

- **Manifestaciones otorrinolaringológicas**: laringitis posterior, otitis media, sinusitis crónica, globo faríngeo,...
- **Dolor torácico no cardíaco**.
- **Otras**: erosiones dentales.

Complicaciones (ver Complicaciones):

- Hemorragia digestiva alta
- Anemia ferropénica crónica
- Disfagia por estenosis péptica
- Odinofagia por úlcera esofágica
- Esófago de Barrett.

Hay diversos factores agravantes de los síntomas típicos. Se manifiestan de manera más evidente con determinadas posiciones del enfermo (decúbito, inmediatamente después de comer) o con maniobras que aumenten la presión intraabdominal (prendas ajustadas, agacharse, toser...). Hay agentes irritantes per se de la mucosa esofágica, en especial fármacos (AAS, AINE, tetraciclinas, cloruro potásico...) y determinados alimentos (cítricos, sustancias picantes, café...).

Muchos investigadores consideran que el diagnóstico de ERGE se basa principalmente en los síntomas típicos, con una especificidad de la pirosis y la regurgitación ácida del 89 y del 95%, respectivamente. Uno de los estudios iniciales comunicó que si la pirosis y la regurgitación eran diarias, el valor predictivo positivo era del 59 y del 66%, respectivamente, para el diagnóstico de ERGE. El problema quizá surge cuando los términos pirosis y regurgitación son interpretados de forma poco precisa por los pacientes, por lo que la descripción de los síntomas mejoraría la capacidad discriminativa de la anamnesis.

En un esfuerzo por mejorar el valor diagnóstico de la anamnesis, los investigadores han aplicado cuestionarios estructurados. Posteriormente, dichos cuestionarios se han completado, facilitando una completa descripción de los síntomas, y evitando, en lo posible, el uso del término pirosis, para facilitar la descripción de la clínica por el paciente y mejorar el valor predictivo de estos cuestionarios.

En el Genval Workshop Report publicado en 1999, se han revisado también otros aspectos que se han de tener en cuenta al realizar la historia clínica sobre reflujo:

- La ERGE tiene gran probabilidad de estar presente cuando la pirosis ocurre dos o más días por semana.

- Los síntomas ocurren predominantemente después de las comidas.
- Los síntomas raramente despiertan al paciente, aunque sí pueden afectar al sueño de un grupo minoritario de ellos.
- En ausencia de úlcera péptica crónica o esofagitis por reflujo, los síntomas abdominales superiores y retroesternales inferiores que mejoran con antiácidos probablemente son debidos a la ERGE.

Desafortunadamente, existe una escasa correlación entre el grado de inflamación esofágica y la intensidad de las manifestaciones clínicas. De hecho, hasta en la mitad de los pacientes con síntomas típicos de ERGE no existe esofagitis. Por el contrario, en casi el 10% de los sujetos asintomáticos de la población general puede evidenciarse esofagitis cuando se les realiza endoscopia. Aún más, es frecuente que enfermos con ERGE complicado en forma de esófago de Barret presenten pocos síntomas o estén asintomáticos.

COMPLICACIONES DE RGE

Las complicaciones más habituales asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son: la estenosis esofágica, la úlcera esofágica, la hemorragia digestiva, el esófago de Barret y más raramente el adenocarcinoma de esófago.

ESTENOSIS PÉPTICA

Las estenosis pépticas aparecen en menos del 10% de los pacientes con ERGE y son la consecuencia de la cicatrización de previas lesiones ulcerosas. Esta prevalencia parece haber disminuido en la última década, probablemente debido a la eficacia del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Son lesiones cortas (1–2 cm de longitud), anulares, simétricas, de bordes limpios, situadas en el esófago medio o distal y que pueden o no coexistir con otras lesiones y complicaciones de la ERGE.

Pueden ser asintomáticas aunque, con más frecuencia, producen disfagia. Ésta suele ser lentamente progresiva, a veces de forma insidiosa y más para sólidos que para líquidos. Muchas veces, la primera manifestación es la impactación de un alimento sólido.

Se ha establecido la hipótesis de que las estenosis pépticas se producen sólo cuando la infla-

mación asociada con la ERGE se extiende por todas las capas de la pared esofágica. Esto da lugar al depósito de tejido conectivo con la consiguiente fibrosis, cicatrización, acortamiento esofágico y pérdida de adaptabilidad.

A pesar de la presencia común de un RGE muy patológico, no todos los enfermos desarrollan estenosis. Estos pacientes presentan de forma característica una edad avanzada y síntomas de ERGE de larga evolución. Las anomalías fisiopatológicas típicas de la ERGE como hipotonía del EEL, afectación de la motilidad esofágica y hernia de hiato son más graves en estos pacientes que en los que sólo tienen esofagitis.

El mejor método diagnóstico es la endoscopia con la toma de biopsias. En algunas ocasiones la estenosis no permite el paso del endoscopio y el estudio radiológico permite analizar la porción más distal a la estenosis, informando sobre la competencia de cardias, presencia de hernia de hiato por deslizamiento y otras lesiones.

El aspecto principal del tratamiento de las estenosis esofágicas es la dilatación endoscópica (procedimiento que estira y rompe las bandas fibrosas) junto al tratamiento asociado con inhibidores de la bomba de protones, lo cual consigue actualmente una remisión prolongada.

ÚLCERA ESOFÁGICA O PÉPTICA

Suele presentarse en el 5% de las ERGE y puede ser de dos tipos:

1. Úlcera marginal o de la unión gastro-esofágica, la cual está rodeada de epitelio esofágico (escamoso) por arriba y gástrico (cilíndrico) por debajo, siendo más frecuente que aparezca en la cara posterior del esófago.
2. Úlcera de Barret, en este caso, esta completamente rodeada por epitelio cilíndrico al desarrollarse dentro del tejido metaplásico o de Barret.

Las úlceras son lesiones susceptibles de complicarse con una hemorragia digestiva alta, ya sea en forma de hematemesis, melenas o anemia crónica por pérdidas continuas e inadvertidas. Las úlceras, sobre todo úlceras de Barret, tienen también la posibilidad de perforarse provocando un grave cuadro de mediastinitis aguda. Las úlceras pépticas pueden dar síntomas como dolor retroesternal o ser, por el contrario, completamente asintomáticas.

ESÓFAGO DE BARRETT

Se observa en aproximadamente 8 – 20% de los pacientes con esofagitis por RGE y en el 44% de los que tienen una estenosis péptica. Este término hace referencia a la presencia de epitelio columnar revistiendo el esófago en una distancia variable por encima de la unión EG. El epitelio columnar puede ser de dos tipos: gástrico (cardial o fúndico) o intestinal. El gástrico generalmente surge por migración ascendente mientras que el intestinal surge por metaplasia. El intestinal es el responsable del 80% de las lesiones premalignas y de casi el 100% de los adenocarcinomas. Dependiendo de si la extensión del epitelio metaplásico es mayor o menor a 3 cm, se denominará segmento largo o corto de Barrett, respectivamente.

El esófago de Barrett es un trastorno adquirido que se debe a una lesión grave de la mucosa esofágica. Los estudios demuestran de forma consistente que la exposición ácida esofágica distal, tanto de día como de noche, es mayor en los pacientes con esófago de Barrett que en los pacientes con ERGE no complicada. Se han descrito otras anomalías de la motilidad del esófago: tránsito esofágico prolongado, baja presión en el EEL y disfunción peristáltica del esófago. Los pacientes con esófago de Barrett también tienen hernias de hiato mayores y/o aberturas hiales más amplias que los controles con o sin esofagitis.

El diagnóstico de esófago de Barrett se realiza mediante endoscopia y biopsia. El epitelio de Barrett tiene un color rojo, similar a la mucosa gástrica, que contrasta con el color rosa pálido del epitelio escamoso y que se extiende proximalmente en una longitud variable. Morfológicamente se pueden distinguir dos tipos: en el tipo circular, la mucosa cilíndrica mantiene un límite circunferencial; el tipo no circular unas veces se manifiesta en forma de extensiones de epitelio cilíndrico a modo de llamarrada y otras como islotes aislados en la mucosa escamosa. La toma de biopsias múltiples, en número superior a ocho, es un acto obligado, dada la frecuente asociación existente entre displasia y adenocarcinoma esofágico, así como el hecho de que éste presente una distribución habitualmente multifocal. Se recomienda tomar una biopsia en los cuatro cuadrantes del esófago a intervalos de 2 cm, comenzando junto a la unión EG, hasta donde endoscópicamente se sospecha que llega el epitelio columnar. El azul de metileno puede resultar útil para

identificar focos de metaplasia intestinal en la mucosa de Barrett.

CRIBADO Y SEGUIMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

La razón para incluir a los pacientes con esófago de Barrett en un programa de seguimiento endoscópico periódico es el reconocido riesgo que presentan estos pacientes para desarrollar un adenocarcinoma de esófago. Es recomendable buscar el esófago de Barrett en los pacientes con el mayor riesgo potencial: hombres blancos, de 50 años de edad o más y con síntomas de reflujo de larga evolución. Las exploraciones de cribado se hacen mejor en pacientes con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, ya que las erosiones y ulceraciones pueden ocultar el epitelio de Barrett subyacente.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el seguimiento endoscópico de los pacientes con esófago de Barrett con el objetivo de detectar el cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable. El objetivo del seguimiento es la detección de displasia. No se deben realizar endoscopias de control en pacientes sin síntomas de alarma con Barrett corto o largo y sin metaplasia intestinal. Cuando no existe displasia se recomienda el seguimiento cada dos-tres años después de dos negativas. Si se diagnostica displasia de bajo grado, el intervalo de seguimiento se acorta hasta cada seis meses durante un año y luego un control anual. Si se encuentra displasia de elevado grado, el diagnóstico debe ser confirmado primero por un patólogo experto. Aunque la actitud ante una displasia de alto grado es origen de múltiples controversias, la mayoría de autores están de acuerdo en que tras la confirmación por más de un patólogo de esta lesión histológica, el mejor tratamiento es la esofagectomía.

TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Los objetivos del tratamiento son: a) controlar el reflujo y sus complicaciones; b) conseguir la regresión del epitelio metaplásico, y c) detectar precozmente y tratar los cambios degenerativos.

El tratamiento antisecretores es necesario para interferir con el principal factor causal e impedir la aparición de otras complicaciones, como la úlcera y la estenosis esofágicas. Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son los fármacos de elección con una eficacia superior a

la que se consigue con antagonistas H2. El tratamiento de mantenimiento suele ser necesario. En cuanto al epitelio metaplásico, no se ha demostrado que el control, médico o quirúrgico, del reflujo consiga su desaparición ni disminuya el riesgo de malignización, aun cuando pueda evitar la progresión de la metaplasia, e incluso conseguir su remisión parcial.

Varios métodos endoscópicos pretenden la ablación del epitelio intestinal y su sustitución por epitelio esofágico. Se ha empleado la coagulación con argón plasma, la laserterapia, la terapia fotodinámica y la coagulación térmica, asociadas a tratamiento antirreflujo. En el momento actual, deben considerarse de tipo experimental. La presencia de neoplasia obliga a una resección del esófago y su sustitución por estómago, yeyuno o colon. Muchos autores aconsejan realizar el mismo tratamiento en pacientes con displasia de alto grado por el elevado riesgo de neoplasia oculta. Este tipo de cirugía es muy agresiva, y su riesgo puede ser muy elevado en algunos casos.

ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

El 10% de los pacientes que presentan el esófago de Barrett evolucionan a adenocarcinoma de esófago (entre 1/100 – 1/200 esófagos de Barrett se malignizan cada año), según la secuencia displasia grave, carcinoma in situ y carcinoma invasivo. Esta progresión neoplásica es un proceso secuencial en donde el tumor se desarrolla tras la interacción de una inestabilidad genómica adquirida con una proliferación anormal. Esta interacción posibilita el desarrollo de clones o subpoblaciones celulares que van acumulando alteraciones genéticas hasta que una de ellas condiciona al carácter invasor de la célula, dando lugar a la neoplasia. Las alteraciones más importantes y frecuentes en la carcinogénesis del esófago de Barrett son las pérdidas alélicas en los cromosomas 17p y 9p y las mutaciones de los genes p53 y CDKN2/p16, siendo ya detectables en las poblaciones celulares diploides del epitelio de Barrett; así como la presencia de aneuploidia y el aumento de las fracciones G2/tetraploide, por lo que se podrían utilizar como marcadores de riesgo neoplásico, en lugar de evaluar el grado de displasia, lo que es más complejo y menos preciso.

Los síntomas indican prácticamente siempre enfermedad avanzada y son disfagia, dolor

torácico, pérdida de peso, regurgitación y síntomas pulmonares. La endoscopia con biopsia es diagnóstica casi siempre. La ecografía endoscópica quizá sea la técnica de estadificación más exacta, aunque con frecuencia se realiza una TC torácica y abdominal. La presencia de diseminación más allá del esófago indica que el objetivo del tratamiento debe ser más paliativo que curativo. La supervivencia promedio es inferior a los 12 meses.

DIAGNÓSTICO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La ERGE es un problema clínico frecuente, para el que no existe un criterio diagnóstico de referencia. Los síntomas clásicos de regurgitación ácida y pirosis son específicos pero no son sensibles para el diagnóstico de ERGE. Se han desarrollado diversos cuestionarios que pueden ayudar al diagnóstico de esta enfermedad. Es importante, no obstante tener presente la escasa relación entre la intensidad de los síntomas y el grado de lesión endoscópica, de tal manera que las manifestaciones clínicas de los pacientes con ERGE no permiten discriminar entre pacientes con esofagitis y con ERNE, siendo tanto la frecuencia como la intensidad de los síntomas muy semejantes en ambos grupos.

El ensayo empírico, con tratamiento anti-secretor, ha alcanzado en algunos estudios, una sensibilidad y especificidad que puede equipararse a los estudios con pHmetría, con una mejor relación de coste-efectividad. Su utilidad en los pacientes con ERNE no está bien definida ya que por un lado estos pacientes tienen peor respuesta a los IBP que los pacientes con esofagitis, mientras que por otro lado se ha comprobado, en estudios, que algunos pacientes (7%), clasificados como ERNE sin reflujo patológico en la pHmetría, responden al tratamiento.

Así, su empleo, es razonable en pacientes con síntomas clásicos de ERGE sin signos de alarma. Un ensayo con omeprazol (40mg por la mañana, 20 mg por la noche) tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 57%, como se demuestra mediante endoscopia o monitorización de 24 horas del pH. Este planteamiento es sencillo, no invasivo y de bajo coste. Sin embargo, la valoración de los ensayos empíricos se ve afectada por la falta de criterios diagnósticos de referencia de la ERGE.

La evaluación con otras pruebas diagnósticas está indicada para un paciente con ERGE cuando la pirosis es extremadamente crónica (por la posibilidad de esófago de Barrett), refractaria al tratamiento o que precisa tratamiento crónico, y si ésta está acompañada de disfagia, odinofagia, anemia o sangrado gastrointestinal, así como clínica compatible en paciente inmunocomprometido.

En estos casos, la **endoscopia** es la técnica de elección. Las erosiones o ulceraciones en la unión escamocolumnar y los hallazgos propios del esófago de Barrett son diagnósticos de ERGE. Es esencial la descripción detallada de los hallazgos endoscópicos, alejándose del uso de términos inespecíficos como esofagitis.

En casos de esofagitis, la endoscopia es la única prueba que proporciona el diagnóstico de seguridad, permitiendo, además, clasificar la gravedad de las lesiones. Esta clasificación había sido realizada durante años con la escala de Savary-Miller, de la que existen numerosas variantes publicadas, y cuya reproducibilidad intra e interobservador ha sido puesta en duda recientemente. Desde 1994 se ha introducido la clasificación de Los Angeles, más sencilla, reproducible, y por tanto práctica, y que conserva además la validez predictiva en cuanto a tasa de cicatrización y recidivas de la clasificación de Savary-Miller.

Esta **clasificación de Los Ángeles** se compone de:

- **Grado A:** una (o más) erosiones longitudinales, no más largas de 5mm, que no confluyen entre dos pliegues de la mucosa.
- **Grado B:** una (o más) erosiones longitudinales, más largas de 5mm, que no confluyen entre dos pliegues de la mucosa.
- **Grado C:** una (o más) erosiones longitudinales, que confluyen en dos pliegues de la mucosa, pero que no llegan a abarcar el 75% de la circunferencia de la luz esofágica.
- **Grado D:** una (o más) erosiones longitudinales, que confluyen en dos pliegues de la mucosa y que abarcan al menos el 75% de la circunferencia de la luz esofágica.

La **clasificación de Savary-Miller** es la siguiente:

- **Grado 1:** Erosión o exudado único, ovalado o lineal, que afecta sólo a un pliegue longitudinal.

- **Grado 2:** Erosiones o lesiones exudativas múltiples no circulares que afectan a más de un pliegue longitudinal, con o sin circunferencia.
- **Grado 3:** Lesión erosiva o exudativa circular.
- **Grado 4:** Lesiones crónicas: úlceras, estenosis o esófago corto, aisladamente o en asociación con lesiones 1-3.
- **Grado 5:** Esófago de Barrett sólo o asociado con las lesiones 1-3.

La inflamación aislada en otra parte del esófago debe plantear la cuestión de la lesión esofágica inducida por comprimidos o la esofagitis infecciosa. Si no hay lesiones de la mucosa, no existen criterios de referencia para el diagnóstico de la ERGE.

El término enfermedad por reflujo con endoscopia negativa debe emplearse en personas con síntomas de reflujo pero sin evidencia endoscópica de esófago de Barrett o lesiones mucosas. Actualmente, no se recomienda la biopsia de mucosa de aspecto normal para confirmar el diagnóstico de ERGE buscando la presencia de células inflamatorias, hiperplasia celular basal o aumento de la longitud papilar, ya que existe una mala correlación entre la biopsia y la monitorización del pH o los síntomas típicos que responden al tratamiento. El coste de la biopsia es otro motivo para evitarla. Los hallazgos de cambios menores de enfermedad por reflujo como eritema, friabilidad y edema son tan poco fiables que no se consideran diagnósticos de enfermedad por reflujo. Los pacientes con estos hallazgos tienen **enfermedad por reflujo con endoscopia negativa**.

Es importante tener presente las posibles causas por las que un paciente con síntomas típicos de RGE puede tener una endoscopia negativa:

Por las características del reflujo

- Por las **características pHmétricas** (episodios cortos, en bipedestación)
- Por las **características del material refluído** (escasa capacidad lesiva)

Porque es una fase precoz de la enfermedad

Por acción farmacológica

Porque el reflujo no es el responsable de los síntomas.

Estos pacientes en función de los resultados de la **pHmetría de 24 horas** se pueden dividir en dos subgrupos: **ERGE sin esofagitis con**

pHmetría patológica (50-70%) y **ERGE sin esofagitis con pHmetría normal** (30-50%), surge así el concepto de **pirosis funcional o esófago sensible/irritable**, que ha sido definido como la presencia de síntomas de RGE al menos en 12 semanas, no necesariamente consecutivas en los 12 meses anteriores, en ausencia de: reflujo gastroesofágico patológico, acalasia, u otros desórdenes de la motilidad con una base patológica reconocida. En cualquier caso, en este subgrupo de pacientes debemos valorar las diferentes causas por las cuales pueden tener una **pHmetría negativa**:

- No es el ácido el responsable de los síntomas
- Reflujo enterogástrico
- Reflujo hipocrácido (gastritis atrófica)
- Falso negativo de la técnica
- Por acción farmacológica
- No es el reflujo el responsable de los síntomas

Se ha pensado durante mucho tiempo que la monitorización ambulatoria durante 24 horas del pH era la prueba de referencia para el diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, existen limitaciones que aún no son tenidas suficientemente en cuenta. Es normal en el 25% de los pacientes con esofagitis erosiva y aproximadamente en el 33% de los pacientes con ERNE. No obstante, la monitorización durante 24 horas del pH es una prueba útil para documentar la exposición al ácido y permite la correlación de los síntomas con los sucesos derivados del reflujo gástrico.

La proporción de tiempo durante el cual el pH es inferior a cuatro es el parámetro aislado más importante que debe determinarse en estos estudios. De esta forma, es útil en las siguientes situaciones: pacientes refractarios al tratamiento con endoscopia negativa, antes de plantear la cirugía en pacientes con endoscopia negativa, y evaluación de síntomas atípicos que no responden a una prueba terapéutica empírica.

Por otra parte, en relación a la distribución intraesofágica del material refluído, algunos estudios indican que los pacientes con ERNE presentan una proporción significativamente más alta de episodios de reflujo que alcanzan el esófago proximal y una sensibilidad más alta a los reflujos de corta duración cuando se comparan con pacientes con esofagitis, habiéndose sugerido que una valoración de la distribución ácida y su percepción en el cuerpo del esófago

puede ser útil para identificar mejor a los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento ácido-supresor.

El **test de perfusión ácida**, descrito por primera vez por Bernstein y Baker en 1958, no fue diseñado para identificar ERGE pero sí para determinar si los síntomas típicos eran secundarios al aumento de sensibilidad al ácido.

Este test tiene una serie de inconvenientes a tener muy en cuenta:

- percepción subjetiva
- se han descrito falsos positivos en pacientes con úlcera duodenal, gastritis y en sanos
- no considera el efecto de agentes endógenos (bilis, pepsina, enzimas pancreáticas) y exógenos, en la producción de los síntomas
- se realiza con una perfusión constante y no con volumen variable
- se tienen que excluir pacientes con arteriopatía coronaria, ya que se ha asociado a cambios electrocardiográficos en estos pacientes.

La **monitorización continua del reflujo biliar** ha sido posible desde el desarrollo de la medida de la concentración de bilirrubina espectrofotográficamente. Para la realización de la prueba el paciente tiene que mantener dieta líquida estandarizada para evitar falsos positivos.

El contenido gástrico y duodenal puede refluir simultáneamente al esófago. Se ha visto que la presencia de contenido duodenal en esófago contribuye al desarrollo de esofagitis. El reflujo gastroduodenal sólo no suele producir daño esofágico, sin embargo si puede producir síntomas.

En pacientes gastrectomizados, las caídas del pH son un razonable marcador de reflujo así como las elevaciones de la bilirrubina. Sólo cuando la secreción ácida está fuertemente inhibida (ej. gastrectomía subtotal, fármacos), puede estar indicada la monitorización de la concentración de bilirrubina.

El **examen radiológico con bario** puede mostrar alteraciones relacionadas con la enfermedad por reflujo (hernia hiatal, úlcera, carcinoma); durante la fluoroscopia puede observarse una malfunción durante el vaciado esofágico, en pacientes con disfagia no obstructiva. Sin embargo, el esofagograma con bario no está indicado actualmente en la evaluación

rutinaria de la ERGE. Las maniobras posturales durante su realización aumentan la sensibilidad pero disminuyen la especificidad. Esta prueba demuestra la existencia de reflujo sólo en el 25-75% de los pacientes sintomáticos y puede ser falsamente positiva en el 20% de los controles normales. No obstante, la radiografía con bario es muy útil en la planificación preoperatoria de la cirugía antirreflujo para valorar el tamaño y la reductibilidad de una hernia de hiato.

La **manometría esofágica** tampoco está indicada en la evaluación rutinaria de la ERGE. Aunque se han descrito diversas anomalías manométricas en la ERGE (hipotonía del EEL, peristalsis esofágica inefectiva), estos hallazgos no son útiles para el diagnóstico. La manometría es esencial para la colocación exacta durante 24 horas de una sonda de determinación de pH. También es útil en la evaluación prequirúrgica para estudiar las características funcionales del EEL.

La **prueba de la impedancia** es una técnica nueva que permite la detección de flujo líquido y gaseoso a través del esófago independientemente del pH. Esta técnica proporciona nuevos datos sobre la fisiopatología del reflujo gastroesofágico, aunque su papel como herramienta diagnóstica en el campo de la investigación es incierto. En el futuro, puede ser útil en la evaluación del reflujo no ácido en pacientes con síntomas persistentes a pesar de una supresión ácida adecuada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente la presencia de los síntomas típicos de ERGE nos ponen en la sospecha de este diagnóstico, pero existen entidades que pueden cursar con síntomas parecidos. La enfermedad ulcerosa péptica y la litiasis biliar se manifiestan en ocasiones como dolor retroesternal que no mejoran con la ingesta de IBP. En este sentido es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial del dolor torácico entre el dolor de origen coronario y el de origen esofágico.

El RGE es considerado la primera causa de dolor torácico no cardíaco (hasta 50% de los pacientes con dolor torácico inexplicado). Es fundamental hacer un adecuado diagnóstico diferencial con el dolor torácico de origen coronario teniendo en cuenta que ambas patologías

pueden coexistir y que los fármacos como los nitratos y antagonistas del calcio (utilizados en el tratamiento del angor) pueden disminuir la presión del EEL predisponiendo a estos pacientes al RGE. En el dolor de origen esofágico los síntomas son más intensos en decúbito y mejoran con la bipedestación, el electrocardiograma es normal y la ergometría o prueba de esfuerzo negativa.

La esofagitis péptica debe diferenciarse de otras causas de esofagitis, como las esofagitis por cáusticos, lesiones por fármacos (AINE, antibióticos), esofagitis infecciosas, post-radiación, esofagitis eosinofílica y afectación esofágica de enfermedades sistémicas (sarcoidosis, Crohn, enfermedad de Behçet...).

En todos estos casos la endoscopia con toma de múltiples biopsias es fundamental para llegar a un diagnóstico adecuado.

Por último es de vital importancia diferenciar las lesiones propias de la esofagitis de otras con potencial de malignidad como el esófago de Barrett. La endoscopia, ecoendoscopia y las nuevas técnicas de magnificación de imagen digital permiten detectar de manera temprana esta situación, así como estadificar de forma precisa las lesiones tumorales.

TRATAMIENTO DE LA ERGE

Con el fin de proteger la mucosa esofágica, la inhibición de la secreción ácida gástrica es la base del tratamiento de la ERGE cuyos objetivos son:

- aliviar la sintomatología
- cicatrizar las lesiones de la mucosa
- prevenir las recidivas
- prevenir y tratar las complicaciones

Existe una relación estrecha entre la intensidad y duración de la exposición ácida de la mucosa esofágica y la gravedad y extensión de las lesiones mucosas, de ahí, que sea primordial el mantener un pH gástrico y esofágico por encima de 4 durante el mayor tiempo posible.

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

Aunque ampliamente recomendadas (tabla 1), no existe evidencia científica que apoye dichas modificaciones como tratamiento de la ERGE y si en cambio un cierto riesgo de reducir la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 1. Medidas modificadoras del estilo de vida recomendadas en la ERGE

- Adelgazar
- Evitar ingestas copiosas y no acostarse después de las comidas
- Cenar tres horas antes de ir a la cama
- Evitar alimentos que disminuyan la presión del esfínter esofágico inferior (grasas, chocolate, cafeína...)
- Evitar hacer ejercicio tras las comidas
- Elevar la cabecera de la cama
- Dejar de fumar
- Abandonar el alcohol, así como medicamentos que también puedan disminuir la presión del esfínter esofágico (teofilinas, antagonistas de los canales del calcio, anticolinérgicos...)

En todo caso, se deben plantear estas medidas como un papel exclusivamente coadyuvante y de forma individualizada.

FÁRMACOS PROCINÉTICOS

Son tan eficaces como los antagonistas de los receptores H₂ (anti-H₂) y se ha observado un aumento en la eficacia combinándolos con estos en el caso de la cisaprida. No obstante, tanto en tratamientos en fase aguda como a largo plazo son mucho menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Pueden ser utilizados el tratamiento de la ERGE no erosiva o con esofagitis leve, aunque carecen de un efecto dosis respuesta y presentan un perfil de efectos secundarios no desdeñable en el caso de la cisaprida y la metoclopramida.

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA

Los anti-H₂ (cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina) tienen una duración de acción corta y la inhibición postprandial de la secreción ácida gástrica es incompleta, a lo que hay que sumar, un efecto de tolerancia tras las primeras dos semanas de tratamiento. En esofagitis grado A-B se obtienen tasas de cicatrización en torno al 80% frente al 30-50% en esofagitis C-D.

Por el contrario, los IBP inducen una inhibición de la secreción ácida más potente y mantenida, y además no producen tolerancia, con un buen perfil de seguridad. Según los numerosos estudios publicados, los IBP son superiores tanto en la cicatrización de las lesiones como en el control sintomático.

De manera global, el tratamiento consistente en modificaciones del estilo de vida fracasa en el 80% de los casos; los antiácidos, en el 80%; los

anti-H₂, en el 50%; la cisaprida (retirada del mercado por sus efectos adversos) en el 50%; las dosis únicas de IBP en el 10-20% y con dosis mayores no se han documentado fracasos.

PAUTAS DE TRATAMIENTO EN LA ERGE

- El empleo de anti-H₂ y antiácidos actualmente queda relegado al autotratamiento en pacientes con pirosis ocasional.
- En pacientes sin exploraciones previas, con ERGE no erosiva o esofagitis leve, según la reunión de expertos de Genval, se propugna una pauta descendente como más coste-efectiva, buscando la dosis mínima eficaz de un IBP que permita mantener libre de síntomas a cada paciente. Esta estrategia implica un tratamiento con IBP a dosis estándar durante 4 a 8 semanas seguido de la toma del fármaco de forma aislada, sólo ante la recurrencia de los síntomas; una alternativa atractiva es la toma diaria del IBP a mitad de dosis si estos síntomas son frecuentes.

Este enfoque, según el cual la respuesta sintomática se considera diagnóstica de ERGE, se asocia a un menor coste al disminuir la necesidad de exploraciones endoscópicas.

- En la esofagitis moderada y grave el tratamiento de elección lo constituyen los IBP a dosis doble (antes de desayuno y cena) durante al menos 8 semanas, para continuar con el mismo fármaco a dosis estándar (antes de desayuno) como mantenimiento.
- La presencia de ácido gástrico durante la noche a pesar de recibir IBP a dosis doble ocurre en más del 70% de los pacientes con ERGE y también en controles sanos; es el llamado "escape nocturno" que suele responder a la toma de 150 mg de Ranitidina al acostarse.

PAPEL DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Como norma general, el diagnóstico y erradicación de esta infección no parecen indicados en el tratamiento de la ERGE, aunque se podrían beneficiar determinados pacientes con gastritis crónica de predominio antral e hipersecreción ácida.

MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS

Cuando existe un alta sospecha de que estas manifestaciones están asociadas al reflujo, el

tratamiento de elección es la utilización de IBP a dosis altas durante al menos 3-6 meses; aunque no se conocen con exactitud ni las dosis necesarias ni el tiempo de aplicación. El ensayo terapéutico mediante IBP a dosis dobles (8-12 semanas en el caso del asma, tos crónica o laringitis posterior y 4-8 semanas en el dolor torácico) es una opción recomendable y llevada a cabo con cierta asiduidad.

COMPLICACIONES

Lo correspondiente a las complicaciones incluido el esófago de Barrett se incluye en otro apartado de este capítulo.

FRACASO DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON IBP

La monitorización del pH con doble electrodo mientras el paciente recibe el tratamiento contribuye a determinar la relación entre los síntomas que presenta y la ERGE y de esta forma averiguar si se está realizando un adecuado control del ácido. Hay que tener en cuenta que el control inadecuado de este ácido es más probable con pirosis típica que con síntomas atípicos de ERGE.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En aquellos pacientes que tras una evaluación prolongada de las necesidades de fármacos se llega a la conclusión de que van a necesitar dosis altas de IBP o tratamiento continuo de forma indefinida, es coste-efectivo ofrecer al paciente la alternativa de la cirugía, en especial a los jóvenes y sin contraindicaciones quirúrgicas. Se debe dejar claro que aún estando en las mejores manos, hay un porcentaje signi-

ficativo de posibilidades de que pueda volver a necesitar medicación.

Las indicaciones absolutas son:

- Pacientes correctamente informados que rechazan el tratamiento médico.
- Falta de respuesta al tratamiento médico correcto y controlado.
- Complicaciones respiratorias de repetición.
- Fenómenos hemorrágicos de repetición.

Como indicaciones relativas:

- Recidiva clínica precoz tras dejar el tratamiento conservador.
- Estenosis esofágica o úlcera péptica de esófago.
- Esófago de Barrett.

Se puede considerar a la cirugía laparoscópica (funduplicatura de Nissen) como el gold standard de la cirugía antirreflujo con el transcurso de los años.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Los nuevos tratamientos endoscópicos, especialmente la ablación con radiofrecuencia (Stretta) y la sutura endoscópica (Endocinch) resultan bastante seguros, pero lógicamente, como cualquier técnica novedosa requiere un tiempo prudente de afianzamiento y aún deben mostrar su eficacia.

Como ventajas sobre la cirugía, supone una mayor economía de recursos sanitarios, con menor tiempo de intervención y sin necesidad de ingreso hospitalario, además de ser reversible y repetible.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Díaz-Rubio M, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodríguez Artalejo F. Symptoms of Gastro-oesophageal Reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 9: 95-105.
- 2- Fass R. Epidemiology and Pathophysiology of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S2-S7.
- 3- Ofman J.J. The Economic and Quality-of-Life Impact of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S8-S14.
- 4- De Vault K.R., Castell D.O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1435-42.
- 5- Chey WD. Endoscopy-negative reflux disease: concepts and clinical practice. *Am J Med* 2004 Sep 6; 117: S36-43.
- 6- Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-9.
- 7- Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 52-7.
- 8- Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clinic Proc* 1994; 69: 539-47.
- 9- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999 Apr;44: S1-16.
- 10- Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Sem Oncology* 2004; 31: 513-529.
- 11- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032.
- 12- Bell NJ et al. Appropriate acid supresión for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51: 59-67.
- 13- Sandvik AK et al. Review article: The pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1013-18.
- 14- An evidence-based appraisal of reflux disease management-The Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: S1-16.

CAPÍTULO 23

OTRAS ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

Autores

Súarez Álvarez P.
Bailador Andrés C.
López Cuesta D.
Álvarez Posadilla M.

Hospital de León
Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Esofagitis infecciosa, Esofagitis cáustica, Cuerpo extraño esofágico, Divertículo esofágico, Membrana esofágica, Anillo esofágico, Desgarro esofágico, Rotura esofágica.

OTRAS ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

ESOFAGITIS INFECCIOSAS

INTRODUCCIÓN

La incidencia de las esofagitis infecciosas ha aumentado en los últimos años, afectando fundamentalmente a pacientes que presentan algún tipo de alteración de la inmunidad y más raramente a personas inmunocompetentes (tabla 1).

Cándida Albicans, Virus Herpes Simple (VHS) y Citomegalovirus (CMV) son los agentes causales más frecuentes. La etiología por otros patógenos (Aspergillus, Blastomyces, Histoplasma, Virus Epstein-Barr, Virus Varicela-Zóster, M. Tuberculosis o M. Avium intracelulare es muy infrecuente e implica una afectación grave de la inmunidad o agranulocitosis¹.

Tabla 1. Factores predisponentes de las esofagitis infecciosas

Esofagitis infecciosas	Factores predisponentes
Alteración del sistema inmune	Infección por VIH Trasplante de órganos Inmunosupresores Corticoides Neoplasias Quimioterapia/Radioterapia Enfermedades crónicas: - Diabetes mellitus - Cirrosis - Insuficiencia renal crónica - Síndrome de Cushing - Desnutrición - Alcohólico Edad avanzada
Alteración de la flora microbiana	Antibióticos Antimicóticos Antivíricos Hipoclorhidria: - Antisecretores - Gastrectomía
Alteraciones estructurales o funcionales del esófago	Trastornos de la motilidad: - Acalasia - Esclerodermia Estenosis Divertículos

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas comunes a todas las esofagitis infecciosas son: disfagia, odinofagia y dolor retroesternal. La esofagitis por VHS puede asociar un herpes labial y en la candidiasis esofágica es frecuente la presencia de muguet oral, aunque un porcentaje de estos pacientes (20-40%), especialmente aquellos pacientes inmunocompetentes o con escasa afectación, pueden permanecer asintomáticos.

La esofagitis por CMV suele formar parte de una infección sistémica cursando con fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso.

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), durante la primoinfección o en estadios avanzados se pueden desarrollar las denominadas "úlceras esofágicas idiopáticas", que acostumbran a asociar a los síntomas esofágicos, afectación del estado general y erupción cutánea.

La clínica de la esofagitis tuberculosa incluye disfagia, dolor torácico, tos, fiebre y pérdida de peso.

Las complicaciones son propias de estadios de inmunosupresión grave, agranulocitosis o de etiologías infrecuentes como M. Tuberculosis, Histoplasma o Aspergillus. Entre ellas se han descrito: diseminación sistémica, sobreinfección bacteriana, fistulas esófago-bronquiales, hemorragia grave, perforación, divertículos intramurales, esofagitis necrotizante y estenosis.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presencia de síntomas esofágicos en un paciente inmunocomprometido, o con alguno de los factores de riesgo recogidos en la tabla 1, fundamentan la sospecha de esofagitis infecciosa. La endoscopia es la técnica diagnóstica de elección al permitir la visualización de las lesiones y la toma de biopsias y/o cepillado de la mucosa (tabla 2)².

La candidiasis esofágica ocasiona placas blanquecinas sobrelevadas, e irregulares, con

Tabla 2. Características de las principales causas de esofagitis infecciosas ²

Entidad	Hallazgos Endoscópicos	Toma de muestra	Hallazgos histológicos
Candidiasis esofágica	Placas elevadas confluentes, color blanco-amarillento, friabilidad con el cepillado	Cepillado de la mucosa (hifa)	Levadura en gemación, hifas y pseudohifas
Esofagitis por VHS	Vesículas, úlceras, friabilidad de la mucosa	Biopsia del borde de la úlcera (célula escamosa)	Células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinófilas
Esofagitis por CMV	Úlceras superficiales, geográficas, alargadas	Biopsia del fondo de la úlcera (célula endotelial y fibroblasto)	Inclusiones intranucleares basófilas y citoplasmáticas PAS positivas, obstrucción de pequeños vasos

mucosa normal a su alrededor, afectando al esófago cervical y medio. Al evolucionar las lesiones confluyen y pueden ulcerarse.

El VHS origina inicialmente vesículas de 1-3 mm aisladas que afectan a esófago medio e inferior, posteriormente aparecen úlceras bien delimitadas, con bordes sobreelevados ("en volcán"). En estadios más avanzados se forman ulceraciones de mayor tamaño con exudado fibrinoso que confluyen y producen una necrosis difusa de la mucosa.

La esofagitis por CMV muestra una o varias ulceraciones superficiales de 2-10 cm de longitud, de aspecto geográfico y afectación preferente de los dos tercios distales del esófago.

La úlcera esofágica idiopática asociada al VIH se suele presentar como múltiples úlceras afloides de pequeño tamaño en esófago medio y distal en la primoinfección, y como úlceras profundas de gran tamaño en estadios avanzados.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende del estado inmunitario del paciente y de la gravedad de las lesiones esofágicas.

El tratamiento de la candidiasis leve y en pacientes inmunocompetentes se realiza con antimicóticos no absorbibles, vía oral (vo). Los pacientes con candidiasis e inmunodepresión moderada se tratan con imidazoles absorbibles vo, utilizando la vía parenteral (iv) en esofagitis graves o inmunosupresión grave³. En la candidiasis asociada al SIDA se prefiere la utilización del fluconazol por su menor toxicidad y mayor eficacia cuando existe hipoclorhidria (situación frecuente en SIDA), o itraconazol en caso de resistencia al fluconazol.

El tratamiento de la esofagitis por VHS se realiza con aciclovir, o foscarnet iv. En los pacientes

inmunocompetentes el tratamiento es de sostén con anestésicos locales¹.

El ganciclovir y el foscarnet iv durante 2-4 semanas son eficaces en el tratamiento de la infección por CMV, no obstante se tiende a establecer dosis de mantenimiento, dado el alto índice de recurrencia.

La úlcera idiopática asociada al VIH no responde a antifúngicos ni antivirales, pero puede ser efectivo el tratamiento con corticoides (con o sin sucralfato asociado) durante al menos cuatro semanas. La talidomida se ha empleado en el tratamiento, sin embargo no ha demostrado su eficacia para prevenir las recurrencias.

La tabla 3 recoge las pautas de tratamiento habitualmente utilizadas.

ESOFAGITIS POR CÁUSTICOS

INTRODUCCIÓN

La ingesta de cáusticos (álcalis o ácidos) puede originar mediante un mecanismo químico, lesiones de distinta gravedad en el esófago y estómago.

El 80% de las lesiones por cáusticos ocurren accidentalmente en niños menores de cinco años. Otros grupos de riesgo son los alcohólicos y pacientes psiquiátricos, adquiriendo en los adultos mayor importancia la ingesta voluntaria con fines autolíticos.

Los álcalis penetran muy rápidamente (segundos) en el tejido, ejerciendo una potente acción solvente sobre el revestimiento lipoproteico, produciendo necrosis por licuefacción, con inflamación intensa y saponificación de las grasas afectando a la mucosa, submucosa y muscular. Además, inducen trombosis de los vasos adya-

Tabla 3. Tratamiento de las esofagitis infecciosas

Candidiasis	
Inmunocompetentes o ligera inmunosupresión	Nistatina vo 0,5-1 MU /4-6h /7-10días Fluconazol vo 100-200mg /día/7-10días
Inmunosupresión grave sin granulocitopenia, incluido SIDA	Fluconazol vo 100-200 mg/día/10-14 días Ketoconazol vo 200-400 mg/día /10-14 días Itraconazol vo 100-200 mg/día /10-14 días
Inmunosupresión grave, no respuesta a tratamiento vo	Anfotericina iv B 0,5 mg/kg/día/ 6-12 semanas Fluconazol iv 100-200 mg/día/1-3 semanas
Profilaxis	Fluconazol vo 100 mg /día Anfotericina vo 10 mg 4-6 veces al día Clotrimazol vo 10 mg 4-6 veces al día Ketoconazol vo 200 mg día
Herpes simple	
Inmunocompetentes	Anestésicos orales
Esofagitis leve asociada a herpes labial	Aciclovir vo 800 mg/4-6 h/7 días Famciclovir vo 250 mg/8 h ó 750 mg/24/7-10 días
Inmunosupresión grave o esofagitis grave	Aciclovir iv 250 mg/m ² /8 h/7-10 días Valaciclovir vo 1000 mg/8h/7-10 días Foscarnet iv 40 mg/kg/8 h/2-3 semanas (si resistencia a aciclovir)
Profilaxis	Aciclovir vo 200-400 mg/6h
Citomegalovirus	
Tratamiento	Ganciclovir iv 5 mg/kg/12 h/2-3 semanas Foscarnet iv 90 mg/kg/12h/2-3 semanas y después 90-120 mg/kg/día/ 2 semanas más
Mantenimiento y profilaxis	Ganciclovir iv 5 mg/kg/día 5-7 días a la semana
Úlcera idiopática asociada al VIH	
	Prednisona vo 40 mg/día/2 semanas y pauta descendente de 10 mg cada semana Sucralfato vo 1 gr/6 h Talidomida vo 200 mg/24h/4sem
Micobacterium tuberculosis	
	Isoniacida vo 300 mg/día/ 9-12 meses + rifampicina vo 600 mg/día/9-12 meses + pirazinamida vo 2 g/día/2 meses

centes que origina mayor necrosis y favorece la colonización bacteriana^{1,4}.

Los ácidos producen necrosis por coagulación, con la formación de una escara firme que limita la progresión de la lesión a capas más profundas^{1,4}.

En la tabla 4, se exponen las fases evolutivas de la esofagitis por cáusticos.

La gravedad de las lesiones depende de la naturaleza del producto, su concentración, viscosidad, cantidad ingerida y del tiempo total de contacto con la mucosa.

Anatomopatológicamente, las lesiones esofágicas originadas por cáusticos, de forma similar a las quemaduras cutáneas, se clasifican en primer, segundo y tercer grado.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son muy variables, y aunque suelen aparecer inmediatamente, a veces se retrasan hasta horas después. Los pacientes pueden presentar hiper-salivación, odinofagia, disfagia (síntoma más frecuente), hematemesis, náuseas y vómitos o dolor epigástrico. La presencia de disfonía, estridor o disnea deben hacer sospechar afectación de vías respiratorias, mientras que la existencia de dolor retroesternal intenso, enfisema subcutáneo, signos de sepsis o shock, una eventual perforación del esófago con mediastinitis.

Sin embargo existe una mala correlación entre la clínica y la extensión y gravedad de las lesiones. Un 20-50% de los sujetos pueden mostrar lesiones orofaríngeas sin tener lesión

Tabla 4. Fases de las esofagitis por cáusticos

Aguda (1 ^{ra} -4 ^a día)	Inflamación intensa, necrosis, trombosis vascular, hemorragia mucosa y colonización bacteriana
Subaguda (5 ^a -15 ^a día)	Ulceración con tejido de granulación, infiltración de fibroblastos y depósito de colágeno
Cicatrización (a partir del día 15 ^a)	Fibrosis, retracción y reepitelización

nes esofágicas, algunos de los cuales pueden presentar lesiones gástricas o duodenales. Por otra parte, hasta un 30% de los pacientes con afectación esofágica no presentan lesiones en la orofaringe.

Son formas graves:

- Perforación esofágica.
- Neumonía por aspiración.
- Esofagitis necrotizante (black esophagus).
- Desarrollo de fístula traqueo-esófago-aórtica.

Los síntomas tardíos aparecen a partir de las 4-6 semanas en relación con las secuelas e incluyen:

1. Estenosis esofágica y/o gástrica. Se manifiestan por disfagia, semanas e incluso años después de la ingesta del cáustico.
2. Carcinoma. El riesgo de padecer carcinoma epidermoide de esófago es 1000-3000 veces superior al de la población general, con un periodo de latencia media de 40 años.
3. Alteraciones motoras. Secundarias a alteraciones del esfínter esofágico inferior, patrón motor hipoquinético, aparición de

enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica.

DIAGNÓSTICO

La endoscopia constituye la prueba diagnóstica de elección, permitiendo evaluar la localización, extensión y gravedad de las lesiones, así como establecer el pronóstico y la actitud terapéutica inicial.

La endoscopia se realizará lo más precozmente posible (primeras 24-48 horas), preferentemente con un endoscopio de diámetro fino (gastroscopio pediátrico) con especial cuidado, introduciendo el endoscopio bajo visión directa, avanzando lentamente, insuflando la mínima cantidad de aire y evitando retroversiones o maniobras intempestivas². Si existe una franca necrosis o un edema que oblitera la luz se debe finalizar la exploración demorando la endoscopia 48 horas.

El estadiaje de las lesiones se realiza según la clasificación endoscópica de Zargar, que correlaciona la magnitud de las lesiones con la evolución, el riesgo de mortalidad y de desarrollar estenosis (tabla 5)⁵.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Incluye asegurar la permeabilidad de la vía aérea, estabilización hemodinámica, aporte hidroelectrolítico y oxigenoterapia.

Está contraindicado el uso de eméticos, ya que con el vómito se vuelve a exponer el esófago al agente cáustico aumentando las lesiones. Tampoco se debe colocar una sonda nasogástrica para extraer el cáustico, por el riesgo de provocar el vómito o una aspiración pulmonar. No se administrarán neutralizantes, pues origi-

Tabla 5. Estadiaje endoscópico de las esofagitis por cáusticos

Grado	Hallazgos endoscópicos	Pronóstico
0	Mucosa normal	Sin morbilidad significativa ni formación de estenosis
I	Edema y eritema	
IIa	Úlceras superficiales, exudado, hemorragia	
IIb	Úlceras circunferenciales o profundas	Desarrollan estenosis entre el 70-100% de los casos
IIIa	Áreas focales de necrosis	
IIIb	Áreas extensas de necrosis	Mortalidad precoz del 65%, necesitando en la mayor parte de los casos resección esofágica con interposición colónica o yeyunal
IV	Perforación	

Clasificación de Zargar

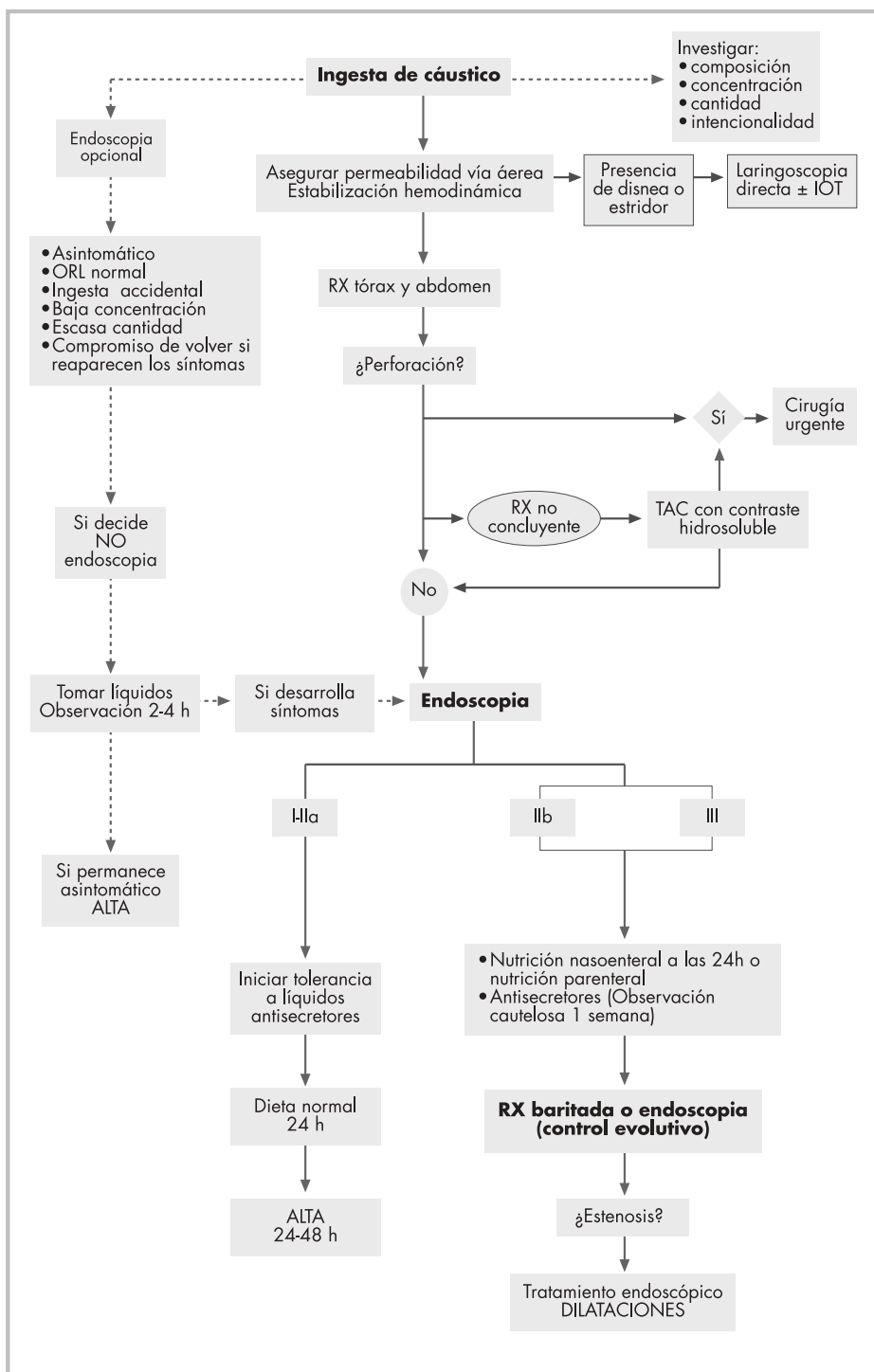


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la esofagitis por cáusticos

nan una reacción con liberación de calor y eventual lesión térmica².

Soporte nutricional

En pacientes con lesiones grado IIb o III se administrará nutrición enteral mediante sonda nasointestinal, colocada bajo visión directa durante la endoscopia inicial. La nutrición parenteral total está indicada en los casos de perforación, lesión antro-pilórica grave o intolerancia a la nutrición enteral.

Antisecretores

Su finalidad es evitar un reflujo gastroesofágico que favorezca la aparición y persistencia de estenosis, administrándolos inicialmente por vía iv (omeprazol, pantoprazol 80 mg/día).

Corticoides y antibióticos

El uso de corticoides ha sido discutido y no se recomienda actualmente puesto que no se ha demostrado su utilidad para prevenir la estenosis, con los consiguientes efectos secundarios asociados a su uso⁶. Los antibióticos solamente están indicados en presencia de infección manifiesta.

Tratamiento de las estenosis

Mediante programa de dilataciones endoscópicas progresivas (intervalos de 1-3 semanas) con balón, inicialmente bajo control fluoroscópico, con el objetivo de conseguir un calibre de la luz de 15mm². La cirugía se reserva para estenosis intratables endoscópicamente (habitualmente se realiza interposición colónica).

El algoritmo diagnóstico-terapéutico se representa en la figura 1.

ESOFAGITIS POR MEDICAMENTOS E INGESTA DE PILAS ELÉCTRICAS (TIPO BOTÓN)

Son dos formas especiales de esofagitis producidas por mecanismo químico.

En la mayoría de los casos las lesiones son leves, presentando el paciente dolor retroesternal y odinofagia, siendo infrecuentes la hemorragia, perforación o estenosis. El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y el uso de antisecretores.

Las pilas de botón producen una corriente de bajo voltaje que pueden lesionar la mucosa. Además algunas contienen álcalis altamente tóxicos como hidróxido de sodio o potasio que, una vez liberados, son capaces de producir

graves lesiones e incluso perforación en el curso de pocas horas. Por ello, la impactación en el esófago constituye una auténtica urgencia endoscópica para intentar su extracción⁴.

CUERPOS EXTRAÑOS

INTRODUCCIÓN

En sentido estricto el término de cuerpo extraño debería utilizarse para los cuerpos u objetos que no son habituales en el tracto digestivo superior, aunque en realidad se suele emplear para todo aquello, que una vez ingerido, de manera voluntaria o accidental, sea capaz de producir lesiones y/o complicaciones en el tubo digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La ingesta de cuerpos extraños es motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias. Dicha ingesta puede ser intencionada o accidental y afecta a pacientes de todas las edades. El 80-90% de los cuerpos extraños se eliminan de forma espontánea, un 10-20% requieren técnicas endoscópicas para su extracción y el 1% precisan cirugía⁷.

CLASIFICACIÓN

Los cuerpos extraños pueden clasificarse en orgánicos e inorgánicos. Los orgánicos más frecuentes son los huesos, bolos de carne y espinas de pescado. En general, la ingesta es accidental y más frecuente en pacientes adultos, ancianos con prótesis dentales y que presenten deficiencias de la motilidad esofágica o con estenosis previas⁸.

La ingesta de cuerpos extraños inorgánicos (monedas, pilas, pequeños juguetes, prótesis dentales...) se produce generalmente de forma accidental, si bien con cierta frecuencia ocurre de forma voluntaria. En estos casos los pacientes suelen ser niños, enfermos psiquiátricos o reclusos.

FISIOPATOLOGÍA

El esófago es el sitio más frecuente de obstrucción por ingesta de cuerpo extraño. Frecuentemente se asocia con estenosis péptica o con anillo esofágico inferior, por lo que es importante preguntar por síntomas gastrointestinales previos. Pueden retenerse también en las estrecheces fisiológicas del esófago: a nivel del músculo cricofaríngeo,

arco aórtico, bronquio principal izquierdo y esófago distal a su paso por el diafragma⁹.

CLÍNICA

Depende de varios factores como la localización, tamaño y la morfología del cuerpo extraño. Es importante también definir el intervalo transcurrido entre la ingestión y los síntomas que se desarrollan, así como la naturaleza del cuerpo extraño. De forma general, la mayoría de las veces dan lugar a una disfagia más o menos intensa, retención salivar en los senos piriformes y a veces un síndrome respiratorio con sofocación, tos y cianosis. Hay que tener en cuenta además que entre un 7-20% de los objetos retenidos en el tercio superior del esófago pueden emigrar a la vía aérea¹⁰.

COMPLICACIONES

La más frecuente es la aparición de pequeñas laceraciones mucosas que mejoran en unos días con protectores de la mucosa esófago-gástrica. Otras más importantes son las fistulas broncopulmonares, aortoesofágicas o incluso lesiones pericárdicas. Pero sin duda, la complicación más temida es la perforación esofágica que conlleva una elevada tasa de mortalidad (mayor del 60% a las 24h).

Los niños de corta edad, pacientes agitados y situaciones en que la extracción del cuerpo extraño represente una amenaza potencial de compromiso de la vía aérea, deberían de manejarse con anestesia general e intubación endotraqueal¹⁰.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis permite conocer las características exactas del cuerpo extraño: la naturaleza, dimensiones, forma, potencial punzante o cortante, y el tiempo de permanencia en el esófago, pues a mayor número de horas, mayor riesgo de complicaciones. La exploración clínica elemental nos ayuda a descartar la presencia de signos de alarma y potenciales complicaciones. En el diagnóstico es fundamental además, el estudio radiológico simple (PA y L) para localizar cuerpos extraños radiopacos, detectar perforaciones esofágicas y complicaciones asociadas (aire subcutáneo a nivel cervical y supraclavicular, neumomediastino, derrame pleural ...).

El esofagograma con papilla baritada permite objetivar el obstáculo, pero dificulta la endoscopia y puede provocar aspiración del contraste en situación de obstrucciones completas, además de ser una contraindicación en la sospecha de perforación. La prueba de oro diagnóstica

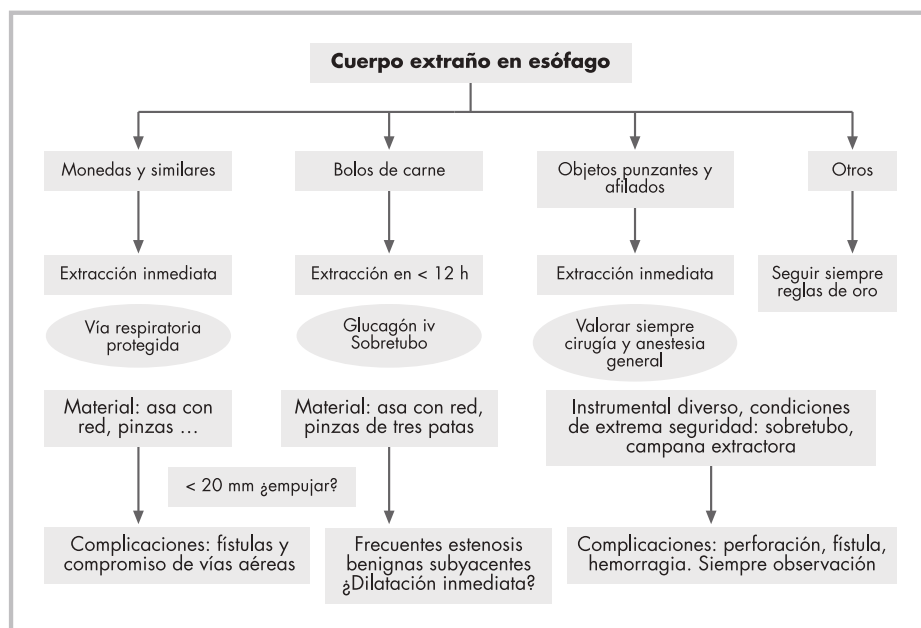


Figura 2. Pautas generales ante la presencia de un cuerpo extraño en el esófago

es la endoscopia digestiva alta, sólo contraindicada ante la sospecha de perforación. La endoscopia precoz es la mejor aproximación diagnóstica y terapéutica.

TRATAMIENTO

La extracción del cuerpo extraño se realiza mediante endoscopia en las primeras 12 h., introduciendo el gastroscopio siempre con visión directa. Un indicador de la necesidad inmediata de endoscopia es la sialorrea, así como la presencia de objetos afilados, punzantes o pilas de botón.

La actitud a seguir en cada caso y el material a emplear quedan reflejados en la figura 2.

Monedas

Deben ser extraídas por la posibilidad de formar fístulas. Es importante mantener protegida la vía aérea, sobre todo en niños, lo que requiere en ocasiones anestesia general. Para la extracción endoscópica se pueden utilizar pinzas de cuerpo extraño o asas con red. Si la moneda progresa al estómago no es preciso sacarla, a menos que permanezca en él después de cuatro semanas. Una vez que el objeto pasa más allá del estómago se debe optar por la extracción quirúrgica cuando permanece en la misma localización más de una semana⁷.

Bolos cárnicos

Es el cuerpo extraño más frecuente en adultos. De forma ocasional con el tiempo y el empleo de relajantes o glucagón (1 mg iv)⁷, puede pasar solo al estómago (no esperar más de 12 h). El aparato de elección para su extracción es el asa con red o la pinza de 3 patas aunque la maceración de la carne impide su extracción en bloque, teniendo que introducir el endoscopio en varias ocasiones. Nunca se debe empujar el bolo de carne hasta el estómago a ciegas, ni usar proteolíticos, por el riesgo de perforación del esófago que acarrearán.

Objetos cortantes y punzantes

Conllevan un alto riesgo de perforación. En caso de que la parte punzante esté hacia arriba y no sea factible sacarlo así, podemos empujarlo hacia el estómago donde le daremos la vuelta y sacaremos ayudándonos de un sobretubo o de una campana de caucho que protegerá la mucosa. Estos objetos debemos extraerlos antes de que pasen a intestino, pues

pueden causar perforación a nivel de la válvula ileocecal entre el 15-35% de los casos.

Si se advierten grandes dificultades en la extracción endoscópica o alto riesgo de complicaciones, no hay que olvidar que la cirugía puede ser la opción más segura.

Cocaína

Está indicada la extracción quirúrgica por el riesgo de ruptura del empaque que contiene la droga y la consiguiente sobredosis.

En la práctica endoscópica hay unas reglas de oro que no deben transgredirse nunca:

- Asegurarse que la maniobra de extracción es realmente necesaria
- Planificar la técnica antes de iniciarla y ensayar fuera del paciente
- No empeorar la situación existente
- No dudar en pedir ayuda quirúrgica
- Durante la extracción proteger el esófago, faringe y árbol bronquial.

MEMBRANAS ESOFÁGICAS

Son anomalías que probablemente tienen origen congénito y se caracterizan por uno o más diafragmas delgados horizontales recubiertos de epitelio escamoso situándose principalmente en el esófago superior y medio. No suelen involar la luz esofágica, sino que protruyen desde la pared anterior y en dirección lateral. Se componen de mucosa y submucosa, y pueden ser múltiples, especialmente si su localización es el esófago cervical.

CLÍNICA

La mayoría son asintomáticos, pero si producen clínica lo hacen en forma de disfagia intermitente para sólidos.

DIAGNÓSTICO

A través de un estudio radiológico esofágico baritado.

TRATAMIENTO

Al ser membranas frágiles, se tratan con dilataadores. En ocasiones, incluso pueden ser rotas por el endoscopio.

Cuando la membrana esofágica superior se asocia a anemia ferropénica crónica hablamos

del síndrome de Plummer-Vinson, Patterson-Kelly o disfagia sideropénica. Es poco frecuente, pero identifica a un grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamoso de faringe y esófago. No siempre aparece anemia, por lo que existen otros factores etiológicos asociados (ambientales, genéticos, autoinmunes...). Aparece en mujeres de 40-70 años y la clínica que presentan asocia la disfagia a debilidad general, sequedad de boca con grietas en las comisuras labiales, glositis atrófica, coiloniquia... Estudio radiológico baritado con un defecto de repleción por debajo del cartílago cricoides. La esofagoscopia muestra una estructura membranosa, que puede pasar inadvertida y llegar a romperse, produciendo el alivio del paciente. El tratamiento consiste en el aporte oral de hierro que elimina la membrana y la disfagia. Si ésta persistiera sería necesario el tratamiento endoscópico.

ANILLOS ESOFÁGICOS

Los anillos esofágicos son estrechamientos concéntricos de la luz que se sitúan en el esófago inferior. Existen dos anillos que determinan los límites proximal y distal del vestíbulo esofágico:

- Anillo A o anillo muscular esofágico inferior: representa el límite proximal. Es un engrosamiento de la muscularis propia cubierto de epitelio escamoso. Se sitúa a 1,5cm por encima de la unión gastroesofágica. Probablemente se relacione con un trastorno motor.
- Anillo B o de Schatzki: es el más frecuente. Es un anillo mucoso que se localiza en la unión escamocolumnar, y por lo tanto tiene epitelio escamoso en su superficie superior, y columnar en la inferior. Suele aparecer en relación con una hernia de hiato, pero no es necesaria la existencia de síntomas de ERGE, ni de esofagitis.

ETIOPATOGENIA

Algunos autores piensan que son de tipo congénito, mientras que para otros se trata de un repliegue mucoso en un esófago acortado o de una estenosis anular secundaria a la ERGE.

CLÍNICA

La mayoría son asintomáticos (sobre todo el tipo B), y de haber síntomas, aparecen hacia

los 50 años y consisten en disfagia intermitente para sólidos (carne, pan...), en relación con el diámetro de la luz (si <13 mm tendrán disfagia, y si >20mm no suele haberla).

DIAGNÓSTICO

Estudio esofágico baritado, junto con la maniobra de Valsalva para distender el segmento esofágico inferior. Por debajo del anillo suele aparecer la hernia hiatal. La endoscopia es menos sensible. Se debe hacer diagnóstico diferencial con estenosis pépticas cortas.

TRATAMIENTO

- Modificar hábitos dietéticos: es preciso masticar bien y lentamente.
- Dilataciones endoscópicas: deben ser periódicas debido a la recurrencia. Se usan dos tipos de dilataadores: dilatador de Savary y neumático.
- Si existe ERGE asociada, debemos hacer dilataciones periódicas y terapia antirreflujo.
- En disfagias refractarias se pueden utilizar técnicas endoscópicas: incisión con papilotomo¹², electrocauterio o láser. Muy raramente se precisa cirugía (excisión). Seccionar el anillo sin reparar la hernia asociada no es suficiente.

DIVERTÍCULOS ESOFÁGICOS

Son evaginaciones de la pared esofágica en forma de bolsa ciega que comunica con la luz. Casi todos ellos son adquiridos y aparecen en la edad adulta¹¹.

Clasificación según:

- Localización:
 - divertículo faringo-esofágico de Zenker.
 - divertículo epibronquial o parabronquial: cerca de la bifurcación traqueal.
 - divertículo epifrénico o de tercio distal de esófago: en los 10 cm distales.
- Constitución de pared:
 - verdaderos (parabronquial): todas las capas de la pared esofágica forman parte de la pared diverticular.
 - falsos o pseudodivertículos (faringoesofágico y epifrénico): pared formada por mucosa y submucosa.
- Mecanismo de producción:
 - pulsión: son falsos divertículos por propulsión de una hernia de mucosa y submucosa a través de una zona débil de la

pared muscular, por aumento de la presión intraluminal, por ejemplo, trastorno motor esofágico, estenosis orgánica benigna o maligna, o debilidad focal de la pared.

- tracción: son verdaderos divertículos ocasionados por la retracción que sufre la pared esofágica por un proceso inflamatorio externo y adyacente, por ejemplo, adenopatías mediastínicas.

La mayoría de los divertículos son pseudodivertículos por pulsión secundaria a un trastorno motor a nivel de los esfínteres.

CLÍNICA

Alteración de la motilidad, comida retenida en el divertículo o aspiración.

DIAGNÓSTICO

Radiológico con contraste de bario para ver la situación y el tamaño.

TRATAMIENTO

Los asintomáticos no requieren tratamiento. En pacientes con disfagia o problemas de regurgitación utilizamos técnicas quirúrgicas, e incluso funduplicatura si la miotomía llega al esfínter esofágico inferior, para proteger del reflujo gastroesofágico.

DIVERTÍCULO DE ZENKER

Es el más frecuente. Es un pseudodivertículo por pulsión que se sitúa en la unión faringo-esofágica, por encima del EES. Se localiza a través del triángulo de Killian (zona de debilidad en la pared faríngea posterior) delimitado por el músculo constrictor de la faringe por arriba, y las fibras oblicuas del cricofaríngeo por debajo.

ETIOPATOGENIA

Se considera un proceso adquirido, pues aparece entre los 50-80 años. Parece relacionarse con una falta de relajación completa del músculo cricofaríngeo (acalasia cricofaríngea). Otros autores sugieren una anomalía en la apertura del EES durante la deglución, o relación con ERGE que provocaría un espasmo cricofaríngeo. Con este aumento de presión intraluminal, se produciría una herniación de la mucosa y submucosa a través de la pared del

Killian, originándose el divertículo que iría creciendo entre el esófago y la columna vertebral.

CLÍNICA

Puede ser asintomático. Si desarrolla síntomas, éstos aparecen en fases precoces y en forma de disfagia alta, regurgitación de alimentos sin digerir, sialorrea, halitosis, tos, disfonía. Las complicaciones más frecuentes son: aspiración recurrente, bronquitis y neumonía; así como perforación esofágica (por colocación de SNG, endoscopia o intubación).

DIAGNÓSTICO

Suelen descubrirse en estudios radiológicos por otros motivos. El tránsito baritado demuestra la existencia del saco, y al ser de localización posterior, se deben tomar vistas laterales. La endoscopia es peligrosa y sólo debe realizarse en caso de sospecha de complicación sobreañadida. La manometría sólo se utiliza en el contexto investigacional.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Si el divertículo es pequeño se debe diferenciar de otras causas de disfagia: malformación estructural, estenosis tras ingesta cáustica, síndrome de Plummer-Vinson, alteraciones de EES (en la miopatía, distrofia muscular, tirotoxicosis, miastenia gravis, neuropatía central, parálisis bulbar)... Cuando es grande se debe diferenciar del hígroma quístico, laringoceles, aneurismas de carótida, lipomas, neurofibromas, abscesos de cuello, adenopatías...

TRATAMIENTO

Es obligado en todos los pacientes sintomáticos, y es quirúrgico: miotomía del músculo cricofaríngeo asociada a diverticulectomía o diverticulopexia (suspenderlo de manera que la luz se oriente en dirección caudal) si el divertículo es >2cm.

Si es pequeño la miotomía es suficiente y debe abarcar todo el músculo cricofaríngeo y los primeros centímetros de la pared esofágica (en total 4cm). La recurrencia es rara y la mortalidad prácticamente nula. Posibles complicaciones: fistulas esófago-cutáneas, parálisis del nervio laríngeo-recurrente, infección del mediastino.

Si existe elevado riesgo quirúrgico se ha propuesto tratamiento endoscópico (procedimiento de Dohlman), que utiliza un esofagoscopio rígi-

do y secciona el tejido entre la bolsa del divertículo y la luz esofágica, y así consigue seccionar el músculo cricofaríngeo y aumentar el diámetro de la boca del divertículo para facilitar su vaciamiento hacia el esófago.

DIVERTÍCULO EPIBRONQUIAL

Aparece en el tercio medio del esófago, a nivel de la bifurcación traqueal.

ETIOPATOGENIA

Es verdadero y su mecanismo de producción es la tracción que sufre la pared esofágica como consecuencia de un proceso inflamatorio local (por ej. tuberculoso) o por la presencia de adenopatías mediastínicas. Otros autores hablan de trastornos motores esofágicos.

CLÍNICA

Suele ser asintomático, situado a la derecha, y pequeño con cuello ancho por lo que la impacción de alimentos en su interior es rara. Síntomas: disfagia, dolor retroesternal, regurgitación, dolor epigástrico, pérdida de peso... Complicaciones (raras): fistula, ruptura, hemorragia, carcinoma...

DIAGNÓSTICO

Esofagograma con bario generalmente realizado por otro motivo. La endoscopia agrega escasa información.

TRATAMIENTO

Si existen síntomas el tratamiento debe ser quirúrgico, realizando previamente una manometría esofágica con objeto de determinar posibles alteraciones motoras.

DIVERTÍCULO EPIFRÉNICO

La mayoría se localiza en los 10 últimos cm del esófago distal, y a la derecha. Son poco frecuentes y su incidencia no varía con la edad.

ETIOPATOGENIA

Falso divertículo cuyo mecanismo habitual es la pulsión por aumento de la presión intraesofágica secundaria a un trastorno motor. Puede estar relacionado con un espasmo esofágico difuso,

acalasia, hipertonia del EEI y otras alteraciones manométricas.

CLÍNICA

La mayoría son asintomáticos. Cuando no es así, destaca la disfagia baja, halitosis y regurgitación. Complicaciones: aspiración y perforación. No hay datos para hablar de un mayor riesgo de degeneración maligna.

DIAGNÓSTICO

Tránsito baritado esofágico y previamente una manometría, sobre todo para orientar la técnica quirúrgica posterior. Si se sospecha RGE: realizar una pHmetría de 24 horas.

TRATAMIENTO

Los asintomáticos menores de 3 cm no se tratan, pero los que presentan síntomas severos sí son candidatos a cirugía. La vía de abordaje es la toracotomía izquierda que permite acceder mejor al esófago distal, y la técnica es la diverticulectomía seguida de amplia miotomía extramucosa distal al divertículo. Se asocia, si existe ERGE, una técnica antirreflujo tipo funduplicatura. Presenta una mortalidad del 9% por eso no se emplea en casos poco sintomáticos. Actualmente se está utilizando cirugía toracoscópica asistida por video, con menos efectos secundarios.

PERFORACIONES Y DESGARROS ESOFÁGICOS

INTRODUCCIÓN

Las roturas del esófago independientemente de su etiología, son sucesos devastadores, que requieren una intervención terapéutica rápida con el objetivo de evitar su elevada mortalidad. Las causas se reflejan en la tabla 6.

Las roturas espontáneas (Sd. de Boerhaave) representan el 20% de las perforaciones, localizándose en el tercio inferior del esófago y en el lado izquierdo. En la actualidad el 50-70% de las perforaciones se producen por procedimientos médicos.

ETIOPATOGENIA

La gravedad de la perforación dependerá de varios factores como el tamaño de la misma, la

Tabla 6. Etiología de las perforaciones esofágicas**Yatrogénicas**

Instrumentación (endoscópica, dilatación, sondaje nasogástrico, quirúrgica)

Espontánea o síndrome de Boerhaave**Traumatismo**

Heridas penetrantes, quemaduras

Tumoral

Esofágico, metástasis, linfoma

Cuerpos extraños**Infecciones**

Tuberculosis, herpes simple, citomegalovirus, sida

Pépticas

Síndrome de Zollinger-Ellison, esófago de Barrett

Vasculares

Arteria subclavia derecha aberrante, aneurisma

Otras

Divertículos esofágicos, tratamiento radioterápico, lesiones por cáusticos

presencia o ausencia de contenido alimentario, la localización, el tiempo de evolución, la edad o la situación basal previa del paciente.

CLÍNICA

El dolor suele ser el síntoma principal, y su localización es variable dependiendo de la situación de la perforación. Además, hay otros síntomas acompañantes como odinofagia y sialorrea. La aparición de fiebre, disnea, taquicardia e incluso shock ponen de manifiesto la repercusión sobre estado general.

En la perforación espontánea existe una triada característica, aunque infrecuente, denominada Síndrome de Mackler que consiste en vómitos, dolor torácico y enfisema subcutáneo.

DIAGNÓSTICO

La radiología desempeña un papel fundamental. Las radiografías simples muestran anormalidad en más del 80% de los casos, aunque pueden ser normales poco después de la perforación, dado que algunas de las complicaciones habituales aparecen horas o días después, como el derrame pleural o el ensanchamiento mediastínico. Una confirmación más precisa puede establecerse mediante un esofagograma (alcanza una sensibilidad del 75%), para objetivar de manera completa la localización y tamaño de la perforación. Se deben usar medios de contraste hidrosolubles en pequeños bolos y evitar el paso a la vía respiratoria, por la toxicidad que ocasiona. La TAC tiene utilidad en enfermos graves, incapaces de cooperar en la realización del esofa-

gograma y en los casos en los que éste no demuestra patología. Por otra parte, permite evaluar otras estructuras como la pleura, mediastino y aorta, aunque no localiza la perforación. El uso de la endoscopia es controvertido por el elevado riesgo que conlleva, siendo habitualmente esta condición una contraindicación absoluta. En las primeras horas hay que hacer el diagnóstico diferencial con úlceras perforadas, infarto agudo de miocardio, disección aórtica, pancreatitis aguda y embolismo pulmonar, entre otros.

COMPLICACIONES

Pueden ser producto de la propia perforación (mediastinitis, peritonitis, derrame pleural, shock séptico...) o del tratamiento instaurado, como la formación de fistulas (39%) que ocurre tras el cierre primario del esófago. Con el fin de disminuir su incidencia se han desarrollado técnicas de cierre reforzado con pleura, diafragma, pericardio o fundus gástrico.

TRATAMIENTO

La mortalidad variará en gran medida según el momento en que se instaura el tratamiento. La actitud terapéutica dependerá de varios factores, como el momento de iniciar el tratamiento (inmediato o tardío), la localización y tamaño de la rotura, y la presencia de patología asociada. Las posibilidades terapéuticas son numerosas y existen diferentes criterios de actuación según cada caso (tabla 7) si bien, es preciso realizar siempre una valoración individualizada

Tabla 7. Criterios de indicación de tratamiento conservador en la perforación esofágica**Criterios de tratamiento conservador en la perforación esofágica**

- Estabilidad clínica
- Ausencia de sépsis
- Perforaciones tras instrumentación endoscópica
- Perforación pequeña o localizada
- Ausencia de enfisema subcutáneo, neumotórax o neumoperitoneo

Criterios de tratamiento quirúrgico en la perforación de esófago

- Síndrome de Boerhaave
- Inestabilidad clínica
- Presencia de sépsis, shock o insuficiencia respiratoria grave
- Contaminación del mediastino o espacios pleurales
- Perforación por cuerpos extraños
- Perforación dentro de una patología esofágica que pudiera ser intervenida
- Falta de respuesta al tratamiento conservador

de cada situación, ya que la mortalidad es bastante elevada (hasta el 30% en algunas series).

Cuando el diagnóstico se establece en las primeras 24h se recomienda el cierre primario de la lesión acompañado de drenaje mediastínico. Si la intervención no se realiza en este tiempo el edema y la necrosis de los tejidos, así como la infección mediastínica, dificultarán mucho la cirugía. Cuando el diagnóstico es tardío se utiliza la exclusión, resección, aseo mediastínico y drenaje, o una combinación de ellos. En presencia de patología esofágica previa, especialmente tumoral, se recurre a una estrategia agresiva con esofagectomía y reconstrucción posterior, incluso hay autores que han implantado endoprótesis con buenos resultados.

Puede intentarse un tratamiento conservador en perforaciones pequeñas, con sintomatología mínima y lesiones limitadas al mediastino. No obstante ante todo paciente con el diagnóstico de perforación esofágica, deben adoptarse una serie de medidas generales de soporte como: alimentación parenteral, sonda nasogástrica, antibióticos de amplio espectro e inhibidores de la secreción ácida gástrica.

DESGARROS O LACERACIONES ESOFÁGICAS

El más conocido es el Síndrome de Mallory-Weiss que consiste en una laceración en la porción distal del esófago debido a los esfuerzos de un episodio de vómitos copiosos.

El síntoma principal es una hemorragia gastrointestinal que casi siempre procede de una arteria. Se presenta en el 5% de los pacientes afectados por emesis, diagnosticándose generalmente mediante endoscopia.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con la rotura esofágica, varices esofágicas, Sd de Plummer-Vinson e infecciones del tracto digestivo.

Existen otras causas de desgarros esofágicos (cuerpos extraños, iatrogénicas...) que producen lesiones generalmente longitudinales a lo largo de la mucosa del esófago, de mayor o menor profundidad. La actitud terapéutica en estos casos suele ser la observación y el tratamiento conservador, salvo que se compliquen

con perforación (ver esa parte del capítulo), hemorragias u otras, en cuyo caso habría que establecer la terapéutica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taxonera Samsó C, López Palacios N. Esofagitis de etiología infecciosa y tóxica/caústica. *Medicine* 2004;10:17.
2. Espinel J. Esofagitis cáusticas-infecciosas. En: Abreu L, Calleja JL, editores. *Gastroenterología, endoscopia diagnóstica y terapéutica*, 2ª Ed (en prensa).
3. Kearney DJ, MacDonald GB. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medications, radiation and trauma. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (7ª ed). Philadelphia: Saunders 2003:623-646.
4. Loeb PM, Nuñez MJ. Caustic Injury to the upper gastrointestinal tract. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* (7ª ed). Philadelphia: Saunders 2003:399-407.
5. Zargar SA, Kochlar R, Metha S, Metha SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991;165-169.
6. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990;637-640.
7. American Society for gastrointestinal endoscopy. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastroenterology* 2002;802-806.
8. Paulino Herrera A, Fernández Núñez JM y cols. Cuerpos extraños esofágicos. *Medicina general* 2002;660-663.
9. Chen MK, Beierle EA. Gastrointestinal foreign bodies. *Pediatr Ann* 2001;736-742.
10. Mosca S. Management and endoscopic techniques in cases of ingestion of foreign bodies. *Endoscopy* 2000;272-273.
11. Thomas ML, Anthony AA, Fosh BG, Finch JG, Maddern GJ. Esophageal diverticula. *Br J Surg* 2001;629-642.
12. Disario JA, Pedersen PJ, Bichis-Canoutas C, Alder SC. Incision of recurrent distal esophageal Schatzki ring after dilation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;244-248.

CAPÍTULO 24

TUMORES DEL ESÓFAGO

Autores

Oscar Nantes
Carlos Prieto
José Manuel Zozaya
Erika Borobio
Susana Oquiñena

Hospital de Navarra, Pamplona

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Tumores esofágicos (esophageal neoplasms), adenocarcinoma (adenocarcinoma), carcinoma epidemoide (squamous cell carcinoma), leiomioma (leiomyoma), disfagia (dysphagia), fístula traqueoesofágica (trachoesophageal fistula), esófago de Barrett (Barrett's oesophagus), esofagoscopia (esophagoscopy), ecoendoscopia (endosonography), esofagectomía (esophagectomy), quimioradioterapia (chemoradioterapy).

TUMORES DEL ESÓFAGO

TUMORES BENIGNOS DE ESÓFAGO

Los tumores benignos del esófago son muy poco frecuentes, aunque su frecuencia seguramente está infravalorada ya que muchos de estos tumores, al ser asintomáticos, no llegan a diagnosticarse. Pueden localizarse a cualquier nivel del esófago y habitualmente se diagnostican por endoscopia o, menos frecuentemente, por radiología (esofagograma). Según el tejido del que deriven se clasifican en tumores benignos no epiteliales y epiteliales.

TUMORES BENIGNOS NO EPITELIALES

Leiomioma

Los leiomiomas son los tumores esofágicos benignos más frecuentes. Aunque se pueden localizar a cualquier nivel del esófago, son más frecuentes en la porción distal (90%). Típicamente se desarrollan a partir de la muscular propia, aunque también pueden derivar de la muscularis mucosae. La mayoría muestran un crecimiento polipode intraluminal¹. Generalmente son únicos y su tamaño puede variar desde menos de 0,5 cms (microleiomiomas) hasta 30 cms.

La sintomatología depende del tamaño del tumor, presentando manifestaciones clínicas, que motivan la realización de un estudio radiológico o endoscópico, aproximadamente la mitad de los pacientes. Los síntomas más habituales son la disfagia progresiva y el dolor retroesternal, siendo menos frecuente la hemorragia. En la otra mitad de las ocasiones, al ser asintomáticos, su hallazgo suele ser incidental al realizar un estudio radiológico o endoscópico indicado por otro motivo¹.

Endoscópicamente se visualizan como una tumoración recubierta de mucosa normal, por lo que la biopsia no suele ser diagnóstica. En la ecoendoscopia, que es el mejor procedimiento para su diagnóstico, dependen de la muscular propia, cuarta capa hipoeoica, lo que permite diferenciarlos de otras lesiones submucosas^{2,3}. Se sospechará malignidad ante la existencia de márgenes irregulares, con espacios quísticos en su interior, presencia de adenopatías y tamaño > de 30 mm. En contraste los leiomiomas suelen tener

los márgenes más regulares, son homogéneos y su tamaño será generalmente $\leq$ a 30 mm⁴.

La extirpación quirúrgica se debe realizar en los casos sintomáticos, ante la sospecha de malignidad y en los casos de diagnóstico incierto. El tratamiento quirúrgico consiste tanto en la resección como en la enucleación, pudiéndose realizar el abordaje por toracotomía derecha o por vía transhiatal. También se ha comunicado la posibilidad de enucleación por laparoscopia o toracoscopia. Los leiomiomas derivados de la muscularis mucosae son susceptibles de resección endoscópica¹.

Tumor de Células Granulares

Los tumores de células granulares, también llamados de Abrikosov, son tumores que probablemente se originan en las células neurales. El esófago es el lugar del tracto digestivo donde más frecuentemente se localizan, sobre todo a nivel de su tercio distal. En la endoscopia se visualizan como una tumoración submucosa de base ancha recubierta de mucosa normal, de color rosáceo y consistencia gomosa. En la ecoendoscopia se observa que dependen de la submucosa, siendo ecográficamente hipo-isoecoicos. El diagnóstico se realiza mediante biopsia, debiendo tomarse biopsia sobre biopsia para obtener material adecuado para estudio. Histológicamente muestran positividad para S100 y en la microscopia electrónica se asemejan a las células de Schwann. Cuando los tumores sean pequeños, asintomáticos y su diagnóstico haya sido incidental la actitud será conservadora (vigilancia). Cuando tengan más de 4 cms o se aprecie crecimiento importante deben ser considerados potencialmente malignos; en estos casos y en los tumores sintomáticos está indicado el tratamiento quirúrgico¹.

Tumor fibrovascular

Los pólipos largos benignos fibrovasculares se localizan más frecuentemente en el tercio superior del esófago. Generalmente son asintomáticos, pero han sido descritos casos de regurgitación y aspiración de los pólipos. El estudio radiológico y/o endoscópico suele ser suficientes para realizar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico se recomienda cuando los pólipos son mayores de 2 cms¹.

Hamartoma

Los hamartomas son tumores del esófago infrecuentes. Generalmente se encuentran encuadrados en la categoría de pólipos fibrovasculares¹.

Hemangioma

Los hemangiomas representan el 2-3% de todos los tumores benignos del esófago. Existen 2 tipos: hemangioma cavernoso (la mayoría) y capilar. Endoscópicamente se visualizan como nódulos rojizo-azulados y al presionarlos con la pinza de biopsia son blandos y se blanquean. Los síntomas más comunes son la hemorragia y la disfagia. El diagnóstico diferencial se debe realizar con el sarcoma de Kaposi. Generalmente su tratamiento es quirúrgico, pero en determinadas situaciones se puede valorar tratamiento endoscópico¹.

Lipoma

Los lipomas pueden aparecer en cualquier tramo del tracto digestivo, siendo poco frecuente su localización en el esófago. En la endoscopia los lipomas son de color amarillento, lisos, se encuentran cubiertos de mucosa de aspecto normal y se deprimen al presionarlos con la pinza de biopsia (signo del cojín). Al ser un tumor submucoso la biopsia no suele ser diagnóstica, aunque en ocasiones la toma de biopsia sobre biopsia permite su diagnóstico. Los hallazgos ecoendoscópicos (imagen hipoeoica, homogénea, de bordes lisos, que depende de la 3ª capa) son diagnósticos¹. El estudio radiológico con bario es poco útil para el diagnóstico de los lipomas, sobre todo para los de pequeño tamaño.

TUMORES BENIGNOS EPITELIALES**Papiloma escamoso**

En el esófago son los tumores de origen epitelial más frecuentes. Pueden ser únicos o múltiples, blanquecinos o rosáceos, sésiles o semipedunculados. Suelen localizarse en el tercio distal del esófago. Su patogenia es desconocida, aunque se han relacionado con el reflujo gastro-esofágico y con la infección por el virus del papiloma humano. La biopsia de la mucosa o la polipectomía son seguras y permiten el diagnóstico. Histológicamente muestran proyecciones digitiformes de la lámina propia recubiertas de una hiperplasia escamosa. Su crecimiento es lento, siendo rara su transformación maligna¹.

Adenomas

Son tumores epiteliales benignos, pero como en el resto del tubo digestivo con potencial de malignización. La resección endoscópica suele ser curativa¹.

Pólipos fibroso-inflamatorios

Los pólipos fibroso-inflamatorios son raros en el esófago. Estos pólipos son generalmente un hallazgo casual en la realización de una endoscopia en el curso de un estudio por síntomas de reflujo gastroesofágico. Se localizan en el tercio distal del esófago o en la unión gastro-esofágica. La extirpación permite su diagnóstico y a la vez su curación¹.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES BENIGNOS

El tratamiento de los tumores benignos no epiteliales debe individualizarse, tratándose todos aquellos sintomáticos y los de benignidad dudosa. El tratamiento, como ya se ha citado anteriormente en la descripción de cada tumor, es habitualmente quirúrgico.

En el caso de los tumores epiteliales benignos del esófago, la polipectomía endoscópica es el tratamiento de elección.

TUMORES MALIGNOS DE ESÓFAGO**EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de esófago, junto con el de páncreas, presenta los peores índices de supervivencia entre todas las neoplasias digestivas, siendo la sexta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. La mayoría de los casos (>90%) corresponden a carcinomas epidermoides (escamosos) o a adenocarcinomas. Aunque en el año 1960 más del 90% de los cánceres esofágicos eran epidermoides, el incremento paulatino del adenocarcinoma (5-10% anual), especialmente en los países occidentales, ha hecho que en series actuales su frecuencia se haya casi igualado. El carcinoma epidermoide suele localizarse en los tercios medio y superior del esófago, mientras los adenocarcinomas se localizan generalmente en el esófago distal, siendo difícil distinguir el adenocarcinoma de esófago del adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica⁵. Raramente podemos encontrar en el esófago otro tipo de neoplasias tales como linfomas, melanomas, leiomiomas, carcinoides o metástasis de otros tumores⁵.

La incidencia del cáncer de esófago epidermoide presenta una gran variabilidad de unas áreas geográficas a otras. Así, mientras presenta gran incidencia en algunos países de Asia (particularmente en China) y Norte de África, es relativamente infrecuente en EEUU¹.

En regiones de baja incidencia el carcinoma epidermoide es más frecuente en varones, mientras en poblaciones de alta incidencia no se aprecia diferencia entre sexos. El carcinoma epidermoide de esófago, pero no el adenocarcinoma, se ha relacionado con un nivel socioeconómico bajo⁶.

La incidencia del carcinoma epidermoide es mayor en población negra y la del adenocarcinoma en varones blancos⁵, hecho que probablemente se debe a la excepcionalidad de esófago de Barrett en la raza negra.

La edad de presentación del cáncer de esófago se sitúa a partir de la quinta o sexta décadas de la vida⁵, aunque recientemente se ha observado un incremento del adenocarcinoma en pacientes jóvenes, probablemente consecuencia de la malignización del esófago de Barrett.

ETIOPATOGENIA (Tabla 1)

Aunque la etiopatogenia del cáncer de esófago es desconocida, se han identificado tanto factores predisponentes, como lesiones precancerosas y patologías en las que su incidencia es mayor⁷.

Factores predisponentes

Dieta

Algunos hábitos dietéticos y deficiencias nutricionales se han asociado con el desarrollo de cáncer esofágico epidermoide. Así, el carcinoma epidermoide de esófago se ha relacionado con el consumo de alimentos cultivados en tierras pobres en oligoelementos, de alimentos con alto contenido en sílice, de dietas ricas en

nitrosaminas y de dietas deficientes en vitaminas A, C y riboflavinas. También se ha observado que el contenido de taninos es más alto en las dietas de las regiones donde este tumor es endémico. Así mismo han sido implicados en su patogenia los microtraumatismos producidos por la ingestión de bebidas muy calientes y de alimentos mal masticados¹.

Por otra parte, la suplementación de la dieta con algún oligoelemento parece que podría disminuir la incidencia de cáncer de esófago. En este sentido, en algunas áreas de China se ha propuesto la administración de suplementos de selenio en la dieta, ya que su deficiencia se ha relacionado con la alta incidencia de cáncer de esófago epidermoide y con el cáncer gástrico cardíal⁸.

Alcohol y tabaco

Ambos son factores de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer de esófago.

El tabaco, en todas sus formas, incrementa el riesgo de padecer tanto carcinoma epidermoide como adenocarcinoma, existiendo relación directa con la cantidad y la duración del consumo⁵.

La ingesta abusiva de alcohol, sobre todo en combinación con el tabaco, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer epidermoide de esófago, observándose una susceptibilidad individual. Sin embargo, el alcohol influye poco en el desarrollo del adenocarcinoma, pudiendo ser la toma moderada de vino incluso un posible factor protector⁵.

Tabla 1. Factores de riesgo para el cáncer de esófago

	CA Epidermoide	Adenocarcinoma
Tabaco	+++	++
Alcohol	+++	-
Barrett	-	++++
Síntomas de RGE	--	+++
Obesidad	--	++
Bajo nivel socio-económico	++	-
Acalasia	+++	-
Ingesta de cáusticos	++++	-
Tilosis palmo-plantar	++++	-
Síndrome de Plummer-Vinson	++++	-
Historia de Neoplasia de cabeza y cuello	++++	-
Historia de tratamiento con RT por tumor de cabeza	+++	+++
Ingesta de bebidas calientes	+	-

Esophageal cancer review article. N Engl J Med 2003

Obesidad

El riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico y en menor medida adenocarcinoma de cardias, se ha relacionado con la obesidad. La patogenia podría guardar relación con el aumento de la presión intraabdominal y con el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, los estudios realizados muestran resultados contradictorios y, en alguno, está hipótesis solo se demuestra en mujeres⁵. El riesgo parece estar relacionado con un IMC mayor de 30 kg/m²⁹. No se ha relacionado la obesidad con el cáncer epidermoide de esófago.

Factores genéticos

Diversos genes (y sus productos) pueden jugar un papel central en el desarrollo de cánceres esofágicos. El oncogén ciclina-D1 se encuentra sobreexpresado en los tumores derivados del epitelio escamoso y aparece hasta en el 50% de los carcinomas epidermoides de esófago, asociándose a mal pronóstico. El gen p53 (supresor) se halla mutado hasta en el 70% de los cánceres esofágicos. La pérdida de expresión del gen E-cadherina conduce a la disminución de moléculas de adhesión en las superficies celulares, haciendo más invasivas a las células tumorales; así mismo aumenta la expresión de oncogenes blanco como el c-myc y la cox-2, que pueden inducir proliferación¹. Otros genes que se han implicado en la génesis del cáncer esofágico son: variantes del gen Il-1, Bcl-2, p16, p27, proteína del retinoblastoma, factor de crecimiento epitelial (y su receptor), erb-b2, E-cadherin, α -catenin y β -catenin⁵.

Lesiones precancerosas**Esófago de Barrett**

Se define por la presencia de metaplasia entérica, que se extiende desde el cardias de forma ascendente. Se desarrolla aproximadamente en el 5-8% de los pacientes con reflujo gastroesofágico. Según su longitud hablamos de esófago de Barrett corto (< 3 cms) y largo (> 3 cms). Es considerado una lesión premaligna, con un riesgo anual de degenerar a adenocarcinoma del 0,5% y con una incidencia de adenocarcinoma de 30 a 40 veces mayor que la de la población general. Ello obliga a realizar un seguimiento endoscópico cada 3-5 años si en las biopsias únicamente se detecta metaplasia y más frecuentemente si aparece algún grado de displasia⁵.

El papel de la ERGE como factor de riesgo independiente no ha sido bien definido, si bien se ha asociado al adenocarcinoma de esófago y cardial en un estudio de casos y controles realizado en Suecia¹⁰.

Acalasia

Se ha descrito el carcinoma epidermoide como una complicación tardía de la acalasia, con una incidencia de neoplasia estimada en 340 por 100.000, incidencia que es significativamente mayor que la esperada en la población general¹.

Virus del papiloma humano

La infección por este virus se ha implicado en la patogenia del cáncer epidermoide de esófago. El virus afecta a las células del epitelio escamoso, induciendo replicación y producción de proteínas oncogénicas que contribuyen a la transformación maligna¹. En un estudio, realizado en China, se ha observado el mismo proceso con el virus de Epstein Barr¹.

Esofagitis cáustica

El carcinoma epidermoide de esófago puede desarrollarse como una complicación tardía de una estenosis cáustica, aumentando el riesgo de degeneración en relación con el tiempo de evolución¹.

Divertículos esofágicos

El carcinoma epidermoide de esófago se ha relacionado con los divertículos por pulsión, sobre todo con los de localización faringo-esofágica. El mecanismo es desconocido aunque parece relacionarse con la retención de alimentos y la irritación crónica secundaria⁵.

Asociaciones**Disfagia sideropénica**

También llamada Síndrome de Plummer-Vinson o de Patterson-Kelly. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres. Se caracteriza por anemia ferropénica, membranas en esófago superior, disfagia, hipoclorhidria y glositis. La incidencia de carcinoma es de alrededor del 10%, siendo generalmente epidermoide y localizándose preferentemente en el esófago cervical¹.

Queratosis palmoplantar o Tilosis

Se trata de una rara enfermedad autosómica dominante, caracterizada por una hiperqueratosis palmo-plantar. Más del 95% de los pacientes desarrollarán un carcinoma epidermoide de esófago por encima de los 70 años¹.

Gastrectomía por patología benigna

Históricamente entre el 0,7 al 10,4% de los carcinomas epidermoides esofágicos presentaban una gastrectomía parcial previa¹. Esta asociación se podría explicar por el déficit nutricional que conlleva la gastrectomía y por el reflujo biliar postoperatorio.

Neoplasias de cabeza y cuello

Entre el 1 y 2% de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello presentarán un carcinoma epidermoide de esófago⁵.

Enfermedad celíaca

Aunque la mayor asociación está descrita con el linfoma intestinal, también se ha encontrado relación con el cáncer de esófago¹¹.

Helicobacter pylori

Se ha observado una relación inversa entre la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de adenocarcinoma de esófago y de la unión esófago-gástrica. Esta relación sugiere que el *Helicobacter pylori* puede ser un factor protector frente al esófago de Barrett y su asociación correspondiente con el adenocarcinoma de esófago¹.

ANATOMÍA PATOLÓGICA¹²

Macroscópica

Aunque lo más frecuente es encontrarse con formas mixtas, podemos describir tres variedades macroscópicas de cáncer de esófago:

Polipoide o Vegetante: es la forma de presentación más frecuente (60-70% de todos los casos). Se observa como una masa exofítica, de superficie irregular, friable, que sangra al roce. El tumor puede obstruir en mayor o menor grado la luz del esófago y tiene una consistencia claramente aumentada al tomar biopsias.

Ulcerado: generalmente se trata de una úlcera con bordes elevados o nodulares, de profundidad variable, pudiendo penetrar en alguna ocasión hasta el mediastino o el árbol traqueo-bronquial. Menos frecuentemente pueden presentarse como una úlcera plana, más visible con el esófago en insuflación.

Infiltrante: se presenta como una infiltración difusa que produce un engrosamiento y rigidez de la pared esofágica, lo que condiciona una estenosis de la luz, a menudo excéntrica, irregular y con cierta nodularidad. Es el tipo menos frecuente.

Microscópica: tipos histológicos

Carcinoma epidermoide: se origina en el epitelio pavimentoso poliestratificado del esófago. Este tumor puede ser multicéntrico, afectando a otros segmentos del esófago, y como hemos reseñado previamente, puede asociarse con otros tumores epidermoides de la boca, laringe y faringe.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células neoplásicas de epitelio escamoso, que pueden penetrar a través de la membrana basal, en la lámina propia o en tejidos más profundos (Figura 1). El carcinoma indiferenciado o anaplásico, que supone un 10-13% de todos los cánceres de esófago epidermoides, presenta un pronóstico ominoso por su alta tasa de recidiva.

Adenocarcinoma. Se origina en la mayoría de los casos en un epitelio glandular metaplásico, esto es en un esófago de Barrett, generalmente en su vértice proximal. La mayoría de los tumores avanzados son planos y ulcerados, y ocasionalmente pueden ser multifocales. Histopatológicamente se caracterizan por formar estructuras papilares y/o tubulares (Figura 2). Generalmente son tumores bien o moderadamente diferenciados, siendo difícil reconocer estructuras glandulares en los poco diferenciados y estando ausentes en los indiferenciados.

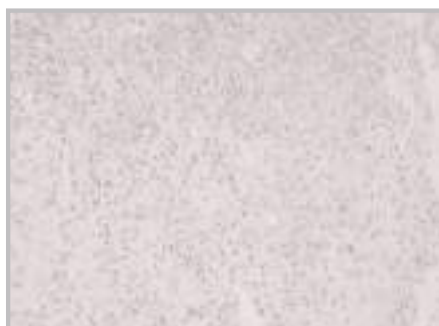


Figura 1. Carcinoma epidermoide de esófago (HE x 40)



Figura 2. Adenocarcinoma de esófago (HE x 40)

DISeminACIÓN

Diseminación por contigüidad

El cáncer de esófago puede extenderse tanto longitudinalmente, en sentido ascendente y/o descendente, como circunferencialmente. La diseminación se produce bien en continuidad por la mucosa o la submucosa, bien a través de nódulos satélites. El crecimiento submucoso microscópico que desborda la zona de afectación de la mucosa es característico de este tumor¹.

Por otra parte, al carecer el esófago de serosa, una vez afectada la capa muscular resulta muy fácil su propagación a estructuras vecinas y/o a los pilares del hiato esofágico en los tumores del tercio inferior, o al árbol traqueobronquial, con posible fistulización (5%), en los tumores del tercio superior y medio.

Diseminación linfática

Se produce de manera precoz y, por ello, muchos pacientes presentarán un estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Se debe a la rica vascularización linfática que presenta el esófago y a la ausencia de serosa. La diseminación linfática se relaciona con el grado de afectación de la pared de esófago (3% en los limitados a la mucosa, 30% si invaden la submucosa, 60% si alcanzan la muscularis propia y prácticamente constante en los T3)¹.

Aunque la localización guarda relación con la del tumor, debido a la obstrucción y reflujo linfático retrógrado se puede apreciar invasión de los ganglios abdominales (tronco celiaco) en tumores de esófago proximal y ganglios cervicales positivos en tumores del tercio distal.

Diseminación hemática

Es mucho menos frecuente que la diseminación linfática. Los órganos o sistemas más frecuentemente afectados son hígado, pulmón, suprarrenales, sistema esquelético y sistema nervioso central¹.

CLÍNICA

El carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, pueden presentar la misma sintomatología. El síntoma más frecuente es la disfagia (74%), que es típicamente progresiva⁵. Se debe al compromiso de la luz del esófago y su existencia generalmente indica un estado avanzado de la enfermedad. Hasta un 17% de los casos presentan odinofagia que se suele correlacionar con la ulceración del tumor. La sialorrea y

la regurgitación aparecen en neoplasias evolucionadas que producen marcada obstrucción de la luz esofágica con episodios de impactación alimentaria. La presencia de disfonía o voz bitonal, es consecuencia de la invasión de los nervios recurrentes. Más del 75% de los pacientes experimentan anorexia y pérdida de peso principalmente por la incapacidad para mantener una adecuada ingesta¹. Una pérdida de peso de más del 10% de la masa corporal se asocia a un mal pronóstico.

La hemorragia no es una manifestación habitual, ocurriendo en un 5-10% de los casos y manifestándose en la mayoría de las ocasiones como pequeñas pérdidas crónicas, siendo rara su presentación como melenas o hematemesis. Ocasionalmente los tumores esofágicos avanzados pueden infiltrar y erosionar la superficie de la aorta, provocando una fístula aorto-esofágica, provocando una hemorragia de evolución cataclísmica¹.

En los cánceres avanzados, como consecuencia de la regurgitación y/o de la presencia de fistulas traqueo o bronco-esofágicas (5-10% de los tumores, especialmente en los epidermoides), pueden aparecer síntomas de broncoaspiración que confieren un pronóstico muy desfavorable.

Como hemos señalado previamente, el rico lecho linfo-vascular permite las metástasis ganglionares incluso en tumores confinados a la pared esofágica, si bien la presencia de adenopatías (cervicales, supraclaviculares y axilares) es poco frecuente. La presencia de una adenopatía en la fosa supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow), hepatomegalia o derrame pleural son indicadores de diseminación a distancia⁵.

Los pacientes con tumores de esófago pueden presentar también algunas manifestaciones paraneoplásicas como acantosis nigricans, secreción ectópica de ACTH, osteoartropatía hipertrófica, o pseudohiperparatiroidismo¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de esófago se realiza por endoscopia y en menor medida mediante radiología (esofagograma).

La endoscopia digestiva alta (Figura 3), con toma de biopsia y citología, permite diagnosticar prácticamente el 100% de los tumores del esófago. La endoscopia da información de la localización y la morfología del tumor y, mediante la

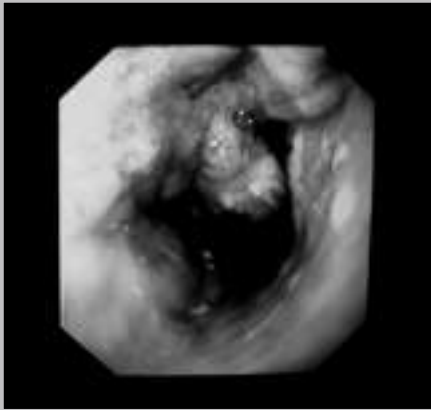


Figura 3. Lesión vegetante ulcerada esofágica que estenosa parcialmente la luz

toma de muestras, permite su tipificación histológica. Dado que en un 10-20% de las biopsias existen falsos negativos, es aconsejable siempre asociar cepillado para estudio citológico.

La radiología baritada del esófago (esofagograma), aunque permite el diagnóstico en más del 80% de los casos, ha caído en desuso desde la introducción de la endoscopia y su realización debe limitarse a aquellos pacientes en los que el resultado vaya a influir en su manejo. La radiología proporciona información sobre la localización, la extensión longitudinal, el grado de estenosis y la relación del tumor con la vía aérea, permitiendo confirmar o descartar la existencia de fistulas esófago-traqueobronquiales¹.

En el momento del diagnóstico del 50 al 70% de los cánceres de esófago son irresecables. El diagnóstico precoz, esto es, antes de que aparezcan síntomas como la disfagia, que suponen un estadio avanzado, es sumamente complicado. Sin embargo, éste debe ser el objetivo, puesto que de ello depende el pronóstico de la enfermedad.

Hoy en día, la mejor forma de realizar un diagnóstico precoz y, por lo tanto, un diagnóstico en un estadio curable de la enfermedad, es el seguimiento de los pacientes denominados de alto riesgo con una secuencia y procedimientos de detección adecuados.

La detección de lesiones incipientes, limitadas a la mucosa, puede facilitarse mediante la realización de esofagoscopia con colorantes vitales (lugol para el carcinoma epidermoide y azul de metileno para el esófago de Barrett)¹³, asocia-

da a citología exfoliativa que en manos expertas puede proporcionar el diagnóstico en un 87-91% de los casos.

Los marcadores tumorales como el CEA, Ca 19,9 y Ca 125, tienen baja sensibilidad y especificidad en los tumores de esófago y presentan poco valor tanto en el diagnóstico inicial y como en la detección de recurrencias⁵.

ESTADIFICACIÓN

Una vez diagnosticado el tumor es fundamental realizar una correcta estadificación para estimar su pronóstico y seleccionar el tratamiento, curativo o paliativo, más adecuado en cada caso.

El tumor de esófago se estadifica, siguiendo las recomendaciones del comité americano para el cáncer, de acuerdo con la clasificación TNM (Tabla 2). La importancia del sistema TNM reside en su capacidad para establecer el pronóstico; así, se describen supervivencias a 5 años

Tabla 2. Estadificación TNM para el cáncer esofágico

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no detectado
T0	No hay evidencia de tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasión de lámina propia o submucosa
T1a	Lámina propia
T1b	Submucosa
T2	Invasión hasta muscular propia
T3	Invasión hasta adventicia
T4	Invasión estructuras adyacentes
Invasión ganglionar (N)	
Nx	No determinada
N0	No hay metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionares regionales
N1a	1-3 ganglios afectados
N1b	4-7 ganglios afectados
N1c	>7 ganglios afectados
Invasión a distancia (M)	
Mx	No determinada
M0	No hay metástasis
M1	Si hay metástasis
Tumores del tercio inferior esofágico	
M1a	metástasis en ganglios celiacos
M1b	otras metástasis a distancia
Tumores del tercio medio	
M1a	No aplicable
M1b	Metástasis linfáticas no regionales y/u otras metástasis
Tumores del tercio superior	
M1a	metástasis en ganglios cervicales
M1b	otras metástasis a distancia

American Joint Commission on Cancer Staging for Esophageal Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition, 2002

del 50-80%, 10-40%, 10-15% y < del 5% respectivamente para los estadios I, II, III y IV⁵.

Entre las diversas opciones disponibles para la estadificación tumoral las que han demostrado una mayor rentabilidad son la ecoendoscopia y la tomografía computarizada (TC) toraco-abdominal.

La ecoendoscopia (Figura 4), que permite evaluar la afectación de la pared del esófago y la invasión de estructuras adyacentes (90%), es en estos momentos la mejor técnica para la estadificación loco-regional de los tumores esofágicos. Tiene una precisión en la estadificación T de aproximadamente el 80-90%, tanto para los adenocarcinomas como para los carcinomas epidermoides. Para el estadio N la precisión diagnóstica es del 70-80%, aumentando a más del 90%⁵ si se asocia a la ecoendoscopia la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Las características ecográficas que sugieren malignidad son: adenopatías redondeadas mayores de 1 cm, de bordes bien definidos, hipocogénicas y situadas adyacentes al tumor de esófago; cuando todas estas características están presentes la exactitud para predecir la malignidad es del 80%¹⁴. La ecoendoscopia es también útil en la detección de recurrencias postoperatorias, aunque es de poca utilidad si el paciente ha recibido tratamiento quimiorradioterápico. No tiene utilidad si la estenosis es completa e infranqueable y aunque en ocasiones se pueden utilizar minisondas, disminuye marcadamente su rentabilidad diagnóstica. No es útil para detectar metástasis a distancia.

La TC toraco-abdominal (Figura 5), es la mejor técnica disponible para descartar metástasis viscerales (detecta más del 94% de las lesiones hepáticas). Localmente puede reconocer anormalidades del tejido blando, aunque tiene

menos eficacia a nivel cervical y en esófago distal que en el tercio medio¹. La precisión para la valoración de la afectación ganglionar, especialmente a nivel mediastínico, es baja (< 60%), siendo más exacta a nivel subdiafragmático.

La resonancia magnética (RM) no proporciona ventajas sobre la TC.

La broncoscopia es útil para la valoración del árbol traqueo-bronquial y debe realizarse en los tumores de esófago proximal.

La tomografía por emisión de positrones (PET) mejora significativamente la detección del estadio IV cuando la comparamos con las técnicas habituales (ecoendoscopia y TC) y puede mejorar la especificidad diagnóstica (no la sensibilidad) para la afectación ganglionar.

La laparoscopia y la toracoscopia, aunque permiten mejorar la exactitud diagnóstica identificando adenopatías mediastínicas o peritoneales, son de escasa utilidad clínica. En ellas se utilizan los mismos criterios que en las técnicas de imagen para determinar en última instancia la resecabilidad del tumor.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES MALIGNOS DE ESÓFAGO

Tratamiento del adenocarcinoma y del carcinoma epidermoide

Aunque globalmente el cáncer esofágico continúa siendo una neoplasia con alta mortalidad, las tasas de supervivencia a los 5 años varían según el estadio del tumor en el momento del diagnóstico y, consecuentemente, de sus posibilidades terapéuticas (Tabla 3). Por tanto, es muy importante conocer con precisión dicho estadio tumoral para establecer el pronóstico e individualizar el tratamiento de cada paciente.

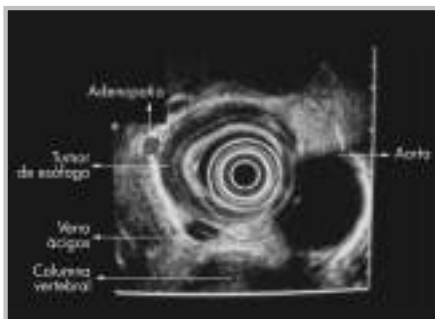


Figura 4. Tumor de esófago T3 N1



Figura 5. Tumor de esófago distal con engrosamiento circunferencial de su pared

Tabla 3. Supervivencia a 5 años en función de la clasificación TNM

Estadio	Tumor	Adenopatías	Metástasis	Supervivencia a los cinco años
O	Tis	N0	M0	>95%
I	T1	N0	M0	50-80%
IIA	T2-3	N0	M0	30-40%
IIB	T1-2	N1	M0	10-30%
III	T3	N1	M0	10-15%
	T4	Cualquier N	M0	
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	<5%
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	<1%

Esophageal cancer review article. N Engl J Med 2003

Así, desde el punto de vista del tratamiento distinguiremos tres situaciones diferentes:

Cáncer esofágico potencialmente reseccable, término que excluye los tumores T4 y todos aquellos M1, independientemente del estadio T y del N. Como puede intuirse, dentro de este amplio grupo, las posibilidades de tratamiento van a ser diferentes dependiendo de lo avanzada que se encuentre la enfermedad. Se entiende por tanto que no esté totalmente definida una única estrategia óptima para su tratamiento.

Cáncer esofágico localmente avanzado, que invade estructuras circundantes vitales, y cáncer con enfermedad metastásica. Estos casos únicamente son subsidiarios de tratamiento paliativo, que deberá seleccionarse en función de las características del paciente y de la experiencia del centro con las diferentes técnicas.

Tumores del esófago cervical que, debido a sus relaciones anatómicas, precisan un manejo especial.

Tratamiento del cáncer esofágico potencialmente reseccable

Resección mucosa endoscópica (RME): los criterios para la RME de la "Japanese Society for Gastroenterological Endoscopy (JSGE)" en el cáncer esofágico son: diámetro ≤ 2 cm, afectación de menos de un tercio de la circunferencia y limitación a la mucosa^{15,16}. La ecoendoscopia estándar o mejor mediante transductores de alta frecuencia (20 MHz), que permiten la subdivisión en capas de la mucosa y la submucosa, permite seleccionar los pacientes candidatos a RME.

Cirugía: ha sido el estándar de tratamiento para los cánceres de esófago en estadios iniciales. Sin embargo, aunque el 30-40% de los tumores son potencialmente reseccables al diagnóstico, la cirugía sola únicamente consigue supervivencias

del 15-20% a los 5 años. Por este motivo, han surgido nuevas estrategias terapéuticas que dependen del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en el momento actual la cirugía continúa siendo el estándar de tratamiento para los estadios O, I y IIA, mientras en los estadios IIB y III (T3, N1, M0) se aconseja tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia con el fin de mejorar la tasa de resecciones completas.

Tanto en los adenocarcinomas como en los carcinomas epidermoides de los tercios inferior y medio del esófago, la esofagectomía torácica total con esofagogastrostomía cervical más linfadenectomía radical en dos campos y yeyunostomía temporal para alimentación, es una opción segura y ofrece razonables expectativas de supervivencia a largo plazo.

Radioterapia (RT): consigue tasas de supervivencia a 5 años de 5-20%. La respuesta depende de la extensión del tumor. Las nuevas técnicas de radioterapia consiguen mejores perfiles de toxicidad, pero no mejoran la supervivencia. Actualmente el papel de la RT sola ha sido sustituido por la combinación de radioquimioterapia.

Radioquimioterapia (RQT)

- RQT preoperatoria: Un metaanálisis realizado por *Urschel JD et al.*¹⁷ comparando el tratamiento neoadyuvante con RQT con la cirugía sola mostró una tendencia no significativa a mejorar la supervivencia en el grupo de tratamiento combinado, si bien en el grupo que recibió el tratamiento neoadyuvante se obtuvo un número significativamente más alto de resecciones completas (RO). En ausencia de un ensayo definitivo, pero basándose en dos pequeños ensayos^{18, 19} que demuestran mejores tasas de supervivencia en el grupo con RQT neoadyuvante, las investigaciones se centran actualmente en intensificar este tratamiento.

Por todo ello, y pese a no existir una recomendación universal, con los datos disponibles parece razonable realizar tratamiento neoadyuvante con RQT en los estadios IIB y III (T3, N1, M0).

- RQT como terapia definitiva: El efecto antitumoral combinado es más que aditivo, permitiendo el máximo control tumoral local; además la QT posibilita el control de las micrometástasis. El estudio más amplio que ha evaluado el tratamiento RQT fue realizado por el "Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)", grupo que utiliza cuatro ciclos de quimioterapia (semanas 1, 5, 8 y 11) con cisplatino (75 mg/m^2 el día 1 de cada ciclo) asociado a 5 FU ($1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ en infusión continua los días 1 a 4 de cada ciclo) y RT (50 Gy en 25 fracciones durante las primeras 5 semanas)²⁰. El uso de dosis mayores de RT se asoció con supervivencias sensiblemente mayores, pero con una excesiva toxicidad²¹. Como resultado de este estudio, la RQT se ha convertido en el estándar de tratamiento para los pacientes inoperables (por su patología de base) y para aquellos que rechazan la cirugía.

Tratamiento del cáncer esofágico localmente avanzado

Los criterios radiológicos de irresecabilidad para pacientes sin enfermedad metastásica varían según la localización del tumor primario. Así, en tumores del tercio superior esofágico la infiltración de la fascia prevertebral, de la tráquea a nivel de la carina o la afectación significativa de estructuras neurovasculares, impide la resección quirúrgica; de la misma forma la afectación de más de 90° de la circunferencia aórtica en los tumores de esófago medio o la presencia de metástasis intraabdominales o adenopatías paraaórticas o mesentéricas en los tumores de tercio inferior contraindican la cirugía.

El cáncer esofágico localmente avanzado es incurable en la mayoría de los pacientes. La combinación de terapias agresivas puede ofrecer una pequeña oportunidad de controlar la enfermedad y alargar la esperanza de vida. La RQT es la opción recomendada para aquellos pacientes capaces de tolerarla, pudiendo la braquiterapia ofrecer un beneficio adicional todavía por definir. A pesar de los múltiples ensayos no existe un régimen estándar de QT para estos pacientes. En general las combinaciones de fármacos se asocian con mayores tasas de respuesta, aunque estas respuestas son transitorias por lo que no prolongan la supervivencia.

Las intervenciones endoscópicas para paliar la disfagia están indicadas en pacientes con disfagia severa que requiera su resolución previamente al tratamiento, en pacientes en los que falla la paliación con RQT, en casos de recurrencia locoregional, en estenosis postradioterapia y en pacientes malos candidatos al tratamiento quimioterápico o radioterápico. Se dispone de diversas técnicas endoscópicas (dilatación, terapia láser, inyección de sustancias, resección mucosa, terapia fotodinámica, colocación de prótesis) para el tratamiento paliativo; las prótesis son la opción preferida en pacientes con estenosis malignas y fistulas, mientras que en ausencia de éstas la terapia óptima es controvertida. La elección del método paliativo debe basarse en las características anatómicas, las preferencias del paciente y la experiencia del endoscopista.

En resumen, podemos establecer las siguientes recomendaciones:

1. Los tumores limitados a la mucosa (estadios O) pueden tratarse endoscópicamente. Sin embargo la cirugía es una opción curativa en estos casos y por este motivo, la resección endoscópica debe reservarse para los pacientes inoperables o para ensayos clínicos.
2. En los pacientes con estadios precoces (I y IIA) el beneficio del tratamiento neoadyuvante es poco claro y la cirugía sola es una opción adecuada.
3. El tratamiento combinado con radioquimioterapia, seguido de cirugía, parece una estrategia razonable para los estadios IIB y III (T3, N1, M0).
4. Para los pacientes con tumores potencialmente resecables, pero no candidatos a tratamiento quirúrgico o que rechazan éste, la radioquimioterapia es la opción que ofrece mejores expectativas.
5. El estadio III (T4) y el IV únicamente son subsidiarios de tratamiento paliativo.

Tratamiento de los tumores del esófago cervical

El carcinoma epidermoide del esófago cervical es poco frecuente (<5% del total de tumores esofágicos). El diagnóstico se realiza frecuentemente en fase localmente avanzada. Por este motivo y debido a la enorme morbilidad asociada a la cirugía que requeriría, el tratamiento

quimiorradioterápico es generalmente preferido, siendo las tasas de supervivencia esperables con ambas estrategias similares.

Tratamiento de otros tumores esofágicos malignos

La frecuencia de otros tumores epiteliales malignos (variantes de carcinoma epidermoide, carcinoma de células pequeñas y melanoma) es baja. En todos ellos la cirugía es la mejor opción de tratamiento, una vez excluida la diseminación.

De los tumores malignos no epiteliales, merecen mención los siguientes: el linfoma, cuya localización primaria en esófago es excepcional, salvo en pacientes con SIDA, y cuya terapéutica es la quimioterapia; los sarcomas (leiomiomas, rhabdomyosarcomas, fibrosarcomas, histiocitomas fibrosos y coriocarcinomas) en los que la cirugía, seguida de RT, ofrece los mejores resultados; y las metástasis de carcinomas de otra localización (mama y melanoma fundamentalmente), en los que se utilizan técnicas endoscópicas para paliar la disfagia.

Merecen una mención especial los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en los que la cirugía debe ser considerada en pacientes sintomáticos y en aquellos con diagnóstico incierto o sospecha de malignización; algunos de estos tumores tienen mutaciones del c-Kit y res-

ponden al mesilato de imatinib (Glivec®), inhibidor de la tirosinasa.

SOPORTE NUTRICIONAL Y ANALGÉSICO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

Una gran parte de los pacientes con carcinoma esofágico avanzado tienen compromiso del estado nutricional. En estos pacientes, siempre que sea posible, se preferirá el soporte nutricional enteral al parenteral. La nutrición enteral puede estar indicada para intentar mejorar el estado nutricional del paciente antes y después de la cirugía, durante la quimiorradioterapia y como adyuvante de otras medidas paliativas. El acceso enteral deberá seleccionarse teniendo en cuenta la localización del tumor y las medidas terapéuticas aplicadas; así, la gastrostomía estará contraindicada en pacientes sometidos a esofagectomía, o candidatos a la misma, y en pacientes con prótesis que rebasen el cardias por el riesgo de aspiración.

El dolor puede deberse tanto a la ulceración como a la invasión neural en tumores avanzados. Así mismo la expansión radial tras la inserción de una prótesis puede ocasionar dolor que generalmente dura una o dos semanas. El soporte analgésico debe basarse en el empleo de analgésicos narcóticos, ofreciendo la vía transdérmica una opción muy atractiva, en especial en los pacientes con disfagia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginsberg GG, Fleischer DE. Tumores esofágicos. En: Sleisenger MH, et al, editores. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004; 688-713.
2. Yasuda K, Cho E, Nakajima M, Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S17-20.
3. Boyce GA, Sivak MV, Rosch T, Classen M, Fleischer DE, Boyce HW et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 449-54.
4. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000; 46: 88-92.
5. Peter C, Enzinger M.D, Robert J, Mayer M.D. Esophageal cancer review article. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-52.
6. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH et al. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
7. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404-13.
8. Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, Wu YP, Katki H, Gunter EW et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1753-63.
9. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 883-90.
10. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factors for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
11. Messmann H. Squamous cell cancer of the esophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001 Apr; 15: 249-65.
12. Gabbert HE, Shimoda T, Hainaud P, Nakamura Y, Field JK, Inoue H et al. Tumours of the oesophagus. In: Hamilton SR and Aaltonen LA editors. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of tumors of the Digestive System*. IARC Press: Lyon 2000; 8-30.
13. Acosta MM, Boyce HW. Chromoendoscopy: where is it useful? *J Clin Gastroenterol* 1998; 27:13-20.
14. Chandawarker RY, Kakegawa T, Fujita H, Yamana H, Toh Y, Fujitoh H. Endosonography for preoperative staging of specific nodal groups associated with esophageal cancer. *World J Surg* 1996; 20: 700-02.
15. Takeshita K, Tani M, Inoue H, Seki I, Hayashi S, Honda T. Endoscopic treatment of early esophageal or gastric cancer. *Gut* 1997; 40: 123-27.
16. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670-77.
17. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538-43.
18. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Annettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 283-85.
19. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for oesophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-67.
20. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, leichman L, Vrindle J, Vaitkevicius V. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-98.
21. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Konaki R et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.

CAPÍTULO 25

GASTROPATÍAS AGUDAS

GASTRITIS CRÓNICAS

LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

Autores

María del Carmen Palacín González
Elena Sánchez Miguel
Mara Charro Calvillo

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Gastritis; gastropatía; clasificación de Sydney; lesiones agudas de la mucosa gástrica (LAMG); gastritis no atrófica y gastritis atrófica; AINE; Helicobacter pylori; atrofia; metaplasia; displasia.*

GASTROPATÍAS AGUDAS. GASTRITIS CRÓNICAS. LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

GASTRITIS Y GASTROPATÍAS

DEFINICIONES

En primer lugar es necesario aclarar que gastropatía no es sinónimo de gastritis.

Gastritis es un término histológico, que significa "inflamación de la mucosa gástrica", aunque se ha utilizado erróneamente para describir los síntomas.

Gastropatía hace referencia a entidades con anomalías histológicas pero sin inflamación o con inflamación leve. La anormalidad predominante es epitelial (p.ej. gastropatía reactiva) o vascular (p.ej. congestiva, isquémica).

CLASIFICACIÓN

Las gastritis se pueden clasificar según criterios evolutivos, topográficos y etiológicos.

Según el **tiempo de evolución** se diferencian dos tipos:

- Gastritis agudas: inflamación con o sin necrosis de la mucosa gástrica secundaria a una agresión aguda, generalmente exógena. Histológicamente predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio.
- Gastritis crónicas: se trata de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa gástrica. Histológicamente predominan las células plasmáticas y los linfocitos en el infiltrado inflamatorio.

Según su **distribución topográfica** se dividen en:

- Gastritis del antro: la gastritis afecta al antro, respetando el resto de la mucosa gástrica.
- Gastritis del cuerpo: afecta al cuerpo, respetando el antro.
- Pangastritis: afecta prácticamente a la totalidad de la mucosa gástrica.

La clasificación de las gastritis ha sido muy debatida entre gastroenterólogos, patólogos y epidemiólogos. En el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sydney en 1990 se alcanzó un consenso inicial denominado "Clasificación de Sydney". Posteriormente esta clasificación fue mejorada en una reunión

de expertos celebrada en Houston en 1994 y publicada en 1996.

La **Clasificación de Sydney modificada** divide a las gastritis y gastropatías en tres grandes grupos:

1- Gastritis y Gastropatías Agudas

Gastritis agudas infecciosas

- Por *Helicobacter pylori*.
- Otras causas infecciosas:
 - Bacterianas.
 - Virales.
 - Parasitarias.
 - Fúngicas.

Gastropatías agudas

Incluyen todos los tipos de gastritis erosivas y hemorrágicas.

- Sustancias químicas:
 - AINE, AAS, otros fármacos (citotóxicos, reserpina).
 - Alcohol.
 - Caústicos.
 - Otros: cloruro de potasio, hierro, cocaína, etc.
- Lesiones por estrés en pacientes graves:
 - Ventilación mecánica.
 - Coagulopatías.
 - Politraumatismos.
 - Sepsis y fallo multiorgánico.
 - Quemaduras extensas (úlceras de Curling).
 - Traumatismos del SNC (úlceras de Cushing).
- Traumatismos y agentes físicos:
 - Radiación.
 - Causas mecánicas y terapéuticas: Sondas nasogástricas, vómitos y arcadas, hemostasia endoscópica (escleroterapia, termocoagulación, electrocoagulación, láser), ingestión de cuerpos extraños.
- Vasculares:
 - Isquemia: embolia (terapéutica, de colesterol) y vasculitis.
 - Gastropatía congestiva.
- Lesiones por reflujo:
 - Reflujo duodenogástrico: postgastrectomía.
 - Reflujo gastroesofágico: inflamación de la región cardial.
- Idiopáticas:
 - Esporádicas, accidentales.
 - Gastritis varioliforme difusa.

2- Gastritis No Erosivas o Crónicas

Gastritis no atrófica

Sinónimos: superficial, antral difusa, folicular, hipersecretora tipo B. Etiología: *H. Pylori*. ¿Otros?

Gastritis atrófica

- Autoinmune: Sinónimos: corporal difusa, asociada a anemia perniciosa, tipo A. Etiología: autoinmune.
- Atrófica multifocal: Sinónimos: ambiental, metaplásica, tipo AB. Etiología: *H. Pylori*. Dieta. ¿Factores ambientales?

3- Formas Especiales

- Gastritis química: Sinónimos: reactiva, de reflujo o por AINE. Etiología: irritación química, bilis, AINE.
- Por irradiación.
- Linfocítica:
 - Varioliforme. Etiología ¿idiopática?
 - Asociada a enfermedad celiaca. Mecanismo autoinmune.
 - Gluten.
 - Fármacos.
 - ¿*H. Pylori*?
- Granulomatosa no infecciosa:
 - Enfermedad de Crohn.
 - Sarcoidosis.
 - Síndrome de Wegener.
 - Cuerpos extraños.
 - Idiopática.
- Gastritis eosinofílica o alérgica:
 - Alergias alimentarias.
 - ¿otras alergias?
- Otras gastritis infecciosas: Sinónimo: flemmonosa. Etiología: bacterias, virus (CMV), hongos, parásitos.
- Otras:
 - Enfermedad de Ménétier: limitada al estómago.
 - Granulomas aislados inexplicados.

la infección persiste durante toda la vida, pero sólo en un bajo porcentaje la gastritis producida provoca cambios atróficos en antro y/o cuerpo. Hay que resaltar que más del 90% de los úlcerosos, el 50-90% de los pacientes con neoplasia gástrica y el 30-70% de los dispépticos están infectados.

La gastritis afecta a la capa superficial de la mucosa y en el infiltrado inflamatorio predominan los neutrófilos.

Otras gastritis infecciosas

Destacan las de origen bacteriano, generalmente causadas por la ingestión de alimentos contaminados o sus toxinas.

El diagnóstico se obtiene mediante el análisis histológico y/o microbiológico de las muestras obtenidas por endoscopia. El tratamiento es sintomático en la mayoría de los casos, precisando en ocasiones antibióticos en dependencia del germen causal. La cirugía puede estar indicada en las formas perforativas y en las gastritis flemmonosas y enfisematosas.

GASTROPATÍAS AGUDAS

Características comunes

Las gastropatías agudas incluyen a las gastritis erosivas y hemorrágicas, cuyos factores etiológicos se han mencionado en la clasificación.

La clínica abarca desde la ausencia de síntomas o síntomas inespecíficos (epigastralgia, anorexia, náuseas, vómitos e incluso diarrea) hasta el debut como hemorragia digestiva alta (HDA) o como perforación.

El diagnóstico se suele realizar mediante endoscopia. Las lesiones características de las gastropatías agudas son las **lesiones agudas de la mucosa gástrica (LAMG)**.

Epidemiología

Es desconocida, ya que con frecuencia son lesiones asintomáticas. Parece objetivarse una disminución de las LAMG como causa de HDA (6-7%).

Etiopatogenia

Las lesiones producidas por AINE se originan por sus efectos tóxicos directos y sistémicos. En las úlceras de Curling existe una disminución del flujo sanguíneo y de la secreción gástrica. En las úlceras de Cushing se objetiva hipersecreción de ácido y pepsina.

GASTRITIS Y GASTROPATÍAS AGUDAS

GASTRITIS AGUDAS INFECCIOSAS

Gastritis aguda por *Helicobacter pylori*

Es la segunda infección bacteriana más frecuente tras la infección por *Streptococcus mutans*, responsable de la caries dental. La infección la padece el 50% de la población mundial y se adquiere en la infancia.

La fase inicial suele ser asintomática o producir un malestar epigástrico transitorio. Generalmente

Tipos de LAMG

Se reconocen las siguientes lesiones:

- Hemorragia subepitelial: endoscópicamente se aprecian petequias o estrías de color rojo brillante que no se asocian con ninguna rotura visible de la mucosa. Histológicamente los infiltrados inflamatorios son mínimos y la hemorragia se localiza generalmente en las regiones intercriptas, con edema de la lámina propia.
- Erosión: es una rotura de la mucosa que no sobrepasa la *muscularis mucosae*, inferior a los 6 mms y generalmente múltiple. Pueden ser incompletas o aftas (planas) o bien completas o pápulas (con rodete perilesional). En la histología se demuestra una base hialina, intensas anormalidades epiteliales, hiperplasia de las criptas pero escaso o ausente componente inflamatorio.
- Úlcera: la lesión sobrepasa la *muscularis mucosae*, alcanza en ocasiones la capa muscular y mide más de 6 mms.

Generalmente no se requieren biopsias para diagnosticar estas lesiones, excepto para descartar infecciones en un paciente inmunocomprometido o si se sospecha un tipo específico de gastritis.

Tratamiento

Suele ser independiente de la causa. Consiste en medidas de soporte general, tratamiento de las complicaciones y como fármaco principal los inhibidores de la bomba de protones.

Gastropatía aguda por AINE

Concepto

El término correcto sería "gastroenteropatía por AINE", puesto que estos fármacos provocan también lesiones en otros tramos del aparato digestivo. Se denomina gastropatía por AINE a las alteraciones morfológicas de la mucosa gastroduodenal, que varían desde la simple inflamación a grandes ulceraciones, con o sin expresión clínica, producidas por estos fármacos.

Epidemiología

Los AINE son uno de los fármacos más utilizados en todo el mundo, especialmente en patología vascular/coronaria y reumatológica. Unos 30 millones de personas los consume diariamente, más frecuentemente las mujeres mayores. En España los analgésicos son 4 de los 10 fármacos más vendidos y tres de ellos contienen AAS/AINE. A esto hay que añadir el uso incontrolado por indicaciones incorrectas y automedicación.

Los efectos adversos son generalmente gastrointestinales. El 20-30% de los pacientes presenta síntomas dispépticos y el 1-2% padece complicaciones graves como HDA o perforación. Por ello el 10% de los usuarios de AINE debe interrumpir el tratamiento, aunque los recientes compuestos sulfonílicos denominados "coxib" han disminuido el riesgo de gastropatía.

Patogenia

El AAS debe su eficacia en la profilaxis de patología cardiovascular a la inhibición de la ciclooxigenasa y tromboxano A₂, que previene la formación de trombosis. Los AINE deben su eficacia como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos a la inhibición de las prostaglandinas (PG) inflamatorias debido a la inhibición de la isoenzima ciclooxigenasa inducible 2 (COX-2).

El mecanismo de producción de la lesión mucosa gastroduodenal es doble:

- Toxicidad directa: el AINE, liposoluble, penetra fácilmente en la mucosa y el pH de las células epiteliales lo convierte en hidrosoluble, quedando atrapado en el citoplasma. Los cambios en la osmolaridad celular producen edematización, cariolisis, disrupción de las uniones intercelulares, necrosis, erosiones y hemorragias mucosas. Además, el AAS provoca bloqueo de algunos mecanismos reparadores derivados de las plaquetas.
- Efecto tóxico sistémico: se produce por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, a su vez, de las prostaglandinas, especialmente las PG E-1, PG E-2 y PG I-2. Esto provoca un descenso en la secreción de moco y bicarbonato, la disminución del flujo vascular y de los mecanismos de reparación celular. Los AINE que inhiben más selectivamente la isoenzima COX-1 (enzima relacionada con la producción de PG protectoras de la mucosa gastroduodenal, homeostasis vascular y función renal) producen más efectos adversos gastrointestinales que los que inhiben preferentemente la COX-2. Fármacos más recientes como rofecoxib y celecoxib, inhibidores selectivos de la COX-2, no inducen lesiones de la mucosa, si bien han sido cuestionados recientemente por otros efectos indeseables, fundamentalmente cardiovasculares. Además, la inhibición de la COX induce la formación de leucotrienos y de moléculas de adhesión celular que incrementan el daño tisular.

Clinica y factores de riesgo

El 70-80% de los tomadores de AINE se encuentran asintomáticos. Un 20-30% refiere síntomas fundamentalmente dispépticos, como dolor y plenitud abdominal, pirosis, náuseas y vómitos y trastornos del ritmo intestinal. Si se realizara una endoscopia a éstos pacientes en el 25% no se encontrarían lesiones, el 50% presentaría LAMG y en el 10-30% habría una úlcera mucosa.

Hay que destacar que evitar la administración oral no reduce el riesgo, al contrario, la administración parenteral de AINE parece aumentar las complicaciones.

Factores de riesgo para presentar complicaciones (1-2% pacientes) son:

- Historia previa ulcerosa.
- Historia de hemorragia digestiva previa.
- Edad superior a 60 años.
- Dosis altas de AINE.
- Utilización concomitante de AINE (incluye dosis bajas de AAS).
- Utilización conjunta de corticosteroides.
- Utilización concomitante de anticoagulantes.
- Enfermedad grave.

Actualmente no se considera factor de riesgo la infección por *Helicobacter pylori*.

Diagnóstico

Se realiza mediante endoscopia. Si se sospecha una perforación se empleará la radiología simple sin contraste.

Prevención y tratamiento

La profilaxis sólo está indicada en sujetos con factores de riesgo. Hay que tener en cuenta que el riesgo es acumulativo, es decir, la coexistencia de factores de riesgo aumenta las posibilidades de padecer una complicación. Los consejos para reducir la toxicidad por AINE incluyen:

- Revisar la indicación.
- Revisar la existencia de factores de riesgo; si los hay, realizar profilaxis.
- Utilizar la dosis mínima eficaz.
- Emplear para la profilaxis fármacos que se hayan demostrado eficaces frente a la úlcera gastroduodenal.
- Evitar la asociación con anticoagulantes y con dosis de prednisona superiores a 10 mgrs.
- Utilizar, si es posible, los AINE menos tóxicos (entre los clásicos: ibuprofeno, diclofenaco...).

- Los nuevos coxib son una alternativa en seguridad.

Los fármacos de primera línea para realizar gastroprotección son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), p.ej. omeprazol 20 mgr/día vía oral (v.o.), y el misoprostol (200 µgr/6-8 horas, v.o.), pero los efectos secundarios de éste último como diarreas y dolor abdominal han limitado su uso. Estudios recientes parecen demostrar que otros IBP son igualmente eficaces.

Fármacos de segunda línea para gastroprotección son la famotidina (40 mgr/12 h, v.o.), acexamato de cinc (150 mgr/12 h v.o.) y dosmalato (1,5 gr/12 h v.o.).

En cuanto al tratamiento de las lesiones producidas por AINE son de elección los IBP. En caso de úlceras refractarias, se recomienda suspender el AINE y si no es posible, utilizar los IBP a dosis doble o asociados al misoprostol.

No está indicada la erradicación del *Helicobacter pylori* si éste coexiste, puesto que es un factor de riesgo independiente.

En los pacientes que consumen AAS a dosis bajas la profilaxis sólo está indicada en pacientes de riesgo, y la mejor terapia parece ser con IBP (frente a misoprostol, anti-H2, etc). En éste caso sí que la erradicación del *Helicobacter* puede ser efectiva en disminuir las ulceraciones y la hemorragia.

Gastropatía aguda por alcohol

El alcohol produce hemorragias subepiteliales rodeadas de edema, sin apenas inflamación. En la patogenia se implican las propiedades lipolíticas del etanol, la rotura de la mucosa y la lesión directa de los pequeños vasos sanguíneos.

Gastropatía por otros fármacos distintos a los AINE

Los citostáticos, tanto los sistémicos como los utilizados en la quimioterapia arterial hepática, pueden inducir erosiones e incluso úlceras de gran tamaño.

En éstos casos hay que descartar previamente infecciones oportunistas, como el citomegalovirus.

También hay que tener en cuenta el posible consumo de cocaína, aunque las lesiones se localizan más frecuentemente en el colon.

Otros fármacos inductores de erosiones son el hierro oral, los preparados de cloruro potásico, la ingestión crónica de flúor por otosclerosis y algunos herbicidas.

Gastropatía aguda por caústicos

La clínica depende del tipo, cantidad de sustancia ingerida, concentración, tiempo de permanencia en contacto con la mucosa así como la ausencia o presencia de contenido previo en estómago. Las lesiones varían por tanto desde erosiones hasta la necrosis intensa.

Los síntomas consisten en pirosis orofaríngea, dolor retroesternal, epigastralgia, náuseas, vómitos e incluso fiebre. En casos graves se pueden producir HDA y perforación.

El tratamiento inicial consiste en la dilución con agua y administración de antiácidos. Además se aplicarán, si es preciso, medidas de soporte vital y tratamiento de las complicaciones.

Lesiones mucosas relacionadas con el estrés

Sólo se manifiestan en el contexto de enfermedades graves, como shock, quemaduras extensas, enfermedades intracraneales graves, politraumatismos graves, sepsis... En UCI los factores de riesgo más frecuentes son la ventilación mecánica y el uso de anticoagulantes.

En la etiopatogenia se implica la isquemia inicial de la mucosa y su posterior lesión por ácido. Las lesiones por estrés suelen ser múltiples y localizarse en *fundus* o cuerpo.

Profilaxis

- Se precisa el mantenimiento del pH gástrico por encima de 3'5 mediante la administración intravenosa de antagonistas-H2 como la ranitidina (en bolos o en infusión continua) o con antiácidos líquidos por sonda nasogástrica (SNG).
- Otra opción a los antiácidos es la infusión de sucralfato por SNG (1 gr/ ó h), que no aumenta el pH y, por tanto, disminuye el riesgo de neumonía nosocomial (ocurre a partir del 4º día).
- Recientemente se considera que los IBP son de elección para gastroprotección eficaz superior a tres días.
- En las úlceras de Cushing asociadas a lesión o aumento de la presión intracraneal la hipersecreción parece tener un papel más relevante, por lo que se precisan antisecretores potentes tipo IBP.

Gastropatías agudas por factores físicos y traumatismos

La SNG habitualmente produce lesiones de escasa relevancia clínica.

Las técnicas endoscópicas de hemostasia como la escleroterapia, termocoagulación o láser pueden producir erosiones o úlceras locales.

En la mucosa prolapsada por arcadas y vómitos repetidos pueden producirse petequias o hemorragias subepiteliales; raramente ocasionan hematemesis y dolor abdominal.

La radiación suele ocasionar lesiones en antro y región prepilórica, incluso con perforación o estenosis.

Gastropatías por lesiones vasculares

Isquemia

Las situaciones de isquemia pueden producir lesiones por embolia (ateromatosa, terapéutica); o por vasculitis en enfermedades sistémicas, infecciones por CMV, amiloidosis o púrpura de Schönlein-Henoch. Anecdóticamente se han descrito en personas que practican ejercicio aeróbico intenso, como corredores de maratón ("isquemia fisiológica").

Gastropatía congestiva

Es la afectación de la mucosa gástrica secundaria a la hipertensión portal. Endoscópicamente se objetivan ectasias vasculares y hemorragias subepiteliales, generalmente antrales, que otorgan un aspecto en mosaico a la mucosa.

No existe correlación entre la gravedad de las lesiones y de la enfermedad hepática. Si se produce sangrado importante se puede proceder a la coagulación endoscópica con gas Argón.

Gastritis y duodenitis urémica

Aparece en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Consiste en formas erosivas con frecuentes ectasias vasculares, como en la gastropatía congestiva. Su tratamiento es similar.

Gastropatía por lesiones de reflujo

Tras una gastrectomía se producen con frecuencia erosiones de la boca anastomótica secundarias al reflujo duodenogástrico.

En el reflujo gastroesofágico se puede producir inflamación cardial.

GASTRITIS CRÓNICAS

CONCEPTOS Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la gastritis crónica es exclusivamente histológico y se define como la inflamación crónica de la mucosa gástrica, que obedece a diversas etiologías. Su incidencia es muy elevada y aumenta con la edad. Así, a los

50 años la presenta el 78% de la población y a los 70 años casi el 100%, siendo el antro la localización más frecuente.

Las características más relevantes de las distintas gastritis crónicas están reflejadas en la Tabla 1.

TIPOS DE GASTRITIS CRÓNICAS

Gastritis Crónicas No Atróficas

Otros términos utilizados son gastritis superficial, antral difusa, folicular, hipersecretora o tipo B.

En estas gastritis se observa un infiltrado leucocitario sin destrucción ni pérdida de las células gástricas. Este infiltrado puede ser únicamente linfoplasmocitario o acompañarse también de neutrófilos, lo que se denomina "actividad" inflamatoria ("gastritis crónica activa").

En la tabla anterior se exponen sus principales características, si bien se desarrollarán en el apartado de "Gastritis crónica asociada a *H. Pylori*" que constituye su principal etiología.

Gastritis Crónicas Atróficas

A) Gastritis crónica autoinmune

Epidemiología

Es una entidad rara, más frecuente en la población de origen escandinavo y de grupo sanguíneo A, puesto que existe un importante componente genético y familiar.

Patogenia

Parece existir un mecanismo autoinmune, puesto que se asocia con frecuencia a enfermedades de origen inmunológico y se demuestran con mayor frecuencia que en la población general anticuerpos frente a las células parietales y frente al factor intrínseco.

Aunque en lesiones avanzadas casi nunca se identifica al *Helicobacter pylori* no se puede descartar su papel patógeno en estadios iniciales en sujetos genéticamente predispuestos.

Histología

La gastritis crónica atrófica afecta de forma difusa la mucosa oxíntica, especialmente a las células principales y parietales, productoras de ácido clorhídrico y de factor intrínseco, éste último imprescindible para la absorción de la vitamina B12.

Clinica

Esencialmente es la derivada del déficit de vitamina B12, lo cual puede provocar una "anemia perniciosa", con síntomas de la propia anemia megaloblástica y del síndrome cordonal posterior (pudiendo producirse lesiones neurológicas irreversibles).

Diagnóstico

La endoscopia objetiva una mucosa adelgazada con aumento de la vascularización submucosa, siendo la biopsia imprescindible para el diagnóstico. En el 10-40% de los casos se encuentran pólipos hiperplásicos/inflamatorios.

Otros hallazgos compatibles son la hipergastrinemia, la hipopepsinogenemia y la aquilia gástrica. La vitamina B12 está baja en sangre y al prueba de Schilling confirma que su déficit de absorción oral se corrige al administrar factor intrínseco.

Tratamiento

Es sustitutivo, mediante la administración de vitamina B12 intramuscular (cianocobalamina) de por vida. Suele comenzarse con 100 µg/día i.m. durante una semana, posteriormente 100 µg/semana durante dos meses y después mensualmente de forma indefinida.

Tabla 1.

	Gastritis no atrófica	Gastritis atrófica	
		Autoinmune	Multifocal
Topografía	Antro	Cuerpo y fundus	Antro, cuerpo y fundus
Histología	Infiltrado linfocitario	Atrofia, metaplasia y displasia	Atrofia, metaplasia y displasia
Genética	No aclarado	A. D.	¿ A. R.?
Geografía	Centros urbanos	Norte Europa	China, Japón, N. Europa
Úlcus péptico	Duodenal/pilórico	No	Gástrica alta
Etiología	<i>H.P.</i> ¿otros?	Genética, autoinmune	<i>H.P.</i> , dieta
Secrec.ácido	Aumentada	Disminuida	Disminuida
Gastrinemia	Normal o leve aumento	Muy alta	Variable
Riesgo carcinoma	No	Elevado	Elevado

El tratamiento con vitamina B12 debe realizarse con urgencia cuando existan trastornos neurológicos. Hay que remarcar que nunca debe prescribirse ácido fólico como tratamiento de la anemia megaloblástica cuando existe realmente un déficit de B12, puesto que se agravarían las alteraciones neurológicas.

Evolución y complicaciones

Este tipo de gastritis condiciona mayor riesgo de desarrollar carcinoma y carcinoides gástricos pero no está claramente justificado el seguimiento endoscópico salvo si se identifican displasias.

B) Gastritis crónica atrófica multifocal

La atrofia se distribuye de una forma " parcheada" y con frecuencia se asocia a metaplasia, que puede ser de dos tipos:

- Metaplasia "completa" tipo I o de tipo intestinal delgado: Constituye la forma más precoz. Se reemplaza el epitelio gástrico por enterocitos, que alternan con células caliciformes.
- Metaplasia "incompleta" o intestinal tipo colónico: cuando la metaplasia es muy extensa las células adquieren características del colon, presentando mayor distorsión de la arquitectura glandular y células columnares mucosecretoras.

Esta gastritis se relaciona epidemiológicamente con el úlcus gástrico y su causa más frecuente es la infección por *Helicobacter pylori*, que se comentará a continuación.

GASTRITIS CRÓNICA ASOCIADA A *HELICOBACTER PYLORI*

El *Helicobacter pylori* (HP) es el principal agente etiológico de la gastritis crónica no autoinmune.

El infiltrado inflamatorio agudo de la primoinfección se convierte en crónico, constituido principalmente por linfocitos, en ocasiones en forma de folículos linfoides. También pueden encontrarse células plasmáticas, macrófagos y polinucleares; si éstos son neutrófilos es que la gastritis se ha reactivado.

Las glándulas están respetadas puesto que no hay atrofia aunque puede existir alteración de la capa de moco y posteriormente lesiones celulares y erosiones.

La localización más frecuente es el antro gástrico. Puede existir hipersecreción ácida e inducir

la aparición de metaplasia gástrica en el duodeno, cuya colonización por el HP puede ocasionar una duodenitis e incluso una úlcera duodenal.

Por otra parte, la progresión de una gastritis superficial conduce a una gastritis atrófica.

Patrones evolutivos de gastritis crónica

El mismo microorganismo desencadena diversos patrones de gastritis crónica, condicionados por la susceptibilidad del sujeto y también por la modalidad genómica del HP; las cepas que contienen el gen CagA resultan más patógenas.

- En la mayoría de los individuos la gastritis, de intensidad moderada, afecta al antro y al cuerpo. Si no se asocia con atrofia ni metaplasia, no se relaciona con ninguna entidad clínica y normalmente los pacientes permanecen asintomáticos.
- Un pequeño número de pacientes desarrollan gastritis de predominio antral, que aumenta la frecuencia de desarrollar una úlcera duodenal.
- Cuando el HP induce gastritis atrófica multifocal existe mayor riesgo de padecer úlcus gástrico y, en algunos casos, adenocarcinoma gástrico. La OMS ha clasificado a HP como un carcinógeno de tipo I, es decir, con potencial neoplásico demostrado y las gastritis que evolucionan a atrofia pueden desarrollar metaplasia intestinal y displasia, favoreciendo la aparición de neoplasias.

Diagnóstico

Implica tanto el diagnóstico de la infección por HP como el histológico de la gastritis asociada. Deben obtenerse por tanto biopsias del cuerpo gástrico (para definir el patrón de gastritis), de antro (para valorar la infección por HP) y de incisura (para evaluar la atrofia, metaplasia intestinal y la displasia).

Tratamiento

En la I Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* celebrada en 1990 se recomendó únicamente administrar tratamiento erradicador en la gastritis crónica asociada a la úlcera péptica, en el linfoma MALT de bajo grado y en los pacientes con gastrectomía parcial por cáncer gástrico.

No está indicada la erradicación en los pacientes en tratamiento con AINE. Tampoco en la dispepsia funcional o en pacientes asintomáticos está indicado investigar ni tratar la gastritis asociada a esta infección.

Los datos sobre la regresión de la atrofia, la metaplasia y la displasia con el tratamiento erradicador no son concluyentes, por lo que no parece coste-efectivo indicar la erradicación a toda la población infectada para intentar prevenir el cáncer gástrico, si bien esto pudiera ser revisado en el futuro.

Pautas de primera elección de tratamiento erradicador

- IBP(omeprazol 20 mgrs, lansoprazol 30 mgrs, pantoprazol 40 mgrs) /12 horas + amoxicilina 1 gr/ 12 horas + claritromicina 500 mgrs/12 horas.
- Ranitidina citrato de bismuto 400 mgrs/ 12 horas + amoxicilina 1 gr/ 12 horas +claritromicina 500 mgrs/ 12 horas.
- En caso de alergia a penicilina y derivados la amoxicilina será sustituida por metronidazol 500 mgrs/ 12 horas.

La duración de estos tratamientos, por vía oral, será de 7 días. La tasa de erradicación en la práctica se sitúa alrededor del 85%.

Tratamiento de rescate tras el fracaso del primer tratamiento erradicador

IBP (omeprazol 20 mgrs, lansoprazol 30 mgrs, pantoprazol 40 mgrs) / 12 horas + subcitrat de bismuto 120 mgrs / 6 horas + tetraciclina 500 mgrs / 6 horas + metronidazol 500 mgrs / 8 horas.

La duración de este tratamiento también es de 7 días. Como en el tratamiento inicial, hay que concienciar al enfermo para que realice un adecuado cumplimiento del mismo.

Tratamiento de rescate tras el fracaso del segundo tratamiento erradicador

Se recomienda la toma de biopsias para cultivo y antibiograma mediante endoscopia, seleccionando la combinación de antibióticos en función de la sensibilidad microbiana.

Si se produce de nuevo un fracaso erradicador se recomienda la instauración de tratamiento con antisecretores de forma indefinida.

FORMAS ESPECIALES

GASTRITIS QUÍMICA O REACTIVA

Se produce por la acción de irritantes intrínsecos, como las sales biliares en el reflujo duodenogástrico, o por agentes externos como los AINE.

Histología

Se evidencia edema, erosiones, hipertrofia foveolar y proliferación de fibra muscular en la lámina propia, además de un infiltrado inflamatorio crónico.

GASTRITIS LINFOCÍTICA

También se denomina gastritis varioliforme o gastritis erosiva crónica. Es una entidad muy poco frecuente, que predomina en varones. Su etiología no se conoce aunque se ha relacionado con fármacos como la ticlopidina y con la enfermedad celiaca. Se desconoce su relación con el *Helicobacter pylori*.

Histología

Existe un denso infiltrado inflamatorio linfocitario en el epitelio superficial y en las foveolas, con distorsión glandular. La localización intraepitelial de los linfocitos es lo característico de esta gastritis.

Endoscopia

Son criterios diagnósticos endoscópicos la presencia de diminutos nódulos, algunos con depresiones o erosiones centrales, y erosiones gástricas múltiples, sobre todo en la cresta de los engrosados pliegues gástricos, especialmente en la curvatura mayor. Afecta al cuerpo y antro.

Radiología

Demuestra pliegues gástricos engrosados con imágenes lacunares.

Tratamiento

Se han utilizado hasta ahora distintos fármacos como antihistamínicos, antiácidos, antagonistas H2, cromoglicato...sin demostrar claramente su eficacia, que también está por precisar con IBP, corticosteroides y misoprostol. Algunos autores recomiendan la erradicación del *H. Pylori* si existe.

GASTRITIS GRANULOMATOSA

No se trata de una enfermedad específica, sino de una lesión común a varias etiologías: TBC, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, infestación parasitaria, histoplasmosis, vasculitis...

Características comunes

La lesión histológica característica son los granulomas gástricos. La clínica es inespecífica y de tipo dispéptico, como epigastralgia, náuseas y/o vómitos, intolerancia alimenticia, etc.

La radiología puede demostrar engrosamiento de los pliegues y, en ocasiones, rigidez o estenosis. En la endoscopia pueden objetivarse además algunas erosiones.

Como tratamiento general se administran anti-secretores.

Enfermedad de Crohn

Las lesiones típicas son las úlceras aftoides y el aspecto en empedrado de la mucosa, junto con los granulomas en la biopsia (sólo se demuestran en el 4% de los casos). La clínica es inespecífica, tipo ulceroso o dismotilidad. El tratamiento específico incluye 5-ASA.

Sarcoidosis

La afectación digestiva es muy poco frecuente, pudiendo manifestarse como hemorragia digestiva u obstrucción. Endoscópicamente se objetiva un engrosamiento de la pared gástrica similar al de la lititis plástica, junto con erosiones y úlceras múltiples. Si se demuestran granulomas en la biopsia, en el contexto de una sarcoidosis diseminada, se confirma el diagnóstico.

GASTRITIS EOSINÓFILA

Es una entidad poco frecuente de origen desconocido. Se incluye dentro de la gastroenteritis eosinofílica, ya que puede afectarse todo el tubo digestivo aunque las localizaciones más frecuentes son el estómago (especialmente el antro) y el intestino delgado. El diagnóstico precisa de la afectación de uno o varios tramos de tubo digestivo, pero excluyendo la localización extradigestiva de las lesiones y que los síntomas sean debidos a parasitosis intestinal.

Histología

El infiltrado inflamatorio que constituye la lesión está formado casi exclusivamente por eosinófilos. Puede afectar a las distintas capas (mucosa, muscular o serosa) pero no simultáneamente.

Clínica

En principio inespecífica. Si existe compromiso pilórico pueden producirse náuseas o vómitos y si hay ulceraciones, anemia ferropénica. En un 80% de casos se objetiva eosinofilia, y en ocasiones un aumento de Ig E.

Radiología y endoscopia

Se evidencian pliegues engrosados y con nodulaciones, incluso ulceraciones.

Tratamiento

El tratamiento de elección son los corticoides, por ejemplo 20-40 mgrs/ día de prednisona. Si no hay respuesta pueden requerirse inmunosupresores. En los casos poco frecuentes de falta de respuesta y estenosis pilórica se requiere cirugía.

GASTRITIS INFECCIOSAS

Aunque la acidez gástrica suele eliminar a casi todos los gérmenes, otros distintos al *Helicobacter pylori* pueden afectar al estómago.

El SIDA y otras inmunodeficiencias, como en los pacientes oncológicos o trasplantados, favorecen la colonización gástrica de otros microorganismos.

- Bacterias.

- *Mycobacterium tuberculosis*.

La TBC gástrica aparece generalmente en asociación con enfermedad pulmonar o diseminada. El germen puede producir engrosamiento de la pared gástrica, úlceras múltiples con secreción mucopurulenta y estenosis del píloro. Se diagnostica mediante biopsia (demostrando granulomas caseosos) o cultivo positivo.

- *Treponema pallidum*.

El germen de la sífilis también produce engrosamiento de la pared y erosiones, pudiendo recordar a la lititis plástica o el linfoma. La clínica habitualmente consiste en síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos o saciedad temprana. Histológicamente se evidencia un infiltrado inflamatorio de mononucleares, más denso que en otras gastritis. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del germen en la biopsia.

- *Gastritis flemonosa*.

Este tipo de gastritis suele acaecer en individuos debilitados, coexistiendo con otras infecciones y con alcoholismo. Está causada por diversos microorganismos, siendo el más frecuente (50%) el *Streptococcus alfa-hemolítico*, y consiste en una inflamación aguda purulenta de la pared gástrica. En ocasiones se produce necrosis (gastritis necrotizante aguda); otras veces, una gastritis enfisematosa por la aparición de gas producido por gérmenes como *Escherichia coli* y *Clostridium welchii*. El diagnóstico diferencial de las burbujas de aire en la submucosa debe realizarse con las acumulaciones benignas de aire, el enfisema gástrico, la neumatosis cistoide intestinal y la actinomicosis.

- Virus.
 - *Citomegalovirus*.
El CMV produce engrosamiento de la pared gástrica e hiperplasia foveolar de las criptas con las características células con inclusiones intranucleares.
Morfológicamente se asemeja a la enfermedad de Ménétrier y es más frecuente en niños.
 - *Virus herpes simple*.
La hiperplasia foveolar que puede causar es más superficial que la del CMV. Es rara en inmunocomprometidos.
- Hongos.
 - *Candida albicans*.
En los pacientes inmunocompetentes con erosiones o úlceras asociadas a este germen, parece que el hongo podría ser un simple colonizador. En inmunodeficiencias como el SIDA aunque la afectación esofágica es frecuente, la gástrica es rara.
 - *Histoplasmosis*.
Se da especialmente en el SIDA y las localizaciones principales son colon e íleon.
 - *Torulopsis glabrata*.
 - *Cigomicosis (mucormicosis)*.
La lesión típica es una úlcera perforada o sangrante profunda, con bordes negros indurados. En la base de la úlcera los vasos suelen estar trombosados por hifas. Muchos casos son fatales, si bien la cirugía y los antimicóticos pueden controlar la enfermedad.
- Parásitos y nematodos
 - *Cryptosporidium*.
De forma esporádica se objetiva en pacientes con SIDA, si bien puede ser tan sólo un colonizador.
 - *Anisakis*.
Con la ingesta de pescado crudo, las larvas se introducen en la mucosa gástrica provocando dolor abdominal. Se pueden extraer endoscópicamente.
 - *Strongyloides stercoralis*, *Giardia lamblia* y otros.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La enfermedad injerto contra huésped aguda origina a nivel gástrico desde úlceras hasta necrosis de células individuales.

Histológicamente se caracteriza por la apoptosis de las células epiteliales.

PLIEGUES GÁSTRICOS ENGROSADOS (GASTROPATÍA HIPERTROFICA)

Los pliegues engrosados se originan por diversas causas: la hiperplasia epitelial primaria de

la mucosa (como en la enfermedad de Ménétrier), trastornos secundarios (infiltración tumoral...), infección por CMV (más frecuente en niños) y otras infecciones que producen reacción granulomatosa.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia y además es necesario descartar una neoplasia, ya sea un linfoma o un carcinoma infiltrante.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

Es una gastropatía de etiología desconocida y muy poco frecuente, algo más prevalente en varones y en mayores de 50 años. En un 90% de los casos se asocia con infección por *H. pylori*, lo que sugiere que podría tratarse de una forma especial de gastritis causada por este germen. En cambio en niños se asocia con el CMV.

Histología

Macroscópicamente se objetiva un engrosamiento de los pliegues gástricos y microscópicamente hiperplasia de la superficie mucosa de las células foveolares, con criptas grandes y tortuosas. No existe un verdadero patrón inflamatorio o es muy escaso y de tipo linfocítico, por lo que algunos autores no la consideran una forma de gastritis.

La *muscularis mucosae* se engruesa y puede infiltrarse entre las glándulas. Las células principales y parietales son sustituidas en gran parte por células mucosas que pueden originar quistes mucinosos, provocando la consiguiente hipoclorhidria e incluso aclorhidria.

Se localiza fundamentalmente en curvatura mayor del cuerpo y fundus gástrico. Con frecuencia se asocia a linfangiectasia submucosa, la cual favorece ulceraciones superficiales que a su vez pueden causar pérdidas proteicas.

Clinica

Consiste en dolor epigástrico de tipo péptico, diarreas, náuseas, vómitos, edemas periféricos, pérdida de peso, anorexia... Con frecuencia se origina una "gastropatía pierde proteínas" y su clínica asociada (edemas, etc). Sin embargo la HDA no es frecuente.

Diagnóstico

Con frecuencia se objetiva anemia e hipoproteinemia. En la radiología con contraste se evidencian los pliegues gástricos hipertrofiados, nodulares y tortuosos y la endoscopia demuestra además erosiones o ulceraciones superficiales. El diagnóstico en todo caso es histológico.

Tratamiento

Los pacientes oligosintomáticos y con mínima hipoproteinemia no precisan tratamiento espe-

cífico. Si existe una hipoproteinemia importante puede requerirse una dieta rica o suplementada con proteínas.

Los fármacos antiulcerosos se utilizan en los casos que presentan erosiones o úlceras gástricas.

Se han ensayado múltiples tratamientos médicos como antagonistas H₂, IBP, corticoides, anticolinérgicos, antifibrinolíticos, prostaglandinas, octreótido... sin datos claros de eficacia.

En los pacientes con síntomas intratables, hipoproteinemia grave o con sospecha de neoplasia se requiere tratamiento quirúrgico.

Recientemente se ha descrito la mejoría clínica e histológica tras la erradicación de *Helicobacter pylori* cuando está presente.

Evolución y complicaciones

La enfermedad de Ménétrier suele progresar hacia la gastritis atrófica. También parece favorecer las neoplasias gástricas por lo que algunos autores proponen un seguimiento endoscópico con biopsias periódicas, aunque no se dispone de la suficiente evidencia científica para realizarlo.

Diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Ménétrier y otros tipos de gastropatía hipertrófica

Debe realizarse con las siguientes entidades:

- Neoplasia infiltrativa, como el carcinoma difuso o el linfoma.
- Síndrome de Zollinger-Ellison: Presenta pliegues engrosados en fundus y cuerpo con cierto grado de hiperplasia de las criptas.
- Pólipos gástricos múltiples: En la mucosa interpuesta no debe encontrarse la enorme hiperplasia de criptas de la enfermedad de Ménétrier. La histología en ésta se puede asemejar a la de las lesiones polipoides gástricas del síndrome de Cronkhite-Canadá, aunque la clínica es diferente.
- Gastropatía hipertrófica localizada "inexplicable".

LESIONES GÁSTRICAS PRENEOPLÁSICAS

FACTORES DE RIESGO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Definitivos y con vigilancia sugerida

- Displasia de alto grado (en forma coincidente?).
- Poliposis adenomatosa familiar.
- Adenomas.

- Esófago de Barrett (cardias y unión gastroesofágica).

Definitivos

- Metaplasia intestinal.
- Gastritis atrófica crónica.
- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Lynch II).

Probables

- Postgastrectomía (más de 20 años de evolución).
- Anemia perniciosa.

Posibles

- Síndrome de Peutz-Jeghers.
- Enfermedad de Ménétrier.
- Hamartomas.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Tabaquismo.
- Ingestión elevada de alimentos salados, en salmuera o ahumados.
- Ingestión elevada de alimentos mal conservados.
- Baja ingestión de frutas y vegetales.
- Ingestión elevada de alcohol.

Cuestionables

- Pólipos hiperplásicos.
- Pólipos de glándulas fúndicas.
- Úlceras gástricas benignas.

LESIONES GÁSTRICAS PRENEOPLÁSICAS

Son patologías que elevan el riesgo de padecer tumores malignos respecto a la población general.

Gastritis atrófica y metaplasia intestinal

Se consideran lesiones preneoplásicas, con una incidencia de 0'3-1% de cáncer gástrico. En la gastritis atrófica la etiología fundamental es el *Helicobacter pylori*, que se considera un factor premaligno. En los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico se recomienda investigar mediante métodos no invasivos la infección por este microorganismo y erradicar a los positivos, pues tienen mayor riesgo de presentar neoplasia.

Displasia epitelial

Se considera condición premaligna según la secuencia evolutiva: Hiperplasia → atrofia → metaplasia intestinal → displasia → cáncer.

La displasia puede también coexistir simultáneamente con un adenocarcinoma.

Como el porcentaje de pacientes que padecerán un cáncer es bajo, habrá otros factores implicados.

Pólipos gástricos

Sólo se consideran potencialmente capaces de degenerar en adenocarcinoma los pólipos adenomatosos, sobre todo los vellosos. Son menos frecuentes en el estómago, pero su potencial de malignización es mayor (20-70%). Las posibilidades de malignización se incrementan según el número de pólipos y su tamaño. El diámetro superior a 2 cm incrementa las posibilidades de degeneración neoplásica.

Gastrectomía

Actualmente la frecuencia del estómago operado es menor, ya que las patologías benignas, como el úlcus, se manejan con tratamiento médico.

A partir de los 15-20 años de la cirugía, aumenta el riesgo respecto a la población general.

En caso de gastrectomía subtotal (Billroth II), el riesgo es mayor (50-70%).

La anemia perniciosa

Asociada a gastritis autoinmune, multiplica el riesgo por 2-4 veces. También influyen factores genéticos.

La enfermedad de Ménétrier

También supone un factor de riesgo, aunque su escasa frecuencia y la gastrectomía en algunos pacientes hacen difícil establecer la frecuencia de cáncer gástrico.

Hábitos higiénico-dietéticos

No hay estudios concluyentes, pero parece que son factores de riesgo: bajo consumo de frutas y verduras; el alto consumo de alimentos en salazón y ahumados (los nitratos y nitritos pasan a compuestos N-nitroso); tabaquismo y alcoholismo; clases socioeconómicas bajas, con malos hábitos higiénicos; consumo de compuestos carcinógenos N-nitroso.

Úlcera gástrica

Actualmente no se establece la secuencia úlcera → cáncer, sino que la lesión inicial puede ser un cáncer ulcerado.

Helicobacter pylori

- Puede considerarse un factor premaligno para el desarrollo de linfoma gástrico.
- También aumenta por 5-6 veces el riesgo de cáncer gástrico, sobre todo en el estómago distal y especialmente las cepas que expresan la proteína Cag A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinstein W M. Otros tipos de gastritis y gastropatías, incluida la enfermedad de Ménétrier. En: Sleisenger & Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 6ª Edición. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana SA, 2000: 762-784.
2. Luk G D. Tumores gástricos. En: Sleisenger & Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 6ª Edición. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana SA 2000: 788.
3. Rodríguez Téllez M. Gastropatía aguda. En: Caballero Plasencia A M, González Calvín J L, Martín Ruiz J L, Salmerón Escobar F J, eds. Manual de Patología Digestiva. Tomo I. Editorial Universidad de Granada 2003: 209-223.
4. Montero García M, Palacios Pérez A, Montero M L. Gastritis crónica. Gastritis específicas. Lesiones gástricas preneoplásicas. En: Caballero Plasencia A M, González Calvín J L, Martín Ruiz J L, Salmerón Escobar F J, eds. Manual de Patología Digestiva. Tomo I. Editorial Universidad de Granada 2003: 225-240.
5. Gisbert J P, Pajares García J M. Gastritis aguda y crónica. Enfermedad de Ménétrier. En: Ponce García J, ed. Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Ediciones Doyma 2001: cap 11, 89-98.
6. Unos Arbeola A. Riesgo del consumo de AINE. ¿Cuándo y como hay que hacer profilaxis?. En: Montero Huguet M A, Brugera M, Gomollón F, Santolaria S, eds. Principios básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. 2ª Edición. Jarpyo Editores S.A 2002: 283-292.
7. Valenzuela Barranco M, Mendiña Guillén M. Gastritis. En: Vázquez Iglesias J L, Díaz Rubio M, Herrería Gutiérrez J M, eds. De los signos y síntomas al diagnóstico y tratamiento en Patología Digestiva 2003: 495-506.
8. Rodrigo L. Gastropatías relacionadas con el *Helicobacter Pylori* y los AINE. En: Actualización terapéutica de las Enfermedades Digestivas. Acción Médica S.A., 2002: 39-85.
9. Rodrigo L. Gastropatías relacionadas con el *Helicobacter Pylori* y los AINE. En: Actualización terapéutica de las Enfermedades Digestivas. Acción Médica S.A., 2004: 53-83.
10. Arenas Ruiz-Tapiador J I, Ferrández Arenas A, Sainz Samitier R. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Actualizaciones temáticas Madaus en Gastroenterología. Editorial Glosa.
11. American Gastroenterological Association. Lesión inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En: Digestive Diseases Self-Education Program III 2002: 37-39
12. American Gastroenterological Association. Cáncer gastrointestinal. En: Digestive Diseases Self-Education Program III 2003: 56-58.

MRA

CAPÍTULO 26

ÚLCERA PÉPTICA

Autores

José Ramón Foruny Olcina
Mónica Villafuela Cives
Carlos Martín de Argila Prados
Daniel Boixeda de Miquel
Ana Cano Ruiz
Antonio García Plaza

Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Servicio de Gastroenterología

Palabras clave: *Úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, Helicobacter pylori, antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, inhibidores de la bomba de protones, triple terapia, cuádruple terapia, hemorragia digestiva alta.*

ÚLCERA PÉPTICA

INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es una solución de continuidad de la mucosa gastrointestinal, que se extiende como mínimo hasta la *muscularis-mucosae*, que aparece y se mantiene debido al daño producido por el ácido y la pepsina sobre las células epiteliales. Pueden existir úlceras en cualquier parte del tubo digestivo que esté expuesta al ácido; por ejemplo en el esófago de pacientes con reflujo gastroesofágico, o en el intestino cuando existe un divertículo de Meckel con actividad secretora gástrica. Dada la complejidad que entrañaría el abordaje de las lesiones ulcerosas a todos los niveles del tracto gastrointestinal en un solo capítulo, nos centraremos en aquellas que se localizan en el estómago o en el duodeno.

La mucosa gástrica y duodenal en condiciones normales, a pesar de estar expuesta a la acción nociva del ácido y la pepsina, consigue mantener su integridad gracias a la existencia de una serie de mecanismos protectores fisiológicos. Como es lógico, el desequilibrio entre los factores protectores y los factores lesivos (ácido y pepsina) a favor de estos últimos, tiene como consecuencia la aparición de úlceras en la mucosa.

Desde un punto de vista académico, los mecanismos defensivos de la mucosa gastroduodenal son: la *barrera pre-epitelial*, compuesta por una capa de moco y una cubierta de bicarbonato que tapiza la superficie mucosa, la *barreira epitelial* formada por la membrana apical de las células mucosa, las uniones intercelulares y las bombas iónicas situadas en la membrana basolateral celular y finalmente el flujo *sanguíneo mucoso*.

En las dos últimas décadas, tras el descubrimiento por Marshall BJ. y Warren JR. en 1984 de la infección por "*Helicobacter pylori*" de la mucosa gástrica, se ha producido un cambio espectacular en el conocimiento de la patogenia de la úlcera péptica, lo que ha condicionado de forma secundaria un enfoque del manejo clínico de la misma totalmente distinto al establecido con anterioridad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente la úlcera es un defecto de la mucosa con restos necróticos en el fondo que se extiende a través de la *muscularis-mucosae* hasta la submucosa o capas más profundas de la pared intestinal. En el análisis microscópico de la úlcera pueden distinguirse cuatro capas, que de menor a mayor profundidad desde la luz intestinal serían las siguientes: a) capa superficial de material fibrinoso necrótico, b) infiltrado inflamatorio polimorfonuclear subyacente, c) tejido de granulación por debajo y d) capa profunda de tejido colágeno cicatricial.

Hablamos de erosión cuando la solución de continuidad mucosa es más superficial y no llega a afectar a la *muscularis mucosae*. En la práctica, la distinción anatomopatológica entre úlcera y erosión no tiene apenas importancia y el diagnóstico suele establecerse mediante métodos macroscópicos (endoscopia, radiología). La principal utilidad del análisis microscópico de una úlcera, especialmente de una úlcera gástrica, es la comprobación de la ausencia de atipicidad y degeneración neoplásica. También puede emplearse como veremos más adelante en el diagnóstico etiológico diferencial.

ETIOLOGÍA

Los dos factores etiológicos que comprometen en mayor medida el equilibrio entre los factores lesivos y protectores de la mucosa gastroduodenal, y por tanto son los principales causantes de la enfermedad ulcerosa péptica, son la infección por *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La infección por *Helicobacter* en nuestro medio es responsable del 85-95% de las úlceras duodenales y del 70-80% de las úlceras gástricas. En EE.UU. estos porcentajes descienden hasta el 70-80% y 50% respectivamente, debido a que existe una menor prevalencia de la infección y a que el consumo de antiinflamatorios es más elevado. Se calcula que 1 de cada 4 individuos infectados desarrollará a lo largo de su vida una úlcera péptica, mientras que si la

infección no está presente sólo aparecerá la úlcera en 1 de cada 20. Probablemente el argumento más sólido a favor del papel causal de *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica lo encontremos en los estudios de intervención, donde se ha demostrado que la erradicación de la infección en pacientes ulcerosos reduce la tasa de recurrencia ulcerosa un 70%.

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa, flagelada con capacidad de movimiento, que sobrevive en el medio ácido gástrico, concretamente en la superficie de las células epiteliales, gracias a la acción de una enzima (ureasa) capaz de metabolizar la urea generando amonio (NH_3^+), con lo que neutraliza el ácido y eleva el pH del jugo gástrico en el microentorno de la bacteria.

Los mecanismos a través de los cuales *Helicobacter pylori* favorece la aparición la úlcera péptica han sido mejor estudiados en la úlcera duodenal que en la gástrica. En el 100% de los pacientes infectados la bacteria desencadena una repuesta inmunológica a nivel de la mucosa gástrica, con liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias como la IL8 y el TNF. De esta forma se desencadena una gastritis que, entre otras cosas, reduce el espesor y la calidad de la capa de moco. Además en los pacientes infectados se produce una hipersecreción de gastrina debido a una alteración en el control inhibitorio de las células G por la somatostatina. En condiciones normales, el descenso de pH intragástrico provoca la estimulación de las células D antrales, con lo que aumenta la secreción de somatostatina, que a su vez inhibe la secreción de gastrina. En los pacientes infectados, se ha observado que la densidad de células D, y por tanto la secreción de somatostatina está disminuida, lo que condiciona una pérdida del estímulo inhibitorio a la secreción de gastrina. La hipergastrinemia estimula a la célula parietal y produce un incremento de la secreción ácida, con descenso del pH en la luz del estómago y del duodeno, lo que de forma mantenida condiciona la aparición de metaplasia gástrica a nivel duodenal. La célula epitelial de tipo gástrico a nivel duodenal tiene menos capacidad de secreción de bicarbonato que la célula epitelial intestinal normal. Al disminuir la capacidad de tamponamiento duodenal se produce en primer término inflamación del epitelio duodenal (duodenitis) y, posteriormente, aparece la úlcera duodenal. Tras la erradicación los niveles de gastrina vuelven a la normalidad.

El potencial ulcerogénico de las distintas cepas de *Helicobacter pylori* parece depender en gran medida de la capacidad de producción de la proteína citotóxica CagA y de la proteína vacuolizante VacA.

El consumo de *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) o *aspirina* (AAS) es la segunda causa más frecuente de úlcera. Son causantes del 70-85% de las úlceras una vez descartada con certeza la infección por *Helicobacter pylori*. En términos globales, los antiinflamatorios provocan el 10% de las úlceras duodenales y hasta el 20% de las úlceras gástricas. Se calcula que hasta un 50% de los tomadores crónicos de AINE pueden tener lesiones superficiales clínicamente sin importancia, pudiendo llegar hasta un 30% el porcentaje de pacientes con úlcera, de las cuales apenas un 0.5% se complican al año. Los mecanismos por los cuales los AINE producen daño en la mucosa son fundamentalmente dos: en primer lugar se comportan como ácidos débiles no ionizados que pueden atravesar la capa de moco con facilidad, penetrando en el interior de la célula epitelial, y en segundo lugar y más importante inhiben la enzima ciclooxigenasa, con lo que disminuye la concentración intravascular de prostaglandinas. Las prostaglandinas juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastroduodenal, ya que por su efecto vasodilatador aseguran un buen flujo sanguíneo en la mucosa y, de forma secundaria estimulan la secreción de moco, de bicarbonato y aumentan el recambio celular y la reepitelización.

Otras causas menos frecuentes de úlceras duodenales o gástricas, que en conjunto no suponen más del 5% de las úlceras *Helicobacter pylori* negativas, quedan reflejadas en la Tabla 1. De entre todas ellas destaca el síndrome hipersecretor de Zollinger-Ellison producido por un tumor de células G secretor de gastrina, habitualmente localizado en el páncreas o en la pared duodenal. De todos modos, hemos de tener en cuenta que en aproximadamente un 5-15% de los pacientes *Helicobacter pylori* negativos a pesar de realizar un estudio etiológico completo, no se va a encontrar la causa de la úlcera (úlcera péptica idiopática).

Existen una serie de factores que tradicionalmente han sido considerados factores de riesgo para la aparición de úlcera péptica, sin que esto se haya podido demostrar científicamente:

- El *tabaco* dificulta la cicatrización y favorece la recurrencia ulcerosa, en probable relación

Tabla 1. Etiología de la enfermedad ulcerosa péptica**Etiologías más frecuentes**

- *Helicobacter pylori*
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Úlceras por estrés

Etiologías poco frecuentes

- Gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison (úlceras múltiples, refractarias, duodeno distal + diarrea + esofagitis + pliegues gástricos engrosados)
- Mastocitosis sistémica (úlceras + prurito + enrojecimiento facial o erupción maculopapular)
- Síndromes mieloproliferativos con basofilia
- Hiperplasia/hiperfunción de células G antrales
- Virus herpes tipo I y citomegalovirus
- Obstrucción duodenal por anillo congénito o páncreas anular
- Insuficiencia vascular (cocaína)
- Radiación
- Quimioembolización (vía arteria hepática)
- Enfermedad de Crohn
- Amiloidosis tipo III
- Síndrome de Neuhäuser: tremor-nistagmus-úlceras
- Porfiria cutánea tarda
- Otros fármacos: cloruro potásico, bifosfonatos, micofenolato
- Idiopática

con el descenso de los niveles de prostaglandinas que conlleva su consumo. En pacientes sin infección por *Helicobacter pylori* y que no tomen AINE, el tabaco no se comporta como factor de riesgo.

- Aunque la incidencia de úlcera en pacientes con cirrosis de origen enólico se encuentra aumentada, no se ha podido demostrar que el alcohol, por sí mismo pueda producir úlceras.
- Finalmente, cabe destacar que en algunas entidades como en la insuficiencia renal crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la incidencia de úlcera, al igual que ocurre en la cirrosis está aumentada.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad ulcerosa péptica tiene una prevalencia en torno al 5-10% según las series. En el subgrupo de población infectada por *Helicobacter pylori*, la cifra puede elevarse hasta el 20%. Si hablamos en términos de incidencia anual, la cifra oscila entre un 0,1 y un 0,3%, llegando al 1% en los infectados por *Helicobacter pylori*.

Aunque en el pasado se consideraba la patología ulcerosa péptica más frecuente en hombres que en mujeres, estudios recientes encuentran una prevalencia similar en ambos sexos. La incidencia ajustada con respecto al grupo de edad establece diferencias entre ambos tipos de úlcera, de modo que el pico de máxima incidencia para la úlcera gástrica se sitúa entre los 55-65 años, y el de la úlcera duodenal es más precoz, en torno a los 45 años.

Existen diferencias epidemiológicas importantes en la patología ulcerosa entre los distintos países, en función del nivel socioeconómico de estos. En los países en vías de desarrollo, la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es mucho mayor que en los países desarrollados, debido probablemente a las pobres medidas higiénico-dietéticas de las que disponen, que favorecen la transmisión de la infección. Además existe una clara diferencia en cuanto a la utilización de antibióticos y de antiinflamatorios. Todo esto condiciona que en estos países el porcentaje de úlceras pépticas *Helicobacter pylori* negativas sea mucho menor que en los países desarrollados. En España, la infección por *Helicobacter pylori* está presente aproximadamente en el 50% de la población, observando un curioso efecto de cohorte, en relación con el notable crecimiento económico experimentado en las últimas décadas; la mayoría de las personas actualmente infectadas son mayores de 30 años y se infectaron en la infancia, cuando las medidas higiénico-sanitarias eran peores, observándose en cambio un claro descenso de la prevalencia de infección en la población más joven.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica no presentan sintomatología alguna. Esto es especialmente frecuente en ancianos y en tomadores crónicos de AINE, en los que la enfermedad ulcerosa puede debutar como una hemorragia digestiva alta.

El dolor epigástrico es el síntoma más frecuente en los pacientes clínicamente afectados por una úlcera péptica. Suelen describir el dolor como urente, corrosivo o sensación de "estómago vacío doloroso". En el caso de la úlcera duodenal, en más de la mitad de los pacientes aparece durante la madrugada y despierta al paciente. Durante el día acostumbra a aparecer 2 ó 3 horas después de la comida y cede con

fármacos antiácidos y con la ingesta. Por este motivo el paciente con una úlcera duodenal evita los períodos prolongados de ayuno y no es frecuente que tenga pérdida de peso.

En las úlceras gástricas, el dolor comienza más temprano tras la comida, es más difícil que calme con antiácidos o volviendo a ingerir alimento y sólo un tercio de los pacientes se despierta por la noche a causa del dolor. Sin embargo, es más frecuente la disminución de peso, ya que la reacción inflamatoria asociada al proceso ulceroso disminuye la capacidad de vaciamiento gástrico, lo que provoca sensación de saciedad precoz con pequeñas cantidades de alimento. En ambos casos la sintomatología sigue un curso crónico recidivante con largos períodos asintomáticos y con cierta relación estacional, siendo más frecuente en primavera y otoño.

Con respecto al valor de la clínica en el diagnóstico de la úlcera péptica, hemos de decir que además de ser poco sensible, tampoco es muy específica, ya que numerosas entidades pueden cursar con molestias epigástricas de características similares a las del dolor ulceroso; por lo que siempre es necesaria la realización de estudios complementarios. Entre las patologías que nos obligan a realizar diagnóstico diferencial con la úlcera se encuentran entre otras la pancreatitis aguda, la colecistitis aguda, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la insuficiencia venosa mesentérica crónica.

La exploración no suele dar mucha información en pacientes con úlceras no complicadas, ya que lo habitual es que sea normal o únicamente encontremos molestias epigástricas inespecíficas en la palpación profunda. Este concepto sin embargo, cambia radicalmente en casos de úlcera complicada. Las complicaciones de la úlcera péptica en orden decreciente de frecuencia serían: la hemorragia digestiva (10-15%), la perforación o penetración (5-10%) y la obstrucción (2-5%). Todas ellas son mucho más frecuentes en ancianos.

En la úlcera complicada en forma de hemorragia digestiva el paciente suele presentar palidez muco-cutánea, suele estar taquicárdico, puede presentar hipotensión y exterioriza el sangrado en forma de melenas o hematemesis. Cuando la úlcera provoca una perforación de la pared intestinal el dolor que presenta el paciente es muy intenso, con frecuencia se irradia hacia la espalda y en la palpación abdominal encontramos datos de peritonismo o incluso un abdomen

“en tabla”. Mediante radiología simple de tórax o abdomen en bipedestación y en ocasiones mediante la tomografía axial computerizada se demostrará la existencia de neumoperitoneo. Si la úlcera está situada en la cara posterior del duodeno y penetra en la musculatura de la pared, pero sin llegar a la perforación, puede simular clínica y analíticamente una pancreatitis aguda. Finalmente, en casos de obstrucción pilórica secundaria a úlcera péptica, el paciente presenta intolerancia alimentaria con vómitos y distensión del hemiabdomen superior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la úlcera péptica comprende dos aspectos fundamentales: el diagnóstico inicial de la lesión en sí, y el diagnóstico etiológico posterior.

DIAGNOSTICO DE LA LESIÓN

Pruebas radiológicas con contraste baritado

Aunque actualmente han sido desplazadas por la endoscopia, fueron las primeras pruebas que permitieron detectar el “nicho ulceroso”. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas depende en gran medida de la técnica radiológica empleada. En estudios de doble contraste la sensibilidad es del 80-90% bajando al 60-80% cuando el estudio es de contraste único. También influye el tamaño de la lesión, pues en las úlceras menores de 0.5 cm también desciende la sensibilidad.

Radiológicamente, las úlceras benignas se caracterizan por extenderse más allá de la luz gástrica, con bordes engrosados y simétricos, una corona de contorno suave sugestiva de edematización y pliegues radiados partiendo de esta. En ocasiones aparece en la pared opuesta a la úlcera, una indentación por espasmo reactivo de la musculatura circular de la pared gástrica. La existencia simultánea de dos úlceras, una gástrica y otra duodenal también sugiere benignidad.

Panendoscopia oral

Es la técnica de elección en el diagnóstico de la úlcera péptica. Con respecto a las pruebas radiológicas presenta varias ventajas: la sensibilidad y la especificidad son mayores, permite la toma de biopsias de la úlcera y de la mucosa gástrica y además en el caso de úlceras complicadas (hemorragia u obstrucción) permite realizar medidas terapéuticas. Los datos endoscópicos que sugieren benignidad en una úlcera gástrica son la existencia de pliegues regulares

rodeando al nicho ulceroso, bordes ulcerosos igualmente regulares y blandos a la toma de biopsias y cráter de la úlcera con fondo plano recubierto de exudado. La localización de las úlceras en la cavidad gástrica, también puede orientar acerca de la causa de la úlcera; así, las úlceras secundarias a la toma de antiinflamatorios suelen localizarse en la curvatura mayor del antro, en la región prepilórica y en la segunda porción duodenal, mientras que las úlceras producidas por *Helicobacter pylori* se sitúan preferentemente en la curvatura menor y en la primera porción duodenal.

Independientemente del aspecto radiológico o endoscópico, toda úlcera gástrica precisa ser biopsiada para excluir malignidad, puesto que aunque el aspecto macroscópico sea benigno, en un importante porcentaje de los casos, cercano al 50% en algunas series publicadas, el estudio histológico revela la existencia de adenocarcinoma subyacente. No ocurre lo mismo con las úlceras duodenales, dado que estas prácticamente nunca son neoplásicas. Las biopsias deben tomarse de los bordes de la úlcera y no del nicho ulceroso, donde únicamente obtendremos tejido necrótico. El número de biopsias a obtener es discutido; se ha observado que con 6 muestras se alcanza una sensibilidad del 98%, llegando a casi el 100% si se combina con cepillado para citología.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Una vez confirmada la úlcera mediante las técnicas de imagen mencionadas, es necesario el filiar el agente causante para evitar en la medida de lo posible la recidiva de la lesión.

El primer paso a dar, como en cualquier otra entidad, es la anamnesis dirigida, para conocer los antecedentes personales del paciente y la posible toma de fármacos potencialmente gastroerosivos. En pacientes en los que se sospeche toma de antiinflamatorios de forma subrepticia, ya sea por úlceras refractarias, recurrentes o complicadas se puede utilizar como medida objetiva el test del tromboxano.

Posteriormente, las siguientes pruebas a realizar estarán encaminadas a descartar la infección por *Helicobacter pylori*. Disponemos de métodos directos, que precisan la realización de una panendoscopia con toma de biopsias de la mucosa gástrica, y de métodos indirectos que nos indican su presencia sin necesidad de endoscopia. Dentro de los métodos directos se

incluyen el test colorimétrico de la ureasa rápida, el análisis histológico de la biopsia endoscópica y el cultivo del germen y dentro de los indirectos la serología mediante técnica de ELISA, la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en las heces y la prueba de aliento con Urea marcada con ^{13}C . La sensibilidad y especificidad de cada una de ellas se refleja en la Tabla 2, siendo más que aceptable en todas ellas. Cabe puntualizar el alto porcentaje de falsos negativos que se dan con la prueba del aliento en pacientes que están tomando inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o fármacos que contengan bismuto. Por este motivo, antes de realizar la prueba del aliento el paciente debe evitar esta medicación durante al menos 2 ó 4 semanas.

La elección de una u otra prueba diagnóstica va a depender de la situación clínica ante la cual nos encontremos. Si encontrásemos una úlcera durante una endoscopia rutinaria, optaríamos por métodos directos (prueba rápida de la ureasa, histología o cultivo). Debemos tomar 3 biopsias en el antro y otras tres en el cuerpo; estas últimas especialmente en aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, por la migración de *Helicobacter pylori* hacia zonas altas del estómago. En el caso de una hemorragia activa, es conveniente saber que la rentabilidad del test de la ureasa disminuye considerablemente, por lo que no es el método más adecuado.

Las biopsias además nos van a dar información acerca de cómo se encuentra la mucosa gástrica, pudiendo así diferenciar entre una gastritis de predominio antral, más relacionada con la aparición de úlceras duodenales, y una pangastritis, asociada habitualmente con las úlceras gástricas.

Tabla 2. Métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*

Métodos directos	Sensibilidad	Especificidad
Prueba de la ureasa rápida	85-95%	95-100%
Histología	85-90%	95-100%
Cultivo	75-90%	100%
Métodos indirectos		
ELISA en suero de laboratorio	85-95%	80-95%
Prueba del aliento urea	90-100%	>95%
Antígeno en heces	90-94%	90-92%

Ante un paciente con antecedentes conocidos de úlcera al que, en principio, no vayamos a pedir una endoscopia, elegiremos métodos indirectos (serología, prueba del aliento con urea marcada o detección de antígenos en heces).

Para la comprobación de la erradicación el método de elección es la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C . En este sentido, la serología no tan es útil, debido a que permanece muchos meses positiva después de la eliminación de la bacteria, y se ha de esperar al menos 6 meses a que descienda el título de anticuerpos en sangre.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la úlcera péptica tiene por objetivo, aliviar la sintomatología, conseguir la cicatrización de la lesión, evitar las posibles complicaciones y en último término prevenir la recidiva ulcerosa. En las últimas décadas, la aparición de fármacos antisecretores gástricos inicialmente, y posteriormente el descubrimiento de la infección por *Helicobacter pylori* han modificado drásticamente el manejo de estos pacientes.

Aunque durante años, la dieta fue uno de los pilares fundamentales del tratamiento, en la actualidad no juega un papel tan importante, de modo que al paciente con úlcera péptica sólo se le recomienda evitar aquellos alimentos que le provoquen sintomatología. Otras medidas generales aconsejadas son la abstinencia alcohólica, el abandono del tabaco y de cualquier fármaco gastroerosivo, especialmente los antiinflamatorios no esteroideos.

Como se mencionó con anterioridad, ante todo paciente con una úlcera debemos descartar la infección por *Helicobacter pylori*, puesto que su presencia o ausencia condicionará nuestra pauta de actuación posterior.

TRATAMIENTO EN PACIENTES *HELICOBACTER PYLORI* POSITIVOS

En pacientes con úlcera, tanto gástrica como duodenal, infectados por *Helicobacter pylori* el tratamiento de elección es la erradicación de dicha infección. Esta actitud ha demostrado en la mayoría de los casos la desaparición de los síntomas, una cicatrización más rápida de la úlcera, la mejoría de la gastritis crónica asociada, y lo que es más importante, la práctica desaparición de las recidivas ulcerosas en ausencia de

tratamiento con AINE, modificando así la historia natural de la enfermedad. Todo ello conlleva en definitiva una franca disminución de los costes directos e indirectos derivados de esta patología (visitas médicas, hospitalización, días de baja laboral, disminución de las complicaciones).

Terapia erradicadora de primera línea

El régimen ideal para conseguir la erradicación, definida como la ausencia de microorganismos detectables al menos 4 semanas después de haber finalizado la terapia erradicadora, debe ser fácil de cumplir por el paciente, no ha de tener un elevado coste económico, los efectos secundarios han de ser mínimos y su efectividad debe situarse en torno al 90%.

Estudios realizados *in vitro* han comprobado que *Helicobacter pylori* es sensible a distintas sales de bismuto, así como a varias familias de antibióticos. Los antibióticos que han mostrado mayor actividad frente a la bacteria han sido los betalactámicos, las tetraciclinas, los macrólidos, los aminoglucósidos y recientemente las nuevas fluorquinolonas. Los nitroimidazoles y los nitrofuranos se consideran de actividad antibacteriana moderada. Los más empleados hasta el momento en las distintas terapias erradicadoras propuestas han sido la amoxicilina, la claritromicina, la tetraciclina y el metronidazol. De entre todos ellos, se han descrito resistencias mínimas frente a amoxicilina y a tetraciclinas. No ocurre lo mismo con la claritromicina, que en nuestro entorno presenta una tasa media de resistencia del 7-12%, ni con el metronidazol que tiene una tasa media de resistencia del 20-26%.

La utilización en monoterapia de cualquiera de los fármacos descritos previamente obtiene un porcentaje escaso de erradicaciones, cifrado en torno al 12%; esta tasa aumenta hasta el 51% asociando dos antibióticos y hasta el 60% cuando se asocia uno de los antibióticos con un antisecretores gástrico (antagonista de los receptores H_2 , inhibidor de la bomba de protones). Los fármacos antisecretores optimizan la capacidad erradicadora de los antibióticos por varios motivos: en primer lugar, algunos de los antibióticos activos frente a *Helicobacter pylori*, como la amoxicilina y la claritromicina, son lábiles a la acción del ácido y su actividad bactericida se potencia al aumentar el pH del estómago, de tal forma que la CMI-50 disminuye 10 veces al aumentar el pH de 5,5 a 7; en segundo lugar al reducir el volumen de secreción gástrica, se incrementan las secreciones de antibióticos en el jugo gástrico; y finalmente, se

atribuye cierto efecto antibacteriano a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Este último aspecto explica porque los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces que los antagonistas de los receptores H_2 (anti- H_2) en la terapia erradicadora. La combinación entre hidroclorato de ranitidina con citrato de bismuto (ranitidina-citrato de bismuto) a dosis de 400 mg dos veces al día se considera equivalente a cualquiera de los inhibidores de la bomba de protones administrado dos veces al día, en lo que a potencial erradicador se refiere. Se ha comprobado que la administración en monoterapia de los inhibidores de la bomba de protones a erradicación de *Helicobacter pylori* en un porcentaje de pacientes menor del 10%.

En cuanto a los efectos secundarios observados con la administración de los distintos antibióticos, aparte de las posibles reacciones alérgicas a cada uno de ellos, la claritromicina provoca con relativa frecuencia sabor metálico, al igual que el metronidazol. Este último además es un fármaco teratogénico y tiene efecto antabús con la ingesta de alcohol. Las tetraciclinas pueden provocar glositis, vaginitis, reacciones cutáneas, prurito perianal y no deben emplearse en niños, ni durante el embarazo. Por último, no es infrecuente que la combinación de diferentes antibióticos provoque intolerancia digestiva y diarrea en relación con la destrucción de la flora colónica habitual.

Teniendo en cuenta que no existe ninguna combinación que actualmente asegure una tasa de erradicación del 100%, el tratamiento inicial debe escogerse en función no sólo de su eficacia, sino también de que posteriormente si este fracasa, exista un tratamiento de segunda línea eficaz. La única pauta que dispone de un tratamiento de segunda línea con eficacia comprobada y que a su vez mantiene una tasa de eficacia erradicadora inicial aceptable es la denominada *triple terapia*, considerándose en la actualidad la pauta inicial de elección. Consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg), con claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g, todos ellos administrados cada 12 horas.

En España, al igual que en el resto de Europa se recomienda que la duración del tratamiento sea de 7 días, mientras que en EE.UU. se mantiene durante 14 días. El porcentaje de pacientes infectados en los que se consigue la erradicación con

la pauta de 7 días se sitúa alrededor del 85%, y alcanza el 90% con la pauta de 14 días. Esta ganancia terapéutica, en nuestro medio, no parece justificar la pauta de 14 días desde el punto de vista económico.

Existen diversos estudios aleatorizados comparando el uso de los distintos inhibidores de la bomba de protones en la *triple terapia* que demuestran que todos tienen una eficacia similar en la erradicación, por lo que cualquiera de ellos puede utilizarse indistintamente. Con la sustitución del inhibidor de la bomba de protones por ranitidina-citrato de bismuto a dosis de 400 mg cada 12 horas en la *triple terapia*, se obtienen resultados similares, por lo que puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección.

La pauta que combina un inhibidor de la bomba de protones o ranitidina-citrato de bismuto, claritromicina y metronidazol presenta una eficacia similar, pero su uso implica la frecuente aparición de cepas de *Helicobacter pylori* con resistencia combinada a metronidazol y claritromicina cuando el tratamiento fracasa, lo que empeora la eficacia de los tratamientos de segunda línea. Por tanto, el tratamiento erradicador con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg, todos ellos administrados cada 12 horas durante 7 días, sólo está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con alergia a antibióticos betalactámicos. Nunca debe utilizarse como segunda línea tras el fracaso de una *triple terapia* con un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina.

Por otro lado, la resistencia frente a claritromicina, en la práctica clínica tiene mayor repercusión en la respuesta a la *triple terapia* que la resistencia a metronidazol, de manera que en términos generales, la eficacia de la pauta IBP-amoxicilina-claritromicina disminuye un 70% en presencia de resistencia a claritromicina, mientras que la eficacia de la pauta IBP-amoxicilina-metronidazol sólo desciende un 25% cuando la cepa es resistente a metronidazol.

Terapia erradicadora de segunda línea

En caso de fracaso de cualquiera de las *terapias triples*, la segunda pauta de "rescate" a utilizar es la *cuádruple terapia*, que consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg) cada 12 horas, con sub-

Tabla 3. Opciones terapéuticas en función de las resistencias antibióticas de *H. pylori*

Resistencias	Tratamiento recomendado							
	IBP/RCB+ AMO CLA	cuádruple ^a	IBP/RCB+ AMO MET	IBP/RCB+ MET TET	IBP/RCB+ AMO FUR	IBP AMO RIF	IBP AMO LEV	IBP/BCB AMO
CLA		+	+	+				
MET	+							
CLA, MET		+	+	+	+	+	+	
CLA, MET, TET			+		+	+	+	
CLA, MET, TET, RIF		+			+		+	+
CLA, MET, TET, RIF, LEV			+		+			+
No resistencias	+							

cuádruple^a= IBP, sal de bismuto, TET y MET
 AMO= amoxicilina, CLA= claritromicina, FUR= furazolidona, LEV= levofloxacino, MET= metronidazol,
 IBP= inhibidor bomba protones, RIF= rifabutina, TET= tetraciclina, + = tratamiento posible.

Modificado de Mégraud F. *Drugs* 2004; 64:1893-1904. (Referencia n° 10)

citrato de bismuto 120 mg cada 6 horas, tetraciclina clorhidrato 500 mg cada 6 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 7 días. La combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con los antibióticos mencionados es una alternativa aceptable como terapia de "rescate". La eficacia media de la cuádruple terapia es del 79,5%. Globalmente, se considera que en el 97% de los infectados por *Helicobacter pylori* se puede conseguir la curación con la triple y la cuádruple terapia.

En el reducido número de pacientes con úlcera en los que no se consigue eliminar *Helicobacter pylori* tras una segunda terapia de "rescate", se recomienda la realización de endoscopia y toma de muestras para cultivo y estudio de sensibilidad microbiana. En función del antibiograma se elegirá la combinación antibiótica más adecuada para cada paciente (Tabla 3). En los últimos tiempos, algunos autores ponen en duda la necesidad de realizar este estudio de sensibilidad microbiana y proponen directamente una tercera pauta empírica de tratamiento antibiótico con arreglo a los fármacos utilizados con anterioridad.

Ante el aumento creciente de las resistencias bacterianas frente a los antibióticos clásicamente utilizados en la terapia erradicadora, parece necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos antibióticos. En este sentido, los resultados más alentadores se han obtenido con la furazolidona, con la rifabutina y con las nuevas

quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino). Teniendo en cuenta que han sido descritos efectos secundarios graves con alguno de estos fármacos, como por ejemplo la mielotoxicidad ligada a rifabutina, y que todavía no se han establecido las indicaciones de uso definitivas en la terapia erradicadora ni la dosificación más adecuada, en la actualidad sólo deberían ser utilizados en ensayos clínicos.

Un aspecto crucial en el tratamiento erradicador y al que con frecuencia no se le da la importancia que tiene, entre otras cosas por la presión asistencial existente, es el grado de cumplimiento por parte del paciente. Por ello, tan importante como seleccionar la combinación de fármacos más adecuada es dedicar unos minutos a explicar al paciente la importancia que tiene el buen cumplimiento del tratamiento prescrito y los posibles efectos adversos que pueden surgir, insistiéndole en que la mayoría son leves y desaparecen al finalizar la pauta.

Confirmación de la erradicación de *Helicobacter pylori*

Tras la aplicación de cualquier pauta de las mencionadas anteriormente, se recomienda siempre la comprobación de la erradicación de *Helicobacter pylori* mediante la prueba del aliento con ¹³C-urea, realizada no antes de pasadas 4 semanas después de la conclusión del tratamiento. En la úlcera duodenal no complicada después del tratamiento erradicador y hasta que se confirme el resultado de la prueba

del aliento no es necesario mantener el tratamiento antisecreto, puesto que tras una semana de tratamiento la tasa de cicatrización es elevada. En el caso de las úlceras gástricas no ha podido demostrarse esta alta tasa de cicatrización, por lo que muchos autores recomiendan, al igual que ocurre en casos de úlcera duodenal complicada, el mantenimiento de tratamiento antisecreto hasta comprobar la erradicación. Para no interferir en la prueba del aliento el fármaco utilizado habitualmente en estos casos es un antagonista de los receptores H_2 .

TRATAMIENTO EN PACIENTES *HELICOBACTER PYLORI* NEGATIVOS

La base del tratamiento de los pacientes con úlcera gástrica o duodenal en los que no se demuestra la infección por *Helicobacter pylori*, la constituyen los fármacos antisecretores clásicos, especialmente en los casos de úlcera péptica asociada al consumo de aspirina o AINE (50-60%) y en la úlcera péptica idiopática (10-20%). En otras entidades como la enfermedad de Crohn, la gastroenteritis eosinofílica, la mastocitosis, la amiloidosis e incluso el síndrome de Zollinger-Ellison, aunque el tratamiento de la enfermedad de base constituye el pilar fundamental, los antisecretores desempeñan un importante papel como parte del tratamiento coadyuvante. En los casos de úlceras secundarias a la infección por *Helicobacter heilmannii*, por otro lado poco frecuente, las pautas de erradicación comentadas en el apartado anterior son el tratamiento de elección.

Las dos familias de fármacos antisecretores más utilizadas por su elevada eficacia son los antagonistas de los receptores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones.

Antagonista de los receptores H_2

Los antagonistas de los receptores H_2 disponibles en el mercado actualmente son la cimetidina, la ranitidina, la famotidina, la roxatidina y la nizatidina. Disminuyen la secreción ácida al inhibir de forma competitiva y reversible los receptores de histamina a nivel de la célula parietal gástrica. Todos ellos tienen una buena absorción tras su administración oral y se distribuyen bien a lo largo del organismo, atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta. Salvo la nizatidina que tiene una biodisponibilidad del 100% y se elimina en su mayor parte vía renal, el resto sufre primer paso hepático inicialmente, con lo que se reduce su biodisponibilidad entre un 35%-60% y además se eliminan en último término por vía hepática.

Tabla 4. Dosis convencionales de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica

Fármacos	Posología
Antagonistas receptores H_2	
Cimetidina	400 mg/8-12 h.
Ranitidina	150-300 mg/24 h.
Famotidina	20-40 mg/12 h.
Nizatidina	300 mg/24 h.
Roxatidina	150 mg/24 h.
Inhibidores bomba protones	
Omeprazol	20 mg/24 h.
Lansoprazol	30 mg/24 h.
Pantoprazol	40 mg/24 h.
Rabeprazol	20 mg/24 h.
Esomeprazol	20-40 mg/24 h.
Otros	
Misoprostol	200 mg/6-12 h.
Acexamato de zinc	300 mg/8 h.
Dosmalfato	1,5 g/24 h.
Sucralfato	1 g/6 h.

Son fármacos en general muy bien tolerados utilizados a las dosis convencionales (Tabla 4), siendo los síntomas gastrointestinales los más frecuentes (diarrea 1%, náuseas y vómitos 0,8%). Aunque no es frecuente, al atravesar la barrera hematoencefálica, pueden provocar afectación del sistema nervioso central dando lugar a mareos, cefaleas y confusión mental. La cimetidina y en menor medida la ranitidina interaccionan con la citocromo P_{450} hepática, disminuyendo su actividad, con lo que pueden aumentar los niveles de determinados fármacos como la teofilina, la difenilhidantoína, la warfarina y otros metabolizados por dicha vía. En la práctica clínica este último aspecto no tiene gran repercusión. En cambio, parece tener mayor importancia el desarrollo de taquifilaxia que se produce con el empleo crónico de estos fármacos.

Con respecto a su eficacia, administrados una vez al día (se recomienda después de la cena) durante 4 ó 6 semanas han demostrado un índice de cicatrización en úlceras duodenales del 70% y del 80% respectivamente. Estas tasas se reducen al 55% y al 65% en úlceras de localización gástrica. No se han observado diferencias significativas entre los diferentes anti- H_2 .

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más potentes a la hora de suprimir la secreción ácida gástrica. Actualmente en el mercado están comercializados 5 inhibidores de la bomba: omeprazol, lansoprazol, panto-

prazol, rabeprazol y esomeprazol. Todos ellos ejercen su acción antisecretora inactivando de forma irreversible una $H^+K^+ATPasa$ de la membrana de la célula parietal, responsable del paso final de la secreción ácida. Presentan una buena absorción vía oral, alcanzando dosis máximas en sangre a las 2-5 horas de su toma. Aunque el rabeprazol parece tener un comienzo de acción algo más precoz, la relevancia de este aspecto en la práctica es mínima.

Al igual que ocurría con los antagonistas de los receptores H_2 , los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de fármacos muy seguros a las dosis recomendadas (Tabla 4). El efecto secundario más habitual es la cefalea y la diarrea.

Al metabolizarse, inhiben la enzima citocromo P_{450} con lo que pueden interferir en la eliminación de determinados fármacos que utilizan dicho sistema, si bien este efecto no parece tener consecuencias clínicas relevantes. Los principales efectos adversos a largo plazo atribuidos a los inhibidores de la bomba de protones, son un discreto incremento del riesgo de sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal y los posibles problemas secundarios a la hipergastrinemia que aparece en respuesta a la potente inhibición de la secreción ácida. Sin embargo, esta hipergastrinemia en humanos es similar a la observada tras una vagotomía quirúrgica, permaneciendo estable durante años a niveles muy inferiores a los descritos en casos de anemia perniciosa.

Administrados una vez al día (se recomienda que sea antes del desayuno) durante 4 u 8 semanas han demostrado un índice de cicatrización en úlceras duodenales del 80% y del 100% respectivamente. Estas tasas se reducen al 70% y al 85% en úlceras de localización gástrica. No se han observado diferencias significativas en las tasas de cicatrización entre los diferentes inhibidores de la bomba de protones.

Otros fármacos protectores de la mucosa gastroduodenal

El sucralfato, el dosmalfato y el acexamato de zinc tradicionalmente han formado parte de la batería de fármacos utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica por su capacidad de potenciación de la barrera mucosa gástrica, pero que hoy en día son poco empleados puesto que son claramente menos efectivos que los antagonistas de los receptores H_2 y que los inhibidores de la bomba. Finalmente, el misoprostol es una prostaglandina que sigue considerándose efi-

caz en la prevención de la úlcera gástrica secundaria a la ingesta de AINE; sin embargo es menos eficaz en la prevención de la úlcera duodenal con respecto a los inhibidores de la bomba de protones y sus efectos secundarios son mucho más frecuentes, especialmente la diarrea. Las dosis recomendadas de estos cuatro últimos fármacos también se especifican en la Tabla 4.

Teniendo presente lo comentado en los párrafos anteriores acerca de los diferentes fármacos antiulcerosos, en el tratamiento de la úlcera péptica no asociada a la infección por *Helicobacter pylori* debe utilizarse como primera opción los inhibidores de la bomba de protones y, en su defecto, los antagonistas de los receptores H_2 . La duración del tratamiento en el caso de la úlcera duodenal será de 4 semanas, mientras que en el caso de la úlcera gástrica se prolongará durante 6 u 8 semanas. En estados de hipersecreción ácida como la mastocitosis sistémica, o el síndrome de Zollinger-Ellison cuando no es posible el tratamiento quirúrgico, con frecuencia es necesaria la utilización de dosis de inhibidores de la bomba de protones hasta 4 veces por encima de las habituales para evitar la aparición de lesiones pépticas.

Hoy en día los antiácidos (sales de magnesio y sales de aluminio) únicamente se emplean en la úlcera péptica como tratamiento coadyuvante a los antisecretores, en momentos puntuales para controlar la sintomatología, fundamentalmente el dolor.

Después de 4 semanas de tratamiento antisecretor se recomienda la comprobación endoscópica del proceso de cicatrización ulceroso en todas las úlceras gástricas, incluyendo además la toma de al menos 6 biopsias del borde de la úlcera para descartar malignidad, independientemente del aspecto macroscópico. También debe realizarse control endoscópico en úlceras duodenales "gigantes" (> 2cm) o complicadas por persistencia de síntomas o debut en forma de hemorragia digestiva.

TRATAMIENTO ANTISECRETOR DE MANTENIMIENTO

La principal desventaja del tratamiento antisecretor "clásico" con respecto al tratamiento erradicador es que no modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica, ya que aproximadamente el 75% de los pacientes sufren recidiva de la enfermedad en el año siguiente al fin del tratamiento antisecretor. Por

Tabla 5. Factores de recurrencia ulcerosa e indicaciones del tratamiento de mantenimiento**Factores de riesgo de recurrencia ulcerosa**

Recidivas ulcerosas frecuentes y/o especialmente graves
 Úlceras refractarias
 Úlceras gigantes
 Tabaquismo importante
 Necesidad de tratamiento continuado con AINE
 Necesidad de tratamiento anticoagulante
 Ancianos o pacientes con patología concomitantes graves

Indicaciones del tratamiento antisecreto de mantenimiento

Factores de riesgo hasta confirmar erradicación de *Helicobacter pylori*
 Factores de riesgo + no se logra la erradicación de *Helicobacter pylori*
 Factores de riesgo en pacientes *Helicobacter pylori* negativos

esta razón, en aquellos pacientes *Helicobacter* positivos en los que no se logre la erradicación o en los pacientes *Helicobacter pylori* negativos que tengan factores de riesgo de recurrencia ulcerosa está indicada la instauración de un tratamiento antisecreto de mantenimiento. Los factores de riesgo de recurrencia ulcerosa, así como las indicaciones de tratamiento antisecreto de mantenimiento se resumen en la Tabla 5.

En el tratamiento de mantenimiento pueden utilizarse los antagonistas de los receptores H_2 , habitualmente a la mitad de dosis que se emplean en la fase aguda de la enfermedad, y los inhibidores de la bomba de protones a las mismas dosis utilizadas para conseguir la cicatrización.

TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS REFRACTARIAS

Se consideran refractarias, aquellas úlceras que no cicatrizan tras 8 semanas de tratamiento antisecreto. Algunos autores, en el caso de la úlcera gástrica prolongan el período de tratamiento hasta 12 semanas. Dada la clara ventaja demostrada por los inhibidores de la bomba de protones respecto a otros grupos de fármacos antisecretorios, antes de hablar de refractariedad, en primer lugar debemos asegurarnos de que el paciente ha sido tratado con estos fármacos, habiendo recibido además dosis adecuadas.

Las principales causas de úlcera refractaria son: a) la persistencia de la infección por *Helicobacter pylori*, ya sea porque el tratamiento no haya sido efectivo o porque en el

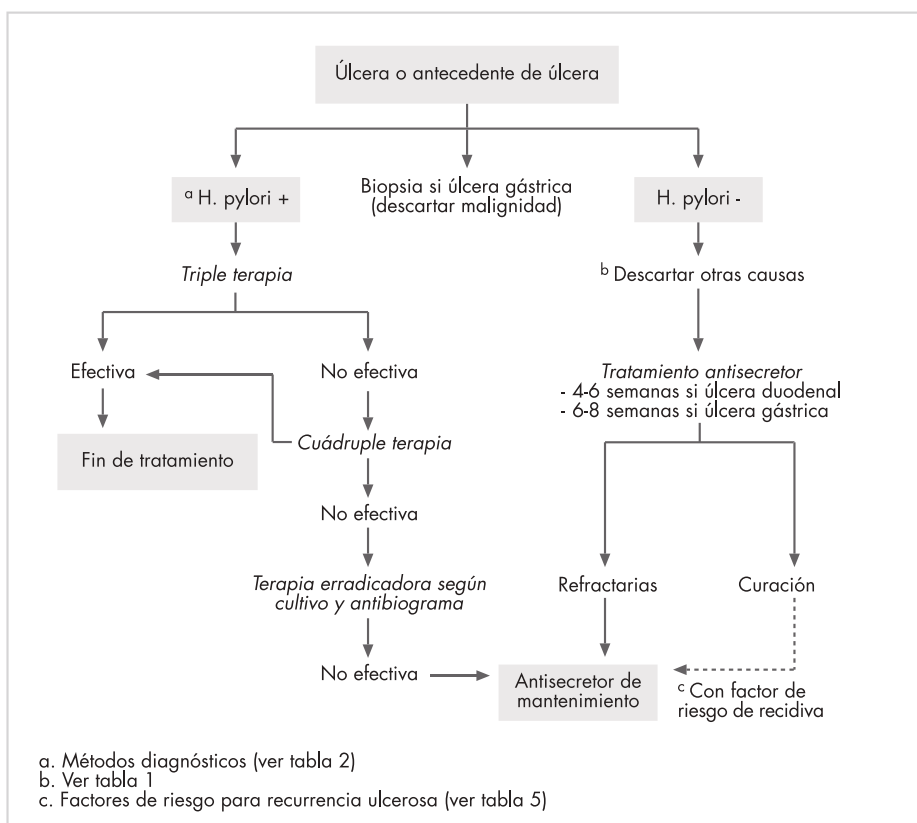
estudio etiológico inicial se produjo un falso negativo (constituyen el 25% de los pacientes con úlcera *Helicobacter pylori* negativos) y el paciente nunca recibió tratamiento erradicador, b) el mal cumplimiento del tratamiento antisecreto o la escasa efectividad de éste (< 5% de los pacientes con dosis convencionales de inhibidores de la bomba de protones), c) el consumo de antiinflamatorios no esteroideos, en algunos casos de manera subrepticia, d) el tabaquismo importante, e) las úlceras de carácter neoplásico o inflamatorio y f) la existencia de un síndrome de hipersecreción concomitante. Por tanto, ante una úlcera que no cicatriza en el periodo de tiempo previamente reseñado intentaremos descartar cada una de estas causas.

Si se demostrase la infección por *Helicobacter pylori*, como ya se apuntó anteriormente, la erradicación contribuirá a la curación de la úlcera. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, en pacientes que por su patología de base, generalmente reumática, no puedan suspenderse de por vida, se intentará al menos una suspensión transitoria mientras se produce la cicatrización ulcerosa; durante este tiempo se instaurarán medidas analgésicas con otros fármacos no gastroerosivos, como paracetamol u opiáceos. Posteriormente podrán reintroducirse los antiinflamatorios asociando siempre un inhibidor de la bomba de protones al tratamiento.

Finalmente, en pacientes *Helicobacter pylori* negativos confirmados, que no toman antiinflamatorios y en los que no hay patología neoplásica ni hipersecreción asociada, se debe intensificar el tratamiento antisecreto duplicando la dosis convencional de inhibidores de la bomba de protones. Actualmente, la efectividad de los fármacos antisecretorios hace que sea excepcional la necesidad de una intervención quirúrgica para el control de una úlcera refractaria.

ÚLCERAS POR ESTRÉS

En pacientes ingresados en unidades de vigilancia intensiva, gravemente enfermos (ventilación mecánica, shock, sepsis grave, traumatismo cerebral, fracaso renal agudo, cirrosis, grandes quemados), el flujo sanguíneo de la mucosa gastroduodenal disminuye, por lo que ésta es más susceptible a la acción nociva del ácido y disminuye su capacidad de reepitelización. Para prevenir las lesiones pépticas en estos pacientes el sucralfato ha demostrado su utilidad, siempre y cuando sea posible la administración por vía oral. Si sólo es posible

Tabla 6. Algoritmo de actuación en la úlcera péptica

la administración intravenosa los antagonistas de los receptores H_2 , concretamente la ranitidina a dosis de 50 mg cada 8 horas, también ha resultado ser efectiva. Aunque no existen suficientes estudios con inhibidores de la bomba de protones, teniendo en cuenta su importante capacidad antisecretora, es probable que su administración intravenosa también sea efectiva.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Hemorragia digestiva alta

La úlcera péptica sangrante es la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta. En más de la mitad de los casos la toma de antiinflamatorios precipita el episodio hemorrágico. Además del tratamiento antisecretores intravenoso con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol en perfusión continua a dosis de 8 mg/h, precedido de un bolo de 80 mg), que facilita la formación y la estabilidad del coágulo en la

superficie ulcerosa, el tratamiento de elección es la endoscopia terapéutica en caso de sangrado activo, vaso visible o coágulo rojo sobre la úlcera (métodos térmicos, de inyección o mecánicos). El tratamiento quirúrgico de urgencia se reserva para los casos de hemorragia masiva o cuando ésta persiste o recidiva tras el tratamiento hemostático endoscópico. El porcentaje de pacientes que finalmente requieren tratamiento quirúrgico por hemorragia secundaria a úlcera péptica no sobrepasa el 7%.

Controlada la hemorragia y una vez ingresado el paciente, se ha planteado la posibilidad de realizar el tratamiento erradicador con una pauta rápida de 3 días con antibióticos y antisecretores administrados por vía intravenosa. Aunque los resultados iniciales en estudios no controlados fueron alentadores, los resultados del único estudio controlado y aleatorizado realizado en nuestro país desaconsejan esta pauta de tratamiento.

Perforación

Al igual que sucede con la hemorragia digestiva, con frecuencia acontece en pacientes ancianos que han tomado antiinflamatorios. El 60% de las perforaciones ocurren en úlceras localizadas en el duodeno. El manejo de estos pacientes en la mayor parte de los casos es quirúrgico. Solamente en casos muy seleccionados, con perforaciones de pequeño tamaño y con un seguimiento estrecho, puede instaurarse tratamiento médico conservador con fluidoterapia, antibioterapia intravenosa de amplio espectro y aspiración nasogástrica.

Obstrucción

La obstrucción intestinal secundaria a úlcera péptica, habitualmente de localización pilórica o duodenal, no es inicialmente, una indicación de tratamiento quirúrgico, puesto que en muchos pacientes el cuadro puede resolverse tras 5-7 días de tratamiento antisecretores intravenoso a dosis plenas. La erradicación de *Helicobacter pylori*, en caso de que la infección esté presente, también puede contribuir a la resolución del cuadro. Además cuando el tratamiento médico no es efectivo, antes de la cirugía se puede intentar la dilatación de la obstrucción con balón mediante endoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360:933-941.
2. Gisbert JP. Úlcera péptica. Epidemiología, patogenia, diagnóstico y conceptos generales sobre tratamiento. *Medicine* 2004; 9:64-74.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175-1186.
4. Forné M. Úlcera duodenal y *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori* ¿Más allá del límite? Barcelona Prous Science, 2001;177-192.
5. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:185-195.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A et al; European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.
7. Boixeda De Miquel D, Martín De Argila C. Tratamiento actual de la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa péptica (primera parte). *Rev Clin Esp* 2002; 202:492-494.
8. Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Tratamiento actual de la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa péptica (segunda parte). *Rev Clin Esp* 2002; 202:546-548.
9. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1833-1855.
10. Gisbert, JP, Khorrami, S, Carballo, F, Calvet, X, Gene, E, Domínguez-Munoz, JE. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002978.
11. Megraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs* 2004; 64:1893-1904.
12. Rostom, A, Dube, C, Wells, G, Tugwell, P, Welch, V, Jolicoeur, E, McGowan, J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001632.
13. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2950-2961.
14. Mones Xiol J. Úlcera péptica *Helicobacter pylori*-negativa. ¿Cuál es su etiopatogenia y tratamiento? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94:687-696.
15. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Quereshi WA et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504.
16. Romero-Gómez M, Martínez-Delgado C, Hergueta P, Navarro JM, Garrido-Serrano A, Santos O et al. Three-day intravenous triple therapy is not effective for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastroduodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1023-1029.

CAPÍTULO 27

PATOLOGÍA DEL ESTÓMAGO OPERADO

Autores

Benito Mirón Pozo

Manuel López Cantarero Ballesteros

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo B.

Palabras clave: gastrectomía, dumping, gastritis por reflujo alcalino, Billroth, diarrea postvagotomía, vagotomía, piloplastia, síndrome del asas aferente, síndrome del asa eferente, hipotonía gástrica, úlcera de boca anastomótica, cirugía bariátrica.

PATOLOGÍA DEL ESTÓMAGO OPERADO

Aunque en general ha disminuido el número de intervenciones quirúrgicas sobre el estómago, debido al éxito del tratamiento médico en la patología ulcerosa, la cirugía de este órgano sigue siendo un recurso obligado y no exento de algunos problemas. Actualmente las indicaciones de cirugía gástrica incluyen las complicaciones de la úlcera gástrica y duodenal, el cáncer (del propio estómago, u otros que exijan una gastrectomía parcial, como el Whipple en las neoplasias de cabeza pancreática), las intervenciones de obesidad mórbida y en menor medida los traumatismos. Los problemas más frecuentes son: La enfermedad ulcerosa recurrente, Síndrome de Dumping, la diarrea postvagotomía, la gastritis por reflujo biliar, esofagitis por reflujo, problemas metabólicos, anemia crónica y el cáncer postgastrectomía ("cáncer del muñón").

ENFERMEDAD ULCEROSA RECURRENTE

Como hemos dicho anteriormente, la patología ulcerosa era uno de los caballos de batalla de la cirugía de urgencias y programada de cualquier hospital del mundo hasta los años 80. En los últimos años el uso de los inhibidores de la bomba de protones, anti H₂ y otros antisecretores han logrado que la cirugía se reserve únicamente para las complicaciones de esta patología: La hemorragia, la perforación y la estenosis pilórica. En general podemos decir que en aquellos pacientes sobre los que se realizó una vagotomía y que continuaban con sintomatología ulcerosa (la mayoría de las veces por una persistencia del vago posterior), hoy día se tratan con antisecretores con muy buenos resultados y la reintervención no es necesaria.

Sólo en los muy escasos pacientes donde el tratamiento médico no sea efectivo, o donde por razones económicas o culturales no se tenga acceso a esta medicación de forma pautaada, la vagotomía +/- piloroplastia sería una alternativa.

SÍNDROME DE DUMPING

Se produce por la pérdida de capacidad de almacenamiento del estómago después de una

resección. Su incidencia puede llegar hasta el 25% de los pacientes con gastrectomía parcial o con vagotomía + piloroplastia. Se distinguen 2 tipos:

1. **Dumping precoz:** Se produce a los 10 – 30 minutos tras la ingesta y se caracteriza por dolor epigástrico, diarrea explosiva y reacción vaso-motora (debilidad, mareo, diaforesis, palpitaciones, enrojecimiento). Estos síntomas se producen por un paso rápido del contenido gástrico hacia duodeno-yeyuno (sobre todo hidratos de carbono hiperosmolares que favorecen un gradiente de líquido positivo desde la luz vascular hacia la intestinal. También contribuyen la secreción de varios péptidos/hormonas gastrointestinales como la neurotensina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el polipéptido pancreático, motilina, enteroglucagon, y otras.

La mayoría de los pacientes aprenden a controlar sus síntomas con medidas dietéticas (dietas ricas en residuos, grasas y proteínas con pocos hidratos de carbono) y tumbándose después de las comidas. No obstante algunos experimentan cierto miedo a comer y tienen pérdidas de peso de variable consideración. Aumentar la frecuencia y disminuir la cantidad de las comidas, así como la ingesta de agua 30 minutos después de estas son también medidas eficaces. El uso del octreótido ha demostrado que disminuye la práctica totalidad de los síntomas del dumping precoz (incluyendo la diarrea explosiva) y que bloquea los niveles elevados de neuropéptidos intestinales.

2. **Dumping tardío:** Sólo se manifiestan los síntomas vasomotores y aparece entre las 2 y 4 horas tras la ingesta. Se le reconoce como una hipoglucemia postalimentaria y su frecuencia es menor: hasta en un 2% de los pacientes gastrectomizados. Fisiopatológicamente se produce por una excesiva liberación de glucagon ante la presencia de hidratos de carbono hiperosmolares en el tracto digestivo. Como consecuencia se

produce hiperglucemia en un primer momento lo que desencadena una respuesta exagerada de insulina y de catecolaminas que conduce a la situación de hipoglucemia.

Afortunadamente en la mayoría de los pacientes (80%) estos síntomas desaparecen en pocos meses sólo con los pequeños ajustes dietéticos para equilibrar esos pasos de la hiper a la hipoglucemia. El tratamiento para los casos rebeldes incluye las mismas medidas dietéticas que hemos descrito para el precoz y de nuevo el octreótido es el tratamiento de elección: 50-100µg subcutáneos antes de las comidas. Efectos secundarios de este son la estasis vesicular y la colelitiasis.

A pesar de todo esto un 1% de los pacientes requieren intervención quirúrgica para solucionar el S.D. La conversión a un Billroth III (gastroyeyunostomía en Y de Roux) suele ser eficaz: Las contracciones retrógradas del asa en Y aumentan la resistencia y enlentecen el vaciamiento gástrico. Otras opciones son la conversión a un Billroth I, enlenteciendo el paso del contenido gástrico a la mucosa yeyunal, la interposición yeyunal de Henley (asa isoperistáltica de 20-40cm de longitud) y otros menos aceptados como la reconversión de la piloroplastia (en los casos en que esta está presente) o la interposición de segmentos antiperistálticos 50-100 cm distales al ligamento de Treitz. Estudios recientes presentan el uso de la terapia esteroidea para el tratamiento del Dumping tardío con resultados esperanzadores.

DIARREA POSTVAGOTOMÍA

En el postoperatorio inmediato muchos pacientes experimentan diarrea tras una gastrectomía o tras vagotomía +/- piloroplastia. Sólo en un 1% de los casos esta persiste durante más tiempo. Se debe probablemente a una pérdida en la inervación del intestino delgado y del árbol biliar, así como a las alteraciones en el vaciamiento gástrico. Algunos autores sugieren que se debe al paso rápido de sales biliares no conjugadas al colon donde la absorción de agua es de alguna manera inhibida. Su frecuencia es menor cuanto más selectiva es la vagotomía. Es necesario realizar coprocultivo y determinar la grasa en heces para excluir otros tipos de diarrea.

El tratamiento consiste en el uso de antidiarreicos como la loperamida y el difenoxilato con atropina. También se han usado algunas resinas de fijación biliar como la colestiramina, con un éxito variable. Las recomendaciones dietéticas versan sobre la reducción de líquidos y de hidratos de carbono con las comidas. La solución quirúrgica, en caso de ser necesaria, contempla opciones muy similares a las propuestas para el síndrome de Dumping: Conversión a Billroth III (asa en Y de Roux) y la interposición de un segmento de yeyuno de unos 10 cm antiperistáltico a 100cm de la gastroyeyunostomía.

GASTRITIS POR REFLUJO ALCALINO

Ocurre entre el 5 y el 15% de los pacientes, sobre todo en las reconstrucciones tipo Billroth II. Requiere tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia que otros síndromes postgastrectomía. Se debe al contacto prolongado de las sales biliares con la mucosa gástrica, produciendo una erosión en su barrera mucosa protectora, por lo que el ácido clorhídrico produce daños en la submucosa y muscular.

Su sintomatología incluye el dolor epigástrico tipo pirosis, náuseas y vómitos biliosos que no hacen ceder el dolor. Los pacientes normalmente adquieren miedo a comer y por tanto se produce pérdida de peso. Presenta problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad ulcerosa recurrente, siendo la no respuesta a los antiácidos uno de los puntos que debe hacer pensar en este problema. La endoscopia digestiva alta muestra una mucosa edematosa, ulcerada y con presencia de bilis que refluye. La biopsia informará de una gastritis edematosa crónica inespecífica. Se recomienda en cualquier caso hacer detección de *H. pylori* y tratamiento si procede. La seriada gastroduodenal muestra un retardo en el vaciado gástrico.

El tratamiento médico como primer escalón incluye agentes procinéticos como la metoclopramida o la eritromicina, para favorecer el vaciado gástrico; Los anti H2 y los inhibidores de la bomba de protones; La colestiramina, el hidróxido de aluminio y el sucralfato, para ayudar a la recuperación de la barrera mucosa. Cuando este tratamiento no es suficiente las opciones quirúrgicas son el asa en Y de Roux (aunque puede originar problemas de motilidad "estasis del asa de Roux" con un 30-50% de incidencia), la interposición de un asa de Henley y la enteroenterostomía de Braun.

Ninguno de estos procedimientos es eficaz en el 100% de los casos y en algunas ocasiones es necesario recurrir a la gastrectomía casi-total o total para solucionar los problemas de reflujo, aunque hay que asumir otros problemas posibles, como la malnutrición. Algunos autores señalan recientemente la realización de una coledoco yeyunostomía a 45 cm del Treitz, con disposición de asa en Y para solucionar los problemas derivados de todas las reconstrucciones tipo Bilroth.

Estudios recientes han señalado que el tipo de gastrectomía afecta al reflujo biliar y que los cambios en la histología en la mucosa del remanente gástrico están estrechamente relacionados con el aumento del pH por el reflujo biliar y el sobrecrecimiento bacteriano en el jugo gástrico. Las vagotomías supraselectivas se establecen como el mejor método para prevenir el reflujo.

HIPOTONÍA GÁSTRICA CRÓNICA

La pérdida de la innervación vagal gástrica causa un retraso en el vaciamiento. Cursa clínicamente con una cierta intolerancia para los alimentos sólidos. Su frecuencia es menor en las vagotomías supraselectivas. La endoscopia y el tránsito muestran un estómago dilatado, flácido y sin signos de obstrucción.

El tratamiento médico incluye una vez más agentes procinéticos y si estos no solucionan el problema, la mejor actitud quirúrgica es la gastrectomía casi total con reconstrucción en Y de Roux.

SÍNDROMES DE ASA

En las gastroenteroanastomosis se pueden producir obstrucciones mecánicas de las asas aferente o eferente. Su diagnóstico es el de un cuadro obstructivo: la clínica y una radiología simple de abdomen serían suficientes. La TAC, los tránsitos con contraste y la endoscopia digestiva alta pueden ayudar a establecer la localización exacta y la causa de la obstrucción. El tratamiento es normalmente quirúrgico y puede requerir la liberación de adherencias, la resección intestinal o la revisión de la anastomosis.

SÍNDROME AGUDO DE ASA AFERENTE: Obstrucción mecánica por torsión, hernia o vólculo del asa. Se caracteriza por dolor abdomi-

nal intenso con vómitos no biliosos e hiperamilasemia. El aumento de la presión en el muñón duodenal puede producir que este estalle produciendo una peritonitis o que se produzcan fugas, dando lugar a fistulas y abscesos. En ocasiones la solución quirúrgica pasa por resecar el segmento afecto que puede estar necrosado, y más rara vez necesitar una duodeno-pancreatectomía por necrosis duodenal.

SÍNDROME CRÓNICO DE ASA AFERENTE: La obstrucción mecánica es parcial por lo que los síntomas aparecen de una forma cónica y con menor intensidad. El dolor abdominal es postprandial, localizado en hipocondrio derecho y cede con el vómito que esta vez sí es de aspecto biliar. Las pruebas de imagen muestran una gran dilatación del asa proximal y es necesario el diagnóstico diferencial con la gastritis por reflujo. La estasis del asa obstruida puede ocasionar un síndrome de "asa ciega" con sobrecrecimiento bacteriano, no conjugación de sales biliares, esteatorrea y déficit de hierro y de vitamina B12.

SÍNDROME DE ASA EFERENTE: No es más que una obstrucción mecánica de intestino delgado distal a la gastroenteroanastomosis. Es más frecuente una forma subaguda con episodios de suboclusión caracterizados por dolor abdominal tipo cólico y vómitos biliosos o de aspecto intestinal alto.

PROBLEMAS METABÓLICOS

La esteatorrea es uno de los problemas más frecuentes y se define como la presencia en heces de un contenido graso superior al 7% de la grasa ingerida. Su aparición está relacionada con un tránsito intestinal acelerado y con los cambios producidos en el pH intestinal. Es más frecuente tras el Billroth II, ya que la derivación duodenal causa un defecto en la mezcla de las sales biliares y los jugos pancreáticos con la grasa ingerida. Su tratamiento integra el uso de enzimas pancreáticas orales y los antibióticos.

La osteomalacia puede aparecer debido a un déficit en la absorción de Calcio y de Magnesio. La elevada presencia de ácidos grasos en el contenido intestinal, hace que aumenten los fenómenos de quelación entre estos iones y los ácidos grasos, lo que impide la correcta absorción de los iones. Se recomienda por tanto vigilar la osteopenia en los pacientes con gastrectomías mediante densitometría

periódica administrar preparados con suplementos de calcio.

Se ha demostrado que tras la vagotomía, antrectomía o cualquier otro procedimiento de derivación, se produce un aumento progresivo de los niveles de fosfatasa alcalina intestinal, lo que explicaría el aumento del pH en el intestino proximal y la consiguiente colonización por enterobacterias.

También se han observado casos de intolerancia a la lactosa. Este proceso ha sido curiosamente más frecuente en aquellos pacientes que han tomado productos lácteos en abundancia antes de la cirugía para aliviar sus síntomas. Las razones fisiopatológicas de esta relación se desconocen por el momento.

ANEMIAS CRÓNICAS

Las anemias microcíticas pueden aparecer hasta en un tercio de los pacientes operados. Durante mucho tiempo se pensó que esta anemia se debía a un déficit en la absorción duodenal del hierro, sin embargo estudios recientes han demostrado que en la mitad de estos pacientes los niveles de hierro son normales, con lo que esta teoría debe de ser matizada o completada. La absorción de hierro se produce en forma de ion ferroso y el paso de ion férrico (el que ingerimos por la dieta) a ferroso es facilitado por el ácido clorhídrico. En estos pacientes como sabemos hay un cierto déficit de clorhídrico, pero también influyen otros factores como el tránsito acelerado, el aumento del recambio celular y las pérdidas hemáticas por la gastritis por reflujo crónico, para disminuir los depósitos de hierro. Para el tratamiento basta con la administración de hierro oral y en los casos refractarios a este se puede proceder a la administración intravenosa de dextranos de hierro (Imferon). Estudios recientes han demostrado los beneficios del uso de compuestos a base de oligofructosacáridos que podifican el pH colónico permitiendo la absorción de hierro en el colon.

Los déficit de cobre también están descritos, aunque son mucho menos frecuentes. Se recomienda estudiarlos de forma protocolizada, siendo el tratamiento intravenoso más efectivo que el oral.

La deficiencia de vitamina B12 y las anemias megaloblásticas se observan entre el 12 y el 20

% de los pacientes. Están causadas por un defecto en la absorción de B12 debido al déficit de factor intrínseco por la pérdida de células parietales. También aparecen deficiencias de ácido fólico que se pueden reponer con tratamiento oral o parenteral.

CARCINOMA DEL MUÑÓN GÁSTRICO

Algunos autores anglosajones han observado que en los pacientes sometidos a cirugía gástrica existe una mayor incidencia de cáncer gástrico en el remanente, que se produce incluso muchos años después de la primera intervención. Esta afirmación es sin embargo muy controvertida y encontramos en la literatura otros estudios, como el realizado en la clínica Mayo que no encuentran diferencias en cuanto a la incidencia.

Los defensores de esta teoría señalan diferentes factores que pueden influir en la carcinogénesis como la hipoclorhidria o aclorhidria, el reflujo biliar, un aumento de la N-nitrosamina (un conocido carcinógeno), debido este último al sobrecrecimiento bacteriano en el pH anormalmente aumentado del estómago.

En cualquier caso, si aparecen síntomas gastrointestinales altos varios años después de la gastrectomía es necesario realizar estudio endoscópico y toma de biopsia. Si se detecta cierto grado de displasia se debe realizar una resección más agresiva. En este grupo de pacientes, que son seguidos estrechamente y que ante el mínimo cambio en la mucosa se les realiza una gastrectomía total, la supervivencia a los 5 años es del 90%.

PREVENCIÓN

Debido a este gran conjunto de posibles problemas, los cirujanos han intentado desde hace mucho tiempo buscar alternativas quirúrgicas que pudieran evitarlos o al menos paliarlos. En esta línea Tomita et al. han publicado recientemente una serie con 20 pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico precoz (Estadio I), a los que se les realizó una gastrectomía distal con preservación de píloro y vago y reconstrucción con un reservorio duodenal de 5cm, con 3 cm de conducto. Los resultados (haciendo un seguimiento de 5 años) en esta variante técnica, comparados con 40 pacientes con mismo diagnóstico y sobre los que se realizó gastrectomía con-

vencional con linfadenectomía D2, muestran una disminución en la incidencia de todos los desórdenes típicos tras las gastrectomías.

PARTICULARIDADES EN CIRUGÍA BARIÁTRICA

Si hace unos años el grueso de la patología gástrica quirúrgica lo integraban aquellos procesos en relación con el úlcus péptico, en nuestros días, y cada vez más, es la cirugía de la obesidad mórbida, la que aporta, en proporción, el mayor número de intervenciones quirúrgicas sobre el estómago. Estas intervenciones configuran un nuevo panorama de recursos quirúrgicos, novedosos, muy eficaces para sus propósitos, pero no exentos de ciertos problemas inherentes a todo cambio en la anatomía y fisiología humana. Las situaciones más frecuentes son:

COLELITIASIS: En los pacientes intervenidos de by-pass gástrico se ha observado que el 20% la presentan en el momento del diagnóstico realizándose en estos casos la correspondiente colestectomía en el mismo tiempo quirúrgico. Sólo un 10% de los pacientes que no tienen colestitis en el momento de la intervención van a desarrollar colestitis sintomática en el postoperatorio. De esta manera no se recomienda hacer colestectomía profiláctica en todos los casos. Sin embargo en los pacientes en los que se realiza una Derivación Biliopancreática la alteración que se produce en la circulación enterohepática actúa como agente litogénico y por tanto se recomienda la colestectomía profiláctica.

COMPLICACIONES DE LA BANDA: La banda ajustable por laparoscopia presenta varios problemas entre los que destacamos: Dilatación del reservorio gástrico (5-12%) y la inclusión de la banda (1-3%), por lo que un número no despreciable de pacientes dejan de perder peso con relativa facilidad.

RECANALIZACIÓN RESERVORIO-GÁSTRICA: En general la incidencia de estas comunicaciones están en relación con el tamaño de la boca de salida del reservorio. Si ésta es muy pequeña se favorece el aumento de presión, aparecen náuseas y vómitos y se facilita a que se produzca esta recanalización. Este fenómeno es más frecuente en la gastroplastia vertical anillada (GVA) pudiendo alcanzar cifras próximas al 50%. En el by-pass gástrico (BPG) su incidencia

se ha recortado sensiblemente al hacer discontinuo el grapado que delimita el reservorio. Algunos autores proponen la interposición de un asa para disminuir prácticamente a 0 su aparición.

ÚLCERA DE BOCA ANASTOMÓTICA: Su frecuencia puede llegar a ser hasta del 15% de los pacientes operados. Esta cifra, no obstante, es muy variable en función del autor y del tipo de reconstrucción empleado. Cuando aparece una comunicación reservorio-gástrica el paso de jugo gástrico ácido desde el estómago excluido hacia el reservorio hace que su incidencia se dispare (hasta 60% según autores) y su solución pasa por una nueva intervención quirúrgica.

En el resto de los casos su aparición se relaciona con un reservorio gástrico grande, la toma de AINE y como es natural la presencia de *Helicobacter pylori*. En éstos, el tratamiento suele ser médico con buenos resultados. Algunos autores señalan la presencia de material de sutura en la úlcera, asociado a cierto grado de isquemia, como otro factor a tener en cuenta. En este sentido Capella asegura que el uso de material reabsorbible en la anastomosis disminuye su incidencia.

En la DBP la incidencia se sitúa entre el 8 y el 12 % según el tamaño del remanente. Se recomienda el uso de antiH2 o inhibidores de la bomba de protones de forma sistemática durante el primer año postoperatorio para disminuir su aparición.

ESTENOSIS DE LA ANASTOMOSIS: Puede llegar a presentarse hasta en el 15% de los pacientes según las series. Su diagnóstico precoz puede evitar reingresos innecesarios, ya que la mayoría responden bien a la dilatación endoscópica. En este sentido algunos autores recomiendan la realización de una seriada gastroduodenal en pacientes seleccionados, tanto para identificar posibles fugas como estenosis en la anastomosis reservorio-yeyunal. Su origen puede estar en la cicatrización de úlcus de la boca o en fibrosis en anastomosis de pequeño calibre.

PATOLOGÍA DEL ESTÓMAGO EXCLUIDO: La dificultad para explorar el estómago excluido ha sido una de las objeciones, que desde sus comienzos, se le ha reprochado al by-pass gástrico. Sólo se han publicado dos casos de neoplasia gástrica y la metaplasia intestinal se describe hasta en el 12% de los pacientes. En cualquier caso, el creciente uso de la laparoscopia está

convirtiendo este procedimiento (by-pass) en uno de los estándares y por tanto de los más utilizados. Se han propuesto distintos accesos para estudiar el estómago excluido, como la gastrectomía de Fobi, la punción percutánea bajo control ecográfico y los cada vez más completos estudios mediante TAC.

MALNUTRICIÓN PROTEICA: Aunque existen otros déficit vitamínicos y minerales, nos centraremos sólo en este aspecto, pues éstos, han quedado expuestos al hablar en general de la cirugía gástrica. Las derivaciones biliopancreáticas presentaban en su primera época un alto índice de desnutrición proteica: Scopinaro cifra en un 11,9% en sus primeros 958 casos. Un aumento de longitud del asa alimentaria redujo esta cifra a menos del 3%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scholmerich J. Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004;18:917-33.
2. Zhang C, Liu ZK, Yu PW. Effects of bile reflux and intragastric microflora changes on lesions of remanent gastric mucosa after gastric operation. *World J Gastroenterol*, 2004, 15;10:1537-9.
3. Bouras EP, Scolapio JS. Gastric motility disorders: management that optimizes nutritional status. *J Clin Gastroenterol*, 2004;38:549-57.
4. Madura JA. Postgastrectomy problems: Remedial operations and therapy. In: Camaron JL, *Current Surgical Therapy*. 7 edition. St. Louis: Mosby Inc, 2001:89-94.
5. Shibata C, Fumayama Y, Fukushima K, Shiiba K, Sasaki I, Itoi K, Naito H. Effect of steroid therapy for late dumping syndrome after total gastrectomy: report of a case. *Dig Dis Sci*, 2004;49:802-4.
6. Nakane Y, Michiura T, Inoue K, Sato M, Nakai K, Ioka M, Yamamichi K. Role of pyloroplasty after proximal gastrectomy for cancer. *Hepatogastroenterology*, 2004;51:1867-71.
7. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S. Novel operative technique for vagal nerve- and pyloric sphincter-preserving distal gastrectomy reconstructed by interposition of a 5 cm jejunal J pouch with a 3 cm jejunal conduit for early gastric cancer and postoperative quality of life 5 years after operation. *World J Surg*, 2004;28:766-74.
8. Le Blanc-Louvry I, Savoye G, Maillot C, Denis P, Ducrotte P. An impaired accommodation of the proximal stomach to a meal is associated with symptoms after distal gastrectomy. *Am J Gastroenterol*, 2003;98:2642-7.
9. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S. Total gastrectomy reconstructed by interposition of a jejunal J pouch with preservation of hepatic vagus branch and lower esophageal sphincter for T2 gastric cancer without lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology*, 2004;51:1233-40.

CAPÍTULO 28

TUMORES GÁSTRICOS

Autores

Patricia Salvador Bengoetxea
Leire Zubiaurre Lizarralde
Nerea Muro Carral
Eva Zapata Morcillo
José Ignacio Arenas Mirave

Hospital Donostia, San Sebastián

Servicio de Aparato Digestivo

TUMORES GÁSTRICOS

TUMORES BENIGNOS

Los tumores gástricos benignos son poco frecuentes, representando del 2 al 10% de los tumores gástricos. Generalmente son asintomáticos y se diagnostican de forma casual. Cuando dan síntomas es por sangrado o por clínica obstructiva debido a su localización cercana al píloro. Su importancia radica en el potencial de malignización de alguno de ellos.

Entre este tipo de tumores existen dos grandes grupos: los pólipos epiteliales y los tumores mesenquimatosos.

PÓLIPOS EPITELIALES

HIPERPLÁSICOS

Suponen el tipo de pólipo gástrico más frecuente (65-90%). Suelen presentarse como pólipos sesiles o pediculados de pequeño tamaño y se distribuyen por toda la cavidad gástrica aunque predominan en el antro. No es una verdadera neoplasia, sino que se trata de una proliferación glandular que puede resultar de una inflamación crónica que produce hiperplasia regenerativa. Se ha involucrado al *Helicobacter pylori* como agente causante de este tipo de tumores al comprobar que su erradicación se ha asociado con la regresión tumoral¹.

Generalmente son asintomáticos, siendo su manifestación clínica más frecuente la hemorragia digestiva. Existe un potencial de malignización bien definido que se cifra en torno a 0.5% a 7%.

Su tratamiento consiste en la extirpación endoscópica completa debiendo realizarse una gastrectomía subtotal si existe displasia o carcinoma en el estudio anatomopatológico de la muestra.

ADENOMATOSOS

Es el segundo tipo de pólipo gástrico más frecuente (10%). Al igual que los pólipos hiperplásicos, se localizan mayoritariamente en el antro aunque pueden encontrarse en cualquier zona

de la cavidad gástrica. Macroscópicamente pueden presentarse como pediculados o sesiles, y microscópicamente pueden ser tubulares, tubulovillosos o villosos.

Se consideran verdaderas neoplasias con potencial de malignización sobretudo en los mayores de 2 cm, en los de aspecto villosos, y en los que tienen mayor componente displásico. El tratamiento consiste en la extirpación endoscópica siempre que ésta sea completa y no exista carcinoma invasor, en tal caso estaría indicado el tratamiento quirúrgico.

A veces se presentan dentro del contexto de Síndromes de Poliposis Gastrointestinal, como Poliposis colónica familiar, Sd de Gardner...

Existen pocos datos acerca del seguimiento de los pacientes con este tipo de tumores, aunque en general se recomienda hacer seguimiento endoscópico dado su potencial de malignización, superior al de los adenomas colónicos. No está definido el intervalo de tiempo en el que se debe hacer el seguimiento, pero se recomienda hacer una endoscopia cada 2 o 3 años, sobretudo en pacientes con factores de riesgo (aclorhidria, anemia perniciosa, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, historia familiar de cáncer gástrico).

HAMARTOMATOSOS

Son los pólipos gástricos más infrecuentes, con un potencial de malignización muy bajo.

A veces, como los anteriores, pertenecen a un Síndrome de Poliposis Gastrointestinal como Peutz-Jeghers, Cronkhite-Canada...

TUMORES MESENQUIMATOSOS

Representan el 12,5% de los tumores gástricos benignos. Dentro de este grupo se incluyen los fibromas, tumores vasculares, lipomas, tumores neurogénicos y leiomiomas.

Generalmente son tumores solitarios, bien delimitados, de configuración esferoidal y limitados

a la submucosa. Con frecuencia cursan con hemorragia digestiva por erosión de la mucosa.

En cuanto al tratamiento, siempre que sea posible, es aconsejable la resección local de la lesión.

TUMORES MALIGNOS

ADENOCARCINOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Supone el 85-90% de los tumores malignos de estómago y a pesar del descenso de su incidencia en los últimos años, sigue siendo la segunda neoplasia maligna más frecuente del aparato digestivo y la primera causa de muerte por cáncer digestivo.

Existen diferencias muy marcadas en la incidencia según el área geográfica del mundo; es más frecuente en América Central, Sudamérica y Oriente, y se considera que Japón es el país con mayor incidencia en el mundo y el cuarto en cuanto a la mortalidad. En España la incidencia oscila entre 10 y 30 casos por 100.000 habitantes y año. En el resto del mundo existen variaciones geográficas con un mayor riesgo en clases con bajo nivel socioeconómico.

Predomina en varones con edades comprendidas entre 65-74 años, con una media de 70 años en hombres y 74 en mujeres. En los casos en los que el cáncer gástrico afecta a gente joven disminuye la diferencia entre los sexos y se relaciona más con grupo sanguíneo A, existe una historia familiar y hay una mayor proporción de cáncer gástrico tipo difuso que intestinal.

La localización más frecuente del adenocarcinoma gástrico es el tercio proximal en un 39%, tercio medio en un 17%, tercio distal en un 32% y afecta a todo el estómago en un 12%. Se cree que la disminución de la incidencia de este tumor es principalmente a expensas de los tumores distales, con un aumento relativo de los tumores cardiales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es importante diferenciar 2 tipos de entidades patológicas según la clasificación de Lauren (DIO, diffuse intestinal and other) que presenta una buena correlación entre epidemiología, clínica y pronóstico.

Tipo intestinal (expansivo): Se caracteriza por presentar formaciones glandulares y células epiteliales similares a las intestinales. Suele localizarse en antro en zonas donde previamente existía metaplasia intestinal. Macroscópicamente, se presenta con forma polipoide (tipo I) o ulcerada con bordes elevados (tipo II) de la clasificación de Bormann.

Tipo difuso (infiltrativo): se caracteriza por células dispersas que invaden la mucosa individualmente o formando pequeños grupos en los que es posible ver células en anillo de sello en el estroma. Macroscópicamente se presenta con forma crateriforme (tipo III) o infiltrativa (tipo IV).

El tipo intestinal predomina en poblaciones de alto riesgo y es más frecuente en hombres y personas mayores. Se asocia a un mejor pronóstico ya que suele estar precedido por una lesión precancerosa al ser el resultado de una serie de estadios de la enfermedad consecutivos: inicialmente, hay una inflamación provocada por la infección de *Helicobacter pylori* o por la exposición a diferentes toxinas (sal de la dieta, conservas, sales biliares), desarrollando una gastritis crónica activa. Posteriormente, esto puede dar lugar a una gastritis atrófica, seguida de metaplasia intestinal, displasia, cáncer gástrico precoz y finalmente, cáncer gástrico avanzado. Se cree que todos los estadios previos al desarrollo de displasia de alto grado son potencialmente reversibles, aunque existe cierta controversia.

CLASIFICACIÓN

Se pueden establecer múltiples clasificaciones de adenocarcinoma gástrico. Macroscópicamente, la clasificación más utilizada es la de Bormann, y microscópicamente la de Lauren a las que nos hemos referido en el apartado anterior.

Desde el punto de vista pronóstico, disponemos de la clasificación pTNM que nos permite estratificar el tumor, valorando la profundidad de la invasión (T), la afectación ganglionar linfática (N) y las metástasis a distancia (M) (tabla 1).

En líneas generales el cáncer gástrico se puede clasificar en precoz y avanzado según la clasificación de Viena² (tabla 2). El cáncer gástrico precoz (early gastric cancer) sólo invade la capa mucosa o submucosa independientemente de la afectación linfática. Macroscópicamente puede presentarse en forma polipoide, superficial (sobreelevadas o planas) y escavada. Su

Tabla 1. Nueva clasificación pTNM en el cáncer gástrico

pT	
T1a	El tumor invade la lámina propia (mucosa)
T1b	El tumor invade la submucosa
T2a	El tumor invade la muscularis propia
T2b	El tumor invade la subserosa
T3	El tumor penetra la serosa
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes
pN	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Afectación entre 1 y 6 ganglios regionales
N2	Afectación entre 7 y 15 ganglios regionales
N3	Afectación superior a 15 ganglios regionales
pM	
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

pronóstico es excelente variando las tasas de supervivencia en función de la edad del paciente y la existencia o no de afectación linfática. No existe un protocolo de tratamiento de cáncer gástrico precoz, pero se ha establecido que en los tumores intramucosos sin ulceración podría realizarse resección endoscópica, reservando el tratamiento quirúrgico para tumores más evolucionados.

ETIOPATOGENIA

Varios factores se involucran en la etiopatogenia del cáncer gástrico; factores endógenos, como la susceptibilidad genética y las enfermedades predisponentes, y factores externos.

1- Factores genético-hereditarios

La supresión/inactivación de muchos genes supresores de tumor, y la activación/sobreexpresión de otros muchos genes activadores del crecimiento, parecen estar implicadas en la patogénesis del cáncer gástrico.

Cabe destacar como la anormalidad más frecuente, la pérdida de heterocigosidad en los genes supresores de tumor, siendo el más común el *p53*. Además existen otros como el *MCC* relacionado con cáncer gástrico esporádico y adenoma gástrico, y el *APC* relacionado con cáncer bien diferenciado tipo intestinal. Otras anormalidades ocurren en genes *p16*, *p27*, *DCC*, *FHIT*...

Tabla 2. Clasificación de Viena de los tumores gastrointestinales

Categoría	
1	No hay neoplasia/displasia
2	Indefinido para neoplasia/displasia
3	No invasiva, neoplasia de bajo grado • bajo grado adenoma/displasia
4	No invasiva, neoplasia de alto grado • alto grado adenoma/displasia • carcinoma no invasivo (carcinoma in situ)* • sospecha de carcinoma invasivo
5	Neoplasia invasiva • carcinoma intramucoso** • carcinoma submucoso o más profundo

* No invasiva indica ausencia de invasión evidente

** Intramucoso indica invasión de la lámina propia o muscularis mucosae

Por otro lado, entre las mutaciones de los genes activadores que se han identificado están el *VEGF* que promueve la angiogénesis e incrementa el riesgo de adenopatías y metástasis hepáticas, el *c-met* que está en estrecha relación con la invasión tumoral, desarrollo de adenopatías y disminución de la supervivencia.

Por último se ha observado que la *inestabilidad de los microsatélites* en relación a la baja capacidad de reparación del DNA, se relaciona con cáncer gástrico esporádico y cáncer gástrico tipo intestinal.

En cuanto a los factores hereditarios hace referencia, se ha observado que individuos con un familiar directo con cáncer gástrico duplican o triplican su riesgo de padecer dicha neoplasia como se pone de manifiesto en un estudio realizado por *Zanghieri et al*. Así mismo, el estudio de *El-Omar et al* demuestra una prevalencia de lesiones gástricas aumentada en los familiares de pacientes con cáncer gástrico que tienen *H. pylori*³, indicando que debería hacerse tratamiento erradicador de *H. pylori* en dichos familiares.

La etiología de cáncer tipo difuso indica también origen genético puesto que ocurre más frecuentemente en jóvenes y mujeres, no aumentando su incidencia con la edad y manteniéndose estable en áreas donde está disminuyendo la incidencia del tipo intestinal.

2- Lesiones premalignas

Gastritis crónica atrófica, Metaplasia intestinal y Displasia gástrica

La gastritis crónica atrófica, definida como la pérdida de tejido glandular especializado del estómago, se ha relacionado con un incremento aproximado de 6 veces el RR de desarrollar cáncer gástrico tipo intestinal. Las principales características de esta enfermedad son la infiltración de la lámina propia por las células inflamatorias y la existencia o no de atrofia glandular. Se pueden establecer 3 tipos de gastritis crónica: no atrófica o superficial, atrófica multifocal y autoinmune. Se ha desarrollado un modelo etiológico que postula una secuencia histopatológica en la génesis del cáncer gástrico tipo intestinal. La irritación crónica de la mucosa gástrica produce gastritis crónica y posteriormente gastritis atrófica. Como consecuencia de la gastritis atrófica, aparece hipoclorhidria que predispone a un sobrecrecimiento bacteriano (organismos no *Helicobacter*), con un aumento de productos N-nitrosos, y descenso de secreción de ácido ascórbico a la luz gástrica. Además debido a la hipoclorhidria, hay un aumento en la secreción de gastrina, un conocido factor de crecimiento y posible factor de riesgo para el cáncer de estómago. Aparecen también una serie de cambios celulares que representan mutaciones secuenciales: metaplasia intestinal y displasia de diversos grados.

La metaplasia intestinal es una lesión que se asocia al cáncer gástrico. Histológicamente se diferencian 2 tipos, la metaplasia tipo intestino delgado o completa y la metaplasia intestinal tipo colónica o incompleta. Estudios realizados en lesiones gástricas premalignas han demostrado metaplasia colónica en las lesiones más avanzadas y un riesgo 4 veces mayor para el desarrollo de adenocarcinoma en los pacientes con este tipo de metaplasia en comparación a los que tiene metaplasia tipo intestino delgado. Existen anomalías en la expresión de antígenos del sistema Lewis en las lesiones de la metaplasia intestinal y displasia, habiéndose demostrado una buena correlación entre la positividad y la gravedad de esta anomalía con la gravedad de las lesiones histológicas e histoquímicas.

La única lesión histológica definitivamente relacionada con el cáncer gástrico es la displasia. En estudios prospectivos se ha demostrado que un alto porcentaje de las displasias de bajo y moderado grado regresan. Pero en el caso de las displasias de alto grado sin embargo, un 75-

100% progresan a cáncer en un seguimiento de 2 años. Por lo tanto, mientras que en los dos primeros es suficiente un seguimiento endoscópico, en el tercero será necesaria una resección endoscópica o quirúrgica.

Pólipos gástricos

El 90% corresponden a pólipos hiperplásicos, menores de 1,5 cm con un potencial de malignización bajo (<1%). Los pólipos con mayor potencial de malignización son los adenomatosos de los cuales aproximadamente el 11% progresan a carcinoma en 4 años.

Postgastrectomía

Hay un aumento de riesgo de cáncer alrededor de la anastomosis, tras 20 años de la intervención sobretudo si la resección se acompaña de anastomosis Billroth tipo II, probablemente en relación a gastritis por reflujo alcalino y sobrecrecimiento bacteriano por hipoclorhidria.

Enfermedad de Menetrier

La enfermedad de Menetrier se caracteriza por grandes pliegues, tortuosos e irregulares que no se aplanan con la insuflación. Clínicamente se presenta con dolor epigástrico, esteatorrea, pérdida de peso e hipoproteinemia. Probablemente se asocie a un mayor riesgo de cáncer gástrico por lo que habría que establecer programas de seguimiento adecuados.

Anemia perniciosa

La relación entre anemia perniciosa y cáncer gástrico es clara, siendo la prevalencia de carcinoma en los pacientes con anemia perniciosa 3 veces mayor que en el resto de la población. Convendría realizar un seguimiento mediante endoscopia y biopsia periódicas a estos pacientes para establecer un diagnóstico precoz. Además, en estos pacientes existe una mayor incidencia de tumores carcinoides gástricos sobretudo si la anemia aparece en edad precoz.

3- Factores socio-ambientales

H. pylori

Como es sabido la infección por *H. pylori* provoca úlcera péptica y el desarrollo de gastritis crónica activa. Los pacientes que genéticamente están predispuestos a desarrollar gastritis crónica en respuesta a la infección por *H. pylori*, están igualmente predispuestos a padecer cáncer gástrico, por lo que *H. pylori* ha sido clasificado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como carcinógeno clase I (RR cercano a 2).

Diversos mecanismos han sido propuestos en la carcinogénesis inducida por *H. pylori*, la más importante parece ser la inducción de una inflamación crónica que provoca un aumento del stress oxidativo con formación de radicales libres de oxígeno que dañan el DNA e incrementan la producción de citoquinas aumentando el turnover celular y dificultando la reparación del DNA.

Otro foco de atención parece ser una región específica del genoma de la bacteria, la isla de patogenicidad, que codifica factores de virulencia como el Cag-A. Las cepas Cag-A positivas han sido asociadas a un aumento de riesgo de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Aún se desconoce si *H. Pylori* provoca dicha carcinogénesis directamente o a través de una inflamación.

Otros efectos potenciales del *H. Pylori* para el desarrollo de cáncer gástrico incluyen la baja regulación de alfa-cateninas, de E-caderinas y el aumento de inestabilidad de microsatélites.

La infección por *H. pylori* produce una gastritis que en ocasiones evoluciona hacia atrofia pudiendo aparecer lesiones que claramente son lesiones preneoplásicas como la metaplasia intestinal tipo colónica. Por otro lado la infección por *H. pylori*, produce proteasas y lipasas que degradan el gel de moco produciendo una rotura de la barrera mucosa, y facilitando el acceso de las toxinas y los carcinógenos desde la luz gástricas hacia las células epiteliales.

A pesar de todo, no está demostrado que la erradicación de *H. pylori* disminuya el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos randomizados. No obstante el consenso de Maastricht de 2000, recomienda que se debe erradicar *H. pylori* en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico y en pacientes infectados con *H. pylori* e intervenidos quirúrgicamente de cáncer gástrico en los que no se haya practicado una gastrectomía total.

Dieta y hábitos tóxicos

Existen datos epidemiológicos que sugieren la evidencia de que ciertos alimentos aumentan la incidencia del adenocarcinoma gástrico, especialmente el pescado ahumado (elevado contenido en nitratos y nitritos), dieta rica en carbohidratos complejos, alimentos salado, conservas o alimentos con alto contenido de aminas policíclicas aromáticas. Se le ha puesto especial interés a la toma de nitratos. Estos últi-

mos son reducidos a nitritos por bacterias y macrófagos, pudiendo formar compuestos N-nitroso que son mitógenos y carcinogénicos aunque su patogenia no está clara. Así mismo la dieta rica en sal se asocia a gastritis atrófica y a la infección por *H. pylori*.

Sin embargo otros alimentos como son la fruta fresca y los vegetales, así como la refrigeración de alimentos reducen el riesgo de este cáncer al aumentar las vitaminas antioxidantes que protegen del daño al DNA.

El tabaco se ha involucrado como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico y se calcula que aumenta el odds ratio por 2. En cuanto al alcohol, los últimos ensayos no han demostrado que sea un factor de riesgo independiente. Parece ser que el consume de ácido acetil salicílico, disminuye el riesgo de desarrollar cáncer gástrico aproximadamente a la mitad dada su capacidad de inhibir la COX-2, cuya sobreexpresión promueve factores de crecimiento tumoral.

Nivel socioeconómico bajo

Aunque niveles educacionales altos han mostrado ser protectores para el desarrollo de esta neoplasia, un estudio prospectivo de 4,3 años no observa una clara asociación entre adenocarcinoma gástrico y el nivel socioeconómico, siendo clasificado recientemente como factor de riesgo no independiente.

CLÍNICA

Suele transcurrir mucho tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, generalmente 12 meses y hasta en el 40% más de 3 meses. Cuando existen síntomas estos suelen ser inespecíficos (tabla 3).

El adenocarcinoma gástrico se diagnostica frecuentemente en pacientes sintomáticos con enfermedad avanzada siendo en estos casos los síntomas más frecuentes el síndrome constitucional (hasta en un 62%) y el dolor abdominal (52%).

Como el adenocarcinoma gástrico se diagnostica habitualmente en estadio avanzado son frecuentes los hallazgos secundarios a la infiltración de la pared gástrica: fístulas gastrocómicas, adenopatías, implantes peritoneales, ascitis por carcinomatosis peritoneal. Además en el 40% de los pacientes se detectan metástasis hepáticas y pulmonares, y en el peritoneo y los huesos en alrededor del 10% de los pacientes.

Tabla 3. Signos y síntomas del adenocarcinoma gástrico

Cáncer gástrico precoz		Cáncer gástrico tardío	
Asintomático	80%	Pérdida de peso	60%
Clínica ulcerosa	10%	Dolor abdominal	50%
Náuseas o vómitos	8%	Náuseas o vómitos	30%
Anorexia	8%	Anorexia	30%
Saciedad precoz	5%	Disfagia	25%
Dolor abdominal	2%	Hemorragia digestiva	20%
Hemorragia digestiva	<2%	Saciedad precoz	20%
Pérdida de peso	<2%	Clínica ulcerosa	20%
Disfagia	<1%	Masa o plenitud abdominal	5%
		Asintomático	<5%

Tabla 4. Condiciones paraneoplásicas asociadas con el adenocarcinoma gástrico

Síndrome de Trousseau
 Acanthosis nigricans (lesiones dérmicas pigmentadas)
 Nefropatía membranosa
 Anemia hemolítica microangiopática
 Signo de Leser-Trélat (queratosis seborréica)
 Dermatomiositis

Aunque son raros pueden aparecer cuadros paraneoplásicos como son anemia hemolítica microangiopática, nefropatía pseudomembranosa, estados de hipercoagulabilidad (tabla 4).

Generalmente la exploración física suele ser normal, aunque se pueden evidenciar anemia y acantosis nigricans (lesiones verrucosas hiperqueratósicas e hiperpigmentadas en las axilas), y metástasis ganglionares en la zona supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) y hepatomegalia a nivel abdominal.

DIAGNÓSTICO

La endoscopia es la prueba más sensible y específica. Cualquier ulcera gástrica debe ser biopsiada cogiéndose muestras de los márgenes y de la base de la úlcera. La sensibilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico aumenta si se realizan mayor número de biopsias (una sola toma tiene sensibilidad del 70%, mientras que con 7 biopsias asciende hasta el 98%).

Existe un tipo difuso de adenocarcinoma, llamado linitis plástica, con tendencia a infiltrar la submucosa que endoscópicamente puede ser indistinguible de la mucosa normal y además las biopsias pueden ser falsamente negativas.

En estos casos es aconsejable realizar biopsias amplias y profundas.

En la literatura actual está en controversia la necesidad de seguimiento de úlceras de aspecto normal con biopsias negativas. La sociedad americana de endoscopia digestiva aconseja un seguimiento endoscópico a las 8-12 semanas de la endoscopia diagnóstica y de haber iniciado el tratamiento, para verificar la cicatrización o repetir biopsias en caso de que persista la úlcera.

Los marcadores tumorales (CEA, Ca19,9...) no son útiles para el diagnóstico de adenocarcinoma pero la elevación de estos marcadores se asocia a enfermedad avanzada.

La ECOendoscopia es la técnica con más precisión para el estadiaje permitiendo diagnosticar cáncer gástrico precoz con una precisión del 90-99%^{4,5}. Mide la infiltración en profundidad de la pared gástrica y de los ganglios regionales (sobre todo añadiendo la técnica de punción aspiración). Diferenciar el estadio T2-T3 es difícil porque la inflamación que rodea al tumor puede hacer sobreestimarlos.

La mejor técnica para detectar metástasis es la TAC aunque no es útil para establecer infiltración de la pared gástrica ni los ganglios regionales.

TRATAMIENTO

A pesar del avance terapéutico en los últimos años la supervivencia a los cinco años no ha variado, siendo esta de alrededor del 15%.

El tratamiento quirúrgico es el único tratamiento curativo. La técnica quirúrgica más habitual

consiste en realizar gastrectomía asociada a resección ganglionar. Existe controversia sobre si realizar gastrectomía parcial o total como técnica quirúrgica.

La gastrectomía parcial se lleva a cabo en pacientes con tumores localizados en los dos tercios distales. La gastrectomía total se reserva para tumores de tercio proximal o tumores tipo infiltrativo (difuso). No existen diferencias en la supervivencia a los cinco años entre gastrectomía parcial y total, sin embargo la calidad de vida en la primera es mejor⁶.

Otro punto controvertido es la extensión con la que realizar la resección ganglionar. La supervivencia a los cinco años de los tumores gástricos tiende a ser mejor en Asia que en Occidente, y una razón puede ser que allí se realiza linfadenectomía D2 y en Occidente D1. La linfadenectomía D1 se refiere a la resección de los ganglios perigástricos. La linfadenectomía D2 se extiende también a hepáticos, gástricos izquierdos, celiacos y esplénicos, realizando a menudo esplenectomía.

Los estudios randomizados de la literatura actual, encuentran un aumento de morbi-mortalidad en la resección D2 sin aumentar la supervivencia⁷. Por lo que en el momento actual no existen datos suficientes para realizar linfadenectomía D2 fuera de Japón.

Más de la mitad de los tumores gástricos se diagnostican cuando ya tienen infiltración de los ganglios regionales. Los pobres resultados del tratamiento quirúrgico aislado, hacen necesaria la búsqueda de tratamiento adyuvante o neoadyuvante eficaz. Existen estudios recientes que demuestran que la asociación de *quimioterapia adyuvante* aumenta la supervivencia⁸ y, por tanto, su utilización no debe ser cuestionada. La utilización de *quimioterapia neoadyuvante preoperatoria* intenta reducir el estadio del tumor, y de este modo conseguir que aumenten los índices de la resección curativa, y prolongar la supervivencia. Aunque parece que esto último sólo se consigue en aquellos casos en los que se puede realizar una resección quirúrgica completa. La *quimioterapia intraperitoneal* se indica como profilaxis en pacientes en los que se sospecha que pudiera existir una recidiva a nivel peritoneal. Puede utilizarse radioterapia como tratamiento complementario en aquellos pacientes con enfermedad residual o localmente no resecable, para mejorar el control local de la enfermedad tras la cirugía y la supervivencia.

En tumores avanzados, sólo se pretende realizar tratamiento paliativo para el control de los síntomas locales (sangrado, obstrucción....). Las opciones terapéuticas de las que se disponen son resección quirúrgica paliativa, by-pass quirúrgico, radioterapia, quimioterapia y técnicas endoscópicas.

Existen estudios recientes que propugnan realizar resección endoscópica de la mucosa en estadios tempranos de cáncer gástrico, aunque dicha técnica todavía no está muy extendida. Para que la resección endoscópica de un tumor sea curativa se deben cumplir los siguientes criterios: lesión sobrelevada de menos de 2 cms de tamaño, lesión plana de menos de 1 cm sin ulceración, y ausencia de ganglios linfáticos metastásicos. La supervivencia a largo plazo es similar a la realización de técnicas más agresivas.

LINFOMAS GÁSTRICOS

El estómago es el lugar donde más frecuentemente se localizan los linfomas del tracto gastrointestinal, y representa entre el 3% y 6% de los tumores malignos de esta localización. La mayoría son linfomas no Hodgkin de células B, ocasionalmente de células T y raramente linfomas Hodgkin. La edad media de aparición es de 50 años y hay un pequeño predominio en varones.

En los países occidentales, un tercio de los linfomas no Hodgkinianos (LNH) son extraganglionares y de éstos el 40% tienen origen en el tubo digestivo. El 60% de los linfomas no Hodgkin del tubo digestivo se originan en la propia pared gástrica, lo que significa que aproximadamente el 10% de los LNH son linfomas gástricos primarios (LPG).

CLASIFICACIÓN

- De célula B:
 - Tipo MALT
 - Bajo grado de agresividad (BG): <5% de blastos.
 - Intermedio (BG/AG): 10-20% de blastos.
 - Difuso o de alta agresividad.
- De célula T
- Hodgkin

Aunque aún no es posible establecer cifras exactas de tipo histológico y porcentajes, se acepta que:

- los linfomas Hodgkin son rarísimos en estómago.
- los linfomas no hodgkin de células T no son más del 5%.
- los LNH tipo B tipo MALT son el 40% (2/3 BG y 1/3 AG).
- y el resto son LNH de alta agresividad o difusos.

ETIOLOGÍA

La etiología de los LGP, como casi todos los tumores, se supone multifactorial, pero están descritos algunos factores desencadenantes:

- *H. Pylori*: probablemente la asociación de *H. Pylori* con el linfoma MALT del estómago representa la condición predisponente más frecuente de linfoma primario gastrointestinal. La mejor evidencia clínica del papel del *H. pylori* en la patogenia del linfoma gástrico viene dada por la comprobación biopsica del tejido MALT tras la erradicación de helicobacter habiéndose llegado a comprobar incluso una regresión completa tras la misma.
- *Enfermedades autoinmunes*: incluyendo la artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, LES, Wegener, ...etc, se han asociado también con un aumento del riesgo de linfoma.
- *ID adquirida (VIH) o congénita*: los síndromes de inmunodeficiencia congénita (Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia) se asocian con linfomas no Hodgkin tipo B, y se ha asociado el tratamiento inmunosupresor prolongado con un riesgo hasta 400 veces superior al de la población general de padecer linfoma gastrointestinal.
- *Enfermedad celiaca*: el linfoma de células T asociado a enteropatía puede aparecer en pacientes con enfermedad celiaca⁹. En su patogenia se involucra una extirpe celular de tipo T intraepitelial aberrante que expresa CD 3 intracitoplasmático, pero no CD8 ni CD3 en superficie. A pesar de que se ha descrito esta asociación, pocos pacientes con enfermedad celiaca terminan desarrollando linfoma. Cuando esto ocurre, normalmente se presenta en la quinta década de la vida en pacientes con una historia larga de celiaquía. En ocasiones este tipo de linfomas asociados a enteropatía aparecen en personas no diagnosticadas de enfermedad celiaca y sin atrofia de vellosidades y se piensa que pueda tratarse de lo que se ha venido en llamar, forma latente de la enfermedad celiaca.

- *Enfermedad inflamatoria intestinal*: se ha descrito una asociación de esta enfermedad con los linfomas en muchos artículos la mayoría retrospectivos, pero recientes estudios poblacionales no han encontrado tal asociación. Por otro lado continúa no estando claro si tendrían un mayor riesgo de desarrollar linfoma aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que estén en tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina.

PATOGENIA

El estómago es el órgano donde más frecuentemente se localizan los linfomas extraganglionares. Sin embargo es un órgano que carece de tejido linfoide nativo. Como consecuencia de un estímulo infeccioso o inmunológico surge el tejido linfoide, llamado MALT. El estímulo mantenido desencadena la proliferación tumoral, que inicialmente es estímulo dependiente y con el tiempo se transforma en un linfoma con proliferación clonal autónoma. Se desconoce la causa pero probablemente sean acontecimientos genético-moleculares.

Por lo general los LNH-B de alta agresividad brotan como linfomas agresivos desde el tejido linfoide local, sin pasar por formas indolentes previas. Ocasionalmente los linfomas previamente indolentes pueden sufrir una transformación maligna a linfoma de alta agresividad por mecanismos desconocidos.

Mucosa gástrica - Formación de MALT - Linfoma estímulo dependiente - L con proliferación clonal autónoma - Linfoma AG.

Aunque los linfomas gástricos pueden localizarse en cualquier zona del estómago, lo más frecuente es que afecten a antro (40%), seguido de cuerpo (20%) y fundus (10%). Un 30% de los linfomas gástricos primarios son multifocales, debido a la tendencia de las células a terminar su recorrido colonizando otros puntos de MALT, propiedad citodinámica conocida como *Homing*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El MALT es un tejido linfoide periférico, compuesto por un conjunto de células linfoides yuxtapiteliales (tanto epitelio mucoso como acinoductal) que forman uno o más folículos linfoides. Se diferencian distintas zonas:

- *El centro*: Formado por linfocitos B de morfología de células hendidas (centrocitos) o célu-

Tabla 6. Estratificación del LGP: adaptación a los 5 años (%)

Estadio	T	N	M	Supervivencia a los 5 años (%)
I	T1	N0, N1	M0	100
II	T1	N2	M0	89
	T2,T3	N0,N1,N2	M0	
III	T4, T5	Cualquier N	M0	52
	Cualquier T	N3,N4	M0	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	25

TRATAMIENTO

Existen alto número de tratamientos simples o combinados, pero ninguno validado por estudios prospectivos.

LGP de BG tipo MALT

- Estadio IE: La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* con pauta habitual consigue una regresión completa inicial del linfoma hasta en un 75% de estos pacientes, más frecuente en el subtipo IE1¹¹. La regresión histológica se obtiene a los 4-14 meses después de finalizar el tratamiento. A partir de aproximadamente el 8º mes se recomienda realizar vigilancia endoscópica y biopsia. A partir de la regresión morfológica del tumor, y demostrada la desaparición de *Helicobacter pilory*, las revisiones podrán distanciarse hasta seis meses¹².

Si fracasa el tratamiento erradicador se aconseja la radioterapia asociada o no a tratamiento quimioterápico. Como alternativa existe la cirugía, y dado el carácter multifocal de este tipo de linfomas, se debe realizar gastrectomía total. Es una intervención con mortalidad importante y que deteriora notablemente la calidad de vida del paciente por lo que se reserva a casos de tumor masivo o complicaciones evolutivas del mismo. Esta opción terapéutica se complementa con radioterapia y/o quimioterapia.

- Estadio IIE1: Se aconseja resección quirúrgica más radioterapia zonal con o sin quimioterapia, o radioterapia de cuadrante superior izquierdo con o sin quimioterapia.
- Estadio IIE2-IV: Tratamiento paliativo

LGP de AG

Independientemente del estadio se recomienda poliquimioterapia tipo CHOP (un ciclo semanal hasta cumplir 6-8 ciclos) asociado a tratamiento radioterápico del cuadrante superior izquierdo del abdomen.

TUMOR CARCINOIDE GÁSTRICO

Los tumores carcinoides son raros, pero son la causa más frecuente de tumor neuroendocrino gastrointestinal. Los síntomas del síndrome carcinóide (flushing y diarrea) son infrecuentes, ocurriendo en aproximadamente el 10% de los pacientes con tumor carcinóide. La edad de aparición varía desde la segunda a la novena década de la vida, teniendo un pico de incidencia entre los 50 y 70 años. Proceden de células enterocromafines del tracto gastrointestinal y se suelen presentar como lesiones submucosas bien circunscritas con una superficie de corte amarillenta por su alto contenido lipídico.

Los tumores carcinoides gástricos se dividen en tres subtipos:

- a) TIPO I: es el subtipo más frecuente (70-80%) y predomina en mujeres de edad comprendida entre los 60-70 años. Se asocian a gastritis crónica atrófica y anemia perniciosa y derivan de las células enterocromafines que en los pacientes con gastritis atrófica sufren una transformación tumoral como consecuencia de una hipergastrinemia mantenida, debida a la ausencia de secreción ácida. El desarrollo de este tipo de tumores se ha demostrado en estudios de animales tratados con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones pero no se ha llegado a constatar en los humanos. La mayoría de ellos son un hallazgo endoscópico durante el estudio de una anemia o dolor abdominal, y más raramente se presentan asociados a un síndrome carcinóide. La imagen endoscópica típica es uno o varios pólipos menores de un centímetro, con una ulceración central.

Es un tumor de comportamiento benigno que metastatiza en menos de un 10% de los casos siendo su supervivencia a los cinco años mayor del 95%, y cuando existen metástasis ésta desciende al 50%.

El tratamiento de este tipo de tumores varía en función del tamaño. Los tumores menores de 1 cm pueden ser extirpados endoscópicamente requiriendo posteriormente un seguimiento estrecho. Aquellos de mayor tamaño o recidivantes precisan de tratamiento quirúrgico, no estando claro su beneficio dada la edad avanzada de los pacientes y el curso indolente del tumor. Cuando éste se lleva a cabo consiste en la realización de una antrectomía que reduce los niveles de gastrinemia y permite la regresión tumoral.

- b) TIPO II: Suponen el 5% de los tumores carcinoides gástricos y se asocian a gastrinomas o MEN tipo I. Al igual que los tipo I derivan de las células enterocromafines y son de curso indolente.
- c) TIPO III: Se denominan tumores carcinoides esporádicos y representan el 20% de los carcinoides gástricos. No se asocian a gastritis crónica ni a gastrinomas ni a MEN tipo I, pero segregan a menudo 5-hidroxitriptófano y se asocian a síndrome carcinoide más frecuentemente que los otros tipos. Son el subtipo más agresivo, con presencia de metástasis en el 65% de los pacientes.

TUMORES GÁSTRICOS ESTROMALES

Los tumores estromales gástricos (GIST) son tumores mesenquimales. La mayoría se desarrollan a partir de células de músculo liso o células de origen nervugénico, aunque en la actualidad se considera que derivan de la célula intersticial de cajal, que es una célula marcapasos que regula la peristalsis del tubo digestivo. Se caracterizan por presentar una mutación en el proto-oncogén *c-kit* y por expresar CD117 y CD34.

Más frecuentemente se diagnostican en personas mayores y en ellos la localización más frecuente es el estómago (60-70%), seguido del intestino delgado (20-25%), colon y recto (5%), y esófago (< 5%).

El diagnóstico diferencial incluye una gran multitud de lesiones que pueden ocupar la capa sub-

mucosa, incluyendo leiomiomas, leiomiomasarcomas, schwannomas, lipomas, liposarcomas y tumores dermoides. La diferenciación de estos tipos de lesiones se hace basándose en la clínica, la histología y las características moleculares.

Endoscópicamente se presentan como nódulos submucosos de tamaño variable con apariencia lisa y sin irregularidades mucosas. En la ecoendoscopia se comportan como lesiones homogéneas, hipoeoicas y de márgenes bien definidos, aunque raramente pueden tener márgenes irregulares y ulceración.

Son tumores de crecimiento lento por lo que suelen presentarse con clínica inespecífica hasta que adquieren un tamaño importante, pudiendo entonces presentarse con sangrado intestinal, masa abdominal o clínica obstructiva.

Sólo se consideran malignos aquellos que invaden órganos adyacentes, nódulos lifoides regionales o metastatizan a distancia, y se utilizan como marcadores de mal pronóstico el tamaño tumoral (>5cm) y el índice mitótico ya que aumentan la probabilidad de metastatización.

No se ha establecido una estrategia clara de seguimiento, pero se recomienda la realización de ecoendoscopia cada 12 meses, debiendo realizarse resección si las lesiones comienzan a ser sintomáticas, aumentan de tamaño, o adquieren características ecográficas de malignidad.

El diagnóstico definitivo es histológico; las biopsias endoscópicas sólo son útiles si la lesión sobrepasa la mucosa; la punción aspirativa guiada por ecoendoscopia puede alcanzar la lesión, pero en líneas generales su rendimiento es pequeño, aunque puede mejorarse si se acompaña de técnicas de inmunohistoquímica¹⁴.

Tradicionalmente el tratamiento de elección es la cirugía (en las lesiones mayores de 3 cms o con características sugestivas de malignidad) aunque en los últimos años un nuevo tratamiento médico (STI571, Gleevec) ha sido utilizado con éxito en tumores metastásicos¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:712.
- 2- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Viena classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
- 3- El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. Pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.
- 4- Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, Tokiyama H, Nakamura H, Tada M, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999;44:361.
- 5- Willis S, Truon S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000;14:951-4.
- 6- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg* 1999;230:170.
- 7- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical co-operative Group. Br J Cancer* 1999;79:1522.
- 8- Neri B, Cini G, Andreoli F, Boffi B, Francesconi D, Mazzanti R, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow up. *Br J Cancer* 2001;84:878-880.
- 9- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet* 2000;356:203.
- 10- Koch P, Del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features and survival data of 371 patients registered German Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-73.
- 11- Fischbach W, Goebel-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: Experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-7.
- 12- Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Caballi F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-9.
- 13- Daum S, Ulrich R, Heise W, Dederke B, Foss HD, Stein H, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the german study group on intestinal non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2740.
- 14- Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;57:469.
- 15- Verweig J, Casali PG, Zalkberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-doses imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.



TUBO DIGESTIVO BAJO



TUBO DIGESTIVO BAJO

29. Enfermedad Celíaca	439
30. Otros Síndromes de Malabsorción	461
31. Tumores del Intestino Delgado	475
32. Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal	489
33. Síndrome del Intestino Irritable	509
34. Pólipos y Poliposis Intestinales	519
35. Carcinoma Colorrectal	531
36. Parasitosis intestinales	543
37. Enfermedad vascular del intestino delgado y grueso	565
38. Enfermedades del ano y recto	585

CAPÍTULO 29

ENFERMEDAD CELÍACA

Autores

Debra Marcos Fonalleras
Ana Sánchez Garrido
Óscar González Bernardo
Luis Rodrigo Sáez

Hospital Central de Asturias, Oviedo

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Enfermedad celiaca (EC), Enteropatía sensible al gluten, HLA-DQ2 (+), Formas digestivas, Formas extra-digestivas, Formas silentes, Formas latentes, Enfermedades asociadas, Clasificación de Marsh, Atrofia vellositaria, Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, dieta sin gluten (DSG).*

ENFERMEDAD CELÍACA

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten, proteína que forma parte de algunos cereales de la dieta, tales como la gliadina del trigo y la prolamina de la cebada y centeno, capaz de provocar lesión grave de la mucosa del intestino delgado, caracterizada por la presencia de atrofia de las vellosidades de grado variable, junto con hiperplasia de las criptas, así como infiltración inflamatoria difusa de tipo crónico, a nivel de la lámina propia intestinal. A este respecto hay que destacar que el maíz es el único cereal que no contiene gluten y la avena se ha puesto en duda, o contiene muy escasa cantidad.

Desde un punto de vista patogénico, la EC es una enteropatía de base inmunológica, que aparece únicamente en sujetos genéticamente predispuestos. Como consecuencia de la enfermedad, se origina un defecto en la absorción de nutrientes, vitaminas y oligoelementos a nivel del intestino delgado, cuya repercusión clínica dependerá de la extensión de la afectación intestinal, lo cual explica en gran parte, la amplia variabilidad en las diversas formas de presentación de la enfermedad. En la forma llamada clásica, los síntomas más llamativos son la presencia de diarrea, malnutrición, distensión abdominal, rechazo de los alimentos y alteraciones conductuales, con tendencia a la depresión y al aislamiento.

Una anamnesis detallada junto con una exploración física minuciosa y la objetivación de la presencia de diversas alteraciones analíticas tales como anemia ferropénica, ferropenia, hipo-ferritinemia, hipo-proteinemia, hipo-albuminemia, hipo-colesterolemia, hipo-trigliceridemia, hipo-calcemia, hipo-protrombinemia, deficiencia de ácido fólico, etc... permiten establecer el diagnóstico de sospecha, en los casos que cursan con sintomatología clásica. Sin embargo, el conocimiento reciente de diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad (atípica, silente, latente y potencial) ha venido a demostrar que un diagnóstico, exclusivamente clínico o funcional, es muy difícil de realizar.

Se debe por tanto, realizar una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico clínico, antes de iniciar una dieta sin gluten (DSG), siempre que el estado general del paciente lo permita, y previa normalidad del estudio de coagulación. La segunda biopsia intestinal se realizará en los niños, después de cumplidos los 6 años de vida y tanto en los niños como en los adultos, después de al menos 2 años de seguir una DSG, para comprobar la normalización histológica de la mucosa intestinal.

La presencia de ciertos anticuerpos específicos (anti-endomisio y/o anti-transglutaminasa) en el momento del diagnóstico y su desaparición al suprimir el gluten de la dieta, apoya el diagnóstico de EC. Sin embargo, no es seguro establecer un diagnóstico de EC, basado únicamente en los hallazgos de la serología, pues aunque los anticuerpos son muy específicos, pueden existir falsos positivos y negativos.

La supresión del gluten de la dieta es el único y más eficaz tratamiento disponible, ya que habitualmente se sigue de una desaparición prácticamente completa de los síntomas clínicos y de una normalización de las alteraciones histológicas previas. Las lesiones intestinales reaparecen cuando se reintroduce el gluten en la dieta.

RECUERDO HISTÓRICO

La primera descripción de la enfermedad, tanto en la infancia como en adultos, data de la segunda mitad del siglo II a. de C., por un médico griego, contemporáneo del romano Galeno, conocido como Areateus de Capadocia. Sus trabajos fueron editados dos milenios más tarde, por el Dr. Francis Adams en 1.856. El texto original correspondiente a "la afección celíaca", nos hace pensar que Areateus intuyó muy probablemente la causa relacionada con la enfermedad celíaca.

La palabra griega "koliakós" de la que se deriva el nombre de la enfermedad, significa etimológicamente "aquellos que sufren del intestino".

No fué hasta 21 siglos después de la primera descripción realizada por Areateus, que el

Tabla 1. Estudios epidemiológicos de enfermedad celíaca en población general

Autor, País	Tipo muestra	Tamaño muestra	Incidencia (N/1.000 habitantes)
Kolho, Finlandia	Personal sanitario	1070	7,7
Ivarsson, Suecia	Población general adulta	1894	5,3
Hovdenak, Noruega	Donantes de sangre	2096	3,3
Catassi, Italia	Niños	17201	5,4
Corazza, Italia	Población general adulta	2237	1,8
Uibo, Estonia	Población general adulta	1461	0
Rostami, Holanda	Donantes de sangre	1000	3
Johnston, Irlanda	Población general adulta	1823	8,2
Not, USA	Donantes de sangre	2000	4
Gandolfi, Brasil	Donantes de sangre	2045	1,5
Riestra, España	Población general	1170	2,6

Nota: En todos los estudios se utilizó un método de búsqueda activa de casos mediante cribado serológico (anti-reticulina, anti-gliadina y/o anti-endomisio)

médico inglés Samuel Gee en 1.888, dió a conocer un informe clínico de la enfermedad celíaca en niños y adultos, siendo la segunda descripción clásica de esta enfermedad.

Después de la 2ª Guerra Mundial, se produjo un descubrimiento fundamental, que fue realizado y descrito con gran detalle por un pediatra holandés el Dr. Dicke, que realizó su tesis doctoral en la Universidad de Utrecht de Holanda en el año 1.950, en la cual demostró de forma concluyente, cómo los niños celíacos mejoraban extraordinariamente cuando se excluía de su dieta los alimentos que contenían harina de trigo, cebada y centeno. Desde entonces, es la base fundamental del tratamiento de los pacientes celíacos, la dieta sin gluten. Poco tiempo después, en 1.954, un médico inglés el Dr. Paulley, describió la alteración histológica característica del intestino delgado, al estudiar material procedente de una pieza quirúrgica en un paciente celíaco, y fue la primera vez que se asoció la existencia de atrofia de las vellosidades intestinales, como lesión típica, con la presencia de una enfermedad celíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La EC ocurre fundamentalmente en sujetos de origen europeo y por tanto, de raza blanca, aunque también ha sido descrita en poblaciones árabes; su incidencia no es bien conocida en Asia, ni en África subsahariana. Ha sido descrita en individuos procedentes de la India y del Paquistán, así como en el sur del Sahara y China. Se trata por tanto de una enfermedad muy frecuente en todo el mundo, con la única excepción del Japón, dado que en este país, por un lado presentan una muy baja prevalencia del

genotipo HLA-DQ2 y por otro, tienen un consumo de cereales muy bajo, ya que se alimentan fundamentalmente a base de arroz. Los estudios epidemiológicos basados en registros de casos, subestiman a menudo la frecuencia real de la enfermedad, dado que incluyen pacientes ya diagnosticados, fundamentalmente con formas clásicas de la enfermedad, sobre todo en niños. Posteriormente, se observó que cada vez se diagnosticaban más casos en adultos, así como formas oligo-sintomáticas, con manifestaciones extra-digestivas, e incluso asintomáticas.

La gran variabilidad en la presentación clínica de la EC, llevó a la conclusión, de que sólo realizando estudios de "búsqueda activa de casos", podríamos acercarnos a la prevalencia real de la misma. En estos últimos años se han llevado a cabo estudios de cribado serológico poblacional, que han demostrado que la EC es un proceso relativamente frecuente en poblaciones de origen caucásico. Así, en España, al menos 1 de cada 389 personas de la población general es celíaca, lo cual es muy similar a lo publicado en otros países europeos y americanos. Recientemente se ha comunicado una elevada frecuencia de EC entre niños saharauis que veraneaban en Europa (5,6%), la cual puede estar en relación con un gran consumo de cereales, así como a una predisposición genética especial. Desde que se estudian los familiares asintomáticos de pacientes celíacos, se ha incrementado notablemente la frecuencia de esta enfermedad a nivel mundial, que actualmente está comprendida entre 1 por cada 100 a 1 por cada 200 habitantes, lo que viene a representar aproximadamente que el 0.5-1% de la población general, padece o puede presentar a lo largo de su vida, una enfermedad celíaca (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

La realización de biopsias intestinales y el estudio histológico de las muestras duodenales obtenidas por endoscopia, constituyen la clave para el diagnóstico de la EC. Estudios comparativos coste-beneficio, entre los procedimientos endoscópicos habituales y toma de biopsias intestinales mediante cápsula por aspiración, otorgan ventaja a la endoscopia, de forma clara y definitiva, pues además de obtener abundantes muestras para el estudio histológico, permiten constatar la presencia de datos macroscópicos sugestivos de EC.

En términos generales, la lesión histológica en la EC más característica, consiste en la presencia de una atrofia parcial o total de las vellosidades intestinales, afectando exclusivamente a la mucosa del intestino delgado, con una distribución proximal constante (duodeno y yeyuno proximal), así como una reducción en el grado de lesión, en sentido distal.

CUADRO CLÍNICO

La EC es una enfermedad que aunque es congénita en naturaleza, se puede presentar a cualquier edad de la vida y afecta más frecuentemente a mujeres que a varones, en una proporción aproximada de 2-3 mujeres, por cada varón. Respecto a la edad de aparición, la mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado existir una mayor prevalencia en niños que en adultos. Esta situación está cambiando en los últimos años, debido a diversos factores y actualmente se diagnostican un mayor número de pacientes adultos, que en niños y se da el caso hasta cierto punto sorprendente, que un 20% de los pacientes celíacos tienen más de 60 años, al momento del diagnóstico.

SÍNTOMAS DIGESTIVOS

Los más frecuentes cuando la enfermedad es florida, consisten en la presencia de *diarreas*, *pérdida de peso*, *dolor y/o molestias abdominales*, *náuseas* y *vómitos*, *flatulencia* o *meteorismo*, *astenia* y *debilidad general*.

La frecuencia de las deposiciones y la naturaleza y consistencia de las heces, son muy variables. En general, los pacientes que presentan una afectación intestinal extensa, tienen de 4-10 deposiciones diarias de consistencia blanda, o pastosa y maloliente. Sin embargo, no todos los

pacientes presentan diarreas, algunos incluso tienen estreñimiento acentuado. Es muy frecuente la sensación de distensión abdominal, que se acompaña de intenso malestar, con dificultad para expulsar los gases retenidos y es habitual que tengan intolerancia digestiva, manifestada en forma de náuseas y vómitos alimenticios ocasionales. Como es lógico, las molestias se agravan con las comidas ricas en alimentos que contienen gluten y como el paciente desconoce esta asociación, no encuentra una explicación satisfactoria para el mantenimiento de sus molestias, que mejoran en general con el ayuno y con dietas que contengan pocos alimentos ricos en harina de cereales.

La cantidad de peso que pierden los pacientes con EC, depende en general de la gravedad y extensión de las lesiones intestinales, así como de la capacidad del paciente para compensar las pérdidas originadas por la malabsorción intestinal, con un aumento del aporte dietético adecuado. Algunos pacientes con afectación importante, presentan buen apetito y son capaces de mantener un peso estable, o presentan muy ligera pérdida de peso asociada. En casos de enfermedad grave, se puede asociar un cierto grado de anorexia, lo que se acompaña por lo general, de una pérdida de peso rápida y acusada.

En niños y jóvenes afectados con EC, se presenta un retraso del crecimiento asociado, que con el tiempo se hace muy llamativo.

En la mayor parte de los pacientes celíacos, la debilidad, laxitud y cansancio observados, son consecuencia de las molestias frecuentes que presentan y de la ferropenia o anemia asociada, así como de la hipopotasemia e hipocalcemia acompañantes.

El dolor abdominal se puede definir como una molestia persistente, difusa, de predominio periumbilical y en epigastrio, relacionado con la retención aumentada de gases, que se acompaña de distensión abdominal prominente, en muchos casos y que produce una gran incomodidad.

La forma clásica o digestiva, no es la más frecuente, ya que representa de un 30-50% de los casos, mientras que en el resto, se trata de formas silentes o subclínicas.

Makki y cols. han descrito recientemente los hallazgos clínicos de la EC diagnosticada en una muestra de más de 3.000 niños finlandeses y de ellos sólo un 27% presentaban síntomas

digestivos, otro 27% se encontraban completamente asintomáticos y el 46% restante, presentaban formas atípicas de la EC, entre las que predominaban el dolor abdominal esporádico, la diarrea intermitente, el estreñimiento, la astenia o las manifestaciones cutáneas, como la dermatitis herpetiforme.

Cilleruelo y cols. en niños españoles encontraron un 32% de formas clásicas, un 32% de silentes y un 36% de atípicas (predominaban síntomas digestivos leves y ferropenia).

Respecto a la presentación clínica en adultos, se ha observado que el porcentaje de formas

clásicas es menor (18%), siendo las formas silentes (30%) y el restante 52%, de formas atípicas, incluyendo clínica digestiva leve y en general intermitente, como la principal forma de presentación. (Tabla 2).

FORMAS CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

Basándose en que la EC, puede manifestarse clínica e histológicamente de múltiples formas, Logan estableció un paralelismo entre la sensibilidad al gluten y un iceberg. La punta (parte emergida) del iceberg, estaría constituida principalmente por las formas clásicas de la enfermedad, mientras que la base (parte sumergida), incluiría las llamadas EC silente, EC latente y EC potencial (Fig. 1).

Tabla 2. Presentación clínica en función de la edad en el momento de aparición de los síntomas en la **enfermedad celíaca**

Síntomas	Signos
<u>Presentación clásica (niños <10 años)</u>	
Diarrea crónica	Distensión abdominal
Anorexia	Pérdida de masa glútea
Distensión abdominal	Malnutrición/Retraso de crecimiento
Pérdida de peso	Palidez
Vómitos	Retraso psicomotor
Irritabilidad	Hematomas
Letargia	Raquitismo
<u>Presentación en edades intermedias (10-30 años)</u>	
Asintomática	Glositis, ulceraciones aftosas
Ausencia de diarrea	Talla baja
Disminución del apetito	Anemia ferropénica refractaria
Anorexia	Osteopenia
Crecimiento insuficiente	Facilidad para hematomas
Retraso puberal	Hipoplasia del esmalte dental
Irregularidades menstruales	Calcificaciones cerebrales (Síndrome de Gobbi)
Artritis/Artralgias	Trastornos tiroideos
Dolor abdominal recidivante	Ferropenia crónica
Estreñimiento	
<u>Presentación en la edad adulta (>30 años)</u>	
Ansiedad/Depresión	Glositis, ulceraciones aftosas
Diarrea crónica	Malnutrición
Anorexia	Hemorragias espontáneas
Infertilidad	Edemas periféricos
Parestias	Anemia megaloblástica aislada
Nicturia	Calambres/Tetania
Dolores óseos/abdominales	Dedos en palillo de tambor
Degeneración cerebroespinal	Miopatía proximal
Ataxia cerebelosa	Exantemas
Epilepsia	Hipoesplenismo

- **Enfermedad celíaca clásica:** Es una enteropatía grave inducida por el gluten, acompañada de síntomas de malabsorción, con biopsia intestinal alterada, en individuos genéticamente predispuestos.
- **Enfermedad celíaca silente:** La única diferencia con la anterior es que puede cursar de forma asintomática, o bien con síntomas discretos (anemia ferropénica) o extra-intestinales (hipertransaminasemia criptogenética, dermatitis herpetiforme, osteopenia, depresión, etc.). El mejor conocimiento de las manifestaciones extra-digestivas de la enfermedad, así como la búsqueda de casos entre poblaciones de riesgo (familiares de primer grado, diabéticos juveniles, etc.), ha permitido que cada vez sea mayor el número de pacientes diagnosticados con esta forma de EC.
- **Enfermedad celíaca latente:** La padecen aquellas personas, genéticamente predispuestas, que tienen una biopsia intestinal normal, con dieta libre y atrofia vellositaria inducida por el gluten, en otro momento evolutivo. Puede sospecharse en sujetos con serología positiva e histología normal, o con aumento de los linfocitos intra-epiteliales, que presentan receptores T del tipo $\gamma\delta$, o con un patrón de anticuerpos en la luz intestinal, similar a la EC. Conociendo ahora el amplio espectro de la enfermedad, quizás estos sujetos sean una forma menor, o inicial de la misma. No obstante, en ellos se recomienda continuar con una dieta libre, debiendo tomarse nuevas biopsias, si aparecen síntomas, o si hay aumento del título de anticuerpos.
- **Enfermedad celíaca potencial:** Se trata de sujetos sanos, genéticamente predispuestos, con histología intestinal normal durante toda su vida.

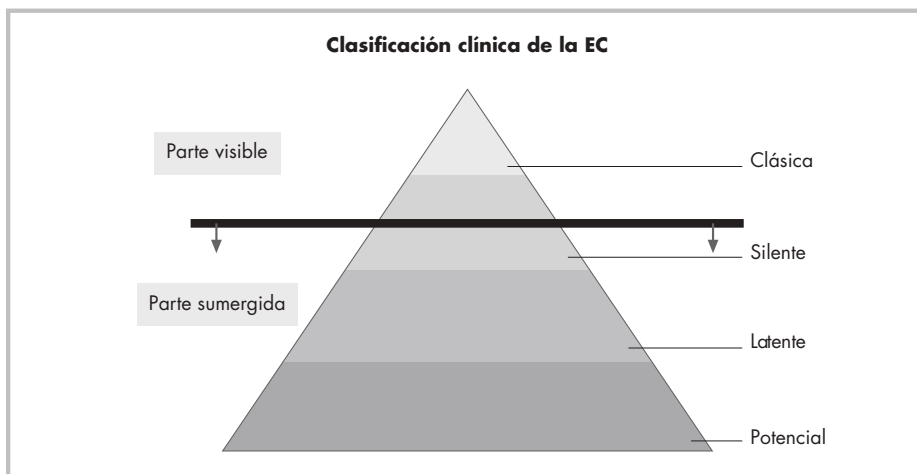


Figura 1. Iceberg propuesto por Logan de la sensibilidad al gluten

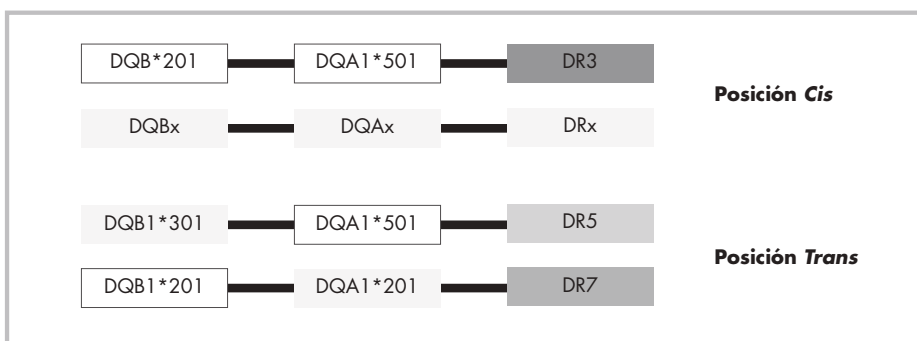


Figura 2. Esquema que representa la localización de los alelos DQA1*501 y DQB1*201 en el mismo, o en distintos cromosomas. En ambos casos se origina la molécula de susceptibilidad DQ2 (HLA-II).

PATOGENIA

Es bien conocida la tendencia de la EC a la agregación familiar; esta susceptibilidad genética se ha asociado con los haplotipos DR3-DQ2 y DR5/7-DQ2 del sistema HLA de clase II. La molécula DQ2 es un heterodímero α/β situado sobre la superficie celular de las células implicadas en la respuesta inmune y está codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201. Una pequeña proporción de los pacientes celíacos, tienen el haplotipo DR4-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Es de destacar que el mismo HLA-DQ está presente en pacientes con el haplotipo DR3/DQ2 (codificado el HLA-DQ en posición cis; es decir, DQA1*0501 y DQB1*0201 sobre el

mismo cromosoma) que en pacientes, con el haplotipo heterocigoto HLA-DR5/HLA-DR7 (codificado el HLA-DQ en posición trans; es decir, DQA1*0501 y DQB1*0201 sobre cromosomas opuestos). Este hecho sugiere que en la jerarquía de la susceptibilidad al gluten, la mayor influencia relativa se encuentra unida a los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 (Fig. 2).

Sin embargo, el haplotipo DQ2, se encuentra también presente en un 20-25% de la población general, por lo que es probable que existan también otros genes fuera de la región HLA, responsables de la susceptibilidad a la EC, tales como el MICA y el MICB, descritos recientemente por nuestro grupo.

En la mucosa intestinal normal existen células T, tanto en la lámina propia, como entre los enterocitos (linfocitos intraepiteliales, o LIE). En la EC la densidad de los LIE está aumentada, y son mayoritariamente del tipo CD8+. Por otra parte, mientras que en personas sanas, un 90% de los LIE expresan el receptor de célula T (TCR) del tipo α/β , en los pacientes celíacos hay un aumento importante de LIE con TCR γ/δ ; este fenómeno se observa también en celíacos que siguen una dieta sin gluten, en la enfermedad latente, en la dermatitis herpetiforme, e incluso en individuos genéticamente predispuestos sin enfermedad. Este rasgo característico, no es específico de la EC, pues también puede verse en otras enfermedades del intestino delgado, y en realidad estaría indicando la presencia de una activación del sistema inmune mucoso.

Los linfocitos T de la lámina propia son del tipo CD4+ y reconocen a la gliadina expresada junto al heterodímero HLA-DQ2 en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Esta población de células T está implicada, tanto en la secreción de citoquinas proinflamatorias, como en la estimulación de linfocitos B, formadores de anticuerpos específicos. Las citoquinas liberadas, actuarían mediante un mecanismo directo sobre los enterocitos, e indirectamente mediante la estimulación de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y aumentando la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

A la vista de todo lo anterior, en la patogenia de la enfermedad, la respuesta humoral sería más bien un epifenómeno, secundario a la mayor relevancia del mecanismo celular. Sin embargo, recientemente, se ha otorgado un nuevo papel patogénico a los anticuerpos específicos presentes en estos paciente, los cuales van dirigidos contra un componente no-colágeno de la matriz extracelular. Dieterich et al. han demostrado que el autoantígeno predominante, y quizás único, contra el que se dirigen los anticuerpos antiendomiso, es la transglutaminasa tisular (TGt). Esta enzima, de amplia distribución intra y extracelular, cataliza la formación de enlaces entre residuos de glutamina y lisina, participando activamente en el ensamblaje de la matriz extracelular, adhesión celular, y reparación de lesiones tisulares. La unión de la TGt con la gliadina, sustrato de la misma, por su estructura primaria rica en residuos de glutamina, da lugar a la exposición de nuevos determinantes antigénicos sobre la molécula de TGt. Las implicaciones patogénicas de estos hallaz-

gos, están por esclarecer, pero el reciente descubrimiento del papel del factor de crecimiento y diferenciación beta-1 (TGF- β 1), abren nuevas perspectivas en el campo de la patogenia humoral de la EC. El TGF- β 1, liberado por los fibroblastos, juega un papel central en la diferenciación de las células epiteliales, y en la inhibición de la proliferación y recambio de la matriz extracelular. El TGF- β 1 se segrega normalmente en forma latente y necesita ser activado, antes de realizar su función biológica; este paso crítico de activación está mediado por la TGt, y explica por qué los anticuerpos anti-TGt, interfieren con la diferenciación del epitelio intestinal, como ha sido demostrado in vitro.

MANIFESTACIONES EXTRA-DIGESTIVAS

La EC puede tener muchas formas de presentación clínica. Es fácil pensar en ella, cuando hay síntomas digestivos, pero no cuando éstos no están presentes, o sólo existen manifestaciones extra-intestinales. Vamos a revisar a continuación, las formas más frecuentes de la EC, con sus diversas características clínicas (Tabla 3).

Anemia ferropénica

Tanto la ferropenia, como la anemia ferropénica, son las alteraciones analíticas y hematológicas, que con mayor frecuencia aparecen asociadas con la EC. Las causas de la anemia ferropénica pueden ser dos: 1) Alteración en la absorción del hierro a nivel del intestino proximal. 2) Existencia de pérdidas ocultas de sangre a través del intestino.

Desde un punto de vista práctico, es importante el tener en cuenta que aproximadamente un 5% de los pacientes con anemia ferropénica, tienen una EC, como causante de la misma. Este porcentaje es aún mayor, si sólo consideramos los pacientes con anemia, que responde mal al hierro oral. Por lo anterior, está claramente indicada la realización de biopsias intestinales durante la endoscopia digestiva alta, como se hace habitualmente en pacientes con indicación de estudio por anemia ferropénica, incluso aunque haya otras causas, a las que clásicamente se puede atribuir el origen de la anemia, como la presencia de hernia de hiato, gastritis o la toma frecuente de medicamentos gastroerosivos como la aspirina y/o AINEs. Ante toda anemia ferropénica de origen oscuro, especialmente si no responde bien al tratamiento sustitutivo, con la administración de hierro oral, se le debe realizar una endoscopia, con tomas de biopsia duodenales, para descartar una posible EC.

Tabla 3. Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad celíaca

- Retraso del crecimiento y desarrollo, con estatura corta y bajo peso.
- Dolores óseos con osteopenia, artritis, dolores óseos, fracturas patológicas
- Anemia ferropénica y/o por carencia de ácido fólico con déficit de vit. K (hemorragias en forma diversa, especialmente cutáneas, nasales, gingivales, etc..)
- Edemas en piernas, calambres musculares, crisis de tetania, etc...
- Trastornos reproductivos y de la esfera sexual: (Menarquia tardía, amenorreas secundarias, menopausia precoz, abortos espontáneos, irregularidades menstruales, infertilidad, impotencia, aumento de la mortalidad neonatal, etc...)
- Cefaleas, neuropatía y trastornos del carácter, con tendencia a un aumento de la ansiedad y depresión
- Hipoesplenismo expresado como leucopenia y/o trombopenia
- Hepatitis reactiva (hipertransaminasemia criptogenética)
- Dermatitis herpetiforme, con erupciones cutáneas vesículo-costrosas, de carácter simétrico, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, agrupadas en forma de placas, muy pruriginosas
- Estomatitis aftosa recidivante.
- Afectación tiroidea frecuente, con presencia de tiroiditis autoinmune, acompañada de hipotiroidismo y menos a menudo de hipertiroidismo, con molestias en la deglución a nivel cervical asociadas
- Descenso de ferritina persistente, con ferropenia, manifestada por caída frecuente del pelo y fragilidad ungueal aumentada
- Astenia fácil ante pequeños y moderados esfuerzos de origen multifactorial

Manifestaciones muco-cutáneas

La dermatitis herpetiforme (DH) fue descrita por primera vez en 1884, por Louis Duhring y se agrupaba, junto con el pénfigo y el penfigoide, dentro de las llamadas enfermedades bullosas. Actualmente se considera la manifestación cutánea "por excelencia", de la sensibilidad al gluten. La DH es más frecuente en varones jóvenes y al igual que la enteropatía asociada, con la sensibilidad al gluten, aparece sobre todo en sujetos de origen caucásico. Las lesiones cutáneas, característicamente, son ampollas, placas urticariformes y excoiraciones, muy pruriginosas, de distribución habitualmente simétrica, sobre todo en zonas de roce, tales como la superficie flexora de los codos, cintura, y también en glúteos y superficie extensora de las rodillas (Fig. 3).

La DH, desde un punto de vista clínico, tiende a presentar un curso crónico recurrente, en el que la remisión espontánea ocurre sólo, en un 10-15% de los casos. El diagnóstico se realiza

mediante biopsia de piel no afecta, de alrededor de las lesiones y la demostración mediante el microscopio de fluorescencia, de la presencia de depósitos granulares o fibrilares de IgA, a nivel de las papilas dérmicas, o justo por debajo de la membrana basal. La lesión inicial consiste en la aparición de microabscesos neutrofilicos a nivel de las papilas dérmicas.

En la DH, la lesión intestinal es habitualmente de intensidad leve, aunque hasta dos tercios de los casos, presentan hallazgos histológicos con atrofia vellositaria, si bien suelen cursar de forma asintomática, desde el punto de vista digestivo. La serología de la EC suele ser positiva, aunque con porcentajes menores, que en otras formas de presentación.

La DH responde rápidamente, aunque de forma transitoria, al tratamiento farmacológico con dapsona y lentamente, aunque de forma definitiva, a la DSG. Se presenta entre el 20-30% de pacientes con EC y su presencia es un signo inequívoco (100%), de la existencia de una EC concomitante.

Síntomas óseo-articulares

La osteopenia y la artritis, han sido frecuentemente vistas como manifestaciones extradi digestivas de la EC. En ocasiones, la osteoporosis sólo puede ser demostrada mediante densitometría ósea. La artritis de la EC puede ser periférica, axial, o combinada, y está presente en un 25% de los pacientes celíacos. Tanto la desmineralización ósea, como los dolores articulares, mejoran tras la instauración de una DSG.



Figura 3. Lesiones de dermatitis herpetiforme (DH) y EC. Se observan múltiples lesiones vesículo-costrosas de carácter simétrico, agrupadas en forma de pequeñas áreas, con lesiones de rascado asociadas.

Trastornos reproductivos

Entre mujeres celiacas, el riesgo de abortos espontáneos y de partos con niños de bajo peso al nacer, está aumentado de forma significativa, y se corrige con DSG. Dada la elevada frecuencia de la EC en la población general, creemos que podría indicarse el cribado serológico de las embarazadas durante el primer trimestre, pues aquellas mujeres que fuesen diagnosticadas de EC, podrían corregir el riesgo de complicaciones descritas anteriormente al instaurarse la DSG.

Otras alteraciones, como impotencia, esterilidad o disminución de la apetencia sexual, también son frecuentes entre los pacientes celiacos no tratados.

Afectación neurológica

Clásicamente, se han asociado manifestaciones neurológicas con la EC. Un estudio de Hadjivassiliou y cols. demostró que el 57% de los pacientes con enfermedades neurológicas de causa desconocida (ataxia, neuropatía periférica, mielopatía, miopatía, neuropatía motora y mononeuritis múltiple), tenían niveles elevados de anticuerpos antigliadina, siendo la prevalencia de EC en el mismo grupo, de al menos un 16%.

La ataxia es el síntoma neurológico, que más frecuentemente se ha visto asociado con la EC, aunque se han descrito otras formas neurológicas de presentación de la EC, tales como epilepsia, mioclonias, etc.... Otros síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la EC, como son los cambios de carácter, irritabilidad y depresión, habitualmente mejoran de forma significativa al diagnosticarse la enfermedad de base y realizar el tratamiento con DSG.

Hipertransaminasemia criptogenética y hepatopatías

La EC se asocia con frecuencia a alteraciones hepáticas; al diagnóstico de la misma, aproximadamente un 30% de los celiacos tienen hipertransaminasemia, debida a una hepatitis reactiva inespecífica. Tanto la alteración analítica, como la lesión histológica, desaparecen tras la supresión del gluten. En estos casos no es necesario realizar biopsia hepática, reservando esta técnica para cuando no se normalizan las transaminasas, tras un año de dieta sin gluten, o cuando haya sospecha de una enfermedad hepática específica.

La EC es causa de un 10% de las hipertransaminasemias criptogenéticas, debiendo incluirse

la determinación de anticuerpos anti-TGt en los protocolos diagnósticos de estos pacientes. De hecho, se considera a la hepatitis reactiva inespecífica, el sustrato morfológico de las hipertransaminasemias criptogenéticas, descritas en pacientes celiacos. Aunque no se conoce la patogenia de esta hepatitis reactiva, se piensa que se debería al aumento de la permeabilidad intestinal, existente en pacientes con EC, lo cual provocaría el paso de antígenos y toxinas al hígado, a través de la circulación portal, produciendo una amplia variedad de lesiones hepáticas autoinmunes.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de aparición de formas graves de hepatopatía, incluso en forma de hepatitis agudas de curso fulminante, que se han podido controlar eficazmente, mediante la instauración de una dieta exenta de gluten, evitando de esta forma la realización de un trasplante de hígado, para tratar esta grave enfermedad.

GRUPOS DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA

En los últimos años, se han ido delimitando una serie de grupos de riesgo para la EC. Algunos de estos procesos podrían en el futuro ser considerados como manifestaciones extra-digestivas de la enfermedad, como hace tiempo ocurrió con la dermatitis herpetiforme, la cual se considera actualmente como la manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. Los principales grupos de riesgo para la EC, distribuidos por órganos o sistemas afectados, se presentan en la Tabla 4.

Familiares de primer grado de pacientes con EC

La prevalencia de EC entre familiares, es del orden del 10%. Esta elevada frecuencia media, que varía según diversos autores entre un 5-20%, puede deberse al tipo de método de cribado usado, así como a la inclusión de sujetos con formas latentes de la enfermedad (antienodisio positivo con histología normal o lesiones Marsh tipos I-II). Por lo general, entre un 30-50% de los familiares afectados, están completamente asintomáticos, aunque presentan un riesgo similar que los propios pacientes celiacos, de desarrollar un linfoma intestinal u otro tumor digestivo, por lo que es importante la retirada del gluten de la dieta, para prevenir estas complicaciones.

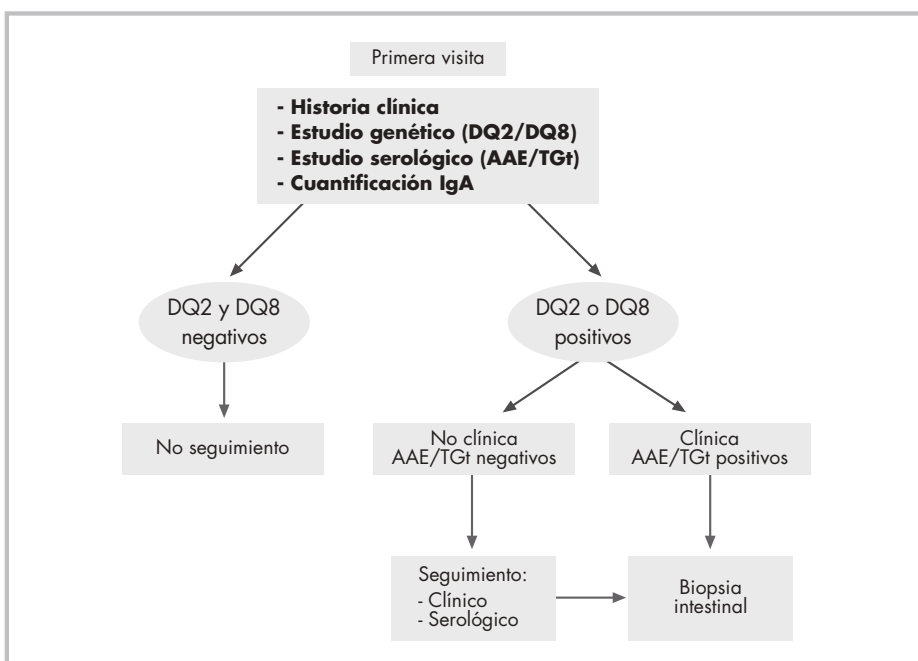
El cribado de los familiares de los celiacos, debe hacerse usando un procedimiento no invasivo, siendo la serología la más utilizada en

Tabla 4. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas

- Familiares de primer grado
- Síndrome de Down
- Déficit selectivo de Ig A
- Enfermedades endocrinológicas
 - Diabetes mellitus insulín-dependiente
 - Enfermedades tiroideas autoinmunes
- Enfermedades neurológicas
 - Síndrome de Gobbi
 - Ataxia cerebelosa gluten-dependiente
- Enfermedades reumáticas
 - Artritis reumatoide
 - Síndrome de Sjögren
- Enfermedades cutáneas
 - Vitíligo y alopecia areata
 - Psoriasis
- Enfermedades cardíacas
 - Miocardiopatía dilatada idiopática
 - Pericarditis recurrente
- Enfermedades hepáticas
 - Cirrosis biliar primaria
 - Hepatitis autoinmune
 - Colangitis esclerosante primaria
- Nefropatía Ig A
- Otras
 - Sarcoidosis
 - Dermatomiositis, LES
 - Hipoplasia del esmalte dentario
 - Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena...

estos casos. Varios estudios han demostrado que la determinación de los anticuerpos anti-TGt es muy eficaz, por su elevada fiabilidad y mayor facilidad para su determinación. La historia clínica, aunque no debe obviarse, no sirve como método de sospecha de EC entre familiares, dado que la mayoría de los casos nuevos, son asintomáticos por completo. Tiene gran inte-

rés en este grupo de riesgo los estudios genéticos, pues los familiares DQ2 negativos, tendrán muy baja probabilidad de ser celíacos, mientras que los DQ2 positivos, necesitarán de un seguimiento adecuado. Proponemos un algoritmo diagnóstico escalonado, para el estudio de familiares de primer grado, de pacientes celíacos, que se detalla a continuación (Fig. 4.)

**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico propuesto para el despistaje de enfermedad celíaca, en familiares de primer grado

Deficiencia selectiva de IgA

La prevalencia de EC entre sujetos con déficit selectivo de IgA, varía ampliamente, aunque en un estudio en el que se realizó biopsia intestinal a todos los casos (independientemente de que existiese clínica digestiva o no), se comunicó la presencia de un 8% de EC, entre ellos. Por otra parte, aproximadamente un 2,5% de los pacientes celíacos, presentan una deficiencia de IgA asociada. Las manifestaciones clínicas y la respuesta a la DSG en pacientes celíacos con déficit de IgA, son similares a los que no la presentan. Hay que tener en cuenta que para el diagnóstico de estos pacientes, hay que utilizar marcadores serológicos del tipo IgG, pues los utilizados habitualmente son del tipo IgA y pueden dar resultados falsamente negativos.

Es por ello por lo que, cuando hacemos la determinación de estos anticuerpos, ante la sospecha de EC, debemos hacer simultáneamente una cuantificación de los niveles séricos de IgA total, para poder descartar déficits selectivos de esta inmunoglobulina.

Síndrome de Down

La primera comunicación sobre la asociación de EC y síndrome de Down, fue hecha por Bentley en 1975. Desde entonces se han llevado a cabo varios estudios que han investigado la prevalencia de EC, entre personas con esta cromosomopatía, que es del 6%. Un hallazgo importante es que la instauración de una dieta sin gluten, se sigue en algunos casos, de mejoría en la talla de estas personas, por lo que la EC podría a veces explicar el retraso en el crecimiento que se ha achacado clásicamente a una causa genética.

La patogenia común de ambos procesos, es desconocida, aunque en los dos casos hay mayor riesgo de enfermedades auto-inmunes y en ambas existe una base genética. Se sabe que la distribución de los haplotipos HLA de susceptibilidad para la EC, es la misma entre las personas con síndrome de Down y población general, por lo que éste no parece el mecanismo común. Por otra parte, no se ha observado que el riesgo de presentar EC, radique en otros genes localizados a nivel del cromosoma 21.

Diabetes mellitus insulín-dependiente

Entre el 1-7% de los diabéticos tipo I, o insulín-dependientes, son celíacos, mientras que un 5% de los pacientes celíacos, desarrollan una diabetes insulín-dependiente. En España, se han llevado a cabo tres estudios en niños diabéti-

cos, con una prevalencia de EC del 3-6,5%. Los pacientes con diabetes tipo II, no presentan un mayor riesgo de desarrollar una EC.

En la mayoría de los diabéticos, la EC se manifiesta por síntomas extradigestivos, siendo la ferropenia, la más frecuente. Un tercio de ellos están asintomáticos al diagnóstico. La EC es más frecuente entre diabéticos con enfermedad de larga evolución, o en los que el debut, fue más precoz. Casi siempre se diagnostica antes la diabetes, que la EC. Tras la instauración de una dieta sin gluten, el control metabólico de la diabetes no suele verse alterado. Dado que no se suelen diagnosticar simultáneamente ambos procesos, es necesario predecir qué sujetos van a desarrollar la otra enfermedad. Se ha visto que la presencia del HLA-DQ2 en diabéticos, se asocia con un mayor riesgo de aparición de EC. La monitorización de los niveles de anticuerpos específicos de la EC puede servirnos para sospechar el desarrollo de una enteropatía por sensibilidad al gluten. Entre celíacos, la presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos, puede suponer un mayor riesgo de aparición de diabetes.

La causa de la asociación entre EC y diabetes no es conocida, aunque se piensa que el factor de riesgo común se encuentra en el haplotipo DR3 y el heterodímero DQ2. Por otra parte, se sabe que el riesgo de desarrollar diabetes, se relaciona con el tiempo de exposición al gluten.

Enfermedades tiroideas autoinmunes

Se conoce desde hace tiempo, que los pacientes con EC presentan con frecuencia patología tiroidea asociada (4-14%), fundamentalmente hipotiroidismo. Recientemente se han realizado varios estudios de cribado serológico de EC, entre pacientes con distintas patologías tiroideas autoinmunes. Globalmente, la EC aparece asociada en un 3% de pacientes con enfermedad de Graves y alrededor del 5% con tiroiditis de Hashimoto.

La mayoría de los pacientes no muestran síntomas, siendo la ferropenia el hallazgo más frecuente. En general la retirada del gluten se sigue de una mejoría del hipotiroidismo, y una disminución de las necesidades de suplementos hormonales.

Como ocurre con otras enfermedades autoinmunes, una base genética común, junto con un factor ambiental (gluten), parecen ser la base de esta asociación. La gliadina desencadena la

producción de anticuerpos órgano-específicos, entre los que se encontrarían los anticuerpos antiperoxidasa, los cuales están implicados en la patogenia de la patología tiroidea. La retirada del gluten de la dieta, se sigue de la desaparición de estos autoanticuerpos, lo cual es una evidencia biológica, de la fuerte relación existente entre la ingesta de gluten y el desarrollo de patología tiroidea autoinmune.

Enfermedades neurológicas

Si bien no está totalmente aclarado un mecanismo inmunológico, existen al menos dos entidades que se asocian con la EC.

Síndrome de Gobbi: La asociación entre EC, epilepsia y calcificaciones cerebrales occipitales, fue descrita por Gobbi en 1992. Habitualmente los pacientes están asintomáticos desde el punto de vista digestivo, cuando son diagnosticados de epilepsia, aunque en casi todos los casos, existen antecedentes de diarrea en los primeros años de la vida. La epilepsia responde mal al tratamiento farmacológico, y sí lo hace a la DSG, si el diagnóstico es precoz. Al igual que ocurre en otros procesos, el tiempo de exposición al gluten se ha relacionado con la aparición de este tipo de epilepsia. Existen evidencias de lesiones de vasculitis cerebral como patogenia del proceso.

Ataxia cerebelosa: La ataxia es el proceso neurológico que con más frecuencia se asocia con la EC. Las características clínicas de estos pacientes, son las siguientes. La ataxia suele ser de inicio tardío, muchos pacientes tienen neuropatía periférica, pero el temblor u otras manifestaciones extrapiramidales, son muy raros. Por otra parte, la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología digestiva, si bien en todos los casos hay anticuerpos antigliadina y una base de susceptibilidad genética (DQ2 o DQ8). La enteropatía es variable, pues un 40% muestran datos de EC, un 6% aumento de LIE, mientras que en un 54% de los casos, la mucosa intestinal es normal.

La patogenia de este proceso, se cree relacionada con una forma de sensibilidad al gluten, con manifestaciones a nivel del sistema nervioso central y periférico. Así, se ha descrito la existencia de un infiltrado linfocitario en el cerebelo, en las astas posteriores de la médula espinal y en los nervios periféricos, junto con la presencia de anticuerpos anti-células de Purkinje. La respuesta a la supresión del gluten, dependerá de la duración de la actividad inmunoló-

gica, pues se ha visto que hay mejoría clínica sólo en los casos en los que se ha hecho un diagnóstico temprano de la causa de la ataxia (en los seis primeros meses de aparición).

Enfermedades reumáticas

La EC se ha visto asociada con enfermedades reumáticas específicas, como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren. El cribado serológico de la EC, puede estar indicado en estos dos procesos.

Artritis reumatoide: Se han observado niveles elevados de anticuerpos antigliadina, tanto en la forma juvenil, como del adulto, de la artritis reumatoide. Una explicación, podría ser el aumento de la permeabilidad intestinal, inducido por la toma de fármacos anti-inflamatorios, si bien un mecanismo inmunológico, tampoco puede descartarse.

La prevalencia de EC entre pacientes con artritis crónica juvenil, es del 1,5-2,5%.

Síndrome de Sjögren: Es la enfermedad con manifestaciones articulares, que con más frecuencia se ha asociado con la EC, pues hasta un 15% de los pacientes presentan ambos procesos. Incluso entre sujetos con síndrome de Sjögren sin EC, se ha objetivado un estado de activación inmunológica de la mucosa del intestino delgado.

Enfermedades cutáneas

Psoriasis: Aproximadamente un 16-30% de los pacientes con psoriasis, tienen anticuerpos típicos de la EC, y de ellos la mitad, presentan enteropatía de distinta intensidad. La DSG mejora las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, incluso en los casos con lesiones intestinales leves, e incluso ausentes.

Vitiligo y alopecia areata: En 1995 Corazza y cols. comunicaron por primera vez la asociación entre alopecia areata y EC. El cribado serológico prospectivo de 256 pacientes con esta enfermedad cutánea, demostró la existencia de tres casos de EC, asintomáticos desde el punto de vista digestivo. Recientemente Bardella y cols., no encontraron ningún efecto de la DSG, sobre el crecimiento del pelo en estos pacientes.

Enfermedades cardíacas

Miocardopatía idiopática dilatada: En una serie estudiada por Curione y cols, tres de 52 pacientes con miocardopatía idiopática dilatada, eran celíacos. La presencia de autoanti-

cuerpos cardiospecíficos en algunos pacientes y en sus familiares, parece indicar una base autoinmune en la patogenia de esta cardiopatía. Se necesitan más estudios que confirmen esta asociación, e investiguen si una DSG puede mejorar la función cardiaca en estos pacientes.

Pericarditis recurrente: Se han comunicado varios casos con esta asociación, con mejoría clínica y electrocardiográfica tras la supresión del gluten. No obstante, no existen series publicadas, que permitan establecer una relación causal.

Enfermedades hepáticas

Hipertransaminasemia idiopática y hepatopatías autoinmunes:

La mayoría de los pacientes con EC e hipertransaminasemia, presentan una hepatitis reactiva, gluten-dependiente, como causa de la misma. Un pequeño porcentaje de ellos, puede tener otras enfermedades hepáticas específicas, fundamentalmente de base inmunológica (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante). Existen pocos estudios que incluyan series grandes de enfermos, por lo que muchas veces los resultados sobre asociaciones de enfermedades, son discordantes. En todos los casos, existe una base inmunológica en la patogenia de estas hepatopatías, al igual que ocurre con la EC. Recientemente se ha publicado una revisión de enfermedades hepáticas y EC, que actualiza esta asociación.

Cirrosis biliar primaria (CBP): Es la enfermedad hepática más investigada, en relación con la EC. Entre un 1-10% de los pacientes con CBP, tienen EC asociada, mientras que un 0,3-3% de los pacientes con EC, presentan también una CBP. Desde un punto de vista práctico, debe recomendarse realizar cribado de CBP en pacientes celíacos, mediante la determinación de anticuerpos anti-mitocondriales, mientras que entre pacientes con CBP, se deben solicitar los anticuerpos anti-TGt, o bien realizar una biopsia intestinal durante la gastroscopia, que está indicada para descartar presencia o no de hipertensión portal.

Hepatitis autoinmune (HAI): Dos series que incluyeron un gran número de pacientes han coincidido en que la prevalencia de EC entre sujetos con hepatitis autoinmune es del 5%. La asociación entre ambos procesos puede estar en relación con el haplotipo HLA-B8/DR3/DQ2.

Colangitis esclerosante primaria (CEP):

Solamente existen comunicaciones de casos aislados con esta asociación, no existiendo series, con búsqueda activa de casos. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con colangitis esclerosante primaria, presentan además una colitis ulcerosa asociada, la cual también se ha asociado con la EC. Actualmente no se sabe si existe una asociación real entre ambos procesos.

Enfermedades renales

Nefropatía tipo IgA: Entre un 20-50% de los pacientes con nefropatía IgA, presentan anticuerpos antigliadina positivos, lo que hace sospechar que muchos de ellos, presenten una EC asociada. No existe presencia de otros anticuerpos específicos (anti-endomisio o anti-TGt), por lo que actualmente se piensa que no existe una asociación entre ambas enfermedades. La producción de anticuerpos antigliadina se correlaciona con la edad, duración de la enfermedad e hipertensión arterial.

En pacientes celíacos se encuentran depósitos glomerulares de IgA, pero dada la ausencia de depósitos de complemento, éstos no son capaces de inducir la aparición de glomerulonefritis.

Otras

Sarcoidosis: Aunque se han comunicado casos aislados de EC y sarcoidosis y con frecuencia se encuentran anticuerpos antigliadina, en estos pacientes, la evidencia actual es que no parece existir un riesgo aumentado de EC entre ellos.

Dermatomiositis, Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Sólo existen publicaciones sobre casos clínicos aislados y no de series de enfermos.

Hipoplasia del esmalte dentario: Con frecuencia se encuentra entre los pacientes celíacos, la presencia de defectos a nivel del esmalte dentario, que se caracterizan por ser bilaterales, simétricos, y cronológicamente distribuidos en los 4 sectores de la dentición. La detección de estas alteraciones del esmalte dentario, podría usarse como método de cribado de EC, entre niños y familiares.

La causa de este proceso no parece estar relacionado con defectos nutricionales, pues no guarda relación con la gravedad del proceso malabsorbtivo, sino más bien con mecanismos inmunológicos (anticuerpos anti-esmalte).

Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena y gastritis linfocítica: El riesgo de presentar una enfermedad inflamatoria intestinal en los pacientes celíacos, está aumentado 5 veces, respecto a la población general. La gastritis linfocítica, aparece en el 10% de los pacientes con EC y podría tratarse de una manifestación extraintestinal de la misma. Se han descrito varios casos de colitis colágena y EC asociada.

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Pueden aparecer tres tipos de complicaciones asociadas con la EC de larga evolución, que son las siguientes:

- Mayor incidencia de tumores malignos (digestivos y extra-digestivos).
- Aparición de una EC refractaria.
- Desarrollo de una yeyuno-ileitis ulcerativa.

A. Tumores malignos: Dentro de ellos, se incluyen el linfoma no-Hodgkin (tanto intestinal, como extra-intestinal), el adenocarcinoma de intestino delgado y otros tumores digestivos

Linfoma intestinal. En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Inglaterra en 1.983, sobre un total de 259 tumores malignos encontrados, en una serie de 235 pacientes con EC, 133 fueron linfomas; de las restantes neoplasias, 19 fueron adenocarcinomas de intestino delgado, lo que representa una incidencia 80 veces mayor de linfomas intestinales de la esperada en población no celíaca.

El mecanismo por el que la EC predispone al linfoma de células T, se desconoce. La forma de presentación más frecuente, es la reaparición de la diarrea, acompañada de pérdida de peso y astenia marcadas. El TAC y la RNM abdominales, pueden ser muy útiles para comprobar su localización y extensión extraluminal. El diagnóstico se realizará mediante biopsias, tránsito intestinal, cápsula endoscópica y/o enteroscopia con múltiples biopsias yeyunales o ileales, para confirmación anatómo-patológica. En ocasiones hay que recurrir a laparotomía exploradora, o confirmar la existencia del tumor por una complicación local, como una obstrucción intestinal, una hemorragia, o una perforación. El riesgo de linfoma es mayor cuando se diagnostica la EC en adultos.

El tratamiento incluye una aproximación combinada a base de cirugía, quimioterapia y radio-

terapia pre o post-operatoria, según cada caso. El pronóstico es malo, pues la supervivencia a largo plazo (más de 5 años), se estima en alrededor del 10%.

Adenocarcinoma de intestino delgado. Los pacientes con EC, presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado que la población general. Los síntomas relacionados con su aparición son inespecíficos, por lo que muchas veces se retrasa el diagnóstico, presentando metástasis en el momento del diagnóstico, ya que es un tumor maligno muy poco frecuente. El tratamiento se basa en la cirugía, con o sin quimioterapia complementaria. El pronóstico generalmente es malo, con una supervivencia a largo plazo (más de 5 años), de alrededor del 10% de los casos, debido a que en la mayoría de los casos, nos encontramos con tumores extensos, acompañados de metástasis loco-regionales, debido al retraso diagnóstico.

Otros tumores digestivos. Se ha descrito una mayor incidencia de todo tipo de tumores, tanto a nivel de todo el tracto gastrointestinal, así como algunos extra-digestivos, en pacientes con EC, que no siguen una DSG estricta, o que presentan una enfermedad refractaria. Su incidencia no es bien conocida. Entre ello se incluyen tumores de la cavidad oral, del esófago, colon e hígado. El pronóstico depende de la localización, del grado de extensión y es similar al de los pacientes no celíacos.

B. Enfermedad celiaca refractaria: Se trata por lo general de pacientes, que responden precozmente a la instauración de una DSG, pero después de un período de remisión, de duración variable, experimentan recidivas, pese a continuar con una adherencia estricta a la dieta exenta de gluten.

Algunos de estos pacientes responden, al menos parcialmente, al tratamiento oral con corticoides u otros inmunosupresores, como la azatioprina. Otros pacientes no responden a estos tratamientos y su curso clínico se caracteriza por la persistencia de una atrofia vellositaria permanente, un cuadro de malabsorción persistente, con sintomatología clínica prominente y pueden acabar falleciendo, a medio o largo plazo, como consecuencia de su enfermedad.

Si aparece un depósito colágeno subepitelial en las biopsias intestinales, entonces se denomina esprue colágeno.

En todos los pacientes con EC refractaria, es obligatorio descartar la posible existencia de un linfoma intestinal asociado.

La frecuencia de esta complicación, afortunadamente es muy escasa y realmente desconocida. Su patogenia se considera de tipo autoinmune.

C. Yeyuno-ileitis ulcerativa: Es una complicación poco frecuente, caracterizada por la presencia de múltiples úlceras y estenosis, distribuidas a lo largo del yeyuno e ileon. Su incidencia es muy escasa y aparece por lo general en pacientes no respondedores a la dieta sin gluten. Los característicos hallazgos clínicos son la presencia de diarrea, dolor abdominal, hemorragia y obstrucción intestinal. Las úlceras pueden aparecer a cualquier nivel del intestino delgado y la perforación con peritonitis, es la complicación más habitual que se presenta en esta enfermedad.

El tratamiento de esta complicación consiste en administración de inmunosupresores, tipo corticoides o azatioprina y recomendar una DSG estricta. Si no se produce una respuesta al tratamiento médico, se recomienda realizar una resección quirúrgica de las zonas más afectas. El pronóstico es reservado, ya que la supervivencia a largo plazo (más de 5 años), se estima en alrededor del 50% de los casos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en la combinación de síntomas clínicos, datos analíticos, pruebas serológicas, hallazgos histológicos y fundamentalmente, la existencia de una buena respuesta terapéutica, a la supresión completa del gluten de la dieta.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hace unas décadas, la EC se sospechaba fundamentalmente por la presencia de síntomas de malabsorción intestinal. Desde entonces, se ha visto un aumento en las formas oligo o asintomáticas, así como un mayor porcentaje de adultos con la enfermedad. Este cambio es aparente, pues lo que en realidad se ha producido, es un mejor conocimiento del amplio espectro clínico del proceso. Por otra parte, al ser más conocidos los grupos de riesgo y los procesos asociados a la EC, se diagnostican formas latentes

y silentes, cada vez en mayor proporción. Un apartado especial de la presente revisión, se centrará en las manifestaciones extra-digestivas y los grupos de riesgo para la EC, aunque a continuación enumeramos las formas clínicas más habituales de presentarse la misma.

- Forma clásica: Cursa con un síndrome de malabsorción y afecta a niños con edades comprendidas entre los 2 y los 5 años, siendo la forma más frecuente de presentación. En adultos, la aparición de diarrea crónica o intermitente, con pérdida de peso, debe hacernos sospechar la enfermedad.
- Forma de inicio precoz: Es muy infrecuente y ocurre en niños menores de 2 años como consecuencia de la introducción precoz del gluten en la dieta. La lactancia materna, no previene la aparición de la enfermedad; simplemente, retrasa su momento de aparición.
- Formas "no clásicas": Aparecen en sujetos con manifestaciones extraintestinales, o con síntomas digestivos poco llamativos.
- Formas con síntomas digestivos inespecíficos: Pueden manifestarse con síntomas digestivos muy variados, tales como dispepsia, flatulencia, diarrea crónica o recurrente en niños, o síndrome de colon irritable en adultos, incluso con predominio de estreñimiento.
- Formas silentes o asintomáticas: Se diagnostican principalmente en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo para presentar la enfermedad celíaca.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La medición de los anticuerpos séricos se utiliza ampliamente en el diagnóstico de la EC, con varias finalidades: 1). Como método de cribado de poblaciones en riesgo, para identificar candidatos para biopsia intestinal 2). Como información complementaria de apoyo, para el diagnóstico de la enfermedad y 3). Para monitorizar el cumplimiento de la dieta sin gluten y su grado de respuesta.

Hay dos grandes grupos de anticuerpos, unos dirigidos frente a proteínas alimentarias, como los anticuerpos anti-gliadina (AAG) y otros que son autoanticuerpos que reconocen proteínas no colágenas, producidas por los fibroblastos, como los anticuerpos anti-endomisio (AAE). Estudios recientes han demostrado que todos estos autoanticuerpos, reconocen el mismo antígeno (transglutaminasa tisular), pero usando distintos sustratos antigénicos.

Anticuerpos anti-gliadina (AAG):

La determinación de estos anticuerpos es sencilla, barata y ampliamente usada, para el despistaje serológico inicial de la EC. Se pueden detectar en suero isotipos IgG e IgA, mediante técnicas de ELISA. La sensibilidad y especificidad de los AAG es muy variable, dependiendo sobre todo de la edad de los sujetos, de los niveles normales de AAG en la población, de los umbrales de positividad en cada estudio, etc... Los AAG-IgG se consideran más sensibles, pero menos específicos que los del tipo IgA. Un aspecto a tener cuenta, es el muy bajo valor predictivo positivo de estos anticuerpos, cuando se aplican en poblaciones de bajo riesgo, como puede ser la población general, pues pueden estar presentes, tanto en sujetos sanos, como en otras patologías, en las que hay un aumento de la permeabilidad intestinal.

Anticuerpos anti-endomisio (AAE):

Los AAE son auto-anticuerpos dirigidos frente al endomisio del músculo liso del esófago distal de mono o del cordón umbilical humano. Su detección se lleva a cabo mediante técnicas de inmunofluorescencia, con los inconvenientes derivados de ello. La técnica es cara, si bien la posible utilización de cordón umbilical, abarata los costes. Los de mayor aplicación clínica son los AAE del tipo IgA, si bien también pueden detectarse del tipo IgG, en sujetos con déficit selectivo de IgA. La sensibilidad y especificidad de los AAE-IgA es alta, por lo que se considera un marcador serológico de gran valor diagnóstico. Sin embargo, en la actualidad, la determinación de los AAE ha sido sustituida por los anti-TGt, ya que miden el mismo sustrato, por diferentes técnicas.

Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-TGt)

Una vez se identificó la transglutaminasa tisular, como el autoantígeno frente al que se dirigen los AAE, se desarrollaron técnicas de ELISA, para la determinación de anti-TG. Existen diversas variedades y actualmente sólo se utilizan los de origen humano, tanto purificados como recombinantes, que muestran ambos una elevada sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico. Con ellos no es necesario determinar los anticuerpos anti-gliadina y han sustituido con ventaja a los anti-endomisio pues se determinan con técnicas de ELISA, que son más baratas y sencillas que las de inmunofluorescencia. Actualmente son los anticuerpos de elección, para el diagnóstico serológico y seguimiento de pacientes con EC, ya que son los que mejor valor predictivo positivo presentan (Tabla 5).

Tabla 5. Utilidad diagnóstica de las pruebas serológicas

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
AGA	45-85	60-95
AAE	55-95	90-95
TG-t	65-95	90-95

AGA= Anticuerpos anti-gliadina; AAE= Anticuerpos anti-endomisio; TG-t= Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El Dr. Marsh describió en 1.992, una clasificación anatomopatológica de las lesiones histológicas observadas a nivel de la mucosa duodenal de la EC, clasificándola en 4 estadios, que van desde la ausencia de lesiones, a unas muy avanzadas, que está internacionalmente muy aceptada e incluye los siguientes apartados:

Tipo 0:

Lesión pre-infiltrativa, que puede presentarse con una mucosa completamente normal.

Tipo 1:

Lesión infiltrativa, con aumento de linfocitos intraepiteliales (más de 30-40 linfocitos/100 células epiteliales), como único hallazgo.

Tipo 2:

Lesión hiperplásica, con hipertrofia y proliferación celular, de las criptas e infiltrado inflamatorio a nivel de la submucosa.

Tipo 3:

Lesión destructiva plana, que puede cursar con tres variedades (A = Leve, B = Moderada y C = Severa).

Tipo 4: Lesión atrófico-hipoplásica.

La importancia de esta clasificación, es que permite además entender el proceso evolutivo de la enteropatía asociada a la sensibilidad al gluten. Asimismo, se puede demostrar en el mismo paciente, la evolución desde una fase inicial a fases más avanzadas de enteropatía y, en animales de experimentación, se observó un efecto dosis-dependiente del gluten (a más dosis, mayor lesión histológica). Desde un punto de vista cronológico, la primera lesión demostrable es un aumento de los linfocitos intra-epiteliales, que en realidad es un marcador de activación del sistema inmune mucoso; después aparece la hiperplasia de las criptas y, por último, la atrofia vellositaria. (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de Marsh de las lesiones mucosas intestinales, inducidas por el gluten

Grados	Características histológicas
0 (Pre-infiltrativo)	Mucosa normal
1 (Infiltrativo)	Aumento de linfocitos intraepiteliales
2 (Hiperplásico)	Hiperplasia de las criptas
3 (Destructivo-atrófico)	
3a	Atrofia vellositaria parcial
3b	Atrofia vellositaria subtotal
3c	Atrofia vellositaria total
4 (Atrófico-hipoplásico)	Destrucción total de la mucosa y submucosa

OTROS PROCEDIMIENTOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Laboratorio

Los estudios de determinación de grasa en heces (Van de Kamer), sólo son útiles en formas sintomáticas clásicas, con presencia de un síndrome de malabsorción asociado. Así, sólo un 30% de los pacientes con EC, presentan esteatorrea en fase de actividad de la enfermedad. Los estudios de permeabilidad intestinal en estos pacientes, se basan en la alteración de la eliminación de diferentes sustancias, que de este modo aparecen intactas en la orina. Así, los pacientes celíacos no tratados, presentan una menor permeabilidad a moléculas pequeñas, como el manitol, a través de la superficie del enterocito, y un incremento de la permeabilidad de moléculas mayores, como la lactulosa, por los espacios intercelulares. La prueba de absorción de lactulosa/manitol, ha demostrado una sensibilidad mayor del 90%, en la identificación de la actividad de la enfermedad.

Las determinaciones hematológicas y bioquímicas pueden mostrar anemia, sobre todo ferropénica, hallazgos propios del hipoesplenismo (trombocitosis, presencia de punteado en los hematíes y de cuerpos de Howell-Jolly), déficit de protrombina, hipertransaminasemia, etc. Por

otra parte, los estudios genéticos son importantes para conocer el riesgo de desarrollar la enfermedad en ciertos grupos, como son los familiares de primer grado, así como para apoyar el diagnóstico en casos dudosos. El 90-95% de los pacientes celíacos presentan el haplotipo HLA-DQ2 (+) y el resto suelen ser DQ8 (+).

Radiología

Los estudios radiológicos con contraste de intestino delgado, son normales hasta en el 50% de los pacientes con EC sintomática, por lo que su normalidad, no excluye de ninguna manera la presencia de la enfermedad celíaca. Por otra parte, los hallazgos que podemos encontrarnos son inespecíficos y propios de cualquier otro proceso, que curse con malabsorción intestinal. La única utilidad que tendría la radiología, sería la búsqueda de complicaciones, como linfoma, adenocarcinoma o presencia de úlceras, a nivel del intestino delgado.

Endoscopia digestiva alta

Existen una serie de signos endoscópicos macroscópicos característicos de la EC, como reducción en el número, o desaparición de los pliegues circulares propios del duodeno distal, el "peinado" de los mismos, producido por surcos transversales que los festonean, o la presencia de un dibujo geométrico hexagonal en la superficie mucosa, que ha sido reconocido

como "en mosaico". Estos hallazgos endoscópicos son altamente sensibles y específicos y presentan una estrecha correlación con las lesiones histológicas atróficas, encontrándose en el 90% de los pacientes, que muestran algún grado de alteración mucosa.

El algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca, se establece tanto en los casos leves, como en los de riesgo moderado-intenso de padecerla, en base a los datos clínicos y analíticos.

Actualmente dada la elevada sensibilidad de los anticuerpos anti-transglutaminasa, junto con los resultados de las biopsias duodenales obtenidas durante la endoscopia digestiva alta, se pueden clasificar con relativa facilidad, la mayor parte de los pacientes.

No obstante, siempre quedan casos dudosos, en los que un seguimiento periódico clínico-analítico, permitirá llegar a un diagnóstico más preciso, en un tiempo prudencial de 6-12 meses, en la mayor parte de los pacientes (Fig. 5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para orientar el diagnóstico, es a través de la sospecha clínica, al realizar la anamnesis, junto con la exploración física y los análisis de rutina de laboratorio, que pueden mostrar la presencia de una absorción intestinal defectuosa.

La existencia de malabsorción intestinal puede resultar evidente, si el paciente se encuentra muy desnutrido, pero ello es poco frecuente. Más a

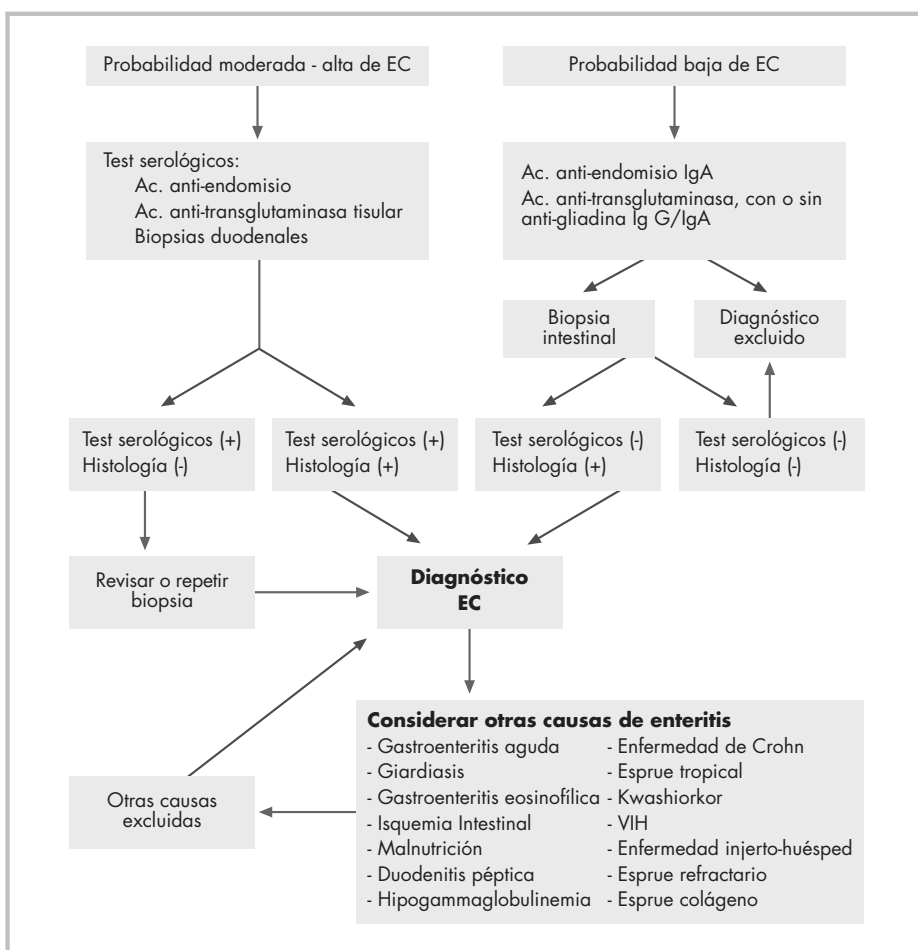


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca

menudo, el paciente no tiene esteatorrea y sólo existen defectos parciales y sutiles, tales como una anemia ferropénica, refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral, una osteopenia de origen no aclarado y por tanto el clínico tiene que poseer un elevado índice de sospecha y un gran interés por esta enfermedad, para poder sospecharla y diagnosticarla ante un paciente con mínimos síntomas, aunque de larga duración por lo general, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y poco intensas.

Entre las enfermedades con las que hay que establecer un diagnóstico diferencial señalaremos las siguientes:

Síndrome de colon irritable (SCI)

Es un trastorno funcional que afecta predominantemente a mujeres y que tiene una sintomatología muy parecida, pues cursa con brotes o episodios de dolor abdominal, junto con alteración del hábito intestinal, con predominio de diarrea e hinchazón abdominal y alivia con la defecación y la expulsión de gases.

La diferencia fundamental, es que en estos pacientes no se encuentran alteraciones analíticas, ni en el hemograma, ni en la bioquímica y que los episodios se agravan con aumentos de la tensión emocional.

No obstante, en ocasiones hay que recurrir incluso, a la toma de biopsias duodenales, para descartar el diagnóstico de EC, ante un paciente con SCI.

Episodios de gastroenteritis agudas (GEA) de repetición

Se observa con relativa frecuencia, que algunos pacientes con EC son etiquetados de GEA, en base a episodios de agudización, con crisis de diarreas, acompañadas de intolerancia digestiva, manifestada en forma de náuseas y vómitos.

En estos pacientes no suele existir una fórmula infecciosa y los coprocultivos son negativos. No coinciden con otros datos epidemiológicos, siendo por lo general en casos aislados.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

En alguna ocasión los brotes de agudización de una EC, se pueden confundir con una reactivación de una EII, preferentemente una enfermedad de Crohn (EC) y menos frecuentemente una colitis ulcerosa (CU).

El diagnóstico se establece en base a los hallazgos clínicos, analíticos y endoscópicos.

En la EII están elevados los llamados reactivantes de fase aguda (PCR y orosomucoide), que por lo general son normales en la EC.

En casos complejos, es conveniente, realizar una colonoscopia con tomas de biopsia, para confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha.

Finalmente, señalaremos que existen algunos casos de asociación entre EC y EII, poco frecuentes por lo general.

Hipogammaglobulinemia y Giardiasis

Los pacientes con hipogammaglobulinemia total, padecen infecciones bacterianas y parasitarias de repetición. Dentro de éstas, es muy frecuente la Giardiasis intestinal, que cursa con brotes de diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso.

El diagnóstico se confirma mediante la medición de inmunoglobulinas circulantes en suero y la identificación de la Giardia lamblia, en heces, aspirado duodenal o por biopsia intestinal, obtenida por endoscopia.

El tratamiento consiste en el empleo de metronidazol y aporte de gammaglobulina por vía parenteral, de forma periódica.

TRATAMIENTO

Consiste única y exclusivamente en la realización de una dieta estricta sin gluten, de forma continuada, de por vida. Los alimentos exentos de gluten son en general más costosos que los contenidos en una dieta normal y las limitaciones que conlleva su estricta adherencia, pues limita notablemente la vida social de los pacientes que la presentan, no se debería recomendar, a menos que el diagnóstico esté firmemente establecido (confirmado por biopsia).

Se puede intentar un ensayo terapéutico con dieta sin gluten en casos dudosos, porque si la respuesta de los pacientes es clínica y analíticamente positiva, es muy probable que el paciente tenga una EC larvada.

Muchos pacientes refieren una mejoría rápida con DSG, que se presenta tan precozmente, como en las primeras 48 horas. No obstante, en un porcentaje variable, (20-40%) de los casos, la respuesta no es tan precoz y tarda varias semanas en ser claramente manifiesta y los resultados objetivos confirmados por la analítica, se observan mejor al cabo de 2-4 meses.

Los productos que contienen trigo, cebada o centeno, deben ser excluidos por completo de la dieta. En realidad, la eliminación completa del gluten es muy difícil de conseguir y mantener, ya que el trigo se usa como espesante en muchos productos elaborados, tipo conservas, embutidos, helados, etc...

La harina de avena frecuentemente está "contaminada" con pequeñas cantidades de trigo, por lo que debería excluirse de la dieta, en todos los pacientes con el diagnóstico "de novo" de EC, hasta conseguir la remisión. Entonces se puede iniciar el consumo de avena en pequeñas cantidades y continuar si el paciente no presenta síntomas.

Los productos lácteos deben evitarse en pacientes no tratados, porque a menudo coexiste con la enfermedad celíaca, una deficiencia de lactasa secundaria. Después de tres a seis meses de dieta sin gluten, pueden reintroducirse los lácteos de forma progresiva, siempre que el paciente no presente molestias relacionadas con su ingesta.

La cerveza debe suprimirse por completo, porque contiene importantes cantidades de lúpulo, cebada y centeno fermentados, así como el whisky, elaborado con malta destilada.

El especialista debería advertir al paciente de la existencia de productos alimenticios que contienen gluten oculto, como los cereales preparados del desayuno, que contienen pequeñas cantidades de centeno, que no darán problemas en la mayoría de los pacientes, pero pueden causar importantes síntomas en enfermos celíacos sensibles.

No se debe olvidar que el gluten puede estar presente en el excipiente de algunos medicamentos, cuyo listado es proporcionado por las asociaciones de celíacos.

La dieta sin gluten, es baja en fibra y puede inducir estreñimiento, que mejora habitualmente con salvado de arroz, o con suplementos abundantes de verduras y frutas con su piel.

Aproximadamente el 70% de los pacientes experimentan una mejoría sintomática tras dos semanas de dieta sin gluten, la velocidad y el grado de reversión histológica son impredecibles, pero invariablemente hay un retraso con respecto a la mejoría clínica y puede no ser evi-

dente en biopsias repetidas, hasta tres a seis meses. Por ello se recomienda repetir la toma de biopsias al cabo de 2 años, de instaurada una DSG. Aunque los hallazgos histológicos suelen revertir en niños, la mitad de los adultos sólo tienen una resolución histológica parcial.

La causa más común de fallo en la respuesta, es la adherencia incompleta a la dieta, que puede ser intencional o no, por lo que los grupos de apoyo como las asociaciones regionales y nacionales de enfermos celíacos, son fundamentales para la correcta instrucción del paciente en la alimentación evitando el gluten, señalando marcas comerciales y productos seguros que previamente analizados, son con toda garantía, totalmente exentos de gluten.

Síntomas persistentes pueden ser causados por anomalías coexistentes, como un síndrome de intestino irritable, una intolerancia a la lactosa, una colitis colágena o linfocítica microscópica, o una insuficiencia pancreática exocrina.

Todos los pacientes con el diagnóstico "de novo" de enfermedad celíaca, que presentan malabsorción evidente, deberían recibir preparados multi-vitámicos y suplementos apropiados, para corregir las deficiencias de hierro y ácido fólico asociadas.

Los pacientes que presentan esteatorrea, hipocalcemia u osteopenia, deben recibir tratamiento sustitutivo con suplementos de calcio oral y vitamina D, hasta su reposición.

Se debe administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con hipoesplenismo, antes de maniobras invasivas, y deberían ser candidatos a la vacunación anti-neumocócica.

En raras ocasiones, se requieren corticoides intravenosos u orales, para pacientes con crisis agudas de celíaca, diarrea grave, deshidratación, pérdida de peso, acidosis, hipocalcemia e hipoproteïnemia.

Un pequeño grupo de pacientes tratados, continúa con deficiencia de disacaridasas, que puede diagnosticarse con un test del aliento de hidrógeno, para excluir el disacárido concreto de la dieta.

Ocasionalmente, puede coexistir un sobrecrecimiento bacteriano, que debe tratarse con antibióticos, tipo cotrimoxazol o metronidazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serological screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
2. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
3. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
4. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002; 50: 336-40.
5. Riestra S, Fuentes D, Fernández E, Rodrigo L. Aspectos actuales de la enfermedad celíaca. *Rev. Gastroenterol* 2001; 3: 153-68.
6. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea L. MICA-A5.1 allele is associated with atypical forms of coeliac disease in HLA-DQ2 negative patients. *Immunogenetics* 2002; 53: 989-91.
7. González S, Rodrigo L, López-Vázquez A, Fuentes D, Agudo-Ibáñez L, Rodríguez-Rodero S, Fdez-Morera JL, Martínez-Borra J, López-Larrea C. Association of MHC class I related gene B (MICB) to celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 676-80.
8. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 846-52.
9. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
10. López-Vázquez A, Fuentes D, Rodrigo L, González S, Moreno M, Fernández E, Martínez-Borra J, López-Larrea C. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a saharawi population. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 662-7.
11. Rodrigo L, Riestra S, Fuentes D, González S, López Vázquez A, López Larrea C. Diverse clinical presentations of celiac disease in the same family. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 612-9.
12. Collin P, Kaukinen K, Vvalimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 468-86.
13. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:751-7.
14. Sari R, Yildirim B, Serinc A, Buyukberber S. Gluten-free diet improves iron-deficiency anaemia in patients with celiac disease. *J Health Popul Nutr* 2000; 18: 54-6.
15. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.

CAPÍTULO 30

OTROS SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

Autores

Marta Calvo
Beatriz Peñas
José Luis Calleja
Luis Abreu

Clínica Puerta de Hierro, Madrid
Servicio de Gastroenterología

Palabras clave: Malabsorción, Whipple, Linfangiectasia, Abetalipoproteinemia, Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, Linfoma mediterráneo y Enfermedad de las cadenas pesadas.

OTROS SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

La clásica distinción entre maldigestión y malabsorción define maldigestión como una hidrólisis defectuosa de los nutrientes y malabsorción como un defecto de la absorción de los nutrientes a nivel de la mucosa. No obstante, la presentación clínica y las posibles complicaciones de la maldigestión y malabsorción son similares.

La malabsorción puede deberse a diversas enfermedades intestinales y extraintestinales, medicamentos o productos dietéticos que afectan a la digestión, absorción y liberación de los nutrientes. Los síntomas dependen del (de los) nutriente (s) malabsorbido (s) y de la localización y extensión de la enfermedad que la motiva. La malabsorción importante de grasas y carbohidratos por cualquier causa da lugar a síntomas de presentación habitual como espasmos y distensión abdominal, diarrea y pérdida de peso. Obtener una historia detallada es fundamental para dirigir las pruebas que confirmarán la sospecha de malabsorción y que permitirán un diagnóstico correcto. Los objetivos del tratamiento de la malabsorción son el tratamiento de la enfermedad causal y la reposición de las deficiencias de nutrientes, de líquidos y de electrolitos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos que pueden causar malabsorción pueden dividirse en factores premucosos (digestión intraluminal), mucosos y postmucosos (vasculares y linfáticos). Algunos trastornos afectan a más de una fase de asimilación de los nutrientes (Tabla 1)

ALTERACIÓN DE LA DIGESTIÓN INTRALUMINAL

ALTERACIÓN DE LA LIPÓLISIS

Existen diversos procesos y fármacos que deterioran la lipólisis, siendo la causa más común la insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica.

Pancreatitis crónica

La causa más frecuente de ésta en EEUU es el alcohol mientras que a nivel mundial es la pancreatitis tropical (nutricional). La malnutrición no se desarrolla hasta que se ha destruido la

mayor parte del páncreas (>90%) lo que dificulta el diagnóstico precoz de la insuficiencia pancreática. Los pacientes presentan habitualmente esteatorrea, dolor abdominal y diabetes.

La malabsorción de grasas secundaria a la PC presenta dos características diferenciales, por una parte, una gran cantidad de grasas en las heces (>30gr/d), y por otra, que se preserva la capacidad de absorción de vitaminas liposolubles en la mayoría de los casos.

La forma más precisa de establecer el diagnóstico es a través de una correcta anamnesis y el hallazgo de calcificaciones pancreáticas en las pruebas de imagen.

El tratamiento se basa en la reposición de las enzimas pancreáticas y analgesia.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Constituye la expresión clínica más frecuente de los tumores endocrinos pancreático-duodenales. Hasta dos terceras partes de los pacientes presentan diarrea crónica que puede ser desde intermitente y acuosa hasta muy abundante y esteatorreica. La diarrea puede preceder hasta en un tercio de los casos al desarrollo de úlceras.

ALTERACIÓN DE LA FORMACIÓN DE MICELAS

El deterioro de la formación micelar puede ser consecuencia de diversas enfermedades o fármacos que reducen la concentración de sales biliares en la luz intestinal, siendo en general la malabsorción de grasas no tan acusada como la secundaria a la alteración de la lipólisis. Este grupo de pacientes se caracteriza por presentar una diarrea acuosa (debido al efecto secretor sobre el colon de los ácidos grasos no absorbidos) y, si la enfermedad es prolongada, déficit de vitaminas liposolubles.

ALTERACIÓN DE LA ABSORCIÓN A NIVEL DE LA MUCOSA

Déficit de lactasa

Puede ser congénito o adquirido, siendo este último la causa más frecuente de malabsorción selectiva de hidratos de carbono en los adultos.

Tabla 1. Causas de malabsorción

Factores Premucosos (Luminales)	
Afectación de la lipólisis	Pancreatitis crónica Zollinger-Ellison Congénita (ausencia de lipasa y colipasa) Déficit congénito de CCK Fármacos: Orlistat y Octreótido
Afectación de la formación de micelas	Hepatopatías crónicas Sobrecrecimiento Bacteriano Enfermedad/resección ileal Zollinger-Ellison Fármacos: Colestiramina, Neomicina, Carbonato cálcico
Factores Mucosos	
Mucosa normal	Deficiencia de lactasa Abetalipoproteinemia
Mucosa plana	Infecciones: Giardia lamblia, relacionada con el SIDA, Whipple Enfermedad Celiaca Esprue tropical Agammaglobulinemia Amiloidosis Enteritis por radiación
Fármacos	Colchicina Metotrexato
Factores Postmucosos (paso a la circulación)	
Linfangiectasia intestinal	Congénita Adquirida: Linfoma, Kaposi, Whipple, Tuberculosis, ICC, Pericarditis constrictiva
Otras causas de pérdida intestinal de proteínas	Enfermedad Inflamatoria Intestinal Esprue Enfermedades del tejido conectivo Amiloidosis

En los lactantes con déficit congénito no hay actividad detectable de esta enzima, mientras que en los casos adquiridos está disminuido por reducción en la síntesis de ARNm. Los síntomas de malabsorción de hidratos de carbono incluyen distensión abdominal, meteorismo y a veces diarrea. El diagnóstico se puede establecer por la prueba de tolerancia a la lactosa o la prueba de hidrógeno en aliento después de la administración oral de lactosa. El tratamiento empírico con dieta exenta de lactosa suele resolver la sintomatología.

Abetalipoproteinemia

La Abetalipoproteinemia es una rara enfermedad autosómica recesiva ocasionada por mutaciones de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), más concretamente en el gen que codifica su subunidad mayor¹. Dicha proteína, que se encuentra en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y enterocitos, está ausente en los enterocitos de los individuos con esta enfermedad.

La MTP es necesaria para el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas que contienen apoB

(quilomicrones) hacia la circulación linfática a través de la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales, por lo que su mutación se traduce en la ausencia de apolipoproteínas y lipoproteínas que contienen la apoB en plasma.

Cuadro clínico

Afecta a individuos en edad infantil y sus principales manifestaciones clínicas son la malabsorción intensa de grasas y la presencia de trastornos neurológicos graves como retinitis pigmentosa y ataxia espino-cerebelosa progresiva debido a deficiencia de vitamina E.

Diagnóstico

El hallazgo de laboratorio característico consiste en la ausencia en el plasma de todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (quilomicrones, LDL y VLDL). Las cifras de colesterol y triglicéridos también son bajas. En ocasiones hay déficit de ácidos grasos esenciales a causa de la mala absorción de ácidos grasos de cadena larga.

Los hematíes se muestran acantóticos a causa de anomalías en su membrana.

El diagnóstico de certeza se establece mediante la realización de una biopsia intestinal en la que, tras la tinción de Sudán, se objetiva la presencia de células epiteliales mucosas cargadas de gotas de grasa mientras que en la submucosa y la lámina propia no se observan lípidos y los vasos linfáticos se presentan libres de contenido lipídico en su interior².

Tratamiento

Consiste en una dieta baja en grasas, con triglicéridos de cadena media y suplementos a dosis elevadas de vitaminas liposolubles

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La Enfermedad de Whipple (EW), descrita por primera vez en 1907 por un patólogo americano llamado George Hoyt Whipple, es una enfermedad infecciosa crónica producida por una bacteria gram-positiva, *Tropheryma whippelii*. Es una enfermedad multisistémica siendo el intestino delgado el órgano más frecuentemente afectado, produciendo pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal asociados a artralgias y linfadenopatías³. Las manifestaciones clínicas pueden ser diversas e inespecíficas. Se ha descrito afectación cardíaca y del sistema nervioso central (SNC) y sus manifestaciones no se asocian sistemáticamente con síntomas digestivos⁴.

Esta enfermedad era considerada letal en la era preantibiótica, pero en la actualidad, con tratamiento antibiótico, generalmente se consigue la remisión clínica. Aún existen interrogantes acerca de la patogenia de esta enfermedad; presumiblemente cierta susceptibilidad genética juega el papel en el desarrollo de la misma.

Epidemiología, microbiología e inmunología

La EW es considerada como una enfermedad poco frecuente por lo que la información sobre su epidemiología es muy limitada⁴. Un estudio realizado en el oeste de Suiza, detectó un total de 11 casos, en una población de aproximadamente dos millones de personas, en un periodo de 12 años (1971-1983). De estos datos aislados, se podría estimar una incidencia de 0.4 personas afectas/millón de habitantes/año⁴. La mayoría de los casos descritos corresponden a varones (80%) de raza blanca (98%) de Centro Europa y Norte América. Afecta exclusivamente a adultos (>30 años), siendo la edad media al diagnóstico de 56 años⁵. Se especula que el uso de antibióticos en la práctica médica habitual puede contri-

buir al diagnóstico de esta enfermedad en edades más avanzadas.

Análisis filogenéticos establecen que esta bacteria pertenece a la división de las Actinonobacterias⁶ a pesar de que la relación entre *T. Whippelii* y otros actinomicetos conocidos es relativamente lejana (<92% de similitud de la secuencia del ADNr 16S).



Figura 1. Microscopía electrónica:
Tropheryma Whippelii

La fuente y el mecanismo de transmisión del *T. Whippelii* aún es desconocida pero, dado que las manifestaciones intestinales son las más frecuentes, se sospecha que la transmisión es vía oral. El hábitat natural de esta bacteria es aún desconocido pero, como parece que los humanos son los únicos afectados, no se descarta que el hombre sea el reservorio natural. Múltiples estudios han evaluado la distribución de esta bacteria en humanos; Se ha amplificado el DNA del *Tropheryma Whippelii* en saliva, jugo gástrico y biopsias de duodeno de individuos no afectados por la EW⁷. Estos datos sugieren que el *T. Whippelii* podría ser un comensal del tubo digestivo, pero esta confirmación no ha sido realizada en otras investigaciones⁸.

Se han observado anomalías en el sistema inmune, transitorias (durante la enfermedad activa) y persistentes (después del tratamiento), en pacientes con EW que podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad.

Características anatomopatológicas

La biopsia de duodeno y yeyuno muestra embotamiento de las vellosidades además de la infiltración, que generalmente es difusa, de la lámina propia por una reacción inflamatoria dominada por macrófagos que, con la tinción con hematoxilina-eosina, presentan un citoplasma espumoso, mientras que con la tinción PAS (periodic acid-Schiff) presentan numerosas par-

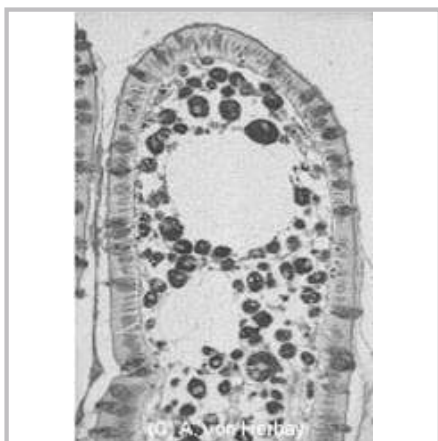


Figura 2. Tinción hematoxilina-eosina de vello-sidad intestinal

fículas granulares que corresponden a lisosomas repletos de *T. Whipplei* (al presentar la pared celular de estas bacterias un alto contenido en glicoproteínas). La presencia de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas es más escasa. Esta reacción inflamatoria es inusual para una infección bacteriana invasiva, lo que sugiere una alteración en la quimiotaxis y movilización de los leucocitos.

La identificación microscópica de los macrófagos PAS positivos han sido la primera herramienta diagnóstica de esta enfermedad y continúa, aún en la actualidad, siendo considerada como la prueba de referencia. Dependiendo de las manifestaciones clínicas, otras muestras pueden ser válidas para aplicar en ellas la tinción PAS y establecer por tanto el diagnóstico, incluyendo adenopatías, líquido sinovial, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, válvulas cardíacas, músculo, pulmón, hígado y bazo³. Aunque durante muchos años esta característica con la tinción PAS ha sido considerada como patognomónica, no es totalmente específica (Tabla 2).

Pueden observarse granulomas de células gigantes sin necrosis caseosa en los ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, hígado o pulmón en pacientes con EW, pero estos granulomas pueden ser PAS negativos³.

Cuadro clínico

Históricamente, la EW ha sido considerada como una enfermedad del tracto gastrointestinal. En realidad, es una enfermedad sistémica y casi todos los órganos y sistemas pueden

verse afectados (hasta en un 15% de los pacientes diagnosticados no presentan sintomatología digestiva).

En muchos casos, la presencia de artalgias precede a los síntomas intestinales en muchos años (1 a 10 años; describiéndose hasta 30 años antes) y, en algunos casos, la presencia de febrícula intermitente es la única sintomatología presente antes del diagnóstico. Estudios recientes describen un amplio espectro de manifestaciones, principalmente extraintestinales, posiblemente como reflejo del avance en los procedimientos diagnósticos. Como resultado, los pacientes suelen ser diagnosticados en estadios más precoces de la enfermedad.

La infiltración de la mucosa del intestino delgado por bacterias y un infiltrado con predominio de macrófagos, así como la obstrucción de los ganglios linfáticos mesentéricos, condicionan la presencia de un *síndrome de malabsorción* con pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal como principales signos y síntomas³. Es frecuente el sangrado digestivo crónico e incluso, en algunos casos, el desarrollo de hemorragia franca así como la hepatomegalia y la esplenomegalia, siendo inhabituales el desarrollo de hepatitis y ascitis⁷.

Es común la presencia de linfadenopatías abdominales (mesentéricas y retroperitoneales) y periféricas³, planteando, en algunos casos por su gran tamaño, el diagnóstico erróneo de linfoma.

Las *manifestaciones neurológicas* (SNC), descritas entre un 6 y un 43% de los pacientes con EW, pueden ocurrir simultáneamente a las manifestaciones intestinales en el momento del diagnóstico o, más frecuentemente, como manifestación de recaída clínica durante o después del tratamiento¹⁰. De forma excepcional, se han descrito casos con afectación neurológica en pacientes sin sintomatología intestinal⁴. De acuerdo con un meta-

Tabla 2. Enfermedades con partículas PAS positivas en el citoplasma de los macrófagos

Infecciosas	<i>Actinomyces</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Histoplasma</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Rhodococcus equi</i>
Sistémicas	Histiocitosis Macroglobulinemia
Otras	Melanosis coli

análisis publicado con 84 pacientes¹¹, las manifestaciones neurológicas más frecuentes son demencia progresiva y alteraciones cognitivas (71%), oftalmoplejía supranuclear (51%) y alteración del nivel de conciencia (50%), siendo inhabituales la sintomatología psiquiátrica, cefalea, manifestaciones hipotalámicas (polidipsia, hiperfagia e insomnio), afectación de pares craneales, nistagmo, convulsiones y ataxia. Son anecdóticos los casos descritos de miopatía, meningitis y síndrome parkinsoniano¹⁰.

Las manifestaciones cardíacas, descritas en un 35% de los pacientes, son múltiples e incluyen hipotensión, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis coronaria y endocarditis con hemocultivos negativos⁴.

Es frecuente la sintomatología articular a modo de poliartralgias (75%), afectándose las articulaciones periféricas, de forma migratoria, sin que se haya descrito hasta la fecha deformidad o destrucción de las mismas. Los pacientes pueden desarrollar sacroileitis o espondilitis, pero las formas anquilosantes son excepcionales y no parecen tener relación con el HLA-B27.

La presencia de tos crónica se ha descrito en aproximadamente el 50% de los pacientes³ en las primeras series publicadas. La hiperpigmentación cutánea en la actualidad es excepcional y generalmente se observa en las formas de diagnóstico tardío de EW.

Se han descrito diversas manifestaciones oculares pero éstas son raras (2%-3%). Rara vez se han descrito en pacientes que no presentan sintomatología intestinal⁴ y generalmente se asocian con sintomatología neurológica. Estas incluyen vitritis, uveitis, retinopatía hemorrágica, edema de papila y neuritis retrobulbar.

La presencia de granulomas (9%) en los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo, pueden llevar al diagnóstico erróneo de sarcoidosis.

A pesar del progreso en los métodos diagnósticos, la presencia de nuevos casos traduce la dificultad diagnóstica de esta enfermedad.

Diagnóstico

Son múltiples las técnicas disponibles para el diagnóstico de la EW (su rentabilidad y aplicabilidad diagnóstica se detalla en la Tabla 3).

En los **análisis hematológicos** se puede poner de manifiesto una anemia microcítica e

hipocroma y, de forma inconstante, leucocitosis, así como hipereosinofilia, elevación de reactantes de fase aguda y anomalías de las inmunoglobulinas. Desafortunadamente, por el momento, no se dispone de análisis hematológicos específicos para el diagnóstico.

Prácticamente todos los pacientes con la EW tienen afectación intestinal a pesar de que no todos desarrollen síntomas gastrointestinales, por lo que la primera aproximación diagnóstica ante la sospecha de EW es la realización de una **endoscopia digestiva alta** con la toma de biopsias de la mucosa del duodeno y del yeyuno que, generalmente presenta pliegues amarillentos alternando con zonas de eritema y friabilidad. A fin de evitar falsos negativos en aquellos pacientes que tengan afectación parcheada, es necesaria la toma de al menos 5 biopsias de las porciones de intestino delgado más distales posibles. El estudio histológico con la técnica de hematoxilina-eosina y la tinción **PAS** podría ser suficiente para llegar al diagnóstico no obstante, esta técnica tiene sus limitaciones (aproximadamente un 1% de falsos positivos, ver algoritmo), por lo que el diagnóstico no debe basarse exclusivamente en la presencia de partículas PAS positivas en el interior de los macrófagos ni éste debe excluirse si no hay una positividad de la tinción PAS. Dependiendo de las manifestaciones clínicas, se pueden emplear otras muestras para el estudio con la tinción PAS para establecer el diagnóstico.

Tradicionalmente, la confirmación diagnóstica se realizaba con el estudio con **microscopio electrónico** pero, en comparación con la PCR, tiene poca sensibilidad.

Con el cultivo de *T. Whipplei*, se han sintetizado anticuerpos policlonales de ratón y de conejo dirigidos contra la bacteria demostrando buenos resultados en el diagnóstico de la enfermedad¹². El diagnóstico **inmunohistoquímico** se ha realizado en varios tejidos (duodeno, adenopatías y en válvulas cardíacas), en LCR y sinovial así como en monocitos. Esta técnica tiene múltiples ventajas, demostrando alta sensibilidad y especificidad así como la posibilidad de aplicarse en muestras fijadas en formaldehído.

El diagnóstico molecular basado en la **amplificación del DNA** puede realizarse en muestras de LCR, líquido articular, humor acuoso, en biopsias de tejido y en sangre periférica, saliva o en heces desde que se han identificado distintos genes de la bacteria. Las muestras no fija-

Tabla 3. Métodos diagnósticos de la Enfermedad de Whipple

Técnica	Muestra	Ventajas	Inconvenientes
Tinción PAS	Biopsia, aspirado	Disponible en todos los laboratorios Diagnóstico retrospectivo	Poca especificidad
Microscópio electrónico	Biopsia, aspirado	Ninguna	No disponible en todos los laboratorios
Inmunohistoquímica	Biopsia, aspirado, sangre	Buena especificidad y sensibilidad Diagnóstico retrospectivo	Anticuerpos no comercializados
PCR	Biopsia, aspirado, sangre	Disponible en todos los laboratorios	La especificidad depende del tipo de muestra
Cultivo	Biopsia, aspirado Plasma	Aislamiento de nuevas cepas	Tecnología específica
Serología		No invasiva	Experimental

das son mejores por la degradación parcial del DNA por el formaldehído. La amplificación del DNA generalmente se realiza con ADNr 16S, la región intergénica 16S-23S, ADNr 23S, el gen RpoB o el gen hsp65¹³. Recientes resultados demuestran una mayor sensibilidad que el estudio histológico¹³ pero, como problema inherente a la prueba, existe la posibilidad de contaminación de la muestra y que su sensibilidad depende del tipo de muestra. No obstante, el empleo de la PCR ha simplificado el diagnóstico, principalmente en aquellos con afectación exclusiva del SNC, evitando la necesidad de biopsia cerebral. Además, ha aumentado el número de pacientes con EW atípica y el empleo de la PCR puede ser el factor determinante del diagnóstico.

Se ha conseguido **cultivar** *T. Whippelii* en varios tipos de muestras (biopsias, aspirado y sangre) en cultivos de fibroblastos humanos¹². El tiempo medio de crecimiento es de 30 días, además, el cultivo de *T. Whippelii* a partir de muestras que de forma natural contienen bacterias, como las biopsias de duodeno, requiere la adición previa de antibióticos. No es aún un método disponible para el diagnóstico de la EW y únicamente se puede realizar en laboratorios especializados.

La posibilidad de cultivar la bacteria responsable, ha permitido dar el primer paso para conseguir el **diagnóstico serológico** de la EW. Se han planteado dos aproximaciones. La primera, basada en el empleo de la inmunofluorescencia indirecta, ha proporcionado resultados alentadores¹². Sin embargo, tras varios subcultivos, modificaciones antigénicas de la bacteria conllevan pérdida de especificidad. La segunda, utilizando la proteína recombinante hsp65 mediante ELISA, no ha demostrado dife-

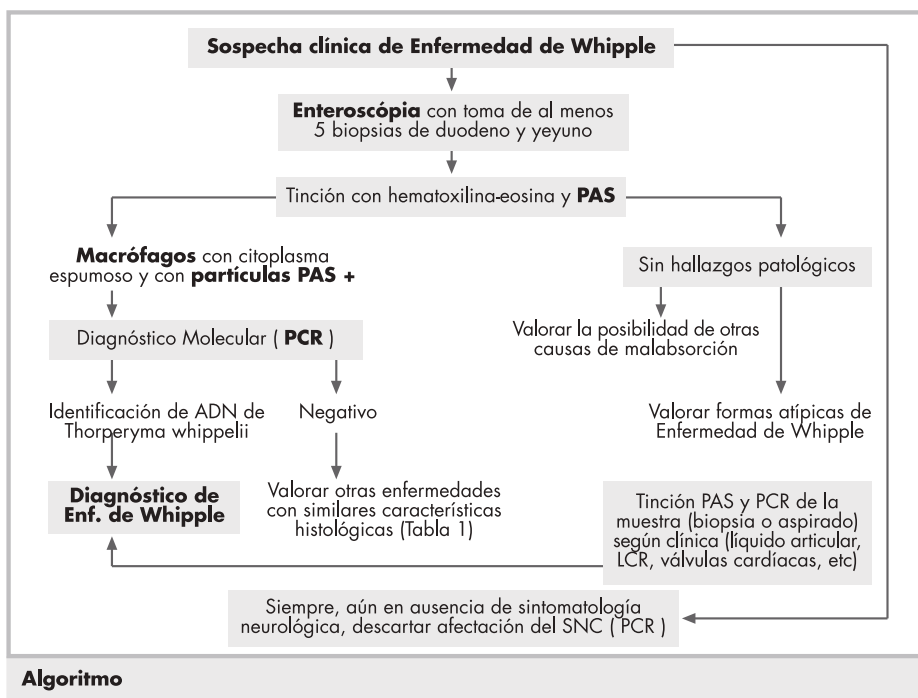
rencias entre pacientes y sujetos control¹³. Por todo ello, desafortunadamente el diagnóstico serológico de la EW sigue siendo experimental.

Tratamiento

Las recomendaciones actuales del tratamiento de la EW se basan en series de casos clínicos y en análisis retrospectivos de regímenes antibióticos. Por el momento, no se dispone de ensayos clínicos randomizados. Múltiples antibióticos han sido empleados con éxito incluyendo penicilina, penicilina y estreptomina, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol³. Hasta 1970, los protocolos se basaban fundamentalmente en el uso de tetracinas. No obstante, con este tratamiento, se observó un alto índice de recaídas a nivel del SNC. Estas recaídas y la hipótesis de afectación del SNC de forma asintomática en muchos pacientes, han hecho reconsiderar este tratamiento planteándose el uso de antibióticos con buena penetración de la barrera hemato-encefálica. Por la capacidad de alcanzar concentraciones terapéuticas a nivel del SNC, aún en ausencia de inflamación meníngea, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol es el más ampliamente aceptado.

El índice de recaídas actual se estima entre un 2% y un 33% dependiendo del tratamiento empleado³. En la mayoría de las ocasiones, éstas se producen a nivel del SNC y el pronóstico es infausto puesto que generalmente son refractarias al retratamiento.

La mayoría de los regímenes terapéuticos comienzan por la administración de antibióticos por vía intravenosa durante dos semanas, seguidos de la administración oral por más de un año con diferentes antibióticos. La recomendación actual es la administración oral de trimetoprim (160mg) y sulfametoxazol (800mg) dos



veces al día, eventualmente precedidos de la administración intravenosa durante 14 días de estreptomicina (1g/d) y benzilpenicilina (penicilina G 1.2 millones U/d). La duración recomendada del tratamiento es de 1 a 2 años. En aquellos pacientes alérgicos a trimetoprim-sulfametoxazol o en aquellos que no responden a la primera línea de tratamiento, se recomienda el uso de ceftriaxona, cefixima o cloranfenicol.

A pesar de su eficacia clínica y su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica, se han descrito recaídas a nivel del SNC en pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol.

La presencia de un posible defecto en la inmunidad celular en pacientes con EW ha condicionado la investigación de otras estrategias terapéuticas como el IFN γ , que ha sido utilizado con éxito en algunos pacientes con refractariedad al tratamiento antibiótico¹⁴, no obstante su eficacia ha de ser confirmada.

Malabsorción relacionada con el SIDA

Los pacientes con SIDA suelen presentar malabsorción, diarrea y pérdida de peso. En los países desarrollados, la malabsorción es menos frecuente debido a la mejor terapia antirretroviral

que reduce la incidencia de infección intestinal. La causa más frecuente de malabsorción en estos pacientes es la infección por enteropatógenos oportunistas como el *criptosporidium*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Iso spor a belli*, *Mycrosporidium* y la enteropatía por SIDA.

Enteritis por radiación

La diarrea en estos pacientes es frecuente pero sólo un pequeño número de ellos desarrolla malabsorción. La diarrea se produce por endarteritis obliterativa de los pequeños vasos del intestinos causada por la irradiación. El diagnóstico se establece por biopsia intestinal que muestra de forma característica edema de submucosa, dilatación linfática, reducción del tamaño de las vellosidades y criptas y fibrosis, lo que da lugar a isquemia intestinal.

ALTERACIÓN DEL PASO DE LOS NUTRIENTES A LA CIRCULACIÓN

LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA

La Linfangiectasia intestinal primaria es una rara entidad descrita por primera vez por Waldman en 1961 que se incluye dentro de las Gastroenteropatías perdedoras de proteínas, y

que se caracteriza por la existencia de una linfopatía intestinal congénita con dilatación de los vasos mucosos, submucosos, serosos y del mesenterio del intestino delgado. El aumento de presión en los vasos linfáticos intestinales da lugar a la rotura o fuga de linfa hacia la luz intestinal, con la pérdida consiguiente de grasas, proteínas (albúmina y gammaglobulinas) y linfocitos, derivándose de este hecho las manifestaciones clínicas propias de esta enfermedad. La linfopatía intestinal se asocia con frecuencia a otras anomalías linfáticas extraintestinales¹⁵.

Afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes (edad promedio en torno a los 11 años)¹⁵, sin clara diferencia entre sexos o razas. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito casos en hermanos, lo que sugiere que a veces podría asociarse a determinantes genéticos todavía no bien conocidos¹⁵. Su fisiopatología es desconocida.

Clinica

Los principales síntomas de la Linfangiectasia intestinal Primaria son los derivados de la malabsorción proteica y grasa.

El edema, en las fases iniciales de la enfermedad, puede aparecer de forma intermitente pero con el paso del tiempo éste suele ser constante y simétrico (aunque en pequeño grupo de pacientes puede ser asimétrico). En raras ocasiones el edema macular asociado puede dar lugar a una ceguera reversible.

La *diarrea* por malabsorción de grasas es muy frecuente si bien no suele constituir un problema clínico serio. La esteatorrea en la mayoría de los casos es leve (7-10% de la grasa ingerida).

La linfangiectasia intestinal primaria es un ejemplo típico de inmunodeficiencia secundaria por la *hipogammaglobulinemia* y la *linfopenia* ocasionadas por la pérdida de linfa. Entre los trastornos inmunológicos presentes en esta enfermedad destacan la disminución, con frecuencia a menos de la mitad de los valores normales, de los niveles séricos de inmunoglobulinas, la alergia cutánea, la disminución del rechazo a homoinjertos y la afectación de la inmunidad celular por la linfopenia grave y mantenida (en probable relación con una mayor pérdida relativa de células T de vida media larga en comparación con las células B de vida media corta, junto con el hecho de que estas últimas son menos vulnerables a la pérdida de quilo en la luz intestinal por permanecer en mayor medida

en la circulación periférica). Pese a la situación de inmunodepresión, estos pacientes desarrollan con poca frecuencia infecciones graves o recurrentes¹⁶. Por último cabe destacar que estudios recientes han sugerido que esta entidad se podría asociar al desarrollo de linfomas intestinales en la edad adulta¹⁷.

Diagnóstico

Esta enfermedad debe sospecharse con firmeza en individuos jóvenes con edema periférico, hipoproteinemia y linfopenia no atribuibles a una enfermedad hepática o renal.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. En estos pacientes se observa una hipoproteinemia y linfopenia acompañadas de una disminución pronunciada de los niveles séricos de IgG, IgM e IgA (en torno al 50% de los valores normales). En la mitad de los enfermos se observa una disminución de los niveles séricos de transferrina y fibrinógeno¹⁵. No suelen presentar anemia aunque en ocasiones puede objetivarse un leve aumento del hematocrito secundario a la disminución del volumen plasmático.

Una depuración plasmática de $\alpha 1$ -antitripsina mayor de 24 mL/día en pacientes sin diarrea y de más de 56 mL/día en pacientes con ella se asocia a una pérdida anormal de proteínas a través del tracto gastrointestinal. Así mismo se ha observado una correlación inversamente proporcional muy significativa entre la depuración de $\alpha 1$ -antitripsina y la concentración sérica de albúmina de tal forma que unos niveles de albúmina por debajo de 3 g/dl se asocian con una depuración de $\alpha 1$ -antitripsina superior a 180 mL/día¹⁸.

Con respecto a las pruebas de imagen, en las radiografías con contraste del intestino delgado de estos pacientes se objetivan hasta en un 75% alteraciones consistentes en aumento y engrosamiento de las válvulas conniventes y una dilatación leve del mismo¹⁵. En la Tomografía Axial Computerizada (TAC), los hallazgos que se suelen encontrar son un engrosamiento difuso y nodular de la pared del intestino delgado como consecuencia de la dilatación de los vasos linfáticos, ascitis y edema mesentérico junto con la ausencia de adenopatías paraaórticas o mesentéricas (ya que su ausencia ayuda a excluir otras posibles causas de linfangiectasia intestinal secundaria como los linfomas, la Enfermedad de Whipple o la Tuberculosis)¹⁹. El diagnóstico de certeza sin embargo, se establece mediante la realización

de una **biopsia de la mucosa yeyunal**, la cual demuestra la dilatación de los vasos linfáticos mucosos y submucosos. Pueden requerirse varias biopsias para poder demostrar la alteración linfática.

El diagnóstico diferencial se debe establecer principalmente con otras causas de Gastroenteropatía perdedora de proteínas y a otras etiologías causantes de linfangiectasia intestinal (tabla 4).

Tratamiento

En la linfangiectasia Intestinal Primaria el aporte de una dieta hipograsa suplementada con triglicéridos de cadena media es el tratamiento más efectivo y el más ampliamente prescrito ya que, en gran parte de pacientes, permite un buen control clínico y un adecuado desarrollo con escasos efectos secundarios²⁰. La persistencia de las alteraciones analíticas relacionadas con la pérdida de quilo, no indica una ineficacia del tratamiento (de hecho, la normalización mantenida de los datos bioquímicos y hematológicos obliga a revisar el diagnóstico).

En los casos refractarios, el Octreótide puede ser beneficioso aunque conlleva un mayor coste y su administración ha de ser por vía parenteral^{21,22}. La terapia con antiplasmina puede tener un papel en aquellos casos en los que se objeque un aumento de la fibrinólisis²³, quedando la cirugía reservada para tratamiento paliativo de ascitis importante o para la resección de lesiones aisladas.

Por último, en los casos de linfangiectasia intestinal secundaria, el tratamiento específico del trastorno primario puede aliviar la obstrucción linfática y reducir la pérdida de proteínas resultante.

ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO

Los linfomas primarios del intestino delgado constituyen aproximadamente entre el 15 y el 20% de las neoplasias malignas en esta localización del tracto gastrointestinal. Existe una gran variedad de linfomas de intestino delgado, siendo la mayoría linfomas no Hodgkin de células B (aunque el subtipo depende en gran medida del área geográfica originaria del paciente). En los casos excepcionales en los que la célula originaria es un linfocito T, el linfoma suele estar en relación con una enteropatía subyacente como la enfermedad celíaca²⁴.

Linfomas no Hodgkin del intestino delgado e ileocecales de tipo occidental

Representan entre el 12 y el 18% de los tumores malignos que asientan en el intestino delgado en Europa Occidental y Norteamérica. Pueden diagnosticarse a cualquier edad aunque muestran un pico de incidencia en la quinta y sexta década, con cierto predominio sobre el sexo masculino²⁵.

La mayoría de estos linfomas primitivos intestinal son de extirpe B, y su sintomatología suele estar dominada por la presencia de dolor abdominal atípico y de naturaleza crónica acompañado frecuentemente por pérdida de peso moderada y, hasta en un 40% de los casos por complicaciones agudas como la hemorragia digestiva, la perforación o la obstrucción intestinal²⁵.

Tabla 4. Trastornos gastrointestinales asociados a Gastroenteropatía perdedora de proteínas

Enfermedades de la mucosa sin ulceraciones ni erosiones
Gastroenteropatía asociada al SIDA Gastroenteritis viral aguda Gastritis alérgica Enfermedad Celíaca Gastroenteritis eosinofílica Enfermedad de Ménétrier Gastropatía secretora hipertrófica Sobrecrecimiento bacteriano Parasitosis intestinal Colitis microscópica/colágena Diarrea postsarampión Lupus eritematoso sistémico Esprue Tropical Enfermedad de Whipple
Enfermedades con erosiones o ulceraciones de la mucosa
Enfermedad por cadenas alfa Amiloidosis Enfermedad inflamatoria intestinal Gastritis erosiva Carcinomas gastrointestinales Síndrome carcinoide Enfermedad de injerto contra huésped Yeyunocolitis ulcerosa idiopática Sarcoma de Kaposi Linfoma Neurofibromatosis Macroglobulinemia de Waldenström
Linfangiectasia intestinal secundaria
Enfermedad cardíaca Enfermedad de Crohn Endometriosis intestinal Linfoma Tuberculosis y Sarcoidosis intestinal Mesenteritis esclerosante Enfermedad de Whipple

El diagnóstico se establece por biopsia de intestino delgado, y su tratamiento consiste en quimioterapia precedida (o no) de exéresis quirúrgica en las lesiones localizadas.

Linfomas T asociados a enteropatía

Pueden asociarse a yeyunoileítis no ulcerosa pero lo más frecuente es su asociación con la Enfermedad Celíaca. Suele diagnosticarse en individuos en que la Enfermedad Celíaca debuta en la edad adulta con un pico de máxima incidencia entre la quinta y la séptima década de la vida²⁶. En un 25-65% de los casos el diagnóstico va precedido de historia típica de Enfermedad Celíaca, pero hasta en un 10% el diagnóstico de la misma es posterior al del linfoma.

Estos linfomas son de fenotipo T, y su clínica de debut, tanto si van precedidos de sintomatología típica de Enfermedad Celíaca (dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso) como si no, con frecuencia es en forma de perforación, obstrucción, y más raramente de hemorragia digestiva. En algunas ocasiones su forma de presentación es como una Enfermedad Celíaca ya conocida que no responde a la dieta sin gluten²⁷.

En su tratamiento se ha empleado terapia con corticoides y, cuando se produce corticodependencia o corticorresistencia, inmunosupresores tales como la Azatioprina, Metrotexato o Ciclosporina A. En los casos de linfoma de alto grado de malignidad la cirugía reductora asociada a quimioterapia con Adriamicina o Doxorrubicina ha conseguido buenos resultados en algunas series.

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID)

A principios de los años 60 se identificaron muchos casos de linfoma primario de intestino delgado asociado a malabsorción de nutrientes en pacientes jóvenes con una histología que se caracterizaba por la presencia de un infiltrado difuso en la lámina propia de células plasmáticas y linfocitos de apariencia benigna y algunos linfocitos de apariencia maligna aislados en el interior de dicho infiltrado; a esta entidad se la llamó **Linfoma Mediterráneo**.

En esa misma década se detectó la secreción de moléculas de inmunoglobulinas (IgA) anormales, monoclonales, constituidas por cadenas pesadas a incompletas y desprovistas de cadenas ligeras, en pacientes con Linfoma Mediterráneo. La pre-

sencia de esta paraproteína hizo que a esta enfermedad se la denominara **Enfermedad de las Cadenas Pesadas α** ²⁸.

Para aumentar aún más la confusión en la nomenclatura, en individuos en los que sólo se objetivaba una infiltración linfoplasmocitaria benigna en el intestino delgado sin presencia de linfoma, y en los que además se detectaba la secreción de cadenas pesadas α , también se les incluyó dentro de la Enfermedad de las Cadenas Pesadas α ²⁸.

Por este motivo la Organización Mundial de Salud en 1976 concluyó que el Linfoma Mediterráneo y enfermedad de las Cadenas Pesadas a constituyen un espectro de una enfermedad común con diferentes estadios y al que se denominó **Enfermedad Inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID)**²⁸.

La mayoría de los casos se detectan en la cuenca mediterránea y Oriente Próximo, aunque también se han descrito casos en África subsahariana, en el sureste asiático y América Central y del Sur. Afecta principalmente a individuos jóvenes (segunda y tercera década de la vida) con un nivel socioeconómico bajo y pobres condiciones sanitarias (de hecho, en los países en los que las condiciones de vida han mejorado como España o Túnez, la enfermedad es muy rara).

Los síntomas más frecuentes son la malabsorción de nutrientes con diarrea en ocasiones muy profusa, esteatorrea, pérdida de peso y dolor abdominal, en ocasiones de años de evolución. Es raro que debute en forma de perforación u obstrucción intestinal. Estos pacientes presentan edema periférico como consecuencia de la malabsorción de proteínas y a veces masas abdominales fácilmente palpables a la exploración.

El diagnóstico se establece por la toma de **biopsias** con examen histológico e inmunohistoquímico durante la realización preferiblemente de una enteroscopia. La única alteración en las pruebas de laboratorio es la detección de la **cadena pesada α** , una proteína de 29,000-34,000 daltons de peso molecular y que representa la cadena pesada α 1 libre con deleciones en las regiones VH y CH1. Se pueda detectar en suero, orina, saliva o secreciones intestinales ya sea por electroforesis, inmunolectroforesis o por inmunoselección combinada con la anterior (siendo este método el más sensible y específico)²⁸.

Histológicamente se distinguen tres diferentes estadios: el **estadio A** caracterizado por la presencia de un infiltrado por células plasmáticas maduras en la lámina propia de la mucosa con una inconstante y variable atrofia vellositaria, el **estadio B** en que el infiltrado se extiende hasta la submucosa y el que se identifican células plasmáticas atípicas con un mayor o menor número de células atípicas inmunoblasto-like y en el que existe una atrofia total o subtotal de las vellosidades, y por último el **estadio C** es un linfoma inmunoblástico localizado o difuso. Los ganglios mesentéricos también están afectados y en ellos también se distinguen tres grados de afectación. La enfermedad también puede detectarse en el estómago, el intestino grueso, en el Anillo de Waldeyer, el tiroides y en la médula ósea (en estadios avanzados).

El tratamiento con la enfermedad en estadio A (limitada al tracto digestivo y ganglios locorre-gionales) consiste en la administración de anti-bióticos como la tetraciclina (2g/día) y metronidazol (1g/día) durante 1 mes con una tasa de respuesta completa en torno al 39%, mejorando, se consiga remisión histológica o no) de forma marcada la malabsorción^{28,29}.

En aquellos pacientes con estadio B y C o aquellos con estadio A pero que no han obtenido respuesta tras 6 meses de tratamiento o no se logra la remisión completa tras 12 meses de tratamiento, son sometidos a poliquimioterapia (tipo CHOP, CHOP-Belo om-BACOD), planteándose el trasplante de células madre para aquellos casos con estadio C diseminado²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greg RE, Wetterau JR. The molecular basis of abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 1994 April;5:81-6.
2. Gickman RM, Green PHR, Lee RS. Immunofluorescence studies of apolipoprotein B in intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1979;76:288.
3. Marth T, Raoult D: Whipple's disease. *Lancet* 2003; 361:239-246.
4. Misbah S, Mapstone N: Whipple's disease revised. *J Clin Pathol* 2000;53:750-755.
5. Ectors NL, Geboes KJ, Devos RM, et al.: Whipple's disease: a histological, immunocytochemical and electron-microscopic study of the small-intestinal epithelium. *J Pathol* 1994; 172:73.
6. Wilson KH, Blichington R, Frothingham R, et al.: Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet* 1991; 338:474.
7. Ehrbar H, Bauerfeind P, Dutly F, et al.: PCR-positive test for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999;353:2214.
8. Maiwald M, von Hervay A, Persing D, et al.: *Tropheryma whippelii* DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without Whipple's disease. *Ann Intern Med* 2001;134:115-119.
9. Schultz M, Hartmann A, Dietmaier W, et al.: Massive hepatic steatosis: an unusual manifestation of Whipple's disease. *Am J Gastroenterology* 2002;97:771-772.
10. Gerard A, Sarrot-Reynaud F, Liozon E, et al.: Neurologic presentation of Whipple's disease, report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 2002;81:433-457.
11. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al.: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996;40:561.
12. Raoult D, Bring M, La Scola B, et al.: Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620-625.
13. Fenollar F, Raoult D: Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diag* 2001;1:299-309.
14. Scheider T, Stallmach A, von Hervay A, et al.: Treatment of refractory Whipple's disease with interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998;129:875-877.
15. Waldman TA, Steinfeld JL, Dutcher TF et al. The role of the gastrointestinal system in idiopathic hypoproteinemia. *Gastroenterology* 1961;41:197-207.
16. Mistilis SP, Skyring AP, Stephen DD. Intestinal lymphangiectasia: Mechanism of enteric loss of plasma protein and fat. *Lancet* 1965;1:77-79.
17. Boukrik Y, Etienney I, Nemeth J et al. Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with Primary Intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. *Gut* 2000;47:296-300.
18. Strygler B, Nicor MJ, Santangelo WC et al. _1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1999;1380:990.
19. Puri AS, Aggarwal R, Gupta RK et al. Intestinal lymphangiectasia: evaluation by CT and scintigraphy. *Gastrointestinal Radiol* 1992;17:119-121.
20. Holt PR. Dietary treatment of protein loss in intestinal lymphangiectasia. *Pediatrics* 1964; 34: 629-35.
21. Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:699-702.
22. Bliss CM, Schroy III PC. Primary Intestinal lymphangiectasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; Feb; 7: 3-6.
23. Mine K, Matsubayashi S, Nakai Y et al. Intestinal lymphangiectasia markedly improved with antiplasmin therapy. *Gastroenterology* 1989;96: 1595-99.
24. Gill S, Heuman D, Mihos A. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2001, 33:267-282.
25. Rambaud JC, Ruskone-Fourmestraux A. Small intestinal lymphomas. *Surv Dig Dis* 1985;3:95-113.
26. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatrica* 1996; 412 (Suppl): 78-81.
27. Holmes GKT, Prior P, Lane MR. Malignancy in Coeliac disease, effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-38.
28. Kenneth D, Fine MD, Mavin J et al. α -Heavy Chain Disease, Mediterranean Lymphoma and Immunoproliferative small intestinal disease. *American J Gastroenterol* 1999; 94:1139-52.
29. Rambaud JC, Halphen M. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationship with α -chain disease and Mediterranean lymphoma. *Gastroenterol Int* 1989; 1: 1430-32.

CAPÍTULO 31

TUMORES DE INTESTINO DELGADO

Autores

Alejandro Bonetti Munnigh
Herminia Sánchez Martínez
Alfonso Infantes Velásquez

Hospital La Inmaculada. Huércal Overa. Almería

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna

TUMORES DE INTESTINO DELGADO

Los tumores de Intestino Delgado (ID) representan sin lugar a dudas uno de los retos más importantes en la patología digestiva, de manera especial en su diagnóstico, así como también en su manejo adecuado y terapéutica. En los últimos años se han incorporado en el arsenal diagnóstico, una serie de técnicas, que nos han facilitado el acceso al conocimiento del ID, destacando en el campo de la Endoscopia, la Cápsula Endoscópica, la Enteroscopia por pulsión, Ecoendoscopia, y en las técnicas por imagen el TAC tridimensional, la RNM, que han mejorado de manera significativa el diagnóstico de estos procesos.

Los avances inmunohistoquímicos han permitido conocer más a fondo y definir con mayor acierto la clasificación de los Tumores conocidos clásicamente como Leiomioma, Leiomiosarcoma, etc., en Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST), con positividad a los a los marcadores c-kit CD117 y CD 34.

Desde el campo de la Terapéutica el Imatinib ha representado un avance en el tratamiento de los Tumores Estromales Gastrointestinales avanzados, irresecables o metastáticos.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ID son infrecuentes, lo que hace que su diagnóstico sea a menudo difícil, sumado a lo inespecífico y variable de las manifestaciones clínicas. Es por ello que el retraso diagnóstico sea habitual, dando lugar a la detección de la enfermedad en periodos avanzados y con escasas posibilidades terapéuticas en un determinado número de casos.

ETIOPATOGENIA

La baja incidencia tumoral del Intestino Delgado (ID) se ha relacionado con varias teorías. Dentro de las cuales, se han incluido el tránsito intestinal rápido que depara una exposición más corta a los cancerígenos, así como la menor irritación mucosa, debido al contenido líquido del mismo. Otros de los factores implicados es la menor

carga bacteriana, de preferencia de bacterias anaerobias que deparan una menor conversión de ácidos biliares en carcinógenos potenciales y el aumento de tejido linfóide y la existencia de IgA secretora, que ejercen un efecto protector.

Las entidades clínicas del Tracto Gastrointestinal (GI) que alteren la motilidad y puedan predisponer a daño mucoso por sobrecrecimiento bacteriano y a su vez por contacto prolongado de la mucosa con sustancias irritantes y carcinógenas, da lugar a hiperproliferación y eventualmente crecimiento maligno.

Se admiten una serie de condiciones predisponentes a neoplasias del ID tales como:

- Síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos hamartomatosos)
- Enfermedad de Crohn (adenocarcinoma)
- Síndrome de Gardner (adenomas)
- Poliposis Colónica Familiar (adenomas)
- Enfermedad Celiaca (linfoma y carcinoma)
- Estados de Inmunodeficiencia
- Enfermedades Autoinmunes (Linfomas)

INCIDENCIA

Si bien el Intestino Delgado (ID) tiene el 75% de la superficie mucosa del tubo digestivo, solo asientan en su mucosa el 2% de los tumores primitivos. Los tumores de ID representan el 6% de las neoplasias gastrointestinales, en su totalidad.

Se estima que la incidencia es entre el 0.7- 1.6 por 100.000 habitantes, con cierto predominio masculino, con una edad media de 57 años.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los tumores de Intestino Delgado pueden incluir una o más de las siguientes:

- A) Dolor
- B) Obstrucción
- C) Hemorragia
- D) Anorexia
- E) Pérdida Ponderal
- F) Ictericia

Habitualmente los síntomas son inespecíficos y vagos. En la exploración física una masa abdominal palpable, puede ser el único hallazgo, el cual se verifica en más de un 25% de los pacientes.

La inespecificidad de los síntomas unido a escasos hallazgos clínicos, deparan un retraso en el diagnóstico estimado en 6-8 meses.

Los tumores de ID constituyen la causa principal de Hemorragia Digestiva Alta de Origen Oscuro (HDOO) en paciente joven de menos de 50 años, como demuestra la serie de Lewis y cols, con 258 pacientes sangrantes sin diagnóstico previo, por los medios habituales, en los cuales se detectaron 13 tumores como origen del sangrado (4 linfomas, 3 adenocarcinomas, 2 leiomiomas, 2 lipomas, 1 leiomioma y 1 carcinoide).

En los pacientes con tumores malignos de ID, la inespecificidad de los síntomas, los escasos hallazgos clínicos y en ocasiones los medios diagnósticos imprecisos, contribuyen no solamente a detectar la enfermedad en fases avanzadas en el momento de la cirugía, así como que un 50% de ellos presentan metástasis, deparando un muy pobre pronóstico.

Hemos de resaltar que el diagnóstico y tratamiento precoz son las dos variables más significativas en el pronósticos de los tumores de ID.

ADENOCARCINOMA DE INTESTINO DELGADO

Las neoplasias malignas del intestino delgado (ID) son poco frecuentes y representan el 1-2% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. La mayoría de estos tumores (50% o más) corresponden al adenocarcinoma y asientan con más frecuencia en duodeno (el 65% son periampulares) y yeyuno. Aparece entre los 50-70 años, siendo algo más frecuente en hombres.

ETIOPATOGENIA

Aunque el intestino delgado contiene un 90% del área de superficie mucosa y el 75% de la longitud del tubo digestivo y está situado entre dos órganos con alta incidencia de cáncer (estómago e intestino grueso) la incidencia de tumores en su seno es rara.

Los adenocarcinomas de ID tienen una semejanza llamativa con los adenocarcinomas de

intestino grueso. Por ejemplo, el riesgo de adenocarcinoma puede ser alto en pacientes que han tenido cáncer colorrectal, y viceversa, sugiriendo una posible etiología común. Además, los adenocarcinomas de ambas localizaciones pueden ocurrir de forma esporádica o en el contexto de poliposis adenomatosa familiar.

El 50% de los adenocarcinomas de ID se producen en duodeno, el 30% en yeyuno y el 20% en ileon. El duodeno es la primera porción del ID que se expone a los productos químicos ingeridos y a las secreciones biliopancreáticas.

Las enfermedades del tracto gastrointestinal que alteran la motilidad pueden predisponer a daño mucoso por sobrecrecimiento bacteriano y por contacto prolongado de la mucosa a sustancias irritantes y carcinógenas, llevando a hiperproliferación y ocasionalmente a crecimiento maligno.

Existen una serie de *condiciones predisponentes* a neoplasias del ID:

1. Factores de riesgo genético:

a. Síndrome hereditario de poliposis (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden): Los pacientes con este proceso desarrollan adenomas múltiples a lo largo del intestino, que pueden conducir a adenocarcinomas. Estos pacientes tienen un riesgo relativo de más de 300 para el adenocarcinoma duodenal, y en los estudios genéticos realizados tienen sobreexpresión p53 en adenomas displásicos, aunque la frecuencia de TP53 y de las mutaciones del gen K-ras era más baja.

b. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico: los pacientes con este síndrome también pueden desarrollar cáncer endometrial, gástrico, de intestino delgado, del tracto urinario y de ovario. La presentación en ID es 100 veces más frecuente en estos pacientes que en la población general, suelen ocurrir a edades más tempranas y tiene mejor pronóstico que el de aparición esporádica. Las mutaciones más frecuentes son HMLH 1 y HSMH2.

2. Factores de riesgo ambientales.

a. Dieta: un estudio en 1993 por Chow demostró que el consumo de carne roja, carne curada o alimentos ahumados elevaban el riesgo de adenocarcinoma en 2-3 veces.

b. Tabaco y alcohol. Estudios de Chen en 1.994 encontraron una asociación entre fumar y el consumo de alcohol con el adenocarcinoma de ID, pero no ha sido confirmado en otros estudios.

3. Condiciones médicas predisponentes:

- a. Enfermedad de Crohn: el riesgo relativo estimado para el adenocarcinoma en estos pacientes esta entre 15 y 100. Asientan generalmente en ileon, lo que refleja la distribución de la enfermedad de Crohn y suele aparecer en pacientes de más de 10 años de evolución de su enfermedad, aunque el adenocarcinoma típico suele desarrollarse en pacientes con enfermedad de Crohn de más de 20 años de evolución, pero el riesgo absoluto individual sigue siendo bajo.
- b. Enfermedad Celiaca: estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma y linfoma de ID, con un riesgo relativo de 300 para el desarrollo de linfoma y de 67 para adenocarcinoma.

INCIDENCIA

El adenocarcinoma de ID predomina en países occidentales, mientras que en países menos industrializados predomina el linfoma de ID. La incidencia de Adenocarcinoma oscila entre el 0,7-1,6 por 100.000 habitantes, con predominio ligero en la raza negra, en el sexo masculino, con un cociente hombre-mujer de 1,4:1 y a una edad media de 60 años. La supervivencia a los 5 años no supera el 20-25%.

Aproximadamente el 25% de los pacientes tiene cánceres sincrónicos que afectan al colon, al endometrio, a la mama y a la próstata.

El adenocarcinoma se origina en las células glandulares del intestino delgado. Estos tumores tienden a infiltrar la muscular propia y pueden extenderse a través de la serosa hacia los órganos adyacentes, como la cabeza del páncreas. La ulceración es frecuente y puede producir una anemia crónica o sangrado oculto.

CLÍNICA

La falta de especificidad de los síntomas y de los hallazgos físicos contribuye a que exista una demora en el diagnóstico de estos tumores que oscila entre 6-8 meses, por lo que el 50% de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico. La ausencia de síntomas tempranos se debe a la gran distensibilidad del intestino y al carácter líquido del contenido intestinal.

Los síntomas clínicos dependen: a) de la localización del tumor y de su extensión; b) del tamaño del tumor, de su carácter ulcerado o no y de su desarrollo intra o extraluminal.

DIAGNÓSTICO

Puede establecerse por una complicación aguda, por una anemia ferropénica o como hallazgo quirúrgico fortuito o necrópsico.

Síntomas Generales

Con frecuencia hay pérdida de peso debida a la anorexia, a que el paciente suele evitar la ingesta de alimentos que exacerban la sintomatología funcional o por la malabsorción intestinal. También puede aparecer astenia y fiebre, de forma inconstante.

Síntomas Digestivos

Se puede presentar *dolor abdominal* debido a la obstrucción más o menos importante de la luz intestinal, y difiere si la lesión intestinal es proximal o distal. Existen dolores postprandiales pseudoulcerosos en los tumores duodenales, y pueden acompañarse de náuseas y vómitos. Si el tumor obstruye la papila el paciente puede presentar ictericia o bien dolores pseudobiliares o pseudopancreáticos. El dolor abdominal suele ser crónico y más en relación con una invaginación intestinal espontánea resolutive y repetitiva, que con una obstrucción tumoral. Cuando el tumor es más distal ocasiona el síndrome de Koenig, cuadro paroxístico doloroso abdominal postprandial, que cede bruscamente después de algunos minutos con la aparición de ruidos hidroaéreos y de un despeño de heces y gases.

En otros casos aparecen trastornos del ritmo intestinal, en forma de estreñimiento o diarrea. La diarrea puede deberse a un síndrome de malabsorción relacionado con la gran extensión de las lesiones, o con la proliferación bacteriana secundaria a la estasis por encima del tumor.

Síntomas y Signos Sistémicos

Algunos de estos signos pueden orientar al diagnóstico, como la pigmentación cutánea en el síndrome de Peutz-Jeghers. Presencia de anemia por pérdidas hemáticas crónicas o malabsorción intestinal.

Complicaciones Agudas

Como oclusión intestinal, más frecuente por invaginación intestinal que por obstrucción tumoral, y a veces por vólvulo inducido por crecimiento exofítico, hemorragias digestivas, sobre todo en forma de melenas, más raramente hematemesis o rectorragias; peritonitis por perforación.

SIGNOS FÍSICOS ABDOMINALES

La exploración física suele ser anodina. Puede existir distensión abdominal por oclusión intestinal intermitente. Es raro palpar una masa abdominal.

Laboratorio: los estudios de laboratorio la mayoría de las veces traducen una complicación y no suelen ser específicos.

- anemia ferropénica secundaria a pérdidas hemáticas crónicas o por hemorragia aguda. Más raramente se debe a un síndrome de malabsorción intestinal.
- Leucocitosis y neutrofilia por lesiones infectadas o necrosadas.
- Alteración de los enzimas hepáticos secundario a la localización tumoral a nivel de la papila de Vater.

Radiología abdominal en vacío: puede revelar una obstrucción parcial o completa del ID, rechazo de asas intestinales, calcificaciones, pero son hallazgos inespecíficos.

Tránsito intestinal baritado o enteroclis con compresión dosificada o con doble contraste, puede detectar anomalías en el 50-80% de los tumores. Suelen observarse signos indirectos como distensión intestinal por encima del obstáculo, una estasis del bario o una imagen de impronta o de rechazo de las asas del ID. Los signos directos suelen ser más raros y pueden adoptar varios aspectos: a) los tumores benignos se presentan como una imagen lacunar redondeada, de pequeño tamaño (< 3cm), rodeadas de un margen opaco, continuo, confirmando la interrupción de la mucosa por el proceso tumoral; b) los tumores malignos se caracterizan por una imagen de estenosis más o menos larga, a menudo irregular y ulcerada. Si la localización es múltiple sugiere linfoma o tumor carcinoide; c) hallazgos de lesiones que semejen a las de una enfermedad digestiva preexistente, como las de una atrofia vellositaria o una ileitis terminal.

Tomografía computarizada abdominal: permite valorar la extensión loco regional y las metástasis hepáticas, es decir, ayuda en el estadificación tumoral.

Endoscopia digestiva alta: puede detectar tumores de duodeno hasta segunda rodilla duodenal.

- A) Enteroscopia: ve el 70% del ID. Puede identificar el tumor y permite tomar biopsias de duodeno y yeyuno.
- B) Colonoscopia con ileoscopia: es útil para identificar tumores de localización ileal.

C) Cápsula endoscópica: los procesos que asientan en tramos más distales del ID sólo se pueden identificar con técnicas agresivas como la laparotomía con o sin panenteroscopia intraoperatoria. En este contexto, la cápsula endoscópica, que ofrece la capacidad de recoger imágenes de todo el ID supone una gran aportación al arsenal diagnóstico actual. Su utilidad puede ser triple. Por un lado, en el diagnóstico inicial (que debe ser confirmado mediante biopsias y estudio histológico); por otro, en la extensión local de la enfermedad, y finalmente en la respuesta tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que realizarlo principalmente con:

1. Procesos que originen suboclusión u oclusión intestinal: adherencias intestinales, hernias internas, enfermedad de Crohn estenosante, enteritis por radiación, hematomas intramurales, tumores de colon proximal, tumores benignos de ID, tumores de otras localización abdominal.
2. Procesos que cursen con anemia crónica, como hemorragia digestiva aguda o recidivante, los tumores benignos del ID, tumores malignos de estómago y colon, las malformaciones arteriovenosas, enfermedad de Crohn, malabsorción intestinal y el divertículo de Meckel.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es la única esperanza curativa para los pacientes con adenocarcinomas de ID. Esto es posible en las dos terceras partes de los pacientes.

En los casos irresecables, la causa puede ser la extensión local de la enfermedad, la presencia de metástasis ganglionares regionales, peritoneales o hepáticas. En ellos a veces sólo es posible una cirugía derivativa.

Algunos casos pueden requerir duodenopancreatectomía si el tumor está localizado en la primera o segunda porción duodenal, o colectomía derecha en los localizados en el ileon distal.

Opciones de tratamiento estándar

1. Para enfermedad primaria resecable: resección quirúrgica radical.
2. Para la enfermedad primaria irresecable:
 - a) Desvío quirúrgico de la lesión obstructiva
 - b) Radioterapia paliativa

Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica

1. Para enfermedad primaria irresecable: ensayos clínicos que evalúan métodos para mejorar el control local, tales como el uso de radioterapia con radiosensibilizadores con o sin quimioterapia sistémica.
2. Para la enfermedad metastásica irresecable: ensayos clínicos que evalúan el valor que tienen los fármacos anticancerosos nuevos y productos biológicos (estudios en estadio I y II).

En el adenocarcinoma recurrente de ID las opciones de tratamiento son:

1. En caso de metástasis: no hay quimioterapia eficaz estándar. Todos los pacientes deben ser considerados candidatos para ensayos clínicos que estén evaluando el uso de nuevos fármacos anticancerosos o productos biológicos en estudios en estadio I y II.
2. Para la enfermedad localmente recidivante:
 - Cirugía
 - Radioterapia paliativa
 - Quimioterapia paliativa (5-FU).
 - Ensayos clínicos que estén evaluando las formas de mejorar el control local, tales como el uso de radioterapia con radiosensibilizadores con o sin quimioterapia sistémica.

PRONÓSTICO

El 80% de los adenocarcinomas de ID son reseables en el momento del diagnóstico., teniendo metástasis en los ganglios regionales el 35% y a distancia el 20%. A los 5 años la supervivencia es del 8 al 25%, en los casos resecados.

TUMORES CARCINOIDES DE INTESTINO DELGADO

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides de intestino delgado son raros, sin embargo es el más común de los tumores neuroendocrinos, representando aproximadamente un 40% de todos los tumores malignos primarios de intestino delgado. Con un diagnóstico difícil per se, con síntomas y signos no específicos, que retrasan el diagnóstico hasta que la enfermedad se encuentra en estadio avanzado, es por ello que se obtenga resultados no muy alentadores con finalidad curativa.

EPIDEMIOLOGÍA

Representan un 40% de todos los tumores malignos primarios de intestino delgado. Los

tumores malignos del ID ocurren solamente en 1 a 2% de todas las neoplasias gastrointestinales, con una incidencia de 0.5 a 1.5 por cada 100000 habitantes.

La edad de presentación es de 20 a 80 años con una alta incidencia entre 50 y 60 años de edad, la incidencia aumenta en la presencia de otras neoplasias. La relación varón/mujer es de 1.1/1.

Patogénesis: la patogénesis de los tumores carcinoides es desconocida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores carcinoides se originan en las células de Kulchinski y enterocromafines localizadas en las criptas de Lieberkühn.

Son clasificados de acuerdo a su desarrollo embriológico, que se correlaciona con su patrón morfológico, tinción característica y comportamiento clínico.

Aparecen como nódulos intramucoso o submucoso, con una superficie amarilla al corte debido a su alto contenido lipídico. El tumor tiende a infiltrar la pared intestinal y puede extenderse a través de la serosa, causando retracción del mesenterio debido a que está asociado a intensa reacción desmoplástica.

Microscópicamente son nidos sólidos de pequeñas células uniformes con un núcleo redondo oval y rodeado de intensa reacción desmoplástica. La distinción entre tumor carcinóide benigno o maligno está basada no solo en la histología si no en la presencia o ausencia de metástasis. Incluso los tumores malignos pueden mostrar escasa o ausencia de pleomorfismo celular, o bien aumento de actividad mitótica.

El tumor surge de las células endocrinas intraepiteliales. La localización más común es el ileon terminal, en los últimos 60 cm. En el 30% de los pacientes son múltiples.

SÍNTOMAS

No existen síntomas específicos dependiendo de la localización y tamaño del tumor, ya que incluso tumores de grandes dimensiones pueden ser asintomáticos. La mayoría de los tumores carcinoides de intestino delgado son asintomáticos y el hallazgo es casual.

El dolor abdominal es el síntoma inicial más común y ocurre en aproximadamente 40% de los casos, el dolor es vago y no específico.

El dolor abdominal también puede ser producido por compromiso vascular secundario a adenopatía mesentérica metastásica, invasión vascular mesentérica y/o metástasis microvasculares. Posiblemente contribuye al proceso isquémico el efecto vasoespástico de la serotonina producido por el tumor.

La obstrucción abdominal intermitente ocurre en el 25 por ciento de los tumores carcinoides de intestino delgado, producido por el crecimiento tumoral intraluminal pero con frecuencia por retracción del mesenterio secundario a reacción desmoplástica.

Síndrome carcinoide: Los tumores carcinoides producen serotonina y otros productos bioactivos (prostaglandinas, polipéptidos) y el síndrome carcinoide ocurre en aproximadamente el 10% de pacientes que padecen tumor carcinoide de intestino delgado, habitualmente en los estadios avanzados de la enfermedad. Los síntomas habitualmente se producen cuando los productos secretados por los tumores acceden directamente al torrente circulatorio, sin ser depurados por el metabolismo hepático. Esta circunstancia se produce de preferencia en las siguientes situaciones:

1. Metástasis Hepáticas.
2. Enfermedad retroperitoneal extensa con drenaje venoso directo en las venas paravertebrales.
3. Tumores primarios extraintestinales (bronquial, ovario o testicular).

Dentro de los síntomas asociado a síndrome carcinoide, la diarrea acuosa, esta presente en el 80% de los casos con más de 10 deposiciones al día, las cuales pueden ser explosivas y acompañadas de dolorimiento abdominal, con un tránsito intestinal que puede ser extremadamente corto y usualmente la diarrea no está relacionada con episodios de rubor (flushing).

Rubor: los episodios de rubor ocurre en el 85 % de los pacientes, a menudo es intenso y se manifiesta como intenso color violáceo o púrpura del cuerpo superior y brazos y puede ser precipitado por el consumo de alcohol, queso azul, chocolate, vino tinto y ejercicio y los ataques repetidos pueden evolucionar a telangiectasia, debido a prolongada vasodilatación y más a menudo ocurre en la nariz, labio superior y áreas malares.

Broncoespasmo: Se produce en el 20% de pacientes con síndrome carcinoide, con disnea y sibilancias a menudo durante el episodio de rubor.

Lesiones valvulares cardíacas: ocurre por depósito de placas blanquecinas y tejido fibroso, localizadas más comúnmente en el endocardio de la válvula tricúspides y ocasionalmente la íntima de la arteria pulmonar o aórtica.

Otros síntomas menores del síndrome carcinoide es la pelagra, que ocurre en el 7 % producido por exceso del metabolismo del triptófano de la dieta.

Crisis carcinoide: habitualmente son precipitadas por causas específicas tales como: anestesia, cirugía o quimioterapia, siendo los síntomas intensos como enrojecimiento de la piel, diarrea, taquicardia, hipertensión o hipotensión, broncoespasmo y alteración del estado mental como confusión mental.

La enfermedad metastásica esta presente en el 90% de los pacientes sintomáticos, correlacionado no solamente con la profundidad de la invasión y localización tumoral, sino también con el tamaño de la lesión primaria. En carcinoides inferiores a 1 cms, el riesgo de metástasis es del 2% en los apendiculares, de un 15-18% en el intestino delgado y de un 20% en las lesiones localizadas en el recto. En contraste en los tumores carcinoides mayores de 2 cms, el riesgo de metástasis es del 33% en los localizados en el apéndice, 86-95% en el ID y la gran mayoría de los rectales, deparan metástasis en el hígado y en mucho menor proporción en pulmones y huesos.

DIAGNÓSTICO

Lo más importante para el diagnóstico de tumor carcinoide es la sospecha clínica, los síntomas y signos no son específicos, por eso el diagnóstico se suele realizar en estadios tardíos de la enfermedad. En la analítica se determinará serotonina en plasma, cromogranina A, sustancia P, niveles en orina de 24 horas de ácido 5 hidroxindol acético, así como catecolaminas, para la exclusión del feocromocitoma.

Excreción urinaria de 5-HIAA

es el más usado como test diagnóstico de síndrome carcinoide. Es el producto del metabolismo de la serotonina, la sensibilidad es del 75% y una especificidad cercana al 100%, pero se puede inducir a error debido a la ingesta de cier-

tos alimentos y fármacos. La excreción normal es de 2 a 8 mg/día, valores hasta 30 mg/día puede encontrarse en pacientes con síndrome de mala absorción intestinal, como ocurre en la enfermedad celiaca, enfermedad de Wipple y en la ingesta de alimentos ricos en triptofano. Aunque algunos pacientes con síndrome carcinoide tienen elevaciones leves, la mayoría tiene una excreción urinaria superior a 100 mg/día.

Cromogranina A

Su concentración es paralela a excreción de 5-HIAA. Aunque su sensibilidad de marcador de tumor neuroendocrino es elevada, su especificidad no ha sido establecida. Puede ser un predictor independiente del pronóstico, así valores superiores a 5000 microgramos/L se acompañan de un pobre pronóstico.

Concentración sérica de serotonina

Su determinación ayuda en los casos donde los resultados de 5-HIAA da resultados equivocados. Su nivel normal en sangre es de 71 a 310 ng/ml. En pacientes con síndrome carcinoide está marcadamente elevado, superiores a 790 ng/ml.

TAC abdominal

(con contraste oral e intravenosos)

Tiene una sensibilidad del 87 % para identificar una de las cuatro manifestaciones del tumor carcinoide:

1. Metástasis hepáticas
2. Retracción mesentérica
3. Adenopatías linfáticas mesentéricas
4. Tumor primario

Las metástasis hepáticas son las más frecuentemente detectadas, ya que el tumor primario es menos frecuentemente detectado porque es de localización submucosa.

La localización del tumor primario es difícil, hay que diferenciarlo de los carcinomas, linfomas, y tumores estromales. El tumor carcinoide se localiza más frecuentemente en el ileon distal y son típicamente masas hipervasculares submucosas que produce una característica retracción mesentérica donde aparecen las adenopatías mesentéricas.

Los carcinomas se localizan más frecuentemente en el duodeno y producen obstrucción.

Los linfomas puede ocurrir en cualquier sitio del tracto gastrointestinal, y tiene una apariencia variable en la TAC, aparece como una masa simple o múltiples masas y las lesiones infiltran-

tes puede producir dilatación aneurismática del intestino y/o masa exofítica.

Los tumores estromales del intestino delgado son más frecuentes en el yeyuno e ileon y aparecen como masa exofítica a menudo con ulceración central.

Más recientemente la TAC esta jugando un papel más importante en el papel de detectar el tumor carcinoide. La TAC multicorte, con cortes pequeños y multidetector CT (MCDT), junto con agua como contraste oral y un buen bolo de contraste intravenoso, ha mejorado la sensibilidad de la TAC para detectar tumores de intestino delgado y como consecuencia los escáneres MCDT mejora la calidad de las imágenes tridimensional-TAC (3D-TAC) y es importante para el clínico y Cirujano para planificar la Cirugía.

Enteroclis

Con doble contraste realizado pasando una sonda a intestino delgado e inyectando bario metilcelulosa. Tradicionalmente la enteroclis ha sido usada ante la sospecha de tumor de intestino delgado. Esta técnica es superior al tránsito gastrointestinal estándar. Solo entre el 50 a 60% de tumores de intestino delgado son detectados usando ambas técnicas.

Angiografía

De utilidad en un subtipo de tumor maligno de intestino delgado, más especialmente en carcinoides y leiomiomas, pero está raramente indicado como método diagnóstico inicial.

Endoscopia

La **enteroscopia** o evaluación **endoscópica** del intestino delgado ha tenido un desarrollo significativo en los últimos años, mostrándose como una técnica de alta sensibilidad y especificidad, afianzada en el arsenal diagnóstico disponible.

Gastroscopia

Realizada hasta el ligamento de Treitz, identifica tumores duodenales y puede tener papel terapéutico (polipectomía) en casos seleccionados, como son los tumores menores de 1 cm, previo estudio de extensión mediante ultrasonografía endoscópica.

"Push" enteroscopia (enteroscopia por pulsión)

Para lesiones distales al ligamento de Treitz, se puede visualizar los 60 cm. de yeyuno proximal. En contraste usando **sonda enteroscópica** puede visualizar hasta el 70 % de la mucosa de intestino.

Cápsula endoscópica

Puede mejorar los otros medios diagnósticos empleados para detectar los tumores de intestino delgado, en aquellos casos con hemorragia oculta no detectada por otros medios.

Exploración laparoscópica y laparotomía abdominal

La laparotomía y/o laparoscopia podría ser usado para establecer el diagnóstico de tumor maligno ante la sospecha en un paciente con hemorragia gastrointestinal oculta, pérdida de peso inexplicable o dolor abdominal vago con estudio previo negativo y obtener tejido adecuado si el diagnóstico de sospecha es de linfoma.

Gammagrafía con octreotido marcado con Indium 111

Es la técnica usual para localizar el tumor, por que las células tumorales casi siempre contiene receptores de somatostatina y comparte esta propiedad con otros tumores neuroendocrinos, algunos linfomas y con el cáncer de pulmón de células pequeñas. La imagen de octreotido tiene una sensibilidad mayor a 90 % para identificar tumores carcinoides en pacientes con síndrome carcinoide.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es quirúrgico con fines curativos. Los tumores carcinoides tienen un potencial de metástasis dependiente de su tamaño. Se realiza resección del segmento afectado junto a nódulos linfático mesentéricos. Se realiza también una completa inspección de todo el intestino, tanto del delgado como del colon, por que en un 30% de los casos existen tumores carcinoides múltiples y además tienen aumento de riesgo de aproximadamente el 22% de otras neoplasias sin crónicas no carcinoides.

Tratamiento de tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide**Tratamiento de los síntomas del síndrome carcinoide**

Uno de los objetivos es evitar los factores que inducen el rubor, tales como la ingesta de alcohol o ciertas formas de actividad física que aumenten la presión o trauma del cuadrante superior derecho.

En la diarrea de leve intensidad, puede responder a fosfato de codeína y colestamina, que

pueden disminuir la diarrea si el paciente tiene una resección de ileon distal por extirpación del tumor primario.

Asma: puede ser tratado con teofilinas o agonista beta 2 adrenérgicos, como el salbutamol que no precipita la crisis de rubor.

Octreotido: es un análogo de la somatostatina. Se administra a pacientes con rubor o diarrea grave. El rubor y la diarrea son inicialmente mejorados en el 75 a 80 % de pacientes tratados con 50 microgramos de octreotido 3 veces al día, subcutáneamente, aumentando la dosis progresivamente hasta 500 microgramos 3 veces al día. En general es bien tolerado, pero tiene algunos efectos secundarios. Un 1/3 de los pacientes padecen náuseas y malestar abdominal. Es importante tener presente, que el octreotido disminuye la contractilidad postprandial de la vesícula y en un 25 por ciento evolucionan a cálculos de colesterol, por lo que se aconseja un tratamiento profiláctico con ácido ursodesoxicólico. La ciproheptadina puede ser beneficiosa en pacientes con síndrome carcinoide maligno con anorexia y caquexia. El octreotido podría ser administrado previo a la inducción anestésica o en pacientes sometidos a exploraciones quirúrgicas o tratamientos de quimioembolización en la arteria hepática, con el fin de evitar crisis carcinoides de evolución fatal.

Tratamiento de enfermedad metastásica

La cirugía solo es aplicable en los pacientes con adenopatías resecables, metástasis hepáticas o pulmonares aisladas. La resección estaría también indicada, en presencia de metástasis, para prevenir evolución a fibrosis mesentérica. Si las metástasis hepáticas son múltiples y afectan a ambos lóbulos la resección curativa es imposible. Si la resección completa del tumor primario se asocia a resección de metástasis hepáticas por tumor carcinoide u otros tumores neuroendocrinos, mejora la supervivencia a los 5 años hasta en un 70% de los casos. La resección potencialmente curativa para metástasis hepáticas por tumor carcinoide son similares a las aplicadas a las metástasis del cáncer colorectal.

Dos razones distinguen a las metástasis por tumor carcinoide, uno el síndrome carcinoide que depende de la masa tumoral produciendo péptidos bioactivos y otro el lento crecimiento. El aumento de la supervivencia puede resultar de disminuir significativamente el volumen del tumor carcinoide, obteniéndose una estrategia

similar con la ablación por radiofrecuencia, así como la embolización y quimioembolización de la arteria hepática. Otra alternativa es la terapia radio nuclear con I31-metaiodobenzylguanidina o radioisótopos análogos de la somatostatina y/o quimioterapia, cuyo objetivo es destruir tanto tejido tumoral como sea posible.

Interferón ALFA: Produce mejoría de los síntomas de tumores funcionalmente activo y se produce una disminución del volumen tumoral con el descenso de 5HIAA. Su uso actualmente es limitado por los efectos colaterales. Se ha añadido conjuntamente con octreotidos, en aquellos pacientes que no responden exclusivamente a octreotidos.

Quimioterapia: Se ha ensayado múltiples fármacos, tales como 5- fluoruracilo, dacarbazine, estreptozotocina, ciclofosfamida y doxorubicina, que han sido ensayados en varias combinaciones terapéuticas.

Embolización y quimioembolización: se realiza a través de la arteria hepática, induciendo necrosis de la metástasis y mínimo daño de parénquima hepático normal. Reduce el rubor y la diarrea. Puede provocar mortalidad en el 2% y morbilidad, que incluye, fiebre, leucocitosis, dolor abdominal intenso, elevación de transaminasas e infección. Puede desencadenar crisis carcinoide.

Supervivencia a los 5 años

La enfermedad metastásica, va a condicionar el pronóstico y está presente en el 90% de los pacientes sintomáticos, existiendo una correlación no solamente con la profundidad de invasión local y localización, sino también con el tamaño de la lesión primaria, así para los tumores menores de 1 cm, el riesgo de metástasis adenopáticas es del 40 % y de metástasis hepáticas del 10%. Para tumores entre 1 a 2 cm, el riesgo de metástasis adenopáticas es del 60% y hepáticas del 25%. Para tamaño tumoral mayor a 2 cm. el riesgo de metástasis adenopáticas es del 85% y hepáticas del 60%. Para pacientes con enfermedad localizada, la supervivencia a los 5 años es del 70 a 80%; con metástasis ganglionares, la supervivencia es 60 a 75% y con metástasis hepática la supervivencia es del 30 a 50%.

LINFOMAS

El intestino delgado es el lugar de asiento extra-nodal por excelencia de los linfomas. La definición del Linfoma primitivo, nos viene dada por los criterios de Dawsn, recientemente modifica-

dos y la clasificación de la REAL y la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en la biología molecular, morfología e inmunohistoquímica, deparando a través de ella varias categorías.

El linfoma de Hodgkin es excepcional en el ID y se encuentra en el contexto de dicha enfermedad.

El linfoma no Hodgkin (LNH) de ID puede ser de varios tipos:

1. Tipo T asociado a enteropatía
2. Linfoma asociado a mucosas (MALT) Tipo B en los que se incluye la Enfermedad Inmunoproliferativa de Intestino Delgado (EIPID)
3. La poliposis linfomatosa (excepcional).

El diagnóstico de linfoma primario gastrointestinal precisa de las siguientes premisas:

1. Ausencia de linfadenopatías periféricas o mediastínicas.
2. Normalidad en el recuento leucocitario de sangre periférica.
3. Afectación tumoral del tracto gastrointestinal.
4. No evidencia de afectación hepática o esplénica.

En el Oriente Medio el 75% de los Linfomas Gastrointestinales que se originan en el ID se asocian con la Enfermedad Inmunoproliferativa del Intestino Delgado (EIPID), sinónimo de Linfoma Mediterráneo y de la Enfermedad de las Cadenas Pesadas Alfa. En Occidente el Linfoma de ID incide de preferencia entre la sexta y séptima década, con mayor predilección en el sexo masculino en un 60% de los casos, siendo la mayoría focales y afectando la porción distal del ID. En los últimos años de ha constatado un aumento del número de Linfomas del ID. Dentro de los factores predisponentes se incluyen:

1. Enfermedades autoinmunes.
2. Síndromes de Inmunodeficiencia (Sida, etc.).
3. El tratamiento con Inmunosupresores a largo plazo. (pacientes transplantados).
4. Enfermedad de Crohn.
5. Radioterapia previa.
6. Hiperplasia nodular linfoide.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes presentan dolor abdominal, anorexia y pérdida ponderal. Menos frecuentemente la infiltración de la mucosa resulta en ulceración, con aparición de episodios de hemorragia digestiva o bien el crecimiento tumoral que depara grandes

masas obstructivas, que pueden deparar o no, la posibilidad de invaginación y dolor abdominal de tipo cólico.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto vista diagnóstico, la enteroscopia oral por pulsión (EOP) juega un papel importante, en lesiones localizadas en el yeyuno, no alcanzando el ileon. La cápsula endoscópica nos ofrece en estos casos una mayor posibilidad diagnóstica por su mayor acceso, solo limitada por la limitación de la toma de biopsias.

Supervivencia

Las características histológicas, grado de diferenciación, los factores clínicos, así como la extensión tumoral y la presencia de metástasis a distancia, determinan el pronóstico de la entidad. La supervivencia a 5 años se estima entre un 20-33% de los casos.

TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GISTS)

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son los tumores que se originan en la pared del tracto gastrointestinal, del tejido mesenquimal. Reconocidos como tales, desde hace relativamente poco tiempo, tradicionalmente se clasificaban como Leiomiomas, Leiomioblastomas, Leiomiosarcomas y con menor incidencia, las proliferaciones de naturaleza nerviosa (Schwannomas).

En los últimos años hemos asistido a un avance significativo en la comprensión de su histogénesis, biología, mecanismos moleculares alterados, que nos han permitido un avance importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La célula de origen de este tumor, se admite que es la célula intersticial de Cajal, que es la célula marcapaso del tracto digestivo y se encuentra en los plexos mientéricos. Dicha célula tiene expresión positiva para dos marcadores, siendo constante para CD 117 y en una alta proporción para el CD 34, ambos demostrable por inmunohistoquímica. Es por ello que la oncoproteína CD117/c-kit se ha convertido, en un marcador, imprescindible en estos tumores.

Localización

Un 70% se localizan en el estómago, entre un 20-30% en el ID y menos de un 10% en esófago, colon y recto.

FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Los criterios histológicos de malignidad de los GIST se basan en: número de mitosis, tamaño del tumor, celularidad, necrosis, localización anatómica y crecimiento invasivo. Además de los criterios clásicos antes enunciados, se han buscado nuevos marcadores, tanto pronóstico, como de comportamiento biológico, de preferencia en tumores pequeños, con escasas mitosis y poder metastatizante, así como predictivos de respuesta al tratamiento. Muchos de los estudios en la actualidad se centran en pérdidas del cromosoma 14 y/o 22. Las mutaciones pueden afectar a varios exones (11, 9 y 13). Las mutaciones en el exon 11 se asociarían con una mejor respuesta al tratamiento y en el exon 9 con una mayor agresividad.

CLÍNICA

Son habitualmente silenciosos, asintomáticos y se descubren incidentalmente en estudios endoscópicos o baritados. Otros se presentan con manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como saciedad precoz, distensión abdominal, o bien episodios hemorrágicos o de obstrucción o dolor, secundario al crecimiento en la luz intestinal.

DIAGNÓSTICO

Los medios diagnósticos antes mencionados en otras entidades, son de suma utilidad para el diagnóstico de los GIST, de localización en ID, tales como Enteroscopia por pulsión, Ecoendoscopia, Cápsula endoscópica, TAC, RNM.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección con la resección tumoral completa, lo más amplia posible. Los GIST de localización en ID cuando son detectados, habitualmente son de dimensiones importantes. El pronóstico está relacionado con la extirpación tumoral adecuada.

IMATINIB Y TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GIST)

La aparición del Imatinib (inhibidor de la tirosina kinasa) ha representado desde el año 2000 un avance significativo en el tratamiento de los pacientes con tumores irresecables o metastáticos, con inducción de remisiones y efectos clínicos francamente beneficiosos.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos del ID incluyen el Gastrinoma y Somatostatinoma duodenal, carcinomas neuroendocrinos y paragangliomas.

Estos tumores pueden estar presentes con manifestaciones clínicas secundarias a una hiperfuncionalidad con sobreproducción de aminas bioactivas o bien más raramente como lesiones neoformativas en forma de masas.

LESIONES METASTÁSICAS

El ID es la localización más frecuentes en el tracto gastrointestinal de los melanomas metastáticos. Los tumores primarios de mama, pulmón, riñón, también deparan metástasis por diseminación hematogénea. Los tumores de cervix, ovario, colon, pueden afectar el ID por afectación directa.

LESIONES BENIGNAS

Las lesiones benignas de ID incluyen de preferencia las lesiones polipoideas, fibromas, lipomas y los tumores desmoides.

Adenomas

Se admiten tres tipos histológicos, de adenomas benignos. Velloso simple, tubular y los adenomas de la glándula de Brunner. Los adenomas vellosos presentan un potencial de degeneración maligna, similar a la secuencia adenoma-carcinoma del colon. Asimismo un número importante de pacientes, desarrollan adenomas de colon, aconsejándose la realización de colonoscopia cuando se detecten adenomas de la papila o del duodeno. La presentación clínica es en forma de hemorragia, obstrucción, o bien ambas formas en el ID o bien en la vía biliar.

Los adenomas tubulares tienen escaso potencial maligno, se localizan preferentemente en duodeno, siendo usualmente asintomático, pero pueden clínicamente presentarse en forma de hemorragia o bien obstrucción.

Lipomas

Se localizan habitualmente en ileon y duodeno. Proviene bien del tejido adiposo submucoso o de la grasa de la serosa y clínicamente se presentan en forma de obstrucción o hallazgo casual. El diagnóstico por la TAC en forma de baja atenuación, por el contenido graso.

Dentro del resto de las lesiones benignas destacaremos los tumores desmoides, los cuales crecen intraluminalmente, causando obstrucción, o bien extraluminal, presentando masa abdominal palpable y los Hemangiomas que son lesiones muy raras y se presentan en forma de episodios hemorrágicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neugut AI, Jacobson JS, Suh. S. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;3:251-53.
2. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW. Adenocarcinoma of the small bowel: A study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factor. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1496-502.
3. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, et al. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 25:722-8. 1996.
4. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS, et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients. *J Am Coll Surg* 183:89-96, 1996.
5. Lappas JC, Maglinte DD. Enteroclysis- a technique for examining the small bowel. *Crit Rev Diag Imaging* 1990; 30:183.
6. O'Riordan BG, Vilor M, Herrera L. Small bowel tumors: an overview. *Dig Dis Sci* 1996;14:245-57.
7. Mascarenhas-Saraiva MNG, Da Silva Araujo LM. Small-bowel tumors diagnosed by wireless capsule endoscopy: report of five cases. *Endoscopy* 2003; (35):865-8.
8. Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Signorelli C. Small bowel malignancy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14: 139-48.
9. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site or origin and hormone production. *Ann Surg* 2000; 232; 549-56.
10. de Vries H, Verschueren RC, Willemse PH. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002, 1; 11-25.
11. Akestron G, Hellmann P, Hessman O. Management on midgut carcinoids. *J Surg Oncol* 2005, 3; 161-9.
12. Nikou GC, Lygidakiis NJ, Toubanakis C. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005, 63; 731-741.
13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neo-

plasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.

14. Turowski GA, Bason MD. Primary malignant lymphoma of the intestine. *Am J Surg* 1995; 169: 433.

15. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathol* 1994; 25: 1020.

16. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5.

17. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of 1, 458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:162.

18. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472.

19. Lewis BS, Waye JD. Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: role of small bowel enteroscopy. *Gastroenterology* 1988; 94: 1117-11120.

CAPÍTULO 32

ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL

Autores

Robin Rivera Irigoín
Esther Ubiña Aznar
Andrés Sánchez Cantos

Hospital Costa del Sol Marbella, Málaga

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.*

ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria crónica del intestino (EICI) es un grupo de enfermedades que engloba una amplia gama de trastornos inflamatorios del tubo digestivo, algunos de ellos de etiología conocida y otros en los que no se ha logrado evidenciar una causa concreta. Este último grupo, denominado enfermedad inflamatoria intestinal idiopática o no específica incluye una serie de entidades clínicas, siendo los exponentes principales la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), a las que haremos referencia en el presente capítulo, pudiendo incluir también en este grupo la colitis colágena, colitis linfocítica, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Behçet.

COLITIS ULCEROSA

DEFINICIÓN

La Colitis Ulcerosa (CU) es una enfermedad caracterizada por una inflamación difusa y crónica de la mucosa del colon, con afectación rectal en la mayoría de los casos (95% de los casos) y, en continuidad, una porción variable del resto del colon.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de investigación epidemiológica se centran en documentar la variabilidad de la enfermedad (epidemiología descriptiva) y determinar la razón de la misma, que aún permanece desconocida. Estos trabajos han permitido conocer que la incidencia de la EICI y de la CU en particular, varía notablemente dependiendo de la localización geográfica. En estudios europeos de la década de los 80 se encontraban una gran variación en la incidencia de la enfermedad (ej: 8,1/100.000 habitantes/año en Copenhague y 1,9 en Bolonia), estableciéndose lo que se llegó a llamar el gradiente norte-sur.

Diferencias en el diseño de los diferentes estudios (poblacionales frente a hospitalarios, prospectivos frente a retrospectivos) y en la metodología empleada, llevaron a inicios de los 90 a realizar un estudio prospectivo, multicéntrico realizado en 20 centros europeos de diferentes países con par-

ticipación de dos centros españoles (Sabadell y Vigo). En este estudio se evidenció una incidencia para CU de 10,4 por 100.000 habitantes/año, siendo ésta un 40% más alta en el Norte de Europa que en el Sur [RR=1.4 (IC 95% 1.2-1.5)]¹. La incidencia en Europa para la CU varía entre 1,5 a 20,3 casos por 100 000 habitantes/año. En los EEUU también se encontraron diferencias en la incidencia de EICI en diferentes zonas del mismo país. En otras partes del mundo como América del Sur la frecuencia es baja, lo mismo que en África. En una revisión sobre la epidemiología de la EICI en Asia también encuentran una incidencia muy baja, siendo ésta para la CU de 0,02 en China a 2,27 por 100.000 habitantes en Kuwait, y aunque según esta misma revisión los datos más fidedignos podrían ser los procedentes de Japón en este país se encuentra una incidencia de 1,95 por 100.000 habitantes. Así mismo en esta revisión se ve que aún teniendo una incidencia baja de CU está en aumento². En España también se han realizado diferentes estudios epidemiológicos a lo largo de los años, la mayoría de los cuales se resume en una revisión llevada a cabo por Pajares J.M y Gisbert J.P, en la que se llega a la conclusión de que la incidencia de CU oscila entre 0,6 y 8 casos por 100.000 habitantes/año con una media de 3,8. Así mismo los datos apuntan a que esta incidencia varía dependiendo de la región geográfica de donde procede el estudio y que según algunos autores se aprecia un incremento de la incidencia de EICI en España con el transcurso del tiempo, si bien es cierto que este ascenso es más evidente en la EC, por lo que la EICI ha pasado de ser una enfermedad rara en nuestro medio a considerarse como relativamente frecuente³.

La CU es ligeramente más frecuente en el sexo masculino en las áreas de alta incidencia, observándose en algunos estudios una estabilización de la incidencia global, sin embargo está en aumento en los hombres y decreciendo en el sexo femenino. La edad al momento del diagnóstico en una revisión sistemática de la cohorte de Norte América para la EC fue de 33,4 a 45 años, siendo el diagnóstico de la CU aproximadamente 5-10 años más tarde. Clásicamente se consideraba una distribución bimodal con un segundo pico en edades más

tardías (sexta-séptima década de la vida), sin embargo recientes estudios epidemiológicos no encuentran esta distribución de forma uniforme.

ETIOPATOGENIA

La Enfermedad Inflamatoria Crónica del Intestino (EICI) y en particular la Colitis Ulcerosa (CU) aún plantea numerosos interrogantes en relación con su etiopatogenia, no obstante gracias a los estudios realizados en los últimos años, nos permiten asegurar que en el desarrollo de la misma tienen mucho que ver tanto factores ambientales como genéticos. Las hipótesis actuales apuntan hacia una predisposición genética a una disregulación del sistema inmunológico del tracto gastrointestinal⁴, siendo la influencia de los factores ambientales equiparable a los genéticos⁵. Se han identificado diferentes factores que juegan un rol importante en el desarrollo de la EICI, y en particular de la CU.

Tabaco: Desde la primera publicación en 1982 por Harries AD y col. que encontraba una asociación inversa entre el tabaco y la colitis ulcerosa, diversos estudios han confirmado este inusual hallazgo. Un metaanálisis de estudios caso-control concluye que el fumar parece proteger hasta en el 40% frente a la CU en comparación con los no fumadores⁶. Este efecto del tabaco también se ha observado en el curso de la CU, precisando menos hospitalizaciones, menos medicación inmunosupresora, menos intervenciones quirúrgicas y se ha observado la reagudización de la enfermedad en los pacientes que dejan de fumar, en comparación con los no fumadores⁵. El efecto protector del tabaco también parece apreciarse en otras entidades como la Colangitis Esclerosante Primaria asociada o no a CU, lo que sugiere un efecto sistémico del tabaco más que local sobre la mucosa colónica y la Pouchitis.

El mecanismo de acción aún no está claro aunque se ha postulado el efecto de la nicotina en el flujo sanguíneo rectal, en la formación de moco en el colon y sobre las citoquinas y eicosanoides⁷. Se han realizado diferentes estudios utilizando la nicotina por vía transdérmica, no obteniendo el mismo efecto que el tabaco lo que sugiere que es dosis dependiente o que probablemente también influyan otros componentes del tabaco diferentes de la nicotina en este proceso.

Este efecto "beneficioso" en relación con la CU, no se observa en la EC, siendo el efecto totalmente opuesto en este caso.

Apendicectomía: La apendicectomía es otro factor protector frente a la CU, la primera publicación al respecto se hizo en 1987 a raíz de un estudio cooperativo internacional en pacientes pediátricos. Posteriormente en un metaanálisis de 17 estudios caso-control que incluía a cerca de 3.600 casos y 4.600 controles demostró que la apendicectomía estaba asociada con una reducción del riesgo de desarrollar CU en hasta el 69%; después de ajustar los resultados a los diferentes factores de confusión como el tabaquismo, se mantuvo la significación estadística de estos resultados⁸. Sin embargo otros estudios de cohortes muy amplios, como el estudio Sueco con una cohorte de 212.000 apendicetomizados y el estudio Danés con una cohorte de 154.000 pacientes apendicetomizados encuentran menor incidencia de CU entre los apendicetomizados, aunque sin llegar a tener significación estadística.

Similar al tabaco la apendicectomía previa al desarrollo de la CU también influye de forma protectora en lo que se refiere al curso evolutivo, observándose menores tasas de recurrencia, de mediación inmunosupresora y de colectomía entre los apendicetomizados. En lo que respecta a los ya diagnosticados de CU la información es escasa.

La apendicectomía en relación con la EC parece constituir un factor de riesgo, aunque muchos estudios no encuentran una significación estadística de estos hallazgos.

Anticonceptivos orales (ACO): Existen importantes estudios casos controles y de cohortes que apuntan a la toma de ACO como factor de riesgo para el desarrollo de EICI, como las cohortes de EEUU y Reino Unido que incluían a cerca de 80.000 mujeres que observan un aumento de la incidencia de EICI en las tomadoras de ACO; aunque muchos estudios después de ajustar los resultados a otros factores de confusión importantes como es el tabaco no encuentran significación estadística.

En 1995 se publicó un metaanálisis que incluía 7 estudios casos-controles y 2 de cohortes con un total de 30.673 pacientes expuestos y más de 39.000 no expuestos, encontrando, tras ajustar a los diferentes factores de confusión una OR de 1,4 (IC 95%: 1,1-1,9) para la EC y de 1,29 (IC 95%: 0,9-1,8) para la CU, lo que sugiere una asociación muy discreta entre los ACO y la EICI, especialmente con la EC. Algunos estudios señalan que influye el tiempo

de toma de ACO (mayor de 5 años) y con la toma de ACO con altas dosis de estrógenos. Se ha postulado a los efectos trombóticos/tromboembólicos de los ACO como posible mecanismo de acción en la patogenia de la EICI.

Dieta: Teniendo en cuenta que los antígenos de la dieta son los principales antígenos endoluminales no bacterianos es lógico pensar que ésta jugaría algún rol en el desarrollo de la EICI, sin embargo los estudios realizados no arrojan datos esclarecedores. Parece que el consumo elevado de azúcares refinados es un factor de riesgo para EC (RR=2,6) y el consumo elevado de grasas mono y poliinsaturadas lo es para EC y CU. El consumo de fibra, frutas, verduras parece proteger contra el desarrollo de la EICI aunque los resultados varían de estudio a estudio. Sin embargo hay que tener en cuenta que estos estudios son difíciles de realizar y de interpretar.

Otros: Se han descrito otros factores que podrían tener relación con el desarrollo de la EICI, y en particular con la CU como la Lactancia materna, infecciones perinatales y en la infancia, la infección por *Mycobacterias*, vacunas, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sin embargo los datos disponibles en el momento actual no nos permiten sacar conclusiones claras al respecto.

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

- Proctitis Ulcerosa: Cuando la afectación está circunscrita al recto (algunos autores proponen que ésta no supere los 15 cm del margen anal).
- Proctosigmoiditis: Afectación de recto y sigma.
- Colitis Izquierda: En este grupo se incluyen los pacientes con afectación de recto, sigma y colon descendente hasta el ángulo esplénico.
- Colitis subtotal: Cuando la inflamación rebasa el ángulo esplénico, extendiéndose desde el recto hasta el ángulo hepático.
- Pancolitis: Es la colitis que afecta a todo el colon, aunque algunos hacen coincidir los términos de colitis subtotal y pancolitis.

Aunque una clasificación más práctica desde el punto de vista clínico, por tener repercusiones en las medidas terapéuticas sería en tres grupos: Primero: Proctitis: afectación rectal. En el segundo grupo se unirían la Rectosigmoiditis y la Colitis Izquierda y en el tercero se uniría la Colitis Subtotal y la Pancolitis.

CUADRO CLÍNICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación de la enfermedad varía de un paciente a otro, en algunos casos son paucisintomáticos y permanecen bastante tiempo sin un diagnóstico como en los casos de afectación rectal leve mientras que en el otro extremo está la presentación brusca, fulminante, con afectación importante del estado general ocasionando serios problemas en el diagnóstico diferencial. Entre estas dos formas existen diferentes grados, instaurándose la sintomatología a lo largo de varios meses y con una intensidad media de los mismos. Se considera que las manifestaciones clínicas de la CU dependerán de la extensión de las lesiones, su localización y la magnitud de las mismas.

Los principales síntomas de la CU son la emisión de sangre, moco y pus acompañados de diarrea y dolor abdominal.

Emisión de sangre y moco – pus en las heces se observa hasta en el 95-98%, dolor abdominal en el 60-75%, pérdida de peso significativa en el 10-15%, patología articular en el 2,8-3,5% y patología anal en el 1-2% de los casos⁹.

Es importante definir correctamente las características de la *diarrea*, puesto que es uno de los principales síntomas de la CU y de otras entidades nosológicas con las que hay que establecer un diagnóstico diferencial. Generalmente presentan datos de organicidad como presencia de moco-pus y sangre, no respetan el descanso nocturno, se puede acompañar de fiebre, etc.

El *dolor abdominal* es un tanto inespecífico y menos frecuente que en la EC, habitualmente es de carácter cólico asociado a la necesidad de evacuación y suele localizarse en hipogastrio aliviándose con la defecación; suele estar presente en las formas extensas.

Con frecuencia los pacientes refieren un *síndrome rectal*, definido por la presencia de urgencia, tenesmo rectal o incontinencia, que expresan la afectación de tramos distales del tubo digestivo.

Otras manifestaciones de la CU son la *fiebre* que generalmente aparece en las formas extensas y graves, o como expresión de complicaciones como abscesos, perforación o sobreinfección bacteriana. La *pérdida de peso* está en relación con los déficit nutricionales como consecuencia

de un catabolismo aumentado por la actividad inflamatoria y, siendo más frecuente en formas graves. No es infrecuente a lo largo de la evolución de la enfermedad encontrar las diferentes *manifestaciones extraintestinales* de la CU que son semejantes, aunque con ciertas particularidades a las de la EC y de las que nos ocuparemos con detalle en el apartado de la EC.

FORMAS CLÍNICAS

Se pueden distinguir tres formas evolutivas de la CU:

- **Crónica intermitente:** es la variedad evolutiva más frecuente de la CU (aproximadamente 70%), caracterizada por brotes repetidos de actividad alternando con periodos más o menos prolongados de remisión, esta forma suele responder adecuadamente a las medidas terapéuticas. Algunos de los pacientes con formas graves, pueden en brotes posteriores derivar a un cuadro agudo fulminante o a una colitis crónica continua.
- **Crónica continua:** se caracteriza por persistencia de la actividad inflamatoria durante un periodo mayor de 6 meses a pesar del tratamiento médico; esta forma puede ser transicional de la anterior y aunque con tratamiento conservador se consigue una mejoría relativa, son infrecuentes las remisiones completas o duraderas, requiriendo muchos de ellos tratamiento quirúrgico. La frecuencia aproximada de esta forma clínica es del 25%.
- **Aguda fulminante:** es la variedad menos común y, por fortuna afecta sólo a un 5% de los pacientes. Puede presentarse como forma de debut o en el transcurso de cualquiera de las otras formas evolutivas. Se presenta en forma de rectorragia masiva o de complicaciones como el megacolon tóxico y la perforación colónica (dolor abdominal intenso, fiebre alta, taquicardia). Cuando se trata del primer brote presenta serias dificultades en el diagnóstico diferencial y manejo adecuado. Es frecuente la necesidad de tratamiento quirúrgico.

COMPLICACIONES

Megacolon tóxico

Es una complicación muy grave y poco frecuente de la EICI, puede observarse también en otras patologías como colitis infecciosa, isquémica e incluso pancreatitis. De los pacientes con formas fulminantes de CU se cree que aproximadamente el 3-6% pueden desarrollar un Megacolon Tóxico; es infrecuente como forma inicial de presentación, aunque se sabe que

hasta el 30% de los casos son diagnosticados en los primeros 6 meses del debut de la EICI. En el megacolon tóxico se observa una inflamación transmural y desintegración de la muscular propia que llevan a un colon atónico y dilatado. No existe una definición unánime, aunque en la mayoría de los casos se define por criterios radiológico. Así se entiende como tal la dilatación aguda de colon transversal con un diámetro superior a 6 cm o mayor de 9 cm en el ciego. Algunos autores refieren que existe correlación entre los valores de albúmina <3 g/dl, hipogammaglobulinemia <0,5 g/dl e hipocolesterolemia con la evolución desfavorable hacia un megacolon tóxico.

Para el diagnóstico de megacolon tóxico ya no se emplean los criterios estrictos de hace años, si no que se hace una valoración global del cuadro clínico. El dolor abdominal en aumento. La distensión abdominal, la aparición de signos de irritación peritoneal, así como la fiebre, hipotensión, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, disminución de ruidos intestinales y signos radiológicos de dilatación colónica (>6 cm); son todos datos sugerentes de un megacolon tóxico. Sin embargo, ante un paciente que no responde al tratamiento médico habría que vigilar estrechamente la evolución clínica aunque no cumplan los criterios señalados.

Entre los factores precipitantes se señala el uso de antidiarreicos inhibidores de la motilidad intestinal (codeína, difenoxilato, loperamida y anticolinérgicos) o ciertas pruebas invasivas como colonoscopia y enema opaco; por lo que ante la sospecha aunque remota de un megacolon tóxico se debe evitar la realización de colonoscopia o enema opaco, sin embargo algunos equipos han realizado colonoscopia en colitis graves sin aumentar el riesgo de complicaciones y por el contrario pueden predecir cual de éstas evolucionará hasta una complicación subsidiaria de cirugía¹⁰. Para el seguimiento y diagnóstico de colitis graves con sospecha de megacolon tóxico es necesario una estrecha vigilancia clínica, analítica y radiológica (simple de abdomen), pruebas más complejas como la TAC no son necesarias de forma rutinaria, aunque puede ser útil en el diagnóstico de complicaciones posteriores. La mortalidad es alta, siendo de un 3% en los pacientes sin perforación y un 40% en los casos de perforación asociada. El éxito del tratamiento médico en distintos centros oscila entre el 6-75%, no obstante en los pacientes que han

superado un episodio de megacolon tóxico, la probabilidad de que el colon quede dañado y se repitan episodios de megacolon son altas.

Perforación libre

Es una complicación poco frecuente (3%) y puede observarse tanto con o sin megacolon tóxico. La zona más frecuente de perforación es el sigma y es más frecuente en el primer brote de la CU.

Rectorragia masiva

Complicación infrecuente (aproximadamente 4%). Suele presentarse en los casos de afectación extensa y sobre todo si afecta a toda la pared. En un porcentaje alto de casos se precisa de tratamiento quirúrgico.

Estenosis

Es una complicación frecuente de la EC, siendo poco frecuente en los casos de CU. Se asocia a enfermedad de larga evolución y está en relación con la hipertrofia de la muscularis mucosa y la fibrosis de la muscular propia y de la submucosa. En un porcentaje escaso de casos condiciona obstrucción. Es necesario estudio endoscópico de las lesiones y toma de biopsias para descartar el desarrollo de adenocarcinoma colónico.

Complicaciones perianales

Se observa en tan sólo el 1-2% de los casos, siendo las fisuras anales las más frecuentes. Las fistulas y abscesos son muy poco frecuentes y su presencia nos puede indicar que se trate de una EC, debiendo valorar adecuadamente todo el contexto clínico.

Cáncer colorrectal (CCR)

Actualmente es ampliamente aceptado que la CU representa una entidad premaligna. En el año 2001 se publicó un metaanálisis que incluía 116 artículos aportando datos importantes sobre el riesgo de CCR en la CU¹¹. En este estudio se observó que la edad media al momento del diagnóstico de CCR fue de 43,2 años y que el tiempo medio de duración de la enfermedad fue de 16,3 años. La incidencia de CCR global para los pacientes con CU es de 3 por 1.000 pacientes/año/duración de la enfermedad (IC al 95%: 2/1.000-4/1.000), siendo la probabilidad acumulada (datos no estratificados) en relación con la duración de la enfermedad la siguiente: 3% a los 10 (IC al 95%: 2,2-3,8%), 5,9% a los 20 (IC al 95%: 4,3-7,4%) y del 8,7% a los 30 años (IC al 95%: 6,4-10,9%). En este metaanálisis se incluían algunos estudios que recogían el riesgo de CCR en intervalos de

10 años, encontrando como ya se sabía, que este riesgo aumenta con el tiempo de la enfermedad. Apreciando que los pacientes con CU tienen un riesgo acumulado del 1,6% a los 10 años (IC al 95%: 1,2-2%), 8,3% a los 20 años (IC al 95%: 4,8-11,7%) y 18,4% a los 30 años (IC al 95%: 15,3-21,5%) y aunque este metaanálisis no encontró diferencias significativas en cuanto al riesgo de CCR entre los pacientes con pancolitis y con formas menos extensas de CU, probablemente por el escaso número de estudios de pacientes con pancolitis y por la falta de uniformidad en los estudios incluidos existen múltiples estudios que indican lo contrario. La mayoría de los casos de CCR aparecen en los pacientes con colitis extensas [14,8 (IC al 95%: 11,4-18,9)], sabemos así mismo que los pacientes con proctitis tienen un riesgo bajo de CCR [1,7 (IC al 95%: 0,8-3,2)] mientras que los pacientes con colitis distal o izquierda tendrían un riesgo intermedio [2,8 (IC al 95%: 1,6-4,4)].

En los últimos años se está estudiando el papel de la ileitis retrógrada, observando que la incidencia de CCR es mucho más alta en los pacientes con pancolitis ulcerosa e ileitis retrógrada. En el análisis multivariado de una serie de 590 pacientes se encontró que la ileitis retrógrada aumentaba el riesgo de CCR con una OR de 19,36 (IC al 95%: 4,6 – 135,8), siendo el riesgo de los pacientes sin ileitis retrógrada de 9,58 (IC al 95%: 2,4 – 65,5)¹².

Además de los factores como la extensión de la CU y el tiempo de enfermedad, existen otros factores que podrían tener relación con el desarrollo del CCR en pacientes con CU: La colangitis esclerosante primaria, la historia familiar, el tratamiento de mantenimiento entre otros.

- *La colangitis esclerosante primaria (CEP):* Se considera que los pacientes con CEP presentan mayor incidencia de CCR¹³, no obstante no todos los estudios llegan a esta conclusión; también se ha descrito que los pacientes trasplantados por CEP tienen un riesgo x 4 de presentar CCR atribuyéndose en este caso un papel importante a la medicación inmunosupresora que toman estos pacientes.
- *La historia familiar:* Diferentes estudios de casos-controles y de cohortes han demostrado que los pacientes con CU e historia familiar de CCR tienen mayor riesgo de desarrollar CCR, (RR=2, IC al 95%: 1,0-4,1)¹⁴ aumentando este riesgo si el CCR era diagnosticado antes de los 50 años; llegando a multiplicar por 5 este riesgo según algunos autores.

- *Tratamiento de mantenimiento:* Existen estudios que parecen apuntar a un efecto benéfico del tratamiento de mantenimiento con mesalazina en la prevención del CCR, así mismo en una serie corta se señala que la toma de AUDC (ácido ursodeoxicólico) disminuye la prevalencia de displasia en pacientes con CU y CEP.

Por lo anteriormente dicho parece lógico que los pacientes con CU sean sometidos a un programa de despistaje de displasia y CCR, por lo que se aconseja la realización de colonoscopia de control a partir de 10 años de evolución con toma de dos a cuatro biopsias cada 10 cm desde el ciego hasta el recto, aunque según algunos autores ésta debería realizarse cada 1-2 años, desde los 8 años del diagnóstico en los casos de pancolitis y de los 15 años cada 3-5 años en los casos de colitis izquierda. En los últimos años se está dando gran importancia a la cromoendoscopia que parece mejorar el rendimiento de la colonoscopia convencional.

Complicaciones extraintestinales

Son similares a las de la EC y están descritas en ese apartado.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO

Cuando tenemos un paciente con sintomatología que nos sugiera una EICI nos encontramos ante un reto importante que tiene 2 fases, primero llegar al diagnóstico de una EICI y no de otra entidad con sintomatología parecida y, segundo distinguir en ella si se trata de una CU o estamos frente a una EC, que no siempre es posible y sencillo.

Es importante una anamnesis detallada de la sintomatología del paciente. La forma aguda de presentación se puede observar en las colitis infecciosas, en la colitis isquémica, etc. El incremento del número y disminución de la consistencia de las deposiciones es la forma más frecuente de presentación de la CU, sin embargo hasta un 5-10% de los pacientes pueden presentar estreñimiento, especialmente en los pacientes con proctitis. Es necesario indagar acerca de factores epidemiológicos que apunten hacia una etiología infecciosa, prácticas sexuales (enfermedades de transmisión sexual), toma de medicamentos reciente como antibióticos,

antiinflamatorios, preguntar sobre otros síntomas que nos puedan orientar hacia el diagnóstico de un prolapso rectal; así mismo es importante definir los criterios de organicidad de la diarrea para distinguirlo de los trastornos funcionales. Es importante recabar información acerca de la historia familiar en relación con la EICI así como antecedentes de tabaquismo, apendicetomía y otros. Las características de la sintomatología se han descrito en el apartado correspondiente¹⁵.

Los hallazgos en la **exploración física** dependen de la gravedad del brote y suele ser anodina en los casos leves. En los casos graves sin embargo podemos encontrar signos de postración, palidez mucocutánea como consecuencia de la anemia, signos de deshidratación, malnutrición, taquicardia y fiebre. La exploración abdominal suele mostrar dolor localizado o difuso a la palpación y en los casos más graves signos de irritación peritoneal, distensión abdominal y ausencia de ruidos hidroaéreos que probablemente sugieran una complicación como perforación o megacolon tóxico. El tacto rectal suele poner de manifiesto una ampolla rectal vacía, y el dedil mancharse de sangre junto con escasa cantidad de heces líquidas y moco; la presencia de fistulas u otro tipo de lesiones perianales son más características de la EC. En la exploración general podemos encontrar acropaquia u otras manifestaciones extraintestinales de la CU ya reseñadas⁹.

No existe ningún dato patognomónico de esta entidad, y el diagnóstico se basa en una serie de datos sugestivos, al mismo tiempo que se descartan de forma razonable otras entidades, especialmente infecciosas, que puedan ser causa de colitis. Diversos autores han propuesto criterios para el diagnóstico de CU de ellos, los propuestos por Lennard-Jones en 1989 son los más utilizados en la práctica habitual (Tabla 1).

Criterios biológicos

Existen dos grupos de pruebas biológicas: uno encaminado al diagnóstico diferencial con otras entidades como el coprocultivo, examen de parásitos y la determinación de toxina de *C. difficile* en heces y el otro a determinar la gravedad y la actividad inflamatoria, nos ocuparemos del segundo grupo.

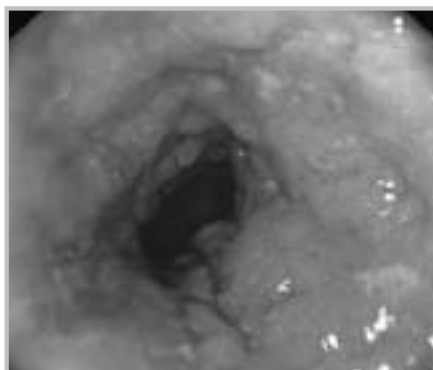
- *La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR):* son reactivos de fase aguda que guardan correlación con la actividad tanto endoscópica como con la gravedad clínica. La PCR es más útil para

Tabla 1. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de CU**Criterios de Inclusión**

- Afectación difusa de la mucosa, sin granulomas (histología)
- Afectación del recto (endoscopia)
- Afectación, en continuidad a partir del recto, de una porción de colon (endoscopia o enema opaco)

Criterios de Exclusión

- Colitis infecciosa (microbiología)
- Colitis isquémica (factores de riesgo, localización, histología)
- Proctitis/colitis actínica (antecedentes de radioterapia)
- Úlcera rectal solitaria (localización, histología)
- Enfermedad de Crohn (afectación de otro tramo del tracto digestivo, endoscopia, histología)
- Lesión anal compleja (exploración física)
- Granuloma (histología)

**Figura 1.** Afectación endoscópica grave

valorar la respuesta terapéutica por su tiempo de vida media más corto (19-20 horas).

- **Hemograma:** Es frecuente la existencia de leucocitosis con desviación izquierda (neutrofilia), así como anemia y trombocitosis.
- **Hipoalbuminemia:** refleja la pérdida de proteínas y la malnutrición, relacionándose con la actividad clínica, la extensión y la gravedad del brote y según algunos autores como se ha señalado anteriormente como factor predictivo de evolución a megacolon tóxico.
- **Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear (pANCA):** son más frecuentes en la CU (60%) que en la EC (6-10%), sin embargo no guardan correlación con el patrón clínico ni gravedad de la enfermedad.
- El **orosomucoide, la lactoferrina y alfa-1-antitripsina** son otros reactantes de fase aguda que no han encontrado una aplicabilidad amplia.
- **Calprotectina en heces:** es una proteína del citoplasma de los neutrófilos que tiene buena correlación con la actividad tanto clínica como endoscópica, y según algunos autores es un factor de predicción de la aparición de recidiva¹⁶.

Criterios endoscópicos

La prueba de elección en el diagnóstico de la CU sigue siendo la Colonoscopia con toma de biopsias, permitiéndonos al mismo tiempo valorar la actividad y la extensión. Existen varias clasificaciones de la actividad endoscópica, siendo la de Blackstone la que presentamos a continuación:

- **Quiescente:** Patrón vascular normal o distorsionado, granularidad.
- **Leve:** Eritema, friabilidad al roce.

- **Moderada:** Exudado mucopurulento, úlceras menores de 5 mm y menos de 10 por segmento de 10 cm.
- **Grave:** Úlceras mayores de 5 mm y más de 10 por segmento de 10 cm. Hemorragias espontáneas. (Figura 1).

Criterios radiológicos

- La **radiografía simple de abdomen** es el método de elección para el diagnóstico del megacolon tóxico y la perforación, existen datos indirectos en la misma que nos pueden orientar en cuanto a la extensión y gravedad. La radiología baritada actualmente se usa para el estudio de las estenosis.
- La **ecografía abdominal:** Permite valorar la extensión en pacientes con colonoscopia incompleta especialmente si se usa la ecografía hidrocólica, así mismo nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la CU y la EC.
- La **TAC abdominal:** Carece de valor específico en el seguimiento de la CU, salvo algunas complicaciones sépticas intraabdominales.
- **Gammagrafía con leucocitos marcados con 99m-Tc-HMPAO:** Es un método no invasivo que nos permite valorar la extensión y la actividad, presentando buena correlación con la endoscopia.

Criterios anatomopatológicos

Constituye junto con la endoscopia el método fundamental para el diagnóstico de la CU.

La mucosa colónica se encontrará congestiva, hemorrágica con lesiones que pueden ir desde erosiones hasta úlceras que ocupan casi todo el perímetro intestinal; se observa afectación rectal en el 95% de los casos, y en fases avanzadas

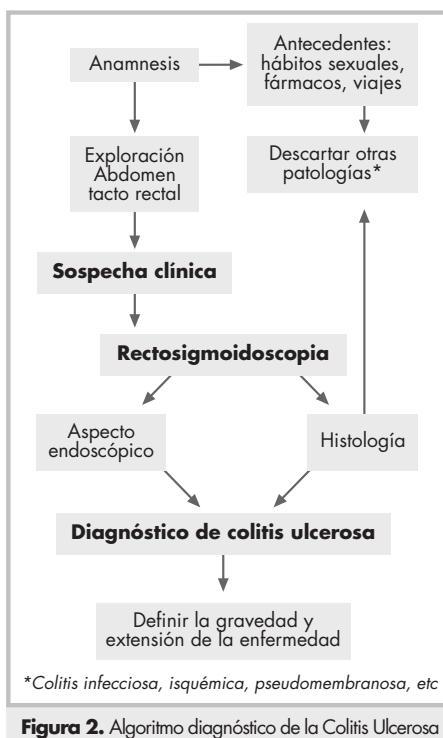


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la Colitis Ulcerosa

podemos encontrar pseudópodos inflamatorios como producto de los mecanismos de reparación.

Los hallazgos microscópicos dependerán de la fase de la enfermedad en la que se haga el estudio. Microscópicamente afecta básicamente a la mucosa; el hallazgo histológico más característico, aunque no patognomónico son los *abscesos cripticos*. Además suele existir depleción de mucina, distorsión de criptas y pérdida de células epiteliales.

La estrategia diagnóstica se resume en la figura 2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se planteará por una parte con la Enfermedad de Crohn y por otra con otras enfermedades que cursen con cuadros similares (Tabla 2).

Para el diagnóstico diferencial con otras entidades preferimos realizarlo desde el punto de vista sindrómico, dividiendo la presentación en síndrome rectal (proctitis) y síndrome colónico (colitis).

Diagnóstico diferencial de la proctitis incluye:

- Prolapso rectal
- Úlcera rectal solitaria
- Traumatismos
- Lesiones químicas
- Proctitis actínica
- Infecciones: herpética (VHS II), gonorrea, sífilis, linfogranuloma venéreo, por clamidia, etc.
- Proctitis ulcerosa
- Proctitis de Crohn.

Diagnóstico diferencial de la colitis incluye:

- Colitis Ulcerosa
- Colitis de Crohn
- Colitis indeterminada
- Colitis asociada a diverticulosis
- Diverticulitis
- Colitis aguda autolimitada
- Infecciones: Citomegalovirus, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Salmonella, Aeromonas pleisoides, Amebiasis, E. Coli, Yersinia enterocolítica, Schistosomiasis, Mycobacteria tuberculosis, Strongyloides.
- Colitis isquémica
- Enfermedad de Behçet
- Colitis microscópica: Colitis colágena y linfocítica.
- Colitis actínica
- Colitis por diversión
- Enfermedad granulomatosa crónica

Tabla 2.

Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
- Afectación de recto y en contigüidad del colon - Afectación continua - Afectación mucosa - No masa abdominal - Rectorragias frecuentes - Fiebre rara, en casos graves - No fístulas - Dolor abdominal poco llamativo - Afectación perianal rara - Abscesos cripticos - Depleción de células caliciformes - Distorsión arquitectural glandular	- Cualquier parte del tubo digestivo - Discontinua, con áreas parcheadas - Todas las capas de la pared - Masa palpable en algunos casos - Rectorragias raras - Fiebre frecuente - Fístulas característico - Dolor abdominal frecuente - Frecuente y característica - Granulomas - Agregados linfoides - Inflamación parcheada, fibrosis.

Tabla 3. Índice de Truelove-Witts modificado

Variables	Grave	Moderado	Leve
Nº deposiciones	>6	4-6	<4
Sangre en heces	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
Hombre	<10	10-14	>14
Mujer	<10	10-12	>12
Albumina (g/l)	<30	30-32	>33
Fiebre (°C)	>38	37-38	<37
F. Cardíaca	>100	80-100	<80
VSG	>30	15-30	Normal
Leucocitos x 1000	>13	10-13	<10
Criterios endoscópicos			
Úlcera	>5 mm	< 5 mm	No
Sangrado	Espontáneo	Al roce	No

- Enfermedad injerto contra el huésped
- Sarcoidosis gastrointestinal
- Gastroenteritis eosinofílica
- Colitis por medicamentos (AINE, sales de oro, penicilamina)

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Una vez establecido el diagnóstico es conveniente antes de indicar un tratamiento realizar una valoración de la actividad. Para este fin se han propuesto múltiples índices de gravedad, siendo el más utilizado hasta la actualidad el de Truelove y Witts modificado (tabla 3) por su aplicabilidad y reproducibilidad. El principal inconveniente de este índice es que no tiene en cuenta la extensión, perdiendo su valor especialmente cuando se trata de afectación de recto o rectosigma. Existen otros índices: endoscópicos, histológicos e incluso combinados que sin embargo no establecen buena correlación de las diferentes variables por lo que no se usan en la práctica habitual.

TRATAMIENTO

Como se ha comentado anteriormente es crucial establecer antes de iniciar el tratamiento la extensión y gravedad de la enfermedad, por lo que ello influirá en la actitud a seguir.

TRATAMIENTO DEL BROTE AGUDO

Brote leve-moderado

Colitis distal

- La sulfasalazina o la mesalazina a dosis de 3 gramos al día orales pueden ser eficaces en el brote leve.

- En cuanto a la administración de enemas, los compuestos de 5-ASA (1-4 g/día) han demostrado una mayor eficacia en inducir la remisión que los esteroides.
- Algunos estudios apuntan a que la asociación de 5-ASA oral al tratamiento tópico es superior al tratamiento oral o tópico aislado en el control del brote agudo.
- Si el brote no responde o se trata de brote moderado se puede usar corticoides sistémicos (Prednisona a 0,8 mg/Kg/día).

Colitis extensa

- Siempre se debe realizar por vía sistémica, administrando 5-ASA en brotes leves y corticoides (Prednisona a 1 mg/Kg/día) en brotes moderados.
- En caso de refractariedad tanto en brotes leves como moderados de CU distal o extensa se debe iniciar tratamiento como en el brote grave.

Brote grave

- Ingreso hospitalario.
- Valorar nutrición parenteral o enteral.
- Corticoides por vía parenteral, a dosis de 1 mg/Kg/día de Prednisona o equivalente.
- Si no mejora a los 7-10 días de tratamiento a dosis plenas (corticorrefractario), se indicará tratamiento con Ciclosporina por vía intravenosa a dosis de 4 mg/Kg/día ajustando la misma según niveles y vigilando los efectos colaterales.
- Administrar profilaxis antitrombótica.
- Excluir y tratar en su caso las sobreinfecciones (incluyendo CMV).
- Realizar vigilancia clínica, analítica y radiológica estricta para diagnosticar y tratar a tiempo las complicaciones.

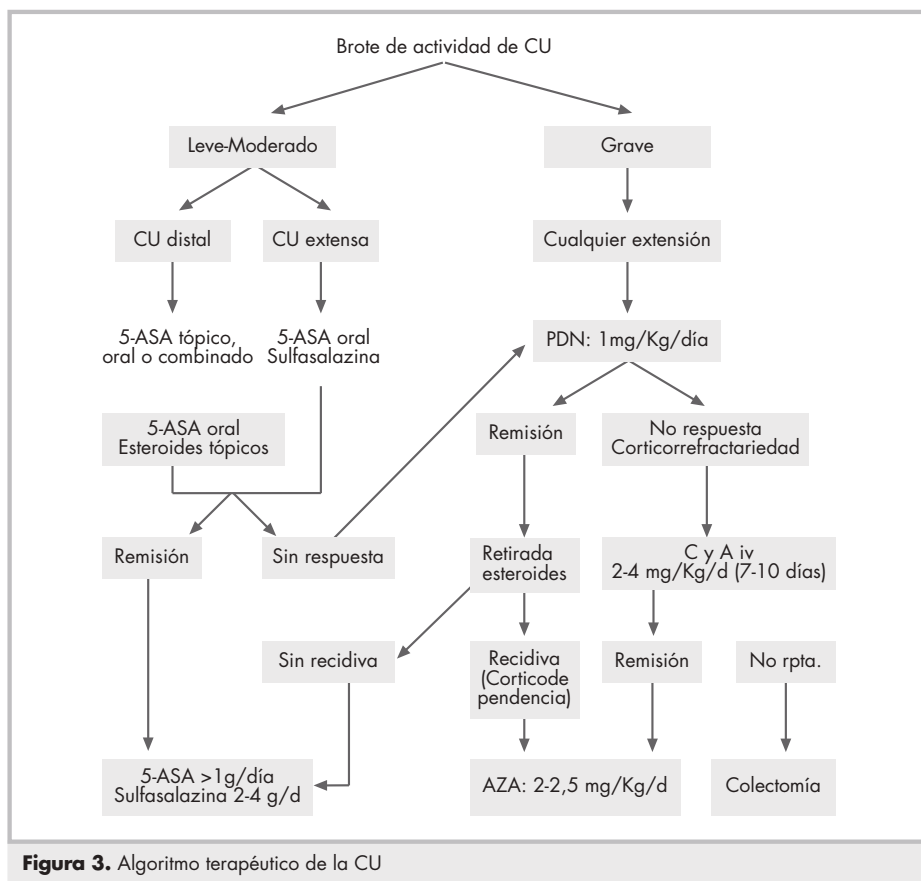


Figura 3. Algoritmo terapéutico de la CU

Tratamiento de las formas corticorrefractarias

- Como se ha dicho anteriormente las formas leves y moderadas que no responden al tratamiento se deben tratar como brotes graves. Si el paciente empeora en la primera semana o si aparece megacolon tóxico u otra complicación, se indicará tratamiento quirúrgico.
- Si no se observa mejoría tras el tratamiento durante 7-10 días con Prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día deberán recibir tratamiento con Ciclosporina a dosis de 2-4 mg/Kg/día ajustando según niveles. En estos casos se debe vigilar la hipomagnesemia (precipita efectos neurológicos) y la función renal. Si no hay respuesta está indicada la colectomía.
- Si hay respuesta se debe iniciar el tratamiento con Azatioprina/6 Mercaptopurina con o sin recurso a una etapa intermedia de ciclosporina oral.

Tratamiento de las formas corticodependientes

Se define como la recidiva del brote de actividad al reducir o retirar la dosis de corticoides o como la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses o en tres ocasiones en el lapso de 12 meses. Estos pacientes deben recibir tratamiento con Azatioprina o 6-Mercaptopurina a dosis de 2-2,5 mg/Kg/día o 1-1,5 mg/Kg/día respectivamente, intentando si es posible ajustando las dosis a los niveles de TPMT y vigilando los posibles efectos secundarios. En algunos casos es necesario valorar el tratamiento quirúrgico.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El tratamiento de mantenimiento está indicado en prácticamente todos los casos ya que reduce la frecuencia y gravedad de los brotes y según algunos autores disminuye la frecuencia de displasia y desarrollo de CCR.

En las formas distales se puede realizar tratamiento tópico con mesalazina ya sea en supositorios, espuma o enemas según la extensión.

En las formas extensas la administración de sulfasalazina o mesalazina a dosis de 2-4 g/día ha demostrado disminuir la recidiva y según algunos estudios esta eficacia aumenta si se asocia a tratamiento tópico, aunque no todos los trabajos realizados al respecto confirman este hallazgo.

En los casos de corticodependencia está indicado continuar el tratamiento con Azatioprina o 6-Mercaptopurina.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El 5-10% de los pacientes con CU precisarán cirugía en algún momento de su vida, de los cuales aproximadamente el 85% se realiza de forma electiva y sólo el 15% de forma urgente. La técnica de elección en el momento actual es la proctocolectomía con reservorio ileoanal, existiendo diferentes tipos de reservorios sin embargo ninguno de ellos se ha mostrado superior a los demás. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en la CU son:

- Brote agudo sin respuesta a tratamiento médico
- Megacolon tóxico
- Brote de actividad persistente o corticodependiente sin respuesta a tratamiento médico
- Hemorragia masiva
- Perforación colónica
- Estenosis colónica
- Retraso grave del crecimiento o desarrollo sexual
- Aparición de neoplasia de colon, displasia de alto grado a displasia asociada a lesión-masa.

La complicación evolutiva más importante es la inflamación del reservorio (reservoritis) que se presenta hasta en el 35-40% de los casos, pero sólo en el 5% de los casos se presenta como refractaria y en el 2% de los casos será necesario la exéresis del reservorio. El tratamiento de la reservoritis aguda se debe realizar con Metronidazol y probióticos que han demostrado su eficacia en estudios controlados, aunque también se pueden usar las mismas pautas del tratamiento médico para la CU.

En el tratamiento de la CU también se emplean otros inmunosupresores como el Metotrexate, el tacrolimus (en los casos de refractariedad a los corticoides). También se está estudiando diferentes agentes biológicos con diferente respues-

ta a los mismos como el Infliximab (anticuerpos anti-TNF), CDP571, RDP58, Natalizumab (anticuerpos anti alfa4 integrina) y MLN-02.

Terapias basadas en el bloqueo del receptor IL-2 como el Daclizumab, Basiliximab con resultados algo esperanzadores, observándose también al parecer un efecto de sensibilización a los corticoides por parte de estos nuevos agentes¹⁷.

Terapias basadas en el bloqueo del complejo receptor CD3 de los linfocitos T como el Visilizumab.

Los factores de crecimiento epidermal (EGF) y el factor de crecimiento de los keratinocitos (KGF) que regulan la integridad de la mucosa colónica y mantienen la función de barrera de la misma se han analizado en estudios pilotos de pacientes con colitis corticorrefractarias con resultados dispares, sin embargo se necesitan estudios más amplios para valorar su beneficio y seguridad¹⁷.

En los últimos años, se está valorando en estudios controlados el papel de la leucocitoféresis en la remisión de brotes agudos refractarios a tratamientos convencionales obteniendo una respuesta cercana al 50%.

ENFERMEDAD DE CROHN

DEFINICIÓN

La enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio de inicio y predominio submucoso, transmural, granulomatoso y cicatrizante, que puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria o discontinua.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de incidencia han sufrido un notable incremento en todos los países desarrollados, estabilizándose desde los 80, entre 10-15 casos/100.000/año de lo que deriva la alta incidencia en países del norte de Europa en relación con los países meridionales (gradiente Norte-Sur), siendo la incidencia media en nuestro medio de 5,5 casos/100.000 habitantes/año¹⁸.

La existencia de este gradiente ha sugerido que los factores ambientales y, por tanto, los distintos estilos de vida podían desempeñar un papel importante en la etiología de estas enfermedades. No obstante, existen pocos

trabajos epidemiológicos de EICI actualizados, si bien en el sur de Europa, más concretamente en nuestro país, donde se han realizado estudios recientes, se observa que, las diferencias entre Norte-Sur son cada vez más discretas, pudiendo suponer que en un futuro próximo las tasas de todos los países desarrollados serán similares¹⁸.

ETIOPATOGENIA

Los factores etiopatogénicos de esta enfermedad son aún desconocidos, no obstante en los últimos años se han producido notables avances en la comprensión de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de esta enfermedad. Parece ser el resultado de la interacción entre factores ambientales, genéticos y alteraciones en la regulación de la respuesta inmunitaria¹⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de esta enfermedad son el dolor abdominal y la diarrea.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

Dolor abdominal

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y sus características dependen de la localización de la enfermedad y de su patrón clínico²⁰. En la *afectación ileal* suele existir un dolor de carácter cólico que en ausencia de complicaciones presenta una intensidad leve-moderada y que se localiza en la fosa iliaca derecha, donde puede palparse en la exploración una sensación de ocupación (masa inflamatoria). En la *afectación gástrica o duodenal* el dolor es semejante al de la úlcera péptica, siendo indistinguible de éste. En los pacientes con *enfermedad de Crohn de colon*, el dolor es referido en el hemiabdomen inferior, pudiendo aparecer estreñimiento como consecuencia de la presencia de estenosis o pérdida de la capacidad motora del colon descendente.

Diarrea

La diarrea es uno de los síntomas más frecuentes y constituye la principal manifestación clínica en muchas otras entidades con las que se deberá establecer un diagnóstico diferencial. Entre los mecanismos implicados en la fisiopatología de la diarrea se encuentra el causado por la propia actividad inflamatoria intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano, la

fistulización, la alteración de la motilidad colónica y el efecto de las sales biliares^{20,21}.

Fiebre

La fiebre sin que suela sobrepasar los 38° suelen presentarla el 50% de los pacientes. Suele ser expresión del proceso inflamatorio, aunque si la fiebre es alta con escalofríos y sudoración puede ser consecuencia de una complicación como los abscesos, perforación o sobreinfección bacteriana.

Pérdida de peso

La pérdida de peso es una manifestación sistémica muy frecuente en los periodos de actividad y que tiende a ser más grave cuando la enfermedad afecta al intestino delgado. Se atribuye a los déficits nutricionales ocasionados por la malabsorción de los alimentos, una ingesta calórica baja secundaria a los síntomas y al aumento en la actividad catabólica²⁰.

Enfermedad perianal

En la mayoría de los casos, la enfermedad perianal suele presentarse en aquellos pacientes con afectación del colon (30-40%); siendo los abscesos, fisuras o fistulas, las lesiones perianales más habituales.

Rectorragia

La rectorragia se debe a la presencia de ulceraciones a nivel de la mucosa colónica y suele ser una manifestación menos frecuente que en la colitis ulcerosa.

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS

Se ha observado que entre un 25-35% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan manifestaciones extradigestivas, siendo ligeramente más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Crohn. Estas manifestaciones pueden preceder, acompañar o comportarse de forma independiente de la enfermedad intestinal subyacente²⁰.

Manifestaciones cutáneo-mucosas

Se encuentran entre las más frecuentes, siendo el eritema nodoso (15%), el pioderma gangrenoso (1-5%) y la estomatitis aftosa las manifestaciones cutáneo-mucosas más frecuentes²⁰.

El *eritema nodoso* son nódulos subcutáneos dolorosos, de distribución simétrica y que afectan predominantemente la cara anterior de las extremidades inferiores. Se presentan en general coincidiendo con los brotes de la enfermedad y responden al tratamiento base de la enfermedad.

El *pioderma gangrenoso* es una lesión necrótica ulcerada grave que ocasionalmente va independiente de la actividad de la enfermedad y aunque suele ser una manifestación más frecuente en la colitis ulcerosa se puede presentar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn.

La *estomatitis aftosa* es la manifestación cutáneo-mucosa más frecuente de la enfermedad de Crohn, siendo su actividad paralela a la actividad de la enfermedad.

Manifestaciones oculares

La *epiescleritis* es la manifestación ocular más frecuente (3-5%), que cursa con una rápida progresión de ojo rojo, doloroso con inyección escleral y sensación de cuerpo extraño, sin alteración de la agudeza visual, que suele aparecer asociado a la actividad de la enfermedad. La *uveítis* son lesiones más graves que se asocian menos a la actividad de la enfermedad y que suelen responder peor al tratamiento²⁰.

Manifestaciones osteoarticulares

La *artritis periférica* se caracteriza por la presencia de dolor e impotencia funcional que afecta a las articulaciones distales de los miembros, con un patrón de presentación simétrico y migratorio. Generalmente suele correlacionarse con la actividad inflamatoria y asociarse a eritema nodoso y uveítis, siendo necesario distinguirlas de las artralgias que son muy frecuentes como manifestación de actividad o expresión de cambios en el tratamiento de la enfermedad.

La aparición de *espondilitis anquilosante* es más frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa (6-15%), pero puede aparecer en la enfermedad de Crohn. La clínica, signos radiológicos y tratamiento se semejante a la de los pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal. En cuanto a la *sacroileítis* es más habitual (15%), tiene un predominio unilateral y es detectable hasta en un 80% mediante resonancia magnética.

Manifestaciones hepatobiliares

La *esteatosis hepática* es una manifestación inespecífica en los pacientes con enfermedad de Crohn, debido a la propia enfermedad crónica, trastornos nutricionales, nutrición parenteral y tratamiento corticoideo. La *colangitis esclerosante primaria* es más frecuente en la colitis ulcerosa, aunque puede presentarse hasta en el 4% de los pacientes. La *hepatitis autoinmune* probablemente sea el resultado del solapamiento de los casos de hepatitis víricas posttransfu-

sionales y la presencia de lesiones histológicas intrahepáticas de la colangitis esclerosante.

Manifestaciones tromboembólicas

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos debido a que en estos pacientes existe un estado de hipercoagulabilidad adquirido que suele agravarse en fases de actividad clínica.

Otras manifestaciones extradigestivas

Se encuentran descritas otras manifestaciones como son las pancreáticas, pulmonares, cardíacas o neurológicas que suelen ser menos habituales que las descritas anteriormente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se realizará según la definición de Lennard-Jones, que incluye cuatro grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se requieren, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo^{22,23}.

En cuanto a los parámetros de laboratorio básicos que deben determinarse son un estudio analítico básico que incluya parámetros de actividad inflamatoria (fibrinógeno, VSG, orosomucoide, proteína C reactiva). A medida que la enfermedad progresa es posible encontrar anemia ferropénica o asociada a trastorno crónico, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia y déficit vitamínicos (B12 y ácido fólico). Los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) se detectan en el 50-80% de los pacientes con enfermedad de Crohn, mientras que los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón inmunofluorescencia perinuclear (p-ANCA) se detectan en un 5-10%, siendo útiles estos marcadores para el diagnóstico de las formas de colitis indeterminadas²⁰.

CRITERIOS CLÍNICOS

Dolor abdominal intercurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre/febícula, enfermedad perianal, fistulas, manifestaciones extraintestinales.

CRITERIOS RADIOLÓGICOS

Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (ima-

gen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes.

Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fistulas, asimetría de las lesiones.

CRITERIOS ENDOSCÓPICOS

Cuando existe *afectación de colon* se pueden observar presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre ulceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos. Son lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con el recto habitualmente indemne.

Cuando existe *afectación ileal* se observan aftas, ulceras y/o estenosis.

CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Criterios mayores: Inflamación transmural, granulomas no caseificantes y agregados linfoides (sin centro germinal).

Criterios menores: Inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima y fisuras.

La clasificación de Lennard-Jones tiene una adecuada correlación con los criterios de la O.M.G.E. (Organización Mundial de Gastroenterología) y con el diagnóstico clínico, pero recientemente se han comunicado los nuevos criterios diagnósticos establecidos en Japón y que requieren para el diagnóstico definitivo una de las siguientes tres condiciones²³.

- Úlceras longitudinales o deformidad en la luz inducida por ulceraciones longitudinales o patrón en empedrado.
- Ulceraciones aftosas pequeñas en el intestino delgado dispuestas de forma longitudinal, presentes durante al menos tres meses y con granulomas no caseificantes.
- Múltiples ulceraciones aftosas pequeñas en tracto digestivo superior e inferior, no nece-

sariamente con disposición longitudinal, presentes durante al menos tres meses y con granulomas no caseificantes.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la reciente clasificación de Viena²⁴, podemos distinguir varios patrones clínicos de enfermedad en función a la localización (L), evolución (B) y edad (A). La mínima lesión requerida en una localización (L) es la lesión aftoide o la úlcera. Tabla 4.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas aquellas enfermedades que cursen con dolor abdominal, diarrea y/o rectorragia. Entre las que debe incluirse la colitis ulcerosa, otras enfermedades inflamatorias que afecten al intestino o de estructuras adyacentes, enterocolitis infecciosas (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia*) y enfermedades neoplásicas (carcinoma de ciego y linfoma intestinal)^{20,22}.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En la actualidad no se dispone de un índice de actividad con validez universal para evaluar la actividad inflamatoria de todos los pacientes con Enfermedad de Crohn. El *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)²², es el modelo más utilizado e incluye las siguientes variables: dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, estado general, peso, valor hematocrito, presencia o no de complicaciones y su número, toma de antidiarreicos, y presencia o no de masa abdominal (Tabla 5); obteniéndose un índice numérico final que clasifica la enfermedad en no activa (<150), con actividad leve (150-300), actividad moderada (301-450) y actividad grave (>450).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DEL BROTE AGUDO

Brote leve

En la enfermedad ileal o ileocecal, se emplea la mesalazina (2,4-3 g/día) para yugular el brote leve, aunque si ésta no mejora se puede utilizar ciprofloxacino (500 mg/12 h), metronidazol (10-20 mg/Kg/día), budesonida o instaurar el tratamiento del brote moderado.

En la enfermedad colónica se puede asociar tratamiento tópico con mesalazina o budesonida. Otro fármaco de especial interés es la sulfasala-

Tabla 4. Clasificación de la Enfermedad de Crohn según la clasificación de Viena

L (localización)	B (evolución)	A (edad)
L1: Ileal (30%)	B1: Inflamatorio	A1: <40 años
L2: Cólica (25%)	B2: Fibroestenotizante	A2: >40 años
L3: Ileocólica (40%)		
L4: Gastrointestinal alta (5%)	B3: Fistulizante	

Tabla 5. Índice CDAI (*Crohn's disease activity index*)

Suma	Factor	Subtotal
1. Número de deposiciones líquidas o muy blandas (suma de los 7 días previos)	x 2 =	
2. Dolor abdominal (0=bueno; 1=leve; 2=moderado; 3=grave) (suma de los 7 días previos)	x 5=	
3. Estado general (0=bueno; 1=aceptable; 2=malo; 3=muy mal; 4=terrible) (suma de los 7 días previos)	x 7=	
4. Síntomas asociados (1 punto cada categoría; sumar)		
• Artritis/artralgias		
• Iritis/uveitis		
• Eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas bucales		
• Fisura anal/fístula/absceso perianal		
• Otras fístulas		
• Temperatura > 37,8 últimos 7 días	x 20=	
5. Toma de antidiarreicos (no=0; sí=1)	x 30=	
6. Masa abdominal (no=0; dudosa=2, definida=5)	x 10=	
7. Hematocrito	x 6=	
• Varón (47%- valor actual)		
• Mujer (42%- valor actual)		
8. % Peso respecto a estándar (1-Pesp (Kgs)/Peso estándar (Kgs) x 100)	x 1=	
CDAI	=	_____

cina (3 g/día), que se puede utilizar siempre que no exista afectación del intestino delgado¹¹.

Brote moderado

En el brote moderado, tanto en la enfermedad ileal como colónica se emplean glucocorticoides sistémicos, con una dosis que debe ser de 40-60 mg de prednisolona/día (o 1 mg/Kg/día o 300 mg de hidrocortisona/día) y con pauta descendente tras la mejoría.

La budesonida es una alternativa en brotes moderados bien tolerados. Si no existe respuesta al tratamiento con glucocorticoides se debe instaurar el tratamiento del brote grave.

En cuanto, a la azatioprina (2,5 mg/Kg/día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/Kg/día) se pueden añadir al tratamiento con glucocorticoides aumentando la eficacia de éstos, disminuyendo el tiempo necesario para alcanzar la remisión y evitando la necesidad de prescribir dosis altas de corticoides²⁵.

Brote grave

El paciente con un brote grave debe recibir tratamiento con esteroides parenterales, profilaxis antitrombótica y nutrición parenteral. En aquellos pacientes con enfermedad grave refractaria a esteroides se debe inducir la remisión mediante infliximab en dosis única de 5 mg/Kg/día, repitiendo la dosis a las 2 y 6 semanas e instaurando tratamiento de mantenimiento con azatioprina (2-2,5 mg/día), que se debe iniciar el mismo día de la infusión²⁶.

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS CORTICORREFRACTARIAS Y CORTICODEPENDIENTES

La respuesta de los pacientes a los corticoides de forma prolongada en el tiempo es del 45%, apareciendo una situación de dependencia a esteroides en el 40% y de refractariedad en el 15%²⁵.

Ambas situaciones requieren un manejo terapéutico especial y se suele comenzar con azatioprina o 6-mercaptopurina, a dosis ajustadas en función de los niveles de TPMT, y que generalmente se encuentran entre 2-2,5 mg/Kg/día y 1,5 mg/Kg/día respectivamente. Para aquellos pacientes con intolerancia a azatioprina o 6-mercaptopurina se ha sugerido como tratamiento alternativo el micofenolato de mofetil o metotrexate. En el caso de intolerancia o fracaso a los dos tratamientos se debe administrar infliximab, a dosis de 5 mg/Kg/día, repetidas a las 2 y 6 semanas, manteniendo el tratamiento inmunosupresor anteriormente descrito tras la infusión de infliximab²⁶.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN Y PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA O RECIDIVA

Prevención de la recidiva (controlados mediante tratamiento médico).

La eficacia de la mesalazina como tratamiento de mantenimiento no está demostrado, por ello, se suele no dar ningún fármaco para prevenir la recidiva. Una excepción la constitu-

yen aquellos pacientes en tratamiento con inmunosupresores por haber presentado una situación de corticodependencia o refractariedad, en los cuales se suele dejar como tratamiento de mantenimiento el tratamiento inmunosupresor²⁵.

Recientemente, se ha aprobado el empleo de infusiones de infliximab cada 8 semanas en pacientes con un curso agresivo de la enfermedad y que presentaron una respuesta satisfactoria a este tratamiento²⁶.

Prevención de la recurrencia (controlados mediante tratamiento quirúrgico)

Los pacientes sometidos a una resección se suelen beneficiar de un corto ciclo de metronidazol tras la intervención quirúrgica. Posteriormente se puede pautar mesalazina (4g/día), azatioprina (2-2,5 mg/Kg/día) o ó-mercaptopurina (1,5 mg/Kg/día), indicando el primero en aquellos pacientes con un curso poco agresivo de su enfermedad e intervenidos por enfermedad estenosante o inflamatoria. Si por el contrario se tratará de una enfermedad agresiva o fistulosa se recomienda tratamiento de mantenimiento con azatioprina o ó-mercaptopurina²⁵.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD FISTULIZANTE

Fistulas perianales

Se deben distinguir dos tipos de fistulas perianales: las fistulas bajas o simples que se pueden tratar mediante fistulostomía quirúrgica o antibioterapia (metronidazol y/o ciprofloxacino) y las fistulas altas o complejas que se suelen tratar mediante la colocación de sedales o lazos. En las fistulas rebeldes a tratamiento se encuentra indicado el tratamiento con inmunosupresores o infliximab si no obtuviésemos una respuesta adecuada con los inmunosupresores.

Fistulas rectovesicales o enterovesicales

El tratamiento suele ser quirúrgico por no responder adecuadamente al tratamiento médico.

Se deben de tratar todas por el riesgo de desarrollar sepsis de origen urinario.

Fistulas rectovesicales

Solo se trataran aquellas fistulas que sean muy molestas para el paciente. El tratamiento puede comenzarse con inmunosupresores o infliximab, pero la mayoría de ellas suelen necesitar cirugía.

Fistulas enterocutáneas

Se comenzará con tratamiento médico (inmunosupresores seguido de infliximab) y si éste fracasa se realizará una resección quirúrgica.

Fistulas internas

Generalmente suelen expresarse como un absceso. En primer lugar se debe realizar un drenaje percutáneo asociado a tratamiento con antibióticos; posteriormente se asocian inmunosupresores e infliximab. Una vez retirado el drenaje y controlada la actividad inflamatoria se podrá planear una resección quirúrgica.

Fistulas enteroentéricas

Su tratamiento será quirúrgico y solo en caso de que se produzca una diarrea incontrolable o malnutrición.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Existen dos tipos de indicaciones: las de tipo urgente y las electivas. En las indicaciones urgentes se encuentran la hemorragia grave, el megacolon, la perforación libre, el brote grave refractario a tratamiento médico, la obstrucción y el absceso con sepsis no controlada. En las indicaciones electivas estarían el retraso grave en el crecimiento y maduración sexual, cuando existen efectos adversos graves del tratamiento médico, en la enfermedad fistulosa, en formas de corticodependencia donde no se prefiera intentar tratamiento con inmunosupresores o ante el fracaso de éstos, en algunos casos de enfermedad refractaria, en manifestaciones extraintestinales muy graves y en la displasia o en el cáncer asociado a esta enfermedad²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, Van Blankenstein M. Incidencia of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the EC-IBD. *Gut* 1996; 39: 690-697.
2. Yang, Suk-Kyun; Loftus, Edward V. Jr; Sandborn, William J. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 260-270.
3. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93:9-14.
4. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
5. Edward V, Loftus JR. Clinical Epidemiology of IBD: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
6. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in IBD. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-1854.
7. Agarwal A, Rhodes JM. Smoking and IBD. *Inflamm Bowel Dis. Monitor* 2003; 4: 114-19.
8. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of apendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 277- 86.
9. Leal Berral JC, Benita León V, González de Canales Simón P y Manzano Espinosa L. *Medicine* 2004; 9: 349-57.
10. Carbonel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, Galian A, Modigliani R, Rambaud JC. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-7.
11. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526 – 35.
12. Heuschen UA, Linz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841-7.
13. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001; 48: 430 -4.
14. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-62.
15. Bruce E. From Symptom to Diagnosis: Clinical Distinctions Among Various Forms of Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
16. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
17. Stephen B. Hanauer. Medical Therapy for Ulcerative Colitis 2004. *Gastroenterology* 2004; 126: 1582-92.
18. Saro Gismera C, Ruiz Ochoa V. Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gassull MA, F Gomollon, Obrador A, Hinojosa J. *Enfermedad inflamatoria intestinal. II Edición. Ediciones Ergon S.A., 2002 pp 7.*
19. García de Tena J, Manzano J, Leal J. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. *Medicine* 2004;9:331-340.
20. García J, Manzano L, Leal JC, et al. *Enfermedad de Crohn. Manifestaciones clínicas. Medicine* 2004; 9:341-348.
21. Crohn's disease related diarrhea. *New Answers? Am J Gastroentol* 2000;95:1380-1381.
22. Hinojosa J, Nos P. Apartado de actualizaciones y revisiones: criterios diagnósticos y deficiones en el enfermedad inflamatoria intestinal. GETECCU 2004.
23. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:S85-S93.
24. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases* 2000;6:8-15.
25. López A. Tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. *Medicine* 2004; 9:358-367.
26. Doménech E, Esteve-Comas M, Gomollón J. Recomendaciones para el uso de infliximab en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001, *Gastroenterología y Hepatología* 2002; 3:162-169.

CAPÍTULO 33

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Autores

Laura Ramos López

Marcelo Larrea Vargas

Hospital Valle de Hebrón, Barcelona

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Síndrome del intestino irritable, trastornos funcionales gastrointestinales, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estrés emocional y social, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento, seguimiento clínico.*

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) forma parte del conjunto de trastornos funcionales gastrointestinales. Dentro de este amplio grupo se engloban aquellas entidades que se manifiestan con síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes y que se caracterizan por la ausencia de alteraciones estructurales o bioquímicas que las justifiquen, relacionándose con alteraciones en la motilidad y/o la sensibilidad aferente del intestino. Se dividen y caracterizan clínicamente según su localización en el tracto gastrointestinal, diferenciándose 5 regiones anatómicas: esofágica, gastroduodenal, intestinal, biliar y anorrectal. Incluidos en los trastornos funcionales del intestino se encuentran: el *meteorismo funcional* (que se caracteriza por hinchazón con sensación de plenitud y distensión), el *estreñimiento funcional* (presentando esfuerzo defecatorio, defecación incompleta y/o disminución de la frecuencia de las deposiciones), la *diarrea funcional* (al presentar más de 3 deposiciones al día y/o volumen de las heces mayor de 500 gramos/día) y finalmente el *síndrome de intestino irritable*, con unos criterios diagnósticos, que se definirán posteriormente, pero que se basa en la presencia de dolor abdominal asociado al cambio en el número y/o consistencia de las deposiciones y que se alivia con la defecación.

La importancia del estudio del síndrome del intestino irritable viene determinada por su alta prevalencia en nuestro medio, con un importante gasto sanitario asociado y, muy especialmente, porque determina un deterioro de la calidad de vida de los pacientes afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos sobre el SII, recopilados en estudios realizados en diferentes países y que recogen individuos de distintas razas, grupos de edad y sexo, nos permiten determinar: a) la prevalencia mundial de SII oscila entre el 9-23% de la población, pudiendo considerarse la media de población en los países occidentales entorno al 15%; b) el SII puede afectar a todas las edades,

sexos y grupos socioeconómicos pero resulta más frecuente, con una proporción de 3:1; en las mujeres y la edad de presentación inicial de los síntomas se produce entre los 30 y 50 años, declinando su frecuencia con la edad.; c) no se han determinado diferencias en la prevalencia entre blancos y negros, sin embargo parece menor en la población hispana.

Se ha intentado relacionar el SII con características demográficas y diferentes estilos de vida, lo que explicaría porque es más frecuente en los países industrializados de Occidente que en los países subdesarrollados, sin embargo, la interpretación de los estudios es difícil porque se basa en los datos recogidos por médicos y pacientes con un concepto de enfermedad modulado por su propia cultura y creencias.

El SII constituye hasta el 15% de las consultas médicas, representa el diagnóstico más frecuente realizado por el especialista de Digestivo (20-25%) y el 12% de las consultas del médico de Atención Primaria. Considerando una cobertura sanitaria completa (100% gasto sanitario dependiente del gobierno) se calcula que hasta el 70% de los individuos con síntomas de SII consultan al médico, aunque la mayoría de los pacientes que cumplen criterios de SII no consultan y lo hacen con mayor frecuencia aquellos que presentan sintomatología extraintestinal asociada al SII. Los trastornos gastrointestinales de tipo funcional producen un deterioro de la calidad de vida (CV) superior que los trastornos orgánicos, siendo la percepción de CV inferior que en los enfermos con ERGE y asma y similar a otros pacientes con enfermedades crónicas con diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica. En los pacientes con SII la percepción de calidad de vida se relaciona más con los síntomas de ansiedad y depresión que con las manifestaciones gastrointestinales. Por ello hemos de valorar, aparte del coste debido a la utilización de recursos sanitarios por el número de consultas médicas que realizan, el coste de la medicación y la mayor prevalencia de cirugía abdominal y pélvica, el gasto social que representa el absentismo laboral que se produce en estos pacientes y que supera al de otras patologías no gastrointestinales.

ETIOPATOGENIA

La fisiopatología del SII es heterogénea y se han considerado múltiples factores implicados, aunque la etiología concreta no se conoce dificultando el desarrollo de terapéuticas más efectivas y específicas. Clásicamente el SII se ha relacionado con la *alteración de la motilidad intestinal*, la *hipersensibilidad visceral*, la *inflamación intestinal* y los *factores psicosociales*. Actualmente, otras líneas de investigación en la etiología del SII incluyen las infecciones intestinales, la inmunidad y los factores genéticos.

ALTERACIÓN EN LA MOTILIDAD INTESTINAL

Durante años se mantuvo y estudió la idea de un trastorno de la motilidad intestinal como única base del SII, actualmente se ha comprobado que las diferencias en la motilidad entre los pacientes con SII y los sujetos sanos son más cuantitativas que cualitativas. Se identifican una serie de trastornos de la función gastrointestinal habitual que también se produce en los individuos sanos en relación transgresiones dietéticas o factores psicosociales pero que en los enfermos con SII se presentan con más frecuencia y gravedad, y que se han evidenciado a nivel del colon y el intestino delgado. Así, se ha demostrado una respuesta excesiva de la motilidad en relación a la ingesta, la distensión rectal, el estrés, la administración de colecistoquinina, neostigmina o la inyección de hormona liberadora de corticotropina y afectando principalmente en el ileon, colon y recto sin que se hayan objetivado estas modificaciones a nivel de estómago ni intestino delgado proximal. El reflejo gastrocolónico está aumentado en los pacientes con SII y existen alteraciones en el tránsito intestinal, que se encuentra aumentado si predomina la diarrea o disminuido si presenta estreñimiento. Además, los pacientes con SII y diarrea presentan un mayor número de contracciones propagadas de gran amplitud que se relaciona con la percepción de dolor y, en general, en el SII existe retraso en el tránsito de gas, lo que aumenta la sensación de distensión abdominal. Todas estas observaciones forman parámetros de motilidad que no pueden utilizarse como criterios diagnósticos pues pueden presentarse también en sujetos sanos o en algunas patologías orgánicas gastrointestinales.

HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

En los pacientes con SII se ha demostrado una percepción de dolor aumentada en relación a la distensión rectal, a presiones y volúmenes

inferiores que los sanos. En el SII el umbral del dolor se encuentra disminuido en el 50-70% de los afectos. Se ha confirmado que estos pacientes no presentan hipersensibilidad de tipo somático al dolor, pues su respuesta al estímulo cutáneo, mediante inmersión de la mano en agua fría, es similar a la de los sujetos sanos. Estos datos podrían confirmar que la hipersensibilidad es más o menos específica del intestino.

Este fenómeno de disminución del umbral de dolor se ha comprobado en otros territorios, diferentes del recto, a lo largo del tracto gastrointestinal, en duodeno, ileon, colon y esófago. La distensión abdominal y la sensación de hinchazón constituye una queja frecuente en el SII, en estos pacientes existe una dificultad para la expulsión del gas, relacionada con una alteración de la motilidad y una menor tolerancia al gas intestinal por una disminución del umbral del dolor.

En esta hipersensibilidad visceral juega un papel muy importante la modulación del sistema nervioso central sobre los estímulos viscerales, y se ha postulado que en el caso del SII existe una alteración en el procesamiento de estos estímulos procedentes del intestino. La conexión entre el cerebro y el intestino es una comunicación continua y bidireccional que permite que la información del sensorio, incluida la sensibilidad visceral, pueda ser modificada y modulada por la memoria, la cognición y los sentimientos, produciendo una respuesta eferente mediante el sistema nervioso central (SNC), la espinal dorsal, el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso entérico (SNE). En ocasiones la modulación y la respuesta a los estímulos viscerales es subliminal, como ocurre de forma fisiológica para el control de la digestión donde el SNC modula la motilidad, la secreción, la función inmune y el flujo sanguíneo en esos momentos. En otros casos el SNC actúa como un filtro de las percepciones periféricas determinando un umbral de percepción que variara según el estado emocional y cognitivo del individuo. El estrés, la ansiedad o recuerdos desagradables pueden aumentar la percepción del dolor mientras la distracción, la relajación y la hipnosis disminuyen la percepción dolorosa. En el SII un estímulo lo suficientemente intenso, en forma de inflamación, lesión o actividad motora intestinal prolongada, puede producir una respuesta con el aumento de neurotransmisores producidos a nivel de la espina dorsal, tan intenso como para que el cerebro perciba este aumento de respuesta como un dolor, y la hipersensibilidad visceral se producirá con una liberación de neurotransmisores aumen-

tada y mantenida por el estímulo, que puede mantenerse como un estado de memoria del dolor a pesar de la disminución del estímulo. Así, los mecanismos antinociceptivos entre el intestino y el cerebro podrían estar alterados en el SII.

INFLAMACIÓN

El SII se ha relacionado con una alteración de la función inmune del intestino, con datos que muestran un aumento de células inflamatorias en estos enfermos, con un aumento de linfocitos T, macrófagos, mastocitos y células enterocromafines en la mucosa de ileon y colon. Estas células inflamatorias de la mucosa intestinal se activan y liberan mediadores inflamatorios que producen un aumento de la permeabilidad y la secreción intestinal, y que determinan una aumentada proliferación y degranulación de los mastocitos, localizados en la proximidad de las terminaciones nerviosas del colon locales, ante determinados estímulos (sensibilización), que puede reactivarse con el estrés emocional, y producen un aumento de la percepción visceral con sensación de dolor y discomfort. Los datos sobre una alteración en la respuesta inmune del intestino como causa de SII son más evidentes en aquellos enfermos que refieren el inicio de sus síntomas tras un episodio de gastroenteritis aguda (SII-postinfeccioso). El SII no se presenta en todos los sujetos que han sufrido una infección gastrointestinal, pero hasta en el 25% de los enfermos recuperados de una infección bacteriana demostrada presentan criterios de SII. Como factores de riesgo para el desarrollo de SII-postinfeccioso se han incluido la virulencia del patógeno, pacientes jóvenes, sexo femenino, la duración del cuadro de diarreas agudo y la presencia de un factor vital estresante en el momento de la infección. Además el tratamiento antibiótico durante el episodio infeccioso aumenta el riesgo de desarrollar síntomas digestivos a largo plazo. En estos casos, el episodio de gastroenteritis aguda sensibiliza el intestino mediante la incremento de las células enterocromafines, linfocitos T, macrófagos y citoquinas proinflamatorias en la mucosa intestinal, favoreciendo la alteración de la percepción visceral aunque la aparición del SII se facilita si coexiste un factor psicosocial que favorece el mantenimiento de los síntomas.

FACTORES PSICOSOCIALES

Los trastornos gastrointestinales de tipo funcional producen un deterioro de la calidad de vida superior a los trastornos gastrointestinales orgánicos. En el SII, la percepción de calidad de vida

se relaciona más con los niveles de depresión y ansiedad que con las manifestaciones digestivas. Se ha demostrado que el tratamiento psicológico y farmacológico con antidepresivos aumenta la calidad de vida en relación a la mejoría del dolor y recuperación de la actividad diaria.

El estrés psicológico aumenta los síntomas gastrointestinales de forma general pero con mayor frecuencia en los enfermos con SII. En estos casos se ha comprobado que el dolor abdominal y la alteración del ritmo deposicional aparece hasta en el 65-80% de los casos de SII frente al 45-70% de los sujetos sanos. El estrés agudo determina un aumento de las células inflamatorias mucosas, principalmente mastocitos, que alteran la fisiología del intestino delgado y genera finalmente los síntomas. En este sentido, el estrés inducido por la administración de CRF (hormona liberadora de corticotropina) produce en los enfermos de SII una respuesta motora excesiva con mayor percepción de dolor.

Los pacientes con SII muestran una alta prevalencia de trastornos psicológicos, hasta el 60% presentan depresión, ansiedad, trastornos de personalidad o trastornos de somatización, una frecuencia mucho mayor que en pacientes con trastornos gastrointestinales orgánicos o sujetos sanos. Sin embargo, estos datos se han de considerar en pacientes con SII que consultan al médico frente a los enfermos con SII que no consultan y que no son psicológicamente diferentes comparados con sujetos sanos. En algunos casos de SII existe un antecedente de abusos emocionales, físicos o sexuales. Por lo tanto, los trastornos psicológicos no producen directamente el SII, pero determinan, junto con los factores psicosociales (estrés psicológico) la presentación clínica, calidad de vida y búsqueda de atención médica del paciente con SII que los sufre, y deben considerarse dentro la terapéutica del SII pues constituyen una parte esencial en la respuesta al tratamiento.

GENÉTICA

Actualmente disponemos de datos que sugieren un componente genético en el desarrollo del SII debido presencia de asociación familiar, aumento de la frecuencia de SII en gemelos homocigotos frente a heterocigotos y la presencia de polimorfismos en los genes reguladores de la inflamación y moduladores del metabolismo de la serotonina, aunque son pocos los datos en este sentido precisando más estudios para confirmarlos.

CLÍNICA

El síndrome del intestino irritable se caracteriza por dolor o molestia abdominal con un cambio en el número y/o consistencia de las deposiciones y que suele aliviarse con la defecación. No existe un cuadro clínico específico y diagnóstico del SII, el síntoma predominante suele ser el dolor abdominal que se localiza preferentemente en la zona infraumbilical y con mayor frecuencia en el cuadrante inferior izquierdo. Se trata de un dolor sordo y constante que presenta reagudizaciones en contexto de la ingesta o el estrés, y que suele aliviarse con la defecación. La distensión abdominal suele aumentar a lo largo del día, empeorar con la ingesta y mejorar subjetivamente con la defecación. Junto al dolor y la distensión abdominal puede presentarse diarrea o estreñimiento, en el caso de la diarrea esta suele corresponder a deposiciones de consistencia blanda que se presentan con frecuencia pero con escaso volumen asociada a la eliminación de moco rectal mientras que el estreñimiento se presenta con deposiciones de pequeño tamaño poco frecuentes y con sensación de defecación incompleta.

Además de las manifestaciones gastrointestinales, el SII se ha relacionado con síntomas y signos en otros aparatos como fibromialgia, lumbalgia, cefalea, insomnio o trastornos de la concentración, siendo frecuente las manifestaciones genitourinarias y sexuales con evacuación urinaria incompleta, dismenorrea, dispareunia e impotencia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SII no debe considerarse un diagnóstico de exclusión tras un estudio exhaustivo para descartar otras patologías gastrointestinales orgánicas. Debe basarse en la presencia de una historia clínica compatible, la

ausencia de signos de alarma en la evolución del cuadro y la normalidad de las pruebas complementarias iniciales que se practiquen al considerarse el diagnóstico de SII.

Una historia clínica compatible con SII consiste en la presencia de síntomas gastrointestinales de larga evolución con un curso fluctuante, un mismo paciente puede presentar durante los meses o años de evolución clínica episodios de dolor abdominal alterando con diarrea o estreñimiento (Tabla 1). El curso clínico presenta variaciones con remisiones en las que el paciente se mantiene prácticamente asintomático y reagudizaciones o exacerbaciones sin un desencadenante específico en ocasiones pero que suele relacionarse con un situaciones estresantes para el enfermo. Además el paciente que cumple criterios de SII suele presentar manifestaciones extraintestinales, descritas previamente y que pueden apoyar la sospecha diagnóstica.

Dentro de la evolución clínica del SII se han de considerar signos de alarma, que obligan a un estudio exhaustivo para descartar una patología gastrointestinal orgánica:

- Inicio de la clínica en sujetos mayores de 50 años.
- Historia familiar de carcinoma de colon
- Deterioro del estado general con presencia de fiebre y/o pérdida de peso
- Sangrado rectal y/o anemia
- Diarrea refractaria, que puede despertar al paciente por la noche, la presencia de esteatorrea y/o signos de malabsorción.

Ante la presencia de cualquiera de estos signos de alarma se han de descartar otros diagnósticos diferentes del SII.

En un enfermo con historia clínica compatible y que no presenta ningún signo de alarma pode-

Tabla 1. Criterios de Roma II

Al menos **12 semanas** (no necesariamente consecutivas), en los últimos 12 meses, de **dolor o malestar abdominal** que:

- Se **alivia** con la defecación y/o
- Se asocia con cambios en la **frecuencia** de las **deposiciones y/o**
- Se asocia con cambios en la **consistencia** de las **deposiciones además** de otros síntomas que apoyan el **diagnóstico de SII**:
 - Alteración en la evacuación (**esfuerzo, urgencia o sensación evacuación incompleta**)
 - Eliminación rectal de **moco**
 - Hinchazón o sensación de **distensión abdominal**

Deben cumplirse al menos 2 características de las 3

mos considerar la realización inicial de un estudio de cribado básico, mediante una serie de pruebas diagnósticas sencillas y poco agresivas, que permitirá detectar datos sugestivos de organicidad antes de atribuir la clínica al SII.

Dentro de estas pruebas de cribado inicial de han de considerar:

Exploración física: para descartar la presencia de adenopatías, masas abdominales y/o visceromegalías.

Estudio de heces: mediante coprocultivo y estudio de parásitos, para descartar infección intestinal.

Estudio analítico: realizándose hemograma completo con determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva (PCR) como parámetros para descartar la presencia de proceso inflamatorio subyacente. Además se debe valorar la determinación de hormonas tiroideas, serología de enfermedad celíaca y la determinación de sangre oculta en heces.

En todo paciente mayor de 50 años en el momento de inicio de los síntomas o en el que se produzca una modificación reciente en la historia clínica, con aparición de algún signo o síntoma de alarma se ha de realizar una colonoscopia para descartar la posibilidad de una neoplasia oculta.

En sucesivas reuniones de expertos sobre los trastornos funcionales gastrointestinales, se han definido criterios clínicos para el diagnóstico de SII (Manning, Roma I, Roma II), sin embargo esos criterios y clasificaciones no son útiles en la práctica clínica diaria y quedan probablemente limitados a su uso en la investigación.

Una vez se determina el diagnóstico de SII se intentará un tratamiento según el síntoma predominante y la gravedad del cuadro, como se comentará en el apartado siguiente. Posteriormente se ha de continuar el seguimiento del paciente para confirmar la mejoría clínica, y su mantenimiento en el tiempo, o en el caso que la clínica no mejore o se produzca un empeoramiento de los síntomas durante su evolución en el tiempo, realizar un estudio etiológico que permita descartar otros diagnósticos (diagnóstico diferencial).

Para facilitar el estudio, igual que en el caso del tratamiento, resulta útil diferenciar dentro de la clínica del SII el síntoma predominante: diarrea,

estreñimiento y dolor/distensión abdominal. En el caso que el síntoma predominante sea la diarrea resulta especialmente importante descartar otros diagnósticos diferenciales cuando existan dudas en el diagnóstico de SII pues podría corresponder a patologías tan importantes como la enfermedad inflamatoria intestinal u otras patologías malabsortivas.

Ante la presencia de diarrea como síntoma predominante, se ha de considerar en el estudio etiológico:

Determinación de grasa en heces: permitirá descartar la presencia de grasa en heces como consecuencia de una malabsorción intestinal de lípidos secundaria a una insuficiente producción de enzimas pancreáticas.

Biopsia y aspirado yeyunal: Aporta información sobre la estructura de la mucosa yeyunal, que en el caso de atrofia vellositaria podría sugerir una enfermedad celíaca, y además permitiría descartar la presencia de parasitosis, principalmente la *Giardia Lamblia*.

Test de excreción de hidrógeno (Xylosa): útil como herramienta para determinar la presencia de una alteración de la integridad de la mucosa intestinal que explicaría un proceso malabsortivo.

Manometría anorrectal: diagnosticaría un posible defecto en la continencia anal, debido a la pérdida de eficacia del esfínter anal o la alteración en la complianza y sensibilidad rectal, con una disminución en la capacidad de acumular heces en recto y un aumento en el umbral de sensibilidad rectal que originaría urgencia rectal y un aumento en la frecuencia defecatoria.

Colonoscopia: mediante la visualización directa de la mucosa intestinal podremos determinar la presencia alteraciones en la mucosa sugestiva de enfermedades inflamatorias, además de permitir la toma de biopsias para el estudio anatómopatológico.

Si existe un predominio de estreñimiento, disponemos de diferentes pruebas para diagnosticar diferentes enfermedades orgánicas:

Tiempo de tránsito colónico: consiste en una técnica sencilla y asequible, que mediante la administración de marcadores radiopacos permite confirmar la alteración del ritmo deposicional y la respuesta terapéutica al tratamiento laxante.

Manometría anorrectal: mediante la valoración del esfínter anal y la maniobra defecatoria permite mostrar la presencia de un defecto expulsivo, y con ello la posibilidad terapéutica del biofeedback, o la presencia de una hipertonía anal candidata a un tratamiento quirúrgico mediante esfinterotomía o inyección botulínica.

Ecoendoscopia anal: la descripción estructural de los componentes del canal anal nos descarta la presencia de lesiones orgánicas que dificulten el tránsito intestinal a este nivel distal y la hipertonía del esfínter anal debida a un aumento de su volumen con la posibilidad del tratamiento mediante esfinterotomía.

Colonoscopia: como se ha hincado anteriormente, el estudio endoscópico mediante fibrocolonoscopia resulta esencial en todos los pacientes con sospecha de SII cuyas manifestaciones gastrointestinales se presentan después de los 50 años y en todos los casos en los que existan signos o síntomas de alarma. Si estos casos la colonoscopia permite descartar la presencia de una neoplasia de colon como origen de la clínica, dentro de la valoración del resto de pacientes con SII, en este caso con predominio de estreñimiento, nos aportaría información sobre la existencia de lesiones estenosantes secundarias a enfermedades inflamatorias o procesos infecciosos.

En el caso de que los pacientes presenten una clínica variable de distensión o dolor abdominal se ha de considerar la realización de las siguientes pruebas diagnósticas:

Radiografía de abdomen: mediante esta sencilla prueba diagnóstica se puede determinar la presencia de niveles hidroaéreos como signos de obstrucción intestinal.

Escáner abdominal: permite la valoración global de las estructuras del abdomen, valorando la presencia de niveles zonas engrosadas a nivel de la pared intestinal, dilatación de asa y su localización, y la presencia de líquido acumulado en las asas del intestino.

Tránsito gastrointestinal: la administración del contraste muestra la movilización del intestino descartando la presencia de zonas de enlentecimiento en el tránsito, sin presencia de alteración orgánica, o la demostración de zonas estenóticas o alteraciones en el patrón de la mucosa que pudiera justificar la clínica.

Manometría gastrointestinal: dentro del estudio de la patología funcional gastrointestinal, que en muchos casos se manifiesta con esta clínica inespecífica, la manometría gastrointestinal nos permite valorar la motilidad del intestino y según del propagación del complejo migratorio motor diferenciar un patrón de miopatía, neuropatía o alteraciones sugestivas de proceso obstructivo.

Todas estas pruebas diagnósticas, nos permiten descartar otras patologías orgánicas que pueden presentarse con manifestaciones clínicas tan inespecíficas como el SII. La utilización de este arsenal diagnóstico debería considerarse en aquellos pacientes diagnosticados de SII y que no presentan una correcta evolución, por falta de respuesta al tratamiento, variación de la clínica o aparición de signos y síntomas de alarma que obligan siempre a descartar patología orgánica. En estos casos se han de utilizar las pruebas diagnósticas definidas anteriormente para descartar patologías que se incluyen dentro del diagnóstico diferencial del SII:

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Neoplasias colorrectales (Carcinoma, Linfoma)
- Infecciones intestinales, principalmente por *G. Lamblia*.
- Colitis microscópica (colágena y linfocítica)
- Colitis isquémica y vasculitis
- Diverticulitis y sigmoiditis
- Enfermedades malabsorbtivas
 - Enfermedad celíaca
 - Sobrecrecimiento bacteriano
- Maldigestión
 - Insuficiencia pancreática y/o sales biliares
- Enfermedades sistémicas
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - Hipotiroidismo/Hipertiroidismo
- Alergias alimentarias
- Otros

TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento del SII depende en gran medida de una comunicación "fluida" entre el médico y el paciente, que permitirá aportar la información que el paciente precise a lo largo del seguimiento médico sobre la benignidad del proceso, la elevada frecuencia con la que se presenta en nuestro medio y la base orgánico-psicológica del SII. El paciente con SII puede entonces comprender mejor esta entidad y así intentar evitar los hábitos alimentarios y aquellas situaciones, habitualmente en

relación con estrés social y emocional, que reconozcan como desencadenantes de los síntomas consiguiéndose una participación activa del paciente en el conocimiento y control de su enfermedad.

En los casos de SII con manifestaciones clínicas leves, una aproximación al tratamiento como se ha descrito anteriormente, tranquilizando e informando al paciente, con unas recomendaciones higiénico-dietéticas básicas se consigue el control de los síntomas sin precisar tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico en el SII se basa en su acción según el síntoma predominante:

Dolor y distensión abdominal

Espasmolíticos: estos fármacos producen la relajación del músculo liso y reducen la tensión de la pared intestinal. Indicados en el caso de SII con aumento de la motilidad intestinal postprandial y calambres abdominales.

- Bromuro de otilonio *Spasmocyl*® 40mg/8 horas vo.
- Butilescopolamina *Buscapina*® 20mg/6 hs vo.
- Trimebutina *Polibutin*® 100mg/8 hs vo.
- Mebeverina *Duspatalin*® 135mg/6-8 hs vo.

Antidepresivos: regulan la disfunción sensitivo-motora del intestino, disminuyendo la percepción central de dolor y permiten el tratamiento de los trastornos psicológicos asociados al SII.

- Grupo de antidepresivos tricíclicos: este grupo presenta frecuentes efectos secundarios, de origen anticolinérgico; como sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa, hipotensión postural, etc, que limitan su utilización.
 - Amitriptilina *Tryptizol*® 10-25mg/día.
 - Imipramina *Tofranil*® 50mg/día.
- Grupo de inhibidores selectivos de serotonina: aunque se trata de un grupo farmacológico seguro, se han recogido algunos casos de ideación suicida en pacientes jóvenes en estados Unidos, por lo que se ha valorar con precaución su administración en pacientes adolescentes.
 - Paroxetina *Seroxat*® 20mg/día.
 - Fluoxetina *Adofen*® 20mg/día.

Estreñimiento

Fibra: tiene una acción terapéutica limitada pero con efecto placebo que ha demostrado que mejora los síntomas en los sujetos con estreñimiento.

Laxantes: permiten aumentar el número de deposiciones y/o disminuyen la consistencia de las heces.

- Laxantes emolientes: poseen propiedades detergentes que permiten la mezcla de las micropartículas de agua con lípidos del bolo fecal ablandando su consistencia. Puede asociarse con otros fármacos estimuladores de la motilidad intestinal.
 - Parafina *Hodermal*® 15ml/12 horas.
 - Docusato sódico *Dama-Lax*® 100mg/día.
- Laxantes estimulantes: debido a su acción alterando la absorción del agua y electrolitos además de la estimulación de la motilidad intestinal, resultan tratamiento que no han de utilizarse durante períodos prolongados.
 - Picosulfato sódico *Evacuo*®/*Lubrilax*® 5-15 mg/día.
 - Sen *Diolaxil*® 18-36 mg/día.
- Laxantes incrementadores del bolo intestinal
 - Metilcelulosa *Muciplasma*® 1,5-6gr/día.
 - Plantago ovata *Biolid*®/*Plantaben*® 1 sobre /día.

Nuevas estrategias terapéuticas:

- Agonistas del Receptor 5HT₄.
 - Cinitaprida *Blaston*®/*Cidine*® 1mg/8 horas: debido a la retirada de la cisaprida como procinético habitual por sus efectos secundarios, sobre todo arritmógenos, se ha de considerar la utilización de este compuesto con un perfil más seguro.
 - Tegaserod 2-4mg/día: produce aceleración del tránsito intestinal y analgesia visceral, pendiente de su aceptación para su administración habitual, actualmente solo está recogida su administración como de uso compasivo.

Diarrea

Antidiarreicos: realizan un efecto inhibitorio de la peristalsis y de la secreción intestinal, produciendo una mejora de la diarrea y de la urgencia defecatoria. Sin embargo, al tratarse de análogos de opioides debe evitarse su uso prolongado.

- Loperamida *Fortasec*® 4-8mg/día

Colestiramina: resina de intercambio que se une a las sales biliares y reduce la diarrea acuosa.

- Colestiramina *Resincolestiramina*® 4gr/6 hs.

Nuevas estrategias terapéuticas:

- Análogos de Somatostatina: modulan la transmisión aferente sensitiva y enlentecen el

tránsito intestinal. No se disponen de preparaciones de administración por vía oral y presenta efectos secundarios con rección local o cefalea, que limitan su utilización.

- Ocreótido *Sandostatin*® 50-100mcg/día
- Lanreótido *Somatulina*® 40mg/14 días
- Antagonistas de Receptor 5HT3
 - Ondansetron: enlentece el tránsito colónico y mejora la consistencia de las heces. No se ha aceptado para su uso como tratamiento habitual de estreñimiento.
 - Alosetron: tiene un efecto más potente que el ondansetron, produciendo un enlentecimiento del tránsito principalmente a nivel del colon ascendente. Pendiente de su aceptación como medicación habitual. 1mg/día al inicio, luego 1mg/12 horas.

Además del tratamiento farmacológico, en los pacientes con SII se ha demostrado en algunos casos que mediante tratamientos psicológicos se consigue ayudar al paciente a controlar aquellas situaciones desencadenantes de sus síntomas y que la mejoría psicológica determina una mejora de los síntomas. Se han propuesto diversas aproximaciones al tratamiento psicológico (Cognitivo-conductual; Psicológico-interpersonal; Hipnosis; Relajación), que precisan un mayor número de estudios antes de poder una recomendación estricta.

El paciente con SII puede beneficiarse de todas estas opciones que intentan una mejoría de la clínica y con ello, una mejora en la calidad de vida de estos sujetos. En la evolución de estos pacientes es frecuente la recurrencia de los síntomas e incluso su modificación en el tiempo, un individuo cuyo síntoma predominante era la diarrea puede posteriormente presentar una tendencia al estreñimiento, por ello el seguimiento médico debe intentar descartar la aparición de signos de alarma y controlar la respuesta al tratamiento para poder decidir la realización de nuevas pruebas diagnósticas, y descartar otros diagnósticos, o modificar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, et al. *Irritable bowel syndrome, health care use, and cost: a U.S. managed care perspective*. Am J Gastroenterol 2003; 98: 600-7.
2. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. *The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life*. Gastroenterology 2000; 119:654-60.
3. Barbara G, De Gioro R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi. *New pathophysiology mechanisms in irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(Suppl. 2):1-9.
4. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. *Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome*. Gut 2001; 48: 14-9.
5. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. *Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and non-patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 1998; 95:701-8.
6. Eutamene H, Theodorou V, Fioramonti J, Bueno L. *Acute stress modulates the histamine content of mast cells in the gastrointestinal tract through interleukin-1 and corticotropin-releasing factor release in rats*. J Physiol 2003; 553:959-66.
7. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD. *Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns*. Gut 1983; 24: 405-11.
8. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. *Relative importance of enterocromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS*. Gastroenterology 2003; 125:1651-9.
9. Chadwing VS, Chen W, Shu D, et al. *Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2002; 122: 1778-83.
10. Locke GR III, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ III. *Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders*. Mayo Clin Proc 2000; 75:907-12.
11. Cash BD, Schoenfeld PS, Chey WD. *The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review*. Am J Gastroenterol 2002; 97:2812-9.
12. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. *AGA technical review on irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2002; 123:2108-31.
13. Camilleri M. *Management of irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2001; 120:652-68.
14. De Giorgio R, Barbara V, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F, Corinaldesi R. *Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 2): 10-22.
15. Talley NJ. *Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2003;98: 750-8.

CAPÍTULO 34

PÓLIPOS Y POLIPOSIS INTESTINALES

Autores

Mercedes Tercero Lozano
Isabel Del Castillo Codes
Montserrat Arroyo García

Complejo Hospitalario de Jaén

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Pólipos colónicos, síndromes polipósicos, cáncer colorrectal, colonoscopia, polipectomía*

PÓLIPOS Y POLIPOSIS INTESTINALES

INTRODUCCIÓN

Se denomina pólipo intestinal a toda porción de tejido circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. El término pólipo hace referencia a su aspecto macroscópico y a su origen epitelial, pero las características histológicas definen el tipo de lesión específica. Los pólipos colónicos pueden dividirse en dos grupos principales: neoplásicos (adenomas y carcinomas) y no neoplásicos. Los adenomas y los carcinomas comparten una característica común, la displasia celular, pero pueden ser subdivididos de acuerdo con ciertos aspectos microscópicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS PÓLIPOS COLORRECTALES

LESIONES MUCOSAS NEOPLÁSICAS

- Benignas (adenomas): tubulares, vellosos y túbulovellosos.
- Malignas (carcinomas): No invasores (in situ e intramucosos) e invasores (a través de la muscular de la mucosa).

LESIONES MUCOSAS NO NEOPLÁSICAS

- Pólipos hiperplásicos (también llamados metaplásicos).
- Epitelio normal (con una configuración polipoide).
- Pólipos juveniles (por retención).
- Pólipos de *Peutz-Jeghers*.
- Pólipos inflamatorios.

LESIONES SUBMUCOSAS

- Colitis quística profunda.
- Neumatosis quística intestinal.
- Pólipos linfoides.
- Lipomas.
- Tumores carcinoideos.
- Neoplasias metastásicas.
- Otras lesiones raras.

LESIONES MUCOSAS NEOPLÁSICAS. PÓLIPOS ADENOMATOSOS

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien la frecuencia de los adenomas colónicos varía ampliamente entre las poblaciones, tiende a ser más elevada en aquellas con mayor riesgo de cáncer de colon.

Es posible que la edad sea el determinante independiente único más importante de la prevalencia de los adenomas. El envejecimiento no sólo se asocia con una tasa más elevada de adenomas sino que también se correlaciona con una mayor probabilidad de encontrar múltiples pólipos, adenomas con grados más severos de displasia y, en algunos estudios, un mayor tamaño de los adenomas.

En general el desarrollo de los adenomas es independiente del sexo, aunque en algunos estudios se ha sugerido que la prevalencia es más elevada en los hombres.

FACTORES ASOCIADOS

Dieta y estilo de vida

Las recomendaciones dietéticas frente al riesgo de desarrollar adenomas colorrectales suelen ser las mismas que para el carcinoma colorrectal. El exceso de consumo de carnes rojas y grasas animales poliinsaturadas se relacionan con una mayor incidencia de adenomas y carcinomas. Los efectos protectores del calcio o de la fibra resultan controvertidos. En cualquier caso, la OMS recomienda disminuir el consumo de grasa por debajo del 20% del total calórico, aumentar la ingesta de vegetales, mantener el peso adecuado y no fumar.

El papel de los AINEs ha sido muy estudiado, y su consumo prolongado parece asociarse con una menor probabilidad de desarrollar adenomas. Por otra parte, el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y/o progestágenos en mujeres posmenopáusicas podría disminuir la

prevalencia de adenomas colorrectales. Sin embargo, hacen falta más estudios controlados y a largo plazo, para dilucidar la aplicabilidad de estos fármacos.

Enfermedades asociadas

Varias enfermedades y algunas circunstancias clínicas se asocian con la presencia de pólipos adenomatosos. La predisposición a tener o desarrollar adenomas es mayor en los pacientes con ureterosigmoidostomías, en los pacientes con acromegalia y en pacientes con bacteriemias por *Streptococcus bovis*. Estos individuos deben ser sometidos a un examen colorrectal completo y, en los dos primeros casos, a vigilancia periódica. Existen otras circunstancias como el cáncer de mama, la arteriosclerosis y la colecistectomía donde el riesgo no es lo suficientemente elevado como para recomendar una vigilancia periódica.

Mecanismos moleculares implicados en secuencia adenoma-carcinoma

En general se acepta que la mayoría de los cánceres de colon, se originan a partir de adenomas benignos. Los pólipos adenomatosos aparecen como consecuencia de un error en algún paso (o pasos) del proceso normal de proliferación celular y apoptosis. La progresión desde adenoma a carcinoma, es el resultado de un conjunto de alteraciones genéticas que incluyen, entre otros cambios, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales. Se ha descrito la pérdida o mutación del APC, activación del oncogén k-ras,

inactivación de algunos genes supresores e inestabilidad de microsatélites (figura 1).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Los pólipos adenomatosos son tumores de epitelio neoplásico benigno. Pueden ser pediculados encontrándose adheridos a la mucosa por medio de un pedículo estrecho, o sesiles, cuando lo hacen por medio de una base ancha (figura 2). La naturaleza neoplásica de los adenomas resulta evidente por medio del estudio histológico de su estructura glandular, mediante la cual se clasifican en tres grupos: adenomas tubulares (80- 86%), adenomas vellosos (3-16%) y adenomas túbulovellosos (8-16%). Los adenomas tubulares representan el subgrupo más común, caracterizado por una red compleja de glándulas adenomatosas que se ramifican. En los adenomas vellosos, las glándulas se extienden en forma recta desde la superficie hacia el centro del pólipo, de modo que se crean largas proyecciones similares a dedos. Los adenomas túbulovellosos presentan una combinación de estos dos tipos histológicos. Así, un pólipo es asignado a un tipo histológico según su patrón glandular predominante. En la práctica, los adenomas vellosos puros son bastante raros. Los adenomas tubulares son, en general, pequeños y exhiben una leve displasia, mientras que la arquitectura vellosa se encuentra con mayor frecuencia en los adenomas de gran tamaño y tiende a asociarse con grados más severos de displasia.

Por definición, todos los adenomas colorrectales son displásicos (la displasia es la característica histológica que define un pólipo adenomatoso). Según aspectos citológicos y arquitectónicos, se pueden encontrar tres categorías en la displasia: leve, moderada y severa. Algunos pólipos pueden contener todo el espectro, desde una displasia leve hasta una displasia severa. Pero en todos los casos, el adenoma se clasifica de acuerdo con el foco más displásico en su interior. En algunos estudios, la displasia severa y el carcinoma "in situ" se clasifican dentro del mismo grupo y ambos se consideran como una displasia de alto grado.

El carcinoma "in situ" se caracteriza por la proliferación celular dentro de las criptas, que deja intacta la membrana basal que rodea a la glándula. Si un foco de células neoplásicas crece más allá de la membrana basal y hacia la lámina propia de la mucosa, la lesión se

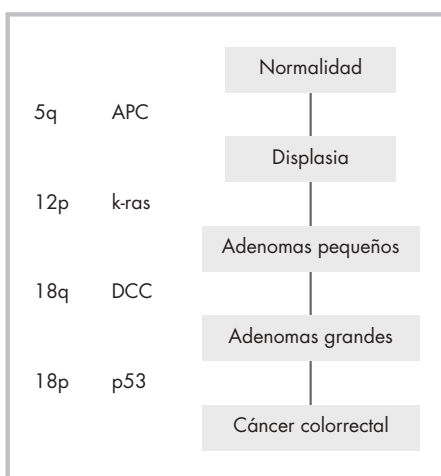


Figura 1. Anomalías genéticas implicadas en la secuencia mucosa normal-carcinoma.

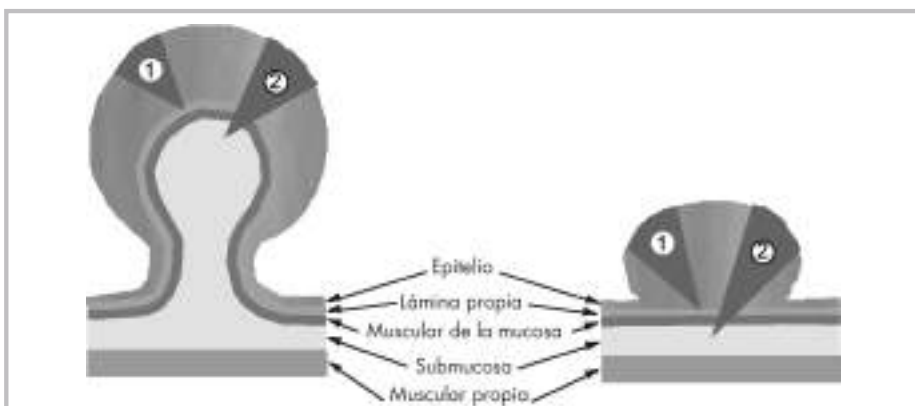


Figura 2. Carcinoma no invasor (1) e invasor (2) en los pólipos pediculados (izquierda) y sesiles (derecha) (gentileza del Dr. Guilarte López-Mañás).

denomina carcinoma intramucoso. Tanto el carcinoma "in situ" como el carcinoma intramucoso son lesiones no invasoras sin potencial metastático debido a la ausencia de linfáticos en la lámina propia.

El criterio indispensable para denominar el *carcinoma invasivo*, es la demostración de células epiteliales neoplásicas en la submucosa.

Suele aparecer una displasia leve en el 70 al 86% de los pólipos adenomatosos; moderada en el 18 al 20%, severa (carcinoma "in situ") en el 5 al 10% y un carcinoma invasor en el 5 al 7%. Los grados más elevados de displasia son más comunes en los adenomas de mayor tamaño y mayor contenido vellosos y es más probable que los adenomas con una displasia severa contengan focos de carcinoma invasor.

Tamaño de los adenomas

Los adenomas se pueden clasificar en tres grupos según el tamaño de los mismos: menores de 1 cm, de 1 a 2 cms y mayores de 2 cms. Casi todos los adenomas miden menos de 1 cm, pero esto varía enormemente de unos estudios a otros. Así, en los países donde el riesgo de desarrollar cáncer de colon es elevado, los adenomas tienden a ser de mayor tamaño que en los países con bajo riesgo. El tamaño de los adenomas aumenta en función de la edad y los de mayor tamaño tienden a localizarse en segmentos colónicos distales.

Cuando el pólipo mide 5 mms de diámetro o menos se denomina pólipo diminuto. De un 30 a un 50% de estos pólipos son adenomatosos,

presentando un riesgo de cáncer mínimo o nulo. De hecho, menos del 1% de los pólipos diminutos son vellosos o contienen un foco de displasia severa y casi nunca alojan un carcinoma invasor (tabla 1).

Potencial maligno

Los tres aspectos principales que se correlacionan con el potencial maligno de un pólipo adenomatoso son el tamaño, el tipo histológico y el grado de displasia. Así, el riesgo de malignidad es mayor, cuanto mayor sea el tamaño del adenoma, con una histología más vellosa y con grados más elevados de displasia.

Variantes de adenoma

- **Adenomas planos:** No son verdaderos pólipos puesto que son planos por completo o pueden tener una depresión central. Suelen ser menores de un cm. y pueden ser múltiples. La evolución natural de los adenomas planos se desconoce; es posible que den origen a adenomas polipoideos o ser los precursores de carcinomas colónicos "de novo".
- **Adenomas aserrados:** Se caracterizan por compartir características comunes tanto de los pólipos hiperplásicos como adenomatosos.
- **Criptas aberrantes:** pueden aparecer aisladas o como pequeños focos levemente sobre-elevados. Las criptas aberrantes son a menudo hiperplásicas. Sin embargo, las criptas aberrantes displásicas pueden representar las lesiones preneoplásicas detectables de forma más precoz. Existen estudios moleculares que indican que las criptas displásicas manifiestan mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa colónica.

Tabla 1. Relación entre tamaño, histología y grado de displasia de los adenomas

Porcentaje con carcinoma						
Tamaño	Histología			Grado de displasia		
	Tubular	Tubulobuloso	Buloso	Leve	Moderada	Grave
< 1 cm	1	4	10	0,3	2	27
1-2 cm	10	7	10	3	14	24
> 2 cm	35	46	53	42	50	48

CLÍNICA

La mayoría de los enfermos con adenomas del colon no presenta síntomas o éstos son tan inespecíficos que sólo deben atribuirse a los pólipos cuando desaparezcan con la polipectomía. La hemorragia se produce generalmente, en adenomas de gran tamaño; el aspecto de la sangre expulsada dependerá de la localización del pólipo responsable. Otras veces la pérdida hemática será microscópica, por lo general no tan continua como para provocar anemia crónica. El estreñimiento puede aparecer en los grandes pólipos de colon distal; la diarrea secretora con hipopotasemia y deshidratación, en los grandes adenomas vellosos. La intususcepción intermitente y la torsión del pedículo pueden originar crisis de dolor abdominal.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad la **Colonoscopia** es la técnica de elección en el diagnóstico de los pólipos colorrectales, por su elevada sensibilidad y porque permite la toma de biopsias y la extirpación de lesiones. El papel fundamental de la colonoscopia es la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de forma precoz. La extirpación de todos los pólipos identificados endoscópicamente reduce la incidencia de cáncer colorrectal. Sin embargo, la colonoscopia no consigue identificar una cuarta parte de los pólipos menores de 5 mms, aunque muy pocas lesiones mayores de 10 mms escapan al diagnóstico. Para poder detectar y extirpar los pólipos colónicos es imprescindible una impecable limpieza del colon.

La colonoscopia es operador dependiente, tanto en las maniobras de inserción como en la técnica de retirada y examen de la mucosa. El examen exhaustivo de la zona proximal de los pliegues, y la idoneidad del lavado transendoscópico con agua, de la distensión de la pared colónica y del tiempo invertido en la observación de la mucosa aumentan la detectabilidad de pólipos.

La colonoscopia tiene algunas limitaciones: no se alcanza ciego hasta en el 10% de los casos; dificultad de visión en determinadas áreas; provoca molestias al paciente (puede precisar sedación/anestesia y/o analgesia) y conlleva un mayor coste que otras técnicas como el enema opaco. Además, presenta un número no despreciable de complicaciones (perforación en el 0.05 – 0.1% de los casos, hemorragia, alteraciones cardiopulmonares...), y los pólipos de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidos incluso para el endoscopista más experto. La rectosigmoidoscopia es mejor tolerada, menos costosa, tiene menos complicaciones y precisa menor tiempo de actuación médica. Una alternativa a la colonoscopia cuando ésta no es bien tolerada es la combinación de rectosigmoidoscopia y enema opaco de doble contraste, aunque también presente limitaciones.

Métodos de tinción endoscópica (cromoscopia)

El uso de colorantes durante la endoscopia puede permitir identificar alteraciones epiteliales, contrastar irregularidades sutiles de la mucosa o marcar lesiones para su posterior identificación. Pueden utilizarse como complemento a la endoscopia convencional, o con endoscopios de magnificación. Se dividen en métodos de reacción, de absorción (azul de metileno, violeta de cresilo y violeta de genciana), de contraste (índigo carmín) y de tatuaje. Los tres últimos pueden ser útiles en el diagnóstico de pólipos colónicos.

Colonoscopia de magnificación

La colonoscopia de magnificación consiste en el estudio de la mucosa colónica mediante endoscopios que permiten realizar un examen convencional, pero con capacidad para magnificar la imagen (hasta 100 veces). Siempre se utilizan con algún método de cromoscopia. Las aplicaciones de la colonoscopia de magnificación en el estudio de la neoplasia colorrectal son:

- Diagnóstico diferencial de lesiones neoplásicas y no neoplásicas: tiene una elevada exactitud diagnóstica para diferenciar pólipos hiperplásicos de adenomas.

- Determinar la existencia de cáncer invasivo.
- Estudio del margen de resección pospolipectomía para descartar la existencia de tejido neoplásico residual.

Colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual por tomografía computarizada permite obtener imágenes del colon por un equipo de TAC helicoidal; posteriormente se procesan y reconstruyen de forma tridimensional. Sin embargo, son necesarias todavía mejores técnicas antes de generalizar su uso.

La colonoscopia virtual por resonancia magnética permite captar imágenes del colon con un escáner de resonancia magnética y su posterior reconstrucción tridimensional. Es considerada como la técnica de colonoscopia virtual más prometedora, pero aún debe ser optimizada y evaluada en un mayor número de pacientes.

Enema opaco

El enema opaco de doble contraste es útil en las contraindicaciones de la colonoscopia o en caso de colonoscopia incompleta. Permite caracterizar áreas de estenosis y explorar el colon proximal a ellas. Es menos sensible que la colonoscopia en el diagnóstico de pólipos colorrectales, y no debería ser la técnica para la vigilancia de pacientes con antecedentes de neoplasia colorrectal o en el seguimiento de individuos de alto riesgo.

Sangre oculta en heces

Es una prueba de cribado (screening) ideal para la detección del cáncer colorrectal porque es barata y fácil de realizar, aunque su utilidad viene limitada por su baja sensibilidad y baja especificidad. Existen diferentes métodos: guayaco (Hemoccult), inmunoquímico (Hemoselect) y fluorescencia (Hemoquant). Realmente la frecuencia de sangrado en los adenomas es difícil de determinar y, en general, los adenomas menores de 1 cm. no sangran. Menos del 10% de los individuos con sangrado rectal manifiestan adenomas de tamaño significativo (mayor o igual a 1 cm.).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DE LOS PÓLIPOS Y POLIPOSIS COLÓNICA

Tratamiento inicial de los pólipos

La polipectomía endoscópica es la técnica más efectiva y con menor morbilidad y mortalidad. Muchos pólipos, especialmente los de pequeño tamaño (< 1 cm.) pueden extirparse en el mismo momento de su diagnóstico. Siempre que sea

posible deben ser resecados por completo, mediante asa de diatermia y electrocoagulación.

La colonoscopia tiene algunas limitaciones en relación con la accesibilidad a determinados segmentos (ciego), visualización de áreas con angulación muy marcada, o en pacientes con enfermedad diverticular avanzada o cirugía abdominal previa.

La perforación y el sangrado son las dos complicaciones descritas como consecuencia de una polipectomía endoscópica siendo la prevalencia del 0.3 y 1% respectivamente.

La resección quirúrgica solamente está indicada en aquellos casos en los que un endoscopista experimentado no logra resecarlos.

La ablación con láser Nd:YAG es un método alternativo y está indicado en casos en que existen múltiples pólipos de pequeño tamaño en un segmento del colon y se conoce la histología por biopsia o polipectomía previas. Otra indicación es el tratamiento de pólipos hiperplásicos múltiples, cuando el estudio histológico sugiere componente adenomatoso. El inconveniente del tratamiento con láser es que es destructivo y no permite obtener muestras para el estudio histológico.

Tratamiento en circunstancias especiales

- 1) Pólipos pequeños (< 1 cm.): deben ser resecados con pinza caliente o con asa de diatermia y electrocoagulación. En los casos en que los pólipos son muy numerosos y pequeños es preciso obtener biopsias de los más demostrativos y de mayor tamaño para poder tomar una decisión terapéutica una vez conocida la histología.
- 2) Pólipos planos: tienen mayor potencial de malignización, dando lugar a tumores invasivos. Por su morfología la identificación es más difícil y pueden pasar inadvertidos.
- 3) Pólipos sésiles de gran tamaño (> 2 cms): en estos pólipos es frecuente identificar un componente vellosa, lo que comporta un alto potencial de malignización y una gran tendencia a la recurrencia local. Tras su resección, debe efectuarse un control de la base del pólipo a los 3-6 meses para confirmar la resección completa. Si se confirma la persistencia del pólipo residual debe practicarse una nueva resección y un nuevo control a los 3-6 meses. Aquellos pólipos que no puedan ser resecados completamente deben ser remitidos al cirujano para su resección quirúrgica.

En los pólipos de gran tamaño es útil marcar la base de resección mediante el tatuaje con tinta con el fin de facilitar su localización si deben ser tratados quirúrgicamente.

- 4) Displasia severa (carcinoma intramucoso): la presencia de displasia severa (carcinoma "in situ") requiere una resección completa del pólipo y un cuidadoso análisis por parte del patólogo, que debe examinar múltiples secciones del pólipo para poder identificar si las células malignas han sobrepasado la mucosa. Existen trabajos que demuestran que la polipectomía endoscópica es la terapia definitiva para estas lesiones.
- 5) Pólipos malignos: cuando un pólipo contiene células malignas que han alcanzado la muscularis mucosa se denomina pólipo maligno. Su tratamiento es controvertido. Existe un acuerdo general sobre el mal pronóstico en este tipo de pólipos cuando han sido resecados parcialmente, cuando son carcinomas pobremente diferenciados, y si la lesión está a 2 mm o menos del borde de la polipectomía. Tras realizar una polipectomía completa y un análisis anatomopatológico que precise el grado de invasión, la diferenciación y la afectación del tallo se recomienda no realizar ningún tratamiento adicional a la polipectomía endoscópica si se cumplen los siguientes criterios favorables:
 - a) Los focos de carcinoma no son pobremente diferenciados.
 - b) No existe invasión vascular ni linfática.
 - c) Los márgenes de resección no están afectados.

En los pacientes con pólipos malignos pero con criterios favorables se debe realizar una colonoscopia a los tres meses de la polipectomía con el fin de revisar el tejido residual. Ante un paciente con un pólipo maligno de mal pronóstico debe valorarse el riesgo quirúrgico de forma individualizada.

- 6) Seguimiento tras la polipectomía. En el momento de la polipectomía debe realizarse una colonoscopia completa con el fin de detectar y resecar otros pólipos sincrónicos. Siempre que el endoscopista considere que la exploración no ha sido lo suficientemente clarificadora se repetirá una segunda colonoscopia total para identificar y resecar la totalidad de los pólipos. Por otra parte, los pacientes que han sido diagnosticados de adenomas colo-rectales tienen un elevado riesgo de desarrollar pólipos metacrónicos.

La existencia de antecedentes de carcinoma colorrectal o adenomas en familiares de primer grado, especialmente cuando estos afec-

tan a personas de menos de 60 años, aumentan el riesgo de padecer neoplasias colorrectales, por lo que es un factor que debe tenerse en cuenta en el seguimiento de estos pacientes. Los pacientes a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica deben ser sometidos a revisiones mediante colonoscopias. La periodicidad de estas revisiones está determinada por una serie de factores. En el caso de pólipos adenomatosos sin focos de carcinoma, se practicará una colonoscopia de control a los 3 años en pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal, y aquellos que cumplan alguno de los siguientes criterios: en los que se hayan visto mas de 2 pólipos, pólipos mayores de 1 centímetro, vellosos, con displasia de alto grado. Los pacientes sin historia familiar de cáncer colorrectal y aquellos que no cumplan los anteriores criterios (tubulares o túbulo-vellosos, 1 o 2 pólipos, menores de 1 centímetro, displasia de bajo grado) se realizarán una colonoscopia de control a los 5 años. Cuando se extirpa un pólipo sesil mayor de 2 centímetros se debe repetir la prueba a los 3-6 meses para comprobar que la resección ha sido completa.

Si ante un pólipo adenomatoso extirpado, el estudio anatomopatológico detecta focos de carcinoma, es muy importante definir el nivel de infiltración del carcinoma en el adenoma utilizando los criterios de Haggitt RC et al:

- Carcinoma no invasor:
 - Nivel 0: carcinoma confinado en la mucosa del pólipo (incluye el término displasia de alto grado, "carcinoma in situ", y el término carcinoma intramucoso). En este caso la polipectomía se considera el tratamiento de elección siempre y cuando se realice exéresis completa. Si la resección ha sido incompleta, será necesaria la resección quirúrgica, así como en los casos que exista invasión vascular o linfática.
- Carcinoma invasor precoz:
 - Nivel 1: invasión de la cabeza del pólipo (submucosa).
 - Nivel 2: invasión del cuello del pólipo (submucosa).
 - Nivel 3: invasión del tallo (submucosa).

En estos casos, la extirpación completa del pólipo pediculado se continuará de la realización de una colonoscopia a los 3 meses con biopsia de la base del pólipo.
- Carcinoma invasor:
 - Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared colónica.

- Nivel desconocido: en algunos pólipos no resulta posible aislar la base de resección quirúrgica.

El seguimiento a largo plazo de pacientes con adenomas colorrectales ha permitido establecer que el riesgo de padecer un carcinoma colorrectal depende de las características de los pólipos. Así, los enfermos con pólipos únicos, tubulares y < 1 cm. tienen un riesgo similar al de la población general, mientras que los casos con pólipos de más de 1 cm. y componente vellosos tienen un riesgo incrementado 3.6 veces, el cual se duplica cuando los pólipos son múltiples.

LESIONES MUCOSAS NO NEOPLÁSICAS

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Son lesiones frecuentes, de predominio en colon distal y de pequeño tamaño (menores de 5 mm). La prevalencia de los pólipos hiperplásicos aumenta con la edad. Microscópicamente, las glándulas presentan un aspecto serrado y una superficie micropapilar. Está constituido por células absortivas y caliciformes, con núcleos basales, sin atipias. La membrana basal subepitelial suele estar engrosada.

Estos pólipos tradicionalmente se han considerado no neoplásicos, pero diversos estudios han mostrado alteraciones clonales, mutaciones de k-ras e inestabilidad de microsátélites en un porcentaje reducido de ellos. El mecanismo molecular específico de esta vía oncogénica alternativa no está bien caracterizado en la actualidad.

Los pólipos hiperplásicos se mantienen pequeños y rara vez causan síntomas. Puesto que no es probable que estos pólipos den origen a un cáncer, se gana poco con su resección, pero debido a que a simple vista no pueden ser diferenciados de los pólipos adenomatosos, suelen ser resecados.

Se han descrito pólipos que exhiben aspectos de transformación tanto hiperplásica como adenomatosa. Estos pólipos mixtos no son raros y constituyen aproximadamente el 13% de los pólipos hiperplásicos.

PÓLIPO JUVENIL

Aparecen fundamentalmente en las dos primeras décadas de la vida. Su localización más frecuente es el recto y generalmente son únicos y

pediculados, menores de 3 cms. Su superficie es lisa y brillante y a la sección presentan quistes. Microscópicamente están formados por glándulas tortuosas y quísticas, sin atipia epitelial, rellenas de moco e inmersas en un estroma edematoso e inflamado. Superficialmente pueden mostrar tejido de granulación. El pólipo juvenil se considera como no neoplásico, y sólo excepcionalmente se han observado cambios adenomatosos o carcinomas.

PÓLIPO HAMARTOMATOSO

Habitualmente aparecen en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers o en la enfermedad de Cowden, aunque también pueden aparecer de manera aislada. La localización más frecuente es intestino delgado y la mayoría se diagnostican en la tercera década de la vida. Su tamaño es variable (5-40 mms) y pueden ser sesiles o pediculados. Histológicamente están constituidos por glándulas desorganizadas que asientan sobre un eje arborescente de músculo liso originado a partir de la muscularis mucosa. El epitelio es semejante al del área donde asienta, sin mostrar atipias. En un 6-12% puede observarse transformación adenomatosa o carcinomatosa.

PÓLIPO INFLAMATORIO

Generalmente son secundarios a una enfermedad inflamatoria intestinal. Así, pueden observarse en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, Colitis isquémica, amebiasis y esquistosomiasis. Histológicamente son islotes de mucosa que parecen proyectarse debido a la ulceración de la mucosa adyacente. La mucosa puede mostrar las alteraciones correspondientes a la patología de base. Ocasionalmente presentan células estromales grandes y atípicas que pueden simular un sarcoma.

SÍNDROMES POLIPÓSICOS

Se definen por la presencia de un número elevado de pólipos, clasificándose en función del carácter hereditario y de su extirpe histológica:

1) Hereditarias

- Adenomatosas
 - Poliposis adenomatosa familiar
 - Síndrome de *Gardner*
 - Síndrome de *Turcot*
 - Otras
- Hamartomatosas
 - Síndrome de *Peutz-Jeghers*
 - Poliposis juvenil del colon

- Poliposis juvenil gastrointestinal generalizada
 - Síndrome de Cowden
 - Neurofibromatosis
- 2) No hereditarias
- Inflamatorias
 - Síndrome de Cronkhite-Canada
 - Colitis poliposa
 - Linfoides
 - Poliposis linfóide benigna
 - Linfoma maligno
 - Otras
 - Poliposis hiperplásica
 - Poliposis lipomatosa
 - Neumatosis quística intestinal

Poliposis Adenomatosa Familiar

Enfermedad hereditaria autosómica dominante con una incidencia aproximada de 1 caso por 10.000 habitantes. Supone el 1% de todos los casos de carcinoma colorrectal. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos (más de 100) en todo el intestino grueso. El 90% de los pólipos suelen ser menores de 5 mms. Comienzan a aparecer de modo asintomático sobre los 25 años de edad, creciendo en número y tamaño. La clínica suele ser inespecífica pudiendo aparecer, diarrea, dolor abdominal, tenesmo rectal o rectorragia. A menudo se acompaña de adenomas gastroduodenales y de otras manifestaciones extradiigestivas (tabla 2).

La práctica totalidad de pacientes desarrollan un carcinoma colorrectal antes de los 50 años.

La identificación del gen APC ("Adenomatous Poliposis Coli") como causante de esta entidad

ha permitido la realización del diagnóstico pre-sintomático en individuos portadores. La existencia de mutaciones germinales en este gen permite el diagnóstico molecular de esta enfermedad y, consecuentemente su aplicación en el cribado familiar.

Las recomendaciones del screening clínico actuales son la rectosigmoidoscopia anual a partir de los 12 años de edad. Si se sospecha una poliposis atenuada, hay que realizar colonoscopia completa debido a la tendencia de presentar pólipos en colon derecho.

No existe un consenso sobre la conveniencia de realizarse a partir de los 45 años. Siempre es conveniente realizar endoscopia digestiva alta buscando adenomas y carcinomas tanto en los afectados como en sus familiares.

El único tratamiento aceptado es la cirugía, que debe realizarse en la segunda-tercera décadas de la vida.

Síndrome de Gardner

Poliposis semejante a la anterior que para algunos autores forma parte de la misma entidad clínica y que se acompaña de variadas manifestaciones extradiigestivas: lesiones óseas (osteomas, exostosis, alteraciones dentarias), lesiones de tejido conjuntivo (fibromatosis, tumores desmoides), lesiones ectodérmicas (quistes epidérmicos, fibromas, lipomas) y de forma excepcional carcinomas de tiroides, suprarrenales, vías biliares y hepatoblastomas. El tratamiento y seguimiento de estos enfermos no difiere de la entidad anterior, no

Tabla 2. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) y sus variantes

Síndrome	Pólipos	Anomalidades extraintestinales
PAF	Adenomas colónicos Adenomas duodenales (periampular) Hiperplasia de glándulas del fundus Adenomas yeyunales e ileales Pólipos linfoides ileales	Osteomas mandibulares Anomalías dentales HCEPR Tumores desmoides Quistes epidermoides Fibromas, lipomas
Gardner	Igual que la PAF	Igual que en la PAF (hay una superposición fenotípica entre ambos)
Turcot	Adenomas colónicos	Meduloblastoma Glioblastoma, astrocitoma HCEPR
PAFA	Adenomas colónicos Adenomas duodenales (periampular) Hiperplasia de glándulas del fundus	Osteomas del maxilar inferior (raros)

(HCEPR: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina)

precisándolo habitualmente las lesiones de carácter extradigestivo.

Síndrome de Turcot

Enfermedad autosómica recesiva, consistente en la asociación de una poliposis adenomatosa del colon con tumores malignos del sistema nervioso central. Se ha descrito la presencia de mutaciones en el gen APC.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Enfermedad hereditaria poco frecuente y de transmisión autosómica dominante que incluye poliposis hamartomatosa gastrointestinal y pigmentación mucocutánea. Se presenta por igual en ambos sexos, apareciendo en torno a la segunda o tercera década de la vida en forma de pequeños pólipos que suelen ser asintomático, aunque cuando son de mayor tamaño pueden ocasionar síntomas como obstrucción intestinal o dolor abdominal. En un 30% de los casos pueden aparecer tumores de otra localización. En cuanto al tratamiento, está justificada la extirpación de todos los pólipos en aquellos enfermos con un número limitado de ellos y asequibles a la polipectomía endoscópica.

Poliposis juvenil del colon

Se diagnostica durante la infancia. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos que afectan invariablemente el recto y, en ocasiones, el colon. Sus principales manifestaciones son la hemorragia recurrente, el prolapso transanal de los pólipos y el dolor abdominal.

Poliposis juvenil gastrointestinal generalizada

Los pólipos juveniles se desarrollan también en estómago e intestino delgado.

Síndrome de Cowden

También llamado síndrome de los hamartomas múltiples, está caracterizado por lesiones papulosas y verrugosas a nivel de piel y mucosas. Las lesiones digestivas aparecen hasta en el 70% de los casos, siendo frecuente la asociación con tumores de mama y tiroides.

Neurofibromatosis

Puede cursar con neurofibromas múltiples polipoideos a nivel del tubo digestivo.

Síndrome de Cronkhite-Canada

Se caracteriza por la asociación de una poliposis gastrointestinal generalizada junto con alopecia, atrofia de la piel y pigmentación de las uñas. Clínicamente se presenta con vómitos, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, diarrea y edemas secundarios a la hipoproteínemia que acontece por malabsorción.

Colitis poliposa

Puede suceder en cualquier colopatía inflamatoria: colitis ulcerosa, esquistosomiasis, amebiasis, colitis granulomatosa.

Poliposis linfoide benigna y linfoma maligno

La primera se manifiesta fundamentalmente en niños, afectando al colon y al íleon terminal. El linfoma maligno suele ser más frecuente en colon manifestándose por dolor abdominal y rectorragia y adoptando excepcionalmente, la forma de una poliposis múltiple.

Poliposis hiperplásica del colon

Se caracteriza por numerosos pólipos hiperplásicos a lo largo de todo el colon, suelen ser asintomáticos aunque en ocasiones pueden ocasionar síntomas inespecíficos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Gómez R, Manzano Alonso ML, Solís-Herruzo JA. Actitud a seguir ante un pólipo colorectal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2003; 95: 640-644.
2. Itzkowitz S.H, Kim YS. Colonic Polyps and Polypoid Syndromes. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6ª edición.
3. Velayos FS, Allen BA, Conrad PG, Gum J Jr, Kakar S, Chung DC, Truta B, Sleisenger MH, Kim YS, Terdiman JP. Low rate of microsatellite instability in young patients with adenomas: reassessing the Bethesda guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:1143-9.
4. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005 28; 165:382-90.
5. Bressler B, Lo C, Amar J, Whittaker S, Chaun H, Halparin L, Enns R. Prospective evaluation of screening colonoscopy: who is being screened? *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:921-6.
6. Friedman S, Odze RD, Farrar FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 9:260-6.
7. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3053-63.
8. Bond JH. Colorectal cancer update. Prevention, screening, treatment, and surveillance for high-risk groups. *Med Clin North Am.* 2000; 84:1163-82.
9. Rex DK. CT and MR colography (virtual colonoscopy): status report. *J Clin Gastroenterol.* 1998 Oct; 27:199-203.
10. Rudy DR, Zdon MI. Update on colorectal cancer. *Am Fam Physician.* 2000 Mar 15; 61:1759-70, 1773-4.

CAPÍTULO 35

CARCINOMA COLORRECTAL

Autores

Miguel Marín Moreno
Manuel Rodríguez-Téllez
Ángel Caunedo Álvarez
Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Adenocarcinoma, adenoma, esporádico, Lynch, cáncer colorrectal familiar, colonoscopia, ecoendoscopia endoanal, quimiopprofilaxis, cribado, estadificación, 5-fluoruracilo.

CARCINOMA COLORRECTAL

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de cáncer en la mayoría de los países occidentales, tras el de próstata y el de pulmón en los varones, y el de mama y el de pulmón en las mujeres¹, presentando el carcinoma de colon una incidencia similar en ambos sexos mientras que el cáncer rectal es algo más frecuente en los varones. Es además la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo. Predomina en Europa Occidental y América del Norte, mientras que su incidencia es baja en América del Sur, África y Asia; una excepción es Japón, cuya escasa incidencia posiblemente esté relacionada con el estilo de vida. Este hecho, unido a que la incidencia del CCR en los emigrados desde lugares de baja incidencia se iguala a la zona donde habitan, demuestra la gran importancia de los factores ambientales. Se estima que un 6% de la población de nuestro medio padecerá un CCR, y un 40% morirá consecuencia del mismo.

ETIOLOGÍA

La mayoría se originan sobre un pólipo adenomatoso, tras un tiempo medio de evolución de 10-15 años². Sin embargo, los adenomas colorrectales están presentes en más del 30% de la población mayores de 60 años, y sólo el 5% de esos adenomas progresan a cáncer. La carcinogénesis resulta de la interacción de factores ambientales sobre células somáticas, lo que ocurre en la mayoría de los casos, o bien mediante mutaciones heredadas. El paso de una mucosa normal hasta adenoma y a carcinoma se debe a una acumulación de mutaciones en genes específicos: genes supresores tumorales (gen APC, la mutación más precoz en la progresión a cáncer de colon; gen p53; gen DCC;...) oncogenes (gen K-ras) y genes reparadores de ADN (genes MMR) entre otros. El modelo clásico descrito por Vogelstein que intenta explicar de una manera progresiva el paso de adenoma a carcinoma colorrectal esporádico no refleja la complejidad de la enfermedad, produciéndose numerosas aberra-

ciones genéticas y anomalías cromosómicas algunas de ellas de difícil interpretación³.

Aunque todavía no se conoce la etiología exacta, sí se han observado unos factores de riesgo de padecer CCR:

- Edad superior a los 50 años.
- Historia personal de cáncer colorrectal.
- Factores ambientales:
 - Una dieta rica en proteínas y grasas animales, hipercalórica, con abuso de la carne roja, incrementa el riesgo de CCR, mientras que una dieta rica en fruta y verduras (al menos 400 gr/día), fibra y folatos, además de la actividad física, disminuyen el riesgo⁴.
 - Consumo excesivo de alcohol: Se ha observado que una ingesta excesiva de alcohol (a partir de 30 g/d) se relaciona con un riesgo moderado de CCR⁵.
- Presencia de adenomas colorrectales: pólipos adenomatosos tubulares mayores de 1 cm, tubulovillosos y villosos. Suponen un aumento del riesgo de 3 a 4 veces respecto a la población general.
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal y adenomas^{6,7}:
 - Un familiar de primer grado con CCR: Incremento del riesgo de 2 a 3 veces
 - Dos familiares de primer grado con CCR: Incremento de 3 a 4 veces
 - Un familiar de primer grado con CCR diagnosticado a una edad inferior a 50 años: Incremento de 3-4 veces.
 - Un familiar de segundo o tercer grado con CCR: Incremento de 1.5 veces.
 - Dos familiares de segundo grado con CCR: Incremento de 2-3 veces.
 - Un familiar de primer grado con un pólipo adenomatoso: Incremento de 2 veces.
- Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, con afectación colónica extensa y de larga evolución: La incidencia de cáncer colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa es de 1 de cada 330-400 pacientes al año, y hasta un 18% de los pacientes con un colon intacto tras 30 años de enfermedad pueden desarrollar la neoplasia. Especialmente el riesgo de presentar CCR aumenta en las pancolitis ulce-

rosas de más de 10 años de evolución, y en las colitis ulcerosas izquierdas de más de 15 años de evolución. Así el riesgo de cáncer colorrectal es de 2.6 a 5.4 veces superior a la población general⁷.

- Historia personal de cáncer extracolónico de la esfera de Lynch (Lynch II).
- Historia de poliposis adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (95%), constituyendo el 5% restante: linfomas, carcinomas escamosos, adenoescamosos, carcinoides y sarcomas. La mayoría de los adenocarcinomas son moderadamente o bien diferenciados (formando tejido glandular) y secretan una pequeña o moderada cantidad de mucina. Cerca del 20% de los adenocarcinomas son pobremente diferenciados o indiferenciados, perdiendo las características descritas anteriormente. El 10-20% secretan gran cantidad de mucina, denominándose *carcinomas mucinosos* o *coloides* si es moco extracelular, y en *anillo de sello* si la mucina es intracelular desplazando al núcleo. Estas dos características le confieren un mal pronóstico.

Macroscópicamente los adenocarcinomas pueden adoptar diferentes formas, destacando: a) Vegetante, con crecimiento intraluminal. Predominan en ciego y colon ascendente. b) Infiltrante o esirro, provocando estenosis y retracciones. Sobre todo se localizan en el recto y en la unión rectosigmoidea, observándose un engrosamiento difuso de la pared intestinal y con predominio de la fibrosis al tejido glandular. c) Ulcerado, la más frecuente, sobre todo en colon izquierdo, y d) Coloide, voluminoso y blando, frecuente en CCR hereditario no polipoideo, con gran cantidad de células productoras de moco.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL CCR

El cáncer colorrectal se puede presentar:

1. De manera esporádica, es decir, sin antecedentes familiares de primer grado, constituyendo el 75-80% de los casos. En ellos tiene un gran peso la influencia de factores ambientales.
2. En el contexto de síndromes hereditarios que predisponen a la aparición del CCR:
 - a. Poliposis adenomatosa familiar (PAF): Autosómica dominante, caracterizada por el desarrollo de pólipos adenomatosos durante la adolescencia o al principio de la edad adulta. El riesgo de desarrollar CCR es del 100% a los 40 años de edad. Supone el 1% de todos los casos de CCR.
 - b. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) (síndrome de Lynch I y II): autosómico dominante, suele presentarse el CCR a los 45 años de edad, de predominio en colon derecho (66%), con mayor frecuencia de cánceres múltiples (35%), de histología mucinosa y/o diferenciada y marcada infiltración linfocitaria, con frecuente asociación de cánceres extracolónicos (endometrio, pelvis renal/uréter, estómago, ovario...) y presencia de inestabilidad genómica en más del 90% de los casos. Se produce por mutaciones en la línea germinal de los genes MMR, no existiendo sin embargo mutaciones en la línea germinal de APC. Se han elaborado, entre otros, los criterios clínicos de Ámsterdam para su diagnóstico⁸ (Tabla 1). Supone el 5% de los CCR.
3. CCR familiar: Pacientes con CCR que tienen al menos un familiar igualmente afecto, aunque no cumplen los criterios para formar parte del Síndrome de Lynch. Constituyen del 15-20% de los casos de CCR, presentando dos características clínicas predicto-

Tabla 1. Criterios clínicos de Ámsterdam II para el diagnóstico del síndrome de Lynch

1. Al menos tres miembros de una misma familia con cáncer de la esfera Lynch comprobados histológicamente (cáncer colorrectal, endometrio, uréter, riñón o intestino delgado).
2. Al menos un afectado debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
3. Afectación de dos generaciones sucesivas (transmisión vertical).
4. Uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar.

Lynch tipo I: Carcinoma colorrectal.

Lynch tipo II: Carcinoma colorrectal asociado a neoplasias extracolónicas (endometrio, riñón, intestino delgado, uréter, ovario, estómago, cerebro, vía biliar,...).

ras de mayor riesgo: El número de familiares de primer grado afectos de CCR, y la edad a la que se les diagnosticó.

SINTOMATOLOGÍA

El CCR es generalmente asintomático hasta que la lesión está lo suficientemente avanzada, produciendo una clínica que varía según la localización del tumor (Figura 1) y del estadio evolutivo:

- Alteración del hábito intestinal: en forma de diarrea o estreñimiento, de una manera fija o alternante. Así, en el cáncer de colon izquierdo predomina el estreñimiento, mientras que en el cáncer de colon derecho suele aparecer diarrea. Las pseudodiarreas se producen en neoplasias de colon descendente y sigma, formadas por la dilución de las heces que llegan a la zona preestenótica y por exudados procedentes de procesos inflamatorios coexistentes. El tenesmo, es decir, la sensación frecuente de hacer deposiciones, se suele presentar en el cáncer rectal, acompañándose las heces de moco y sangre.
- Sangrado intestinal: consecuencia de la ulceración y friabilidad de la neoplasia. Generalmente es microscópico y va mezclado con las heces, por lo que pasa desapercibido. Este sangrado oculto es más frecuente en los tumores del colon derecho, y suele producir un síndrome anémico. La detección de la sangre oculta en heces forma parte del diagnóstico precoz del CCR. La presencia de hematoquecia o rectorragia es menos frecuente y suele darse en los tumores de sigma y recto.
- Dolor abdominal: generalmente se trata de una sensación de malestar abdominal difuso, que se vuelve de carácter cólico cuando se produce una estenosis, y más intenso

cuando se desarrolla una obstrucción intestinal. En las neoplasias rectales y de sigma distal puede aparecer un dolor abdominal intenso sobre todo en hipogastrio, pelvis y zona rectal secundario a la infiltración perirrectal con afectación de estructuras nerviosas vecinas.

- Sintomatología secundaria a la invasión tumoral de los tejidos adyacentes: Tenesmo rectal secundario a la infiltración de la grasa perirrectal. La aparición de sintomatología urinaria secundaria a la infiltración de los uréteres o a la formación de fístulas colovesicales (neumaturia, fecaluria, infecciones urinarias frecuentes, obstrucción urinaria). La aparición de ascitis consecuencia de la extensión local del cáncer a través de la serosa, acompañado de diseminación peritoneal.
- Síndrome constitucional: Con astenia, anorexia y pérdida de peso. Suele aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, y generalmente suele haber metástasis a distancia.
- Sintomatología secundaria a las metástasis a distancia: Como la afectación hepática, aunque inicialmente es asintomática, suele cursar con ictericia y dolor abdominal. O la clínica derivada de las metástasis en otros órganos como cerebro, pulmón, hueso...

COMPLICACIONES

- Obstrucción intestinal: Secundaria al crecimiento intraluminal de la neoplasia, es más frecuente en el colon izquierdo, donde el diámetro de la luz intestinal es menor. Clínicamente se caracteriza por dolor abdominal intermitente cuando la obstrucción intestinal no es completa, y distensión abdominal, dolor cólico, ausencia de defecación y de emisión de gases, náuseas, vómitos y ausencia de ruidos intestinales cuando la obstrucción es más avanzada.
- Perforación: Puede ser a nivel del tumor, la cual suele ser una perforación cubierta por adherencias del tumor a vísceras vecinas o a la pared abdominal, desarrollándose un absceso pericólico con dolor, fiebre y masa abdominal. Este tipo de perforación es más frecuente en tumores del colon derecho. O puede ser una perforación a distancia, más frecuente en los tumores de colon izquierdo con válvula ileocecal continente. Es debida a la necrosis de la pared colónica provocada por la distensión. Suele producirse en el ciego, y provoca una peritonitis aguda con shock séptico de rápida evolución.

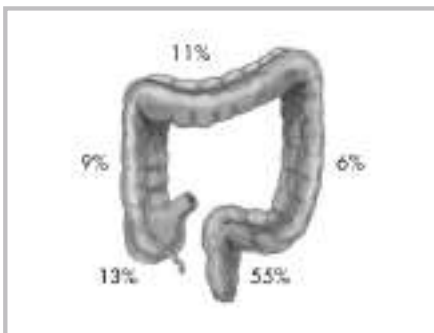


Figura 1. Localización del cáncer colorrectal.

DIAGNÓSTICO

Ante todo paciente que sospechemos la presencia de CCR, bien por la sintomatología, o la exploración física (fundamental ante la mínima sospecha la realización de un tacto rectal) o en aquellos que presentan una anemia ferropénica o den positivo en las pruebas de cribado, se debe realizar una colonoscopia, la cual es el método diagnóstico más sensible para detectar el CCR, ya que permite visualizar de modo directo la lesión, tomar biopsia, y explorar todo el colon para descartar la presencia de lesiones sincrónicas (con una incidencia de hasta el 5%). Cuando la neoplasia impida el paso del colonoscopio, se realizará un enema opaco para visualizar el colon restante. Entre los datos de laboratorio se debe solicitar un hemograma con estudio del hierro (para valorar una posible anemia ferropénica), pruebas de función hepática (con lo que se valora la extensión hepática), y velocidad de sedimentación globular. Una vez diagnosticado el tumor se debe hacer un estudio de extensión mediante la Tomografía Axial Computerizada (TAC) con contraste iv de tórax, abdomen y pelvis, permitiendo el diagnóstico de metástasis a distancia como pulmonares y hepáticas. Sin embargo la TAC es de escasa fiabilidad cuando las adenopatías son menores de 1 cm. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) también se puede utilizar para estudio de extensión, aunque no ofrece mejoras respecto a la TAC. En el caso de que se trate de un cáncer rectal, se debe realizar una Ecoendoscopia endorrectal y endoanal, muy útil para el estadificación (valorando la afectación de la pared rectal, la grasa perirrectal, los órganos vecinos y la presencia de adenopatías locorregionales) y de mayor sensibilidad que la TAC y la RNM con lo que permite establecer el pronóstico y aplicar tratamientos más exactos².

Sin embargo la ecoendoscopia puede sobreestimar el tumor (por la inflamación y fibrosis peritumoral, hasta en el 20%), infraestimar (hasta un 10%), o no detectar adenopatías locorregionales, sobre todo las de entre 6 y 10 mms.

Otras pruebas complementarias que se pueden usar en el diagnóstico del CCR son: La ecografía abdominal, útil para el diagnóstico de metástasis hepáticas y de la afectación peritoneal, pero donde realmente presenta una elevada sensibilidad es realizada intraoperatoriamente para descartar la presencia de metástasis hepáticas (sensibilidad del 96-98%); la radiografía de tórax, útil para el despistaje de metástasis pulmonares y para observar la presencia de neumoperitoneo en caso de perforación; la radiografía abdominal, especialmente indicada ante la sospecha de obstrucción intestinal. La determinación en sangre del antígeno carcinoembrionario (CEA) carece de utilidad para el diagnóstico del CCR, dada su inespecificidad, siendo útil una vez diagnosticado el tumor para tener valores de referencia para el control postoperatorio.

ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Constituye el principal factor pronóstico del CCR. Los principales determinantes de la supervivencia son la penetración tumoral de la pared intestinal y la presencia y número de ganglios linfáticos afectados. Se han empleado varios sistemas de estadificación a lo largo de los años. La primera clasificación la describió Duke para el carcinoma rectal en 1932, la cual ha sufrido numerosas modificaciones. La clasificación de Astler, Collier y Turbull es la más empleada por su sencillez y su correspondencia con el pronóstico (Figura 2). Se divide en:

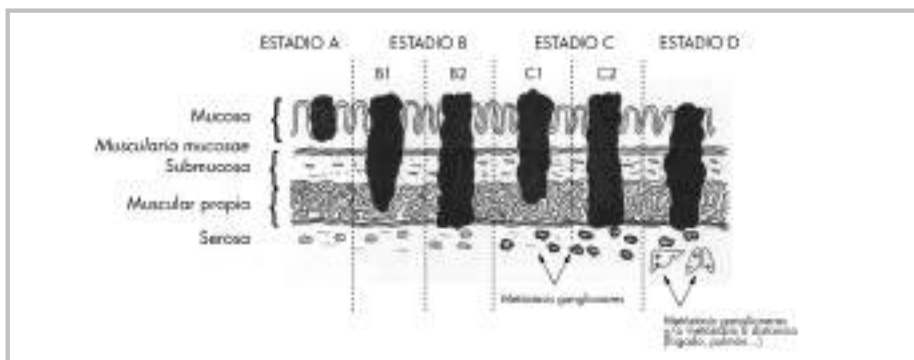


Figura 2. Estadificación del carcinoma colorrectal

- Estadio A: Tumor localizado en la mucosa, sin llegar a la muscularis mucosae.
- Estadio B: Tumor que invade la muscularis mucosae, que puede llegar a la serosa y rebasarla. No hay metástasis linfáticas. Se subdivide en estadio B1, cuando el tumor llega hasta la muscular propia pero sin rebasarla, y en estadio B2, cuando el tumor invade toda la pared del colon.
- Estadio C: Similar a los estadios B1 y B2 pero con metástasis linfáticas. Se subdivide en estadio C1, cuando el tumor llega hasta la pared muscular pero sin rebasarla, y en estadio C2, cuando el tumor invade toda la pared intestinal.
- Estadio D: Existe diseminación peritoneal o metástasis a distancia.

Existe una relación demostrada entre el estadio y la mortalidad. Así, la supervivencia a los 5 años es del 95%, 85%, 67% y 14% en los estadios A, B, C y D respectivamente.

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL

El estadiaje tumoral constituye el principal factor pronóstico, el cual se relaciona directamente con la supervivencia. También como factor pronóstico está la sintomatología, de tal manera que los enfermos asintomáticos presentan una mayor supervivencia a los 5 años en comparación con los que presentan algún síntoma. Las complicaciones también actúan como factores pronósticos; así, un paciente perforado presenta una menor supervivencia que un paciente obstruido, y ambas menos que un paciente que solo presente rectorragia. También determinadas características anatomopatológicas se han asociado con un peor pronóstico, como el CCR de tipo infiltrativo o escirro, el tipo histológico mucinoso, los tumores poco diferenciados o anaplásicos, cuando los márgenes tumorales están infiltrados y cuando existe infiltración venosa. Algunos autores consideran el nivel de antígeno carcinoembrionario sérico como factor pronóstico, de tal manera que unos niveles elevados suponen un mayor índice de recurrencias a los dos años.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico: Es la base del tratamiento con intención curativa, aunque se aplica a la mayoría de los cánceres colorrectales,

aún con metástasis a distancia, para evitar la obstrucción y la hemorragia persistente. Durante el acto quirúrgico y previo a la resección del tumor debe evaluarse la cavidad abdominal en busca de metástasis. El mejor método para detectar metástasis hepáticas es mediante la ecografía intraoperatoria, pudiendo también explorarse el hígado mediante la palpación. El objetivo de la cirugía de intención "curativa" es la extirpación de la tumoración con un margen adecuado, extirpando el tejido blando adyacente y los ganglios linfáticos asociados, lo que implica ampliar los márgenes de resección al menos 5 cms sobre la zona afecta.

Los tumores de ciego, colon ascendente y flexura hepática requieren una hemicolectomía derecha, reseccándose además los últimos 10-15 cms del íleon terminal, por lo que se realiza una ileotransversostomía.

Los tumores del colon transversal medio se pueden tratar mediante una hemicolectomía derecha ampliada.

Los tumores localizados en la flexura esplénica, colon descendente y sigmoides proximal se tratan mediante una hemicolectomía izquierda.

El tratamiento quirúrgico del cáncer rectal es más variable. La técnica tradicional es la amputación abdominoperineal, la cual es efectiva y con escasa mortalidad, pero su agresividad implica una colostomía definitiva e importantes alteraciones en la función vesical y sexual. Se están empleando alternativas quirúrgicas con reconstrucción de la zona y preservación de los esfínteres, con lo que mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así, técnicas como la resección anterior baja, la escisión local o la anastomosis coloanal. Si embargo su empleo depende en gran medida de la localización del tumor: así, en los situados a nivel superior (12 a 16 cms) se suele utilizar la resección anterior baja, y en los situados a nivel inferior (< 7.5 cms) se practica una amputación abdominoperineal. En los tumores localizados entre 7.5 y 12 cms el tratamiento es más controvertido, pudiéndose realizar una amputación abdominoperineal o una resección anterior baja.

Recientemente se está utilizando la vía laparoscópica como alternativa a la cirugía abierta para el tratamiento del CCR, describiendo algunos autores que esta técnica provoca menor morbilidad, menor dolor, mayor rapidez en la recuperación del paciente y por lo tanto menor

estancia hospitalaria, sin afectar al aclaramiento oncológico¹⁰.

Cuando el paciente presenta metástasis hepáticas, el único tratamiento curativo es la cirugía, no obteniéndose mejoría con quimioterapia local o sistémica. La cirugía se realizará siempre que se pueda resear todo el tejido tumoral hepático, siempre y cuando se preserve al menos un 30% del parénquima y mientras no haya enfermedad extrahepática. Se considera como cuatro el número máximo de metástasis. Se ha logrado una supervivencia con esta técnica de entre el 20 y el 40% a los 5 años. Sin embargo se ha observado que la enfermedad metastásica recidiva con frecuencia en el hígado remanente, motivo por el cual se ha utilizado la administración de quimioterapia a través de la arteria hepática, aunque los resultados desaconsejan esta actitud terapéutica¹¹. Cuando no es posible la cirugía, se puede realizar la crioeblación, la alcoholización, la implantación de agujas de material radiactivo o la isquemia arterial intermitente. Las metástasis pulmonares se podrán resear en función de la edad y de la función pulmonar, que el tumor primario esté controlado y en ausencia de otras metástasis.

En aquellos pacientes en los que la cirugía sola no es suficiente para conseguir la curación, se utiliza la quimioterapia como tratamiento adyuvante para intentar disminuir la probabilidad de recurrencia y aumentar la supervivencia, a pesar de que el CCR no es muy quimiosensible. Se emplea fundamentalmente el 5-fluoruracilo unido a otros citostáticos o inmunomoduladores (como el leucovorin o el levamisol), siendo el estadio que más se beneficia el C de Dukes-Astler-Coller, existiendo gran controversia sobre su beneficio en el estadio B2¹²; sin embargo, en el cáncer rectal se utiliza en ambos estadios.

Como uso paliativo la quimioterapia en el CCR es capaz de reducir la velocidad de progresión en un 25% y mejorar la supervivencia en un 16% a los 6 y 12 meses.

La radioterapia se emplea sobre todo como adyuvante a la cirugía en el cáncer rectal con infiltración de la pared intestinal (estadios B2 y C) dada la alta tasa de recidiva locoregional tras la cirugía. Es capaz de disminuir la tasa de recurrencia, el tamaño tumoral mejorando su resecabilidad, y paliar síntomas como el dolor y el tenesmo. También se utiliza como paliativa cuando la cirugía está contraindicada o no es aceptada por el paciente.

SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA

El objetivo del seguimiento del CCR es la detección precoz de la recurrencias, metástasis o la aparición de cánceres metacrónicos. Es necesario realizarlo ya que la supervivencia a los 5 años es del 50% y hasta un 30-50% de los pacientes intervenidos con intención curativa presentan recidiva neoplásica consecuencia de las micrometástasis ya presentes en el momento de la cirugía, las cuales suelen aparecer en la zona de la anastomosis y estructuras locoregionales, hígado y pulmón dentro de los 2-3 años posteriores a la intervención¹³.

Sin embargo las recomendaciones específicas están en discusión ya que se cuestiona la capacidad de detectar lesiones precoces y de tratarlas una vez que se han descubierto. Aun así se llevan a cabo programas de seguimiento postoperatorios sin que exista consenso sobre el tipo de prueba a realizar y su periodicidad. En general se considera la realización de una anamnesis, exploración física y determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA) cada 3-6 meses durante dos o tres años, y posteriormente cada año. Se realizará una radiografía de tórax o una TAC cuando se sospechen metástasis. La realización de una colonoscopia se recomienda al tercer año de la cirugía, y posteriormente cada 3-5 años, salvo que antes de la intervención o durante ella no se haya explorado todo el colon, realizándose entonces en los primeros seis meses. Se ha incluido en el seguimiento postoperatorio del cáncer rectal la ecoendoscopia, dada su elevada sensibilidad (95-100%) y especificidad (75-95%) para detectar recidivas. Otros autores consideran la tomografía por emisión de positrones (PET) como una técnica que debería implantarse como rutinaria en el seguimiento de estos pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, debido a su elevada sensibilidad.

CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El objetivo del cribado es detectar la presencia del cáncer o de lesiones precancerosas (adenomas) en personas asintomáticas, permitiendo de esta manera un tratamiento precoz con lo que aumentar la posibilidad de supervivencia.

El CCR es una enfermedad útil para la realización del cribado, debido a que: es una enfermedad de elevada mortalidad; de alta prevalencia e incidencia; que presenta una lesión pre-

cursora, el pólipo adenomatoso, de lento crecimiento y fácilmente identificable, sobre el que se puede actuar terapéuticamente mediante poliplectomía; existen pruebas diagnósticas de elevada sensibilidad y especificidad; el diagnóstico precoz mejora el pronóstico; el programa de detección precoz tiene un coste razonable.

Hay que clasificar el nivel de riesgo individual de padecer CCR, para determinar cuándo debe iniciarse el programa de cribado, a quién, qué tipo de pruebas y con qué frecuencia se deben realizar (Figura 3)¹⁴. Se le debe preguntar al paciente sobre antecedentes personales de CCR o de pólipos adenomatosos, si tiene alguna enfermedad que predispone para el CCR (como la enfermedad inflamatoria intestinal crónica), y si tiene algún miembro familiar con antecedentes de CCR o de pólipos adenomatosos, y si es así, el grado de parentesco y a qué edad se le diagnosticó.

Así, se debe ofrecer cribado:

1. A las personas en edad de riesgo (mayores de 50 años).
2. A aquellos con riesgo elevado: historia personal o familiar de CCR o de pólipos adenomatosos, o con enfermedad predisponente.

En la Tabla 2 se resumen las diferentes estrategias de cribado en el CCR⁷.

Se consideran pacientes de *riesgo medio* de padecer CCR a aquellas personas mayores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de CCR; de *riesgo alto* a aquellas personas con antecedentes personales de adenoma o de CCR o con antecedentes familiares con CCR; y *riesgo muy alto* a aquellos pacientes con poliposis colónicas, síndrome de Lynch y colitis ulcerosa de larga evolución.

Entre los métodos diagnósticos que forman parte del cribado del CCR nos encontramos:

- *Test de sangre oculta en heces*: siendo el más empleado el test del guayaco (Hemoccult), que se debe realizar con ciertas restricciones, ya que interfiere con alimentos (carnes rojas, cítricos,...) y con fármacos (ácido acetilsalicílico, AINEs, vitamina C). También existen test inmunohistoquímicos que no requieren restricción dietética. Se deben examinar dos muestras de cada una de las heces de tres días consecutivos. Se fundamenta en la emisión de sangre a la luz intestinal del CCR y de algunos adenomas debida a la ulceración y friabilidad. Presenta una sensibilidad de 40-90%

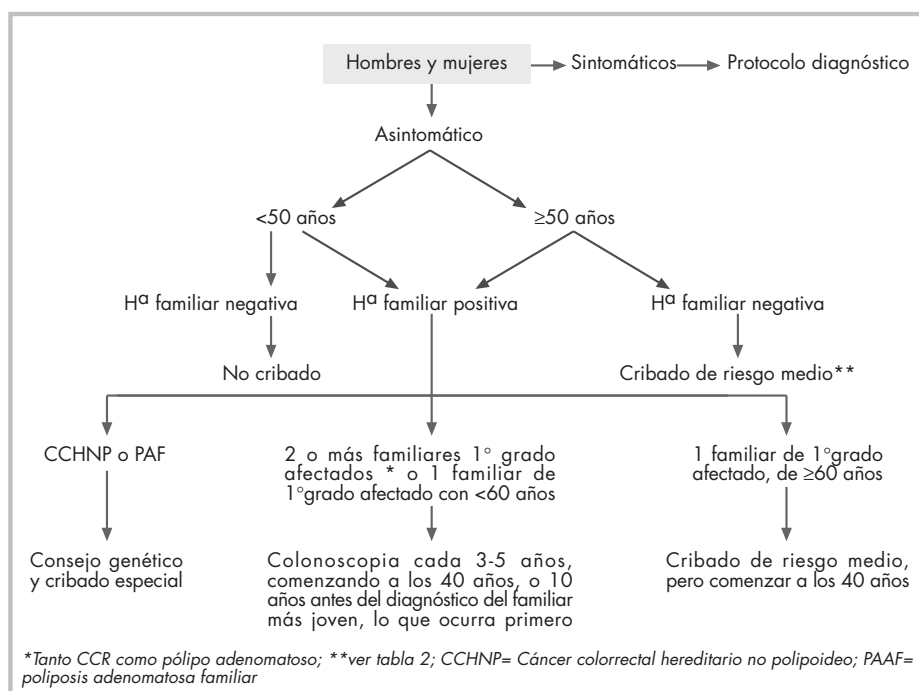


Figura 3. Algoritmo de cribado del CCR

Tabla 2. Estrategias de cribado del cáncer colorrectal

- **Riesgo medio** (mayor de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de CCR)
 - o De elección: Colonoscopia total cada 10 años
 - o Alternativas:
 - Sangre oculta en heces (SOH) cada año
 - Sigmoidoscopia cada 5 años
 - SOH + sigmoidoscopia cada 5 años
 - Enema de bario de doble contraste cada 5 años
- **Riesgo alto** (Ver texto y figura 3)
- **Riesgo muy alto**
 - o Poliposis colónicas *
 - o Colitis ulcerosa de larga evolución *
 - o Síndrome de Lynch:
 - De elección: Colonoscopia completa cada 2 años en los familiares de primer grado, comenzando a los 20-25 años o 5 años antes que el familiar afecto más joven. La colonoscopia será anual si se encuentran adenomas, y a partir de los 40 años. Se practicará colectomía subtotal si se encuentra un CCR
 - Cribado de neoplasias extracolónicas:
 - Ecografía abdominal y citología urinaria cada 1-2 años, comenzando a los 30-35 años
 - Ecografía transvaginal y/o aspirado endometrial cada 1-2 años, comenzando a los 25-35 años

*Recomendaciones en otro capítulo de esta obra

para detectar el CCR, con una especificidad del 85-95%. La sensibilidad para detectar pólipos adenomatosos es del 30-40%. Es un test de fácil disponibilidad, de bajos costes. En caso de positividad, se debe realizar una colonoscopia.

- **Enema opaca de doble contraste:** Permite examinar todo el colon, aunque presenta una sensibilidad menor que la colonoscopia tanto para la detección de pólipos como del cáncer. Además no permite realizar terapéutica. Por todo esto es una exploración en desuso, siendo su indicación principal la de complementar a la rectosigmoidoscopia o en aquellos pacientes en los que esté contraindicada, rechacen o sea imposible la realización de una colonoscopia completa.
- **Rectosigmoidoscopia:** Permite examinar el recto, sigma y la parte distal del colon descendente, con lo que permite el diagnóstico precoz del 65% del total del CCR, además de la detección de su lesión precursora, el pólipo adenomatoso, cuya localización más frecuente es la región rectosigmoidea. Sin embargo presenta como inconveniente la no detección del restante 35% de las neoplasias colónicas. Se recomienda su realización cada 5 años junto con un test de sangre oculta

ta en heces anual, con lo cual aumenta la sensibilidad hasta un 75%. La detección de un adenoma en la rectosigmoidoscopia se debe seguir de una colonoscopia total.

- **Colonoscopia total:** Es la técnica más sensible para la detección precoz del CCR, ofreciendo como ventaja a la rectosigmoidoscopia la visualización del colon en su totalidad, permitiendo al igual que la anterior la polipectomía de adenomas en el mismo acto. Como limitaciones están el mayor coste, la poca aceptación por parte del paciente y el mayor riesgo de complicaciones (como la perforación). Sin embargo se ha demostrado que es coste-efectiva en el cribado del CCR por su mayor sensibilidad y porque es necesario un menor número de exploraciones (se recomienda cada 10 años) favoreciendo su cumplimiento.
- **Nuevas técnicas emergentes para el cribado del CCR:**
 1. **Colonoscopia virtual:** Realizada mediante cortes finos de TAC helicoidal de alta resolución, proporciona imágenes tridimensionales del colon. Se requiere preparación intestinal e insuflación de aire, por lo que es molesta, aunque no es invasiva y no presenta complicaciones mayores. Tiene una

sensibilidad del 90% para detectar pólipos mayores o iguales a 1 cm. Sin embargo son necesarios más estudios para valorar las ventajas y los riesgos, y conseguir una disminución de sus costes.

2. Detección de DNA alterado en las heces: Basado en el análisis genético de las células que se desprenden continuamente del CCR y de los adenomas. Es una técnica no invasiva, no requiere preparación y sólo es necesario una muestra de heces. Sin embargo es muy cara, no existen datos sobre cribado poblacional y no existe todavía consenso sobre cuantos o cuáles son los marcadores necesarios para conseguir una sensibilidad aceptable.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CCR¹⁵

La quimiopreención del CCR se centra sobre los pólipos adenomatosos, por diferentes motivos: 1) los adenomas comparten trastornos moleculares comunes al CCR lo que sugiere una etiología molecular común; 2) los adenomas y el CCR comparten factores de riesgo (edad, historia personal o familiar de neoplasia colorrectal y factores dietéticos); 3) se ha comprobado la eficacia de la extirpación de los adenomas en reducir la incidencia de CCR; 4) en modelos animales, la quimiopreención presenta similares efectos contra adenomas y carcinomas; 5) la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos se han asociado a una reducción consistente de neoplasias colorrectales; 6) aunque la mayoría de los

adenomas no progresan a cáncer, casi todos los cánceres proceden de adenomas.

Entre las diferentes quimioprolácticos destacan:

- Agentes dietéticos: Como se comentó anteriormente, las frutas, las verduras, una dieta rica en fibra, un consumo moderado de alcohol y determinados micronutrientes parecen tener un efecto protector sobre el CCR, debida a la acción de antioxidantes, folatos o la metionina. También el calcio y la vitamina D parecen tener efectos preventivos del CCR.
- Fármacos: Como la aspirina y otros AINE. Sus efectos quimioprolácticos han quedado demostrados, aunque sus mecanismos de acción no se conocen completamente. Así, en diferentes estudios se ha visto la capacidad de la aspirina en reducir la recurrencia de adenomas colorrectales en individuos de riesgo y su aparición en la población general. El uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) se fundamenta en que la COX-2 está sobreexpresada en aproximadamente el 50% de los adenomas colorrectales y en el 80-85% de los adenocarcinomas, lo que sugiere un papel importante en la progresión neoplásica. Recientemente se están utilizando los inhibidores de la COX-1 (como el Mofezolac), además de nuevas sustancias que surgen paralelas al mayor conocimiento de los mecanismos de la carcinogénesis del CCR. Forman parte también de este grupo de quimioprolácticos de utilidad discutida los estrógenos, el ursodiol, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico,... requiriéndose más estudios aleatorizados para comprobar su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murria T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics. 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
2. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353:391-99.
3. Hermesen M, Postma C, Baak J, Weiss M, Rapallo A. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2002; 123:1109-1119.
4. Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer EA. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7:187-200.
5. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled análisis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140:603-13.
6. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003. Review.
7. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of CRC in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-535.
8. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J et al. New clinical criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the international Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-56.
9. Bipat S, Glas AS, Sors FJ, Awinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal Cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a metaanalysis. *Radiology* 2004; 232:773-83.
10. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 9:1111-24.
11. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003770.
12. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-19.
13. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000; 355:395-9.
14. Sidney Winawer, Rober Fletcher, Coughlas Rex, Foh, Bond, Randall Burt, Foseph Ferrucci. Colorrectal cancer screeing and surveillance. Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2003; 124:544-560.
15. Ernest T Hawk, Asad Umar, Jaye Viner. Colorectal cancer chemoprevention. An overview of the science. *Gastroenterology* 2004;126:1423-1447.

CAPÍTULO 36

PARASITOSIS INTESTINALES

Autores

Emilia García García
Elena Jiménez Mutiloa
José Miguel Marrero Monroy

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Servicio de Gastroenterología

Palabras clave: *Parásitos intestinales, diarrea, inmunosupresión, giardiasis y amebosis.*

PARASITOSIS INTESINALES

INTRODUCCIÓN

De modo general un parásito es cualquier organismo que vive a expensas de un huésped que le proporciona protección física, nutrición o ambas cosas.

Los parásitos que afectan al hombre son muy variados en cuanto a tamaño, estructura y ciclo vital se refiere; sin embargo, comparten una serie de características clínicas y epidemiológicas, lo que deriva en ocasiones en enfoques diagnósticos y terapéuticos similares.

El conocimiento de las parasitosis intestinales y su distribución geográfica es vital para poder tenerlas presentes en el diagnóstico diferencial de un paciente con clínica y antecedentes epidemiológicos compatibles, especialmente en nuestro país, donde los movimientos migratorios de las poblaciones humanas constituyen un problema de primera magnitud. En este sentido, la prevalencia de las infecciones parasitarias intestinales entre inmigrantes que llegan a España es poco conocida por la escasez de estudios realizados al respecto y por la diferente metodología utilizada en éstos, tanto en lo que respecta a la población estudiada como a los tipos de técnicas diagnósticas empleadas. Se estima que la prevalencia de parasitosis intestinal entre la población inmigrante asintomática que llega a nuestro país es aproximadamente un 20%, poniéndose así de manifiesto el importante papel epidemiológico que desempeñan los portadores asintomáticos en la transmisión de la infección al actuar como reservorios de la misma.

Se estima que aproximadamente 3.900 millones de personas están parasitadas en todo el mundo por uncinarias (*A. duodenale* y *N. americanus*), *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis*, siendo responsables los tres primeros de aproximadamente 135.000 muertes al año. Se trata, por tanto, de un grave problema de Salud Pública fundamentalmente en países en vías de desarrollo, que asocia estados graves de desnutrición y diarreas.

La clasificación clásica de los diferentes parásitos intestinales se expone en la Tabla 1. No obstante, la clasificación propuesta en la Tabla 2 resulta de más utilidad para la práctica clínica habitual. En este capítulo se desarrollarán más ampliamente aquellas parasitosis intestinales de mayor relevancia médica.

INFECCIONES PROTOZOARIAS: AMEBAS

Son organismos eucariotas unicelulares que se reproducen asexualmente mediante fisión binaria. Se transmiten por vía feco-oral de persona a persona y a través de la ingesta de los quistes que se encuentran en aguas y/o alimentos crudos o mal cocinados en contacto con aguas negras u otros materiales contaminados. La prevalencia de esta infección se correlaciona directamente con el nivel socioeconómico, siendo mayor en zonas con precarias condiciones higiénico-sanitarias. Estas características son comunes para las amebas, los protozoos flagelados y los ciliados.

En sentido estricto, no deben considerarse amebosis las infecciones producidas por otras especies distintas a *Entamoeba histolytica* como *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* o *Blastocystis hominis*, ya que no ocasionan enfermedad o su papel como patógeno en el caso de *B. hominis* es controvertido; sin embargo la detección de éstos en las heces es de interés fundamentalmente epidemiológico, pues indica el consumo de aguas o alimentos contaminados.

ENTAMOEBIA HISTOLYTICA

Epidemiología

Se calcula que unos 500 millones de personas en el mundo (un 10% de la población) están infectados por *E. histolytica* si bien sólo un 10% de ellos son sintomáticos. Entre 40.000 y 100.000 personas aproximadamente mueren cada año como consecuencia de esta enfermedad.

El hombre es el principal reservorio de la enfermedad, aunque se han encontrado amebas similares desde el punto de vista morfológico

Tabla 1. Clasificación de los parásitos intestinales

Protozoos intestinales		
Amebas	<i>Entamoeba histolytica</i> /Comensales	<i>Entamoeba dispar</i> <i>Entamoeba coli</i> <i>Entamoeba hartmanni</i> <i>Endolimax nana</i> <i>Iodamoeba butschlii</i>
	<i>Blastocystis hominis</i>	
Flagelados	<i>Giardia lamblia</i> <i>Dientamoeba fragilis</i>	
Ciliados	<i>Bantidium coli</i>	
Coccidia	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Isospora belli</i>	
Microsporidia	<i>Enterocytozoon bieneusi</i> <i>Encephalitozoon intestinalis</i> (<i>Septata intestinalis</i>)	
Helmintos intestinales		
Nematodos	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Enterobius vermicularis</i> Uncinarias (hookworms): <i>Trichuris trichiura</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Anisakis simplex</i> <i>Angiostrongylus costaricensis</i> <i>Capillaria philippinensis</i> <i>Trichostrongylus spp</i>	<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>
Trematodos	<i>Fasciolopsis buski</i> <i>Heterophyes heterophyes</i> <i>Metagonimus yokogawai</i>	
Cestodos	<i>Taenia solium</i> <i>Taenia saginata</i> <i>Hymenolepis nana</i> <i>Hymenolepis diminuta</i> <i>Diphyllobothrium latum</i>	

Tabla 2.

	Autóctonas no VIH	Autóctonas VIH	Importadas
<i>Entamoeba histolytica</i>	+++	+	-
<i>Blastocystis hominis</i>	+++	-	-
<i>Giardia lamblia</i>	+	+	+
<i>Cryptosporidium parvum</i>	+	+++	+
<i>Microsporidium</i>	+	+++	+
<i>Isospora belli</i>	+	+++	+
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	-	-	+++
<i>Ascaris lumbricoides</i>	-	-	+++
<i>A. duodenale/N. americanus</i>	-	-	+++
<i>Trichuris trichiura</i>	-	-	+++
<i>Enterobius vermicularis</i>	+++	-	-
<i>Strongyloides stercoralis</i>	-	+++ (Hiperinfección)	+++
<i>Taenia solium/saginata</i>	-	-	+++
<i>Hymenolepis nana/diminuta</i>	-	-	+++
<i>Dyphyllobothrium latum</i>	-	-	+++

pero sin capacidad invasiva en perros, gatos, ratas y monos. La enfermedad se transmite a partir de los portadores asintomáticos o por los pacientes con diarrea aguda.

En los países en vías de desarrollo la amebosis es endémica siendo las principales áreas de riesgo México, oeste de Sudamérica, oeste de África, Sudáfrica, Oriente Medio, Sur y Sudeste asiático. En países desarrollados (entre ellos España) la amebosis aparece en 4 grupos de riesgo fundamentalmente: inmigrantes de países subdesarrollados, viajeros a países donde la enfermedad es endémica, personas ingresadas en residencias para enfermos mentales y homosexuales masculinos, aunque en este grupo de riesgo se ha observado una disminución en la incidencia de amebosis por la llegada del SIDA y la consiguiente modificación de las prácticas sexuales de riesgo.

Patogénesis

Desde el punto de vista bioquímico, *E. histolytica* es un protozoo anaeróbico facultativo que obtiene la energía fundamentalmente por la hidrólisis de monosacáridos en el citoplasma.

La zona afectada inicialmente es la mucosa del intestino grueso, principalmente la región cecal y con menor frecuencia la región rectosigmoidea. En este proceso se distinguen varias fases:

1. alteración del moco y edema mucosal por factores no caracterizados.
2. desaparición local del moco en la zona interglandular, por factores desconocidos hasta la actualidad.
3. ulceración superficial por acción de la adhesina Gal-Gal-NAc que se adhiere al epitelio produciendo destrucción a este nivel.
4. ulceración profunda de la mucosa (destrucción de tejido conectivo y vasos) por acción de cistein-proteasas.
5. diseminación de trofozoítos a diferentes órganos/tejidos mediada por resistencia al complemento.

Un hecho importante en la patogenia de *E. histolytica* es que su asociación con la flora bacteriana incrementa su virulencia y su capacidad invasiva.

Las úlceras amebianas pueden ser nodulares (pequeñas, redondeadas, con centros necróticos rellenos de material mucoso amarillento y con los bordes edematosos) o irregulares (de mayor tamaño, fundamentalmente en ciego y

colon ascendente y rellenas de fibrina). En casos más extremos aparecen las úlceras "en botón de camisa" con afectación hasta la muscularis mucosae y con mucosa afectada entre ellas, diferenciándose así de la disentería bacilar (mucosa sana entre las úlceras).

Ciclo vital

Los quistes de *E. histolytica* ingresan por vía digestiva produciéndose la rotura de su pared en el tramo final del intestino delgado, donde tiene lugar la duplicación nuclear y posteriormente citoplasmática, que da lugar a la formación de 8 trofozoítos que alcanzan su máximo desarrollo en la región cecal. Estos trofozoítos, de movimiento rápido y unidireccional, son los únicos capaces de ocasionar enfermedad; se multiplican por fisión binaria para alcanzar las regiones finales del intestino grueso, donde se enquistan, siendo eliminados por las heces; estos quistes son viables durante días, incluso meses, en condiciones de humedad y temperaturas adecuadas.

En determinadas circunstancias los trofozoítos adquieren capacidad invasiva erosionando la mucosa y alcanzando incluso la submucosa; estos "trofozoítos tisulares" no se transforman en quistes y no se eliminan con las heces, pudiendo alcanzar en ocasiones otros órganos como el hígado.

Clinica

Existen 3 patrones clínicos en la infección por *E. histolytica*: la infección asintomática, la amebosis intestinal y la amebosis extraintestinal; nos limitaremos a comentar las dos primeras por ser las de mayor interés en este capítulo.

1. Infección asintomática: es la forma de presentación más frecuente; la infección asintomática por *E. histolytica* presenta riesgo de desarrollar posteriormente formas invasivas, siendo necesario por lo tanto su tratamiento.
2. Amebosis intestinal: la mayor parte de los casos corresponden a la forma de disentería amebiana aguda, con presencia de dolor abdominal, y diarrea sanguinolenta con olor a pescado característico; puede asociarse tenesmo rectal (50%), pérdida de peso y fiebre (10%). Existe poca afectación del estado general del paciente.

La forma clínica de colitis fulminante, por coalescencia de las úlceras, es menos frecuente que la anterior y clínicamente indistinguible de la colitis ulcerosa fulminante: fiebre elevada con

importante afectación del estado general del paciente y dilatación intestinal principalmente en colon transverso; es más frecuente en niños, pacientes malnutridos, embarazadas y en pacientes tratados con corticoides.

La presentación en forma de amebomas (1%) se caracteriza por la presencia de procesos granulomatosos que afectan al ciego (40%) y a la unión rectosigmoidea (20%); pueden dar una imagen en embudo indistinguible del carcinoma estenosante de colon; son posibles complicaciones la obstrucción intestinal, perforación, apendicitis amebiana y las fistulas recto-vaginales, entre otras.

Diagnóstico

Los exámenes complementarios en la amebosis pueden ser normales; no existe leucocitos en heces debido a la destrucción de éstos por el parásito y no se detecta eosinofilia sanguínea a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las infecciones protozoarias.

La técnica más clásica es la visualización de quistes o trofozoítos de *E. histolytica* en la heces; los trofozoítos se visualizan en un análisis coprológico rápido o en muestras refrigeradas y se precisan al menos 3 muestras diferentes para que la sensibilidad sea aceptable. Esta técnica no ayuda a la diferenciación entre *E. histolytica* y amebas no patógenas.

La detección de la adhesina Gal-GalNAc en muestras biológicas mediante ELISA es actualmente la técnica diagnóstica de elección, con elevada sensibilidad y especificidad para las amebosis intestinales, incluyendo las formas asintomáticas. Permite el diagnóstico etiológico de la amebosis.

La determinación de anticuerpos frente a *E. histolytica* mediante diferentes técnicas (ELISA, inmunofluorescencia indirecta, aglutinación de látex...) permite establecer el diagnóstico etiológico de la amebosis igual que la anterior. Tiene valor diagnóstico en el viajero internacional, pues un resultado positivo indica infección invasiva por el parásito. Su interés principal en áreas endémicas es que presentan un elevado valor predictivo negativo, por lo que un resultado negativo descarta infección amebiana invasiva.

El cultivo amebiano y la identificación de los zimodemas patógenos es el "patrón oro" para el diagnóstico de amebosis; son técnicas complejas no disponibles en la práctica clínica habitual.

Tratamiento

La colonización por amebas no patógenas no requiere tratamiento. Sin embargo, todas las formas de infección por *E. histolytica* deben ser tratadas.

1. Formas asintomáticas: paromomicina (agente intraluminal) 500mg/8h x 7 días.
2. Colitis amebiana: metronidazol 750mg/8h x 10 días seguido de paromomicina 500mg/8h x 10 días. Evitar los corticoides (pueden provocar perforación intestinal/infección fulminante).

Alternativas a la paromomicina: furoato de dioxanida 500mg/8h x 10 días.

Alternativas al metronidazol: tinidazol 1g/12h x 5 días, ornidazol 2g/día x 5 días, dihidroemetina. Evitar tinidazol y dihidroemetina en el embarazo.

Se precisa tratamiento quirúrgico en el caso de megacolon tóxico o perforación intestinal.

BLASTOCYSTIS HOMINIS

Se trata de un protozoo anaeróbico de distribución universal cuyo mecanismo de transmisión es desconocido, aunque se cree que es común al de los demás protozoos.

No está aclarado si *B. hominis* causa por sí sólo enfermedad gastrointestinal, aunque es posible que un pequeño subgrupo de ellos posea factores de virulencia desconocidos hasta el momento. *B. hominis* se ha relacionado con algunos casos de diarrea leve, dolor abdominal, astenia, anorexia y vómitos; la presencia de fiebre es muy infrecuente.

El tratamiento de esta infección parasitaria sólo está indicado si no se aísla en las heces ningún otro organismo enteropatógeno al que se le pueda atribuir el cuadro clínico; por lo tanto, los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento. El metronidazol a dosis de 750 mg/8h x 10 días es el fármaco de elección, aunque el tinidazol, iodoquinol, trimetoprim-sulfametoxazol y furazolidona también se han mostrado efectivos.

INFECCIONES PROTOZOARIAS: FLAGELADOS

Características generales compatibles con las de las amebas y los protozoos ciliados.

GIARDIA LAMBLIA

Epidemiología

La giardiasis es la infección protozoaria más común en humanos y tiene una distribución mundial. Su prevalencia varía desde 2-5% en países industrializados hasta 20-30% en países en vías de desarrollo.

G. lamblia es únicamente parásito de la especie humana, si bien otros animales pueden ser reservorio temporal; es más frecuente entre los niños, los viajeros procedentes de zonas endémicas y los pacientes inmunodeprimidos (en situación de hipo-/ agammaglobulinemia), aunque no se ha descrito un incremento de la incidencia de giardiasis entre pacientes VIH y homosexuales masculinos con/sin VIH (prácticas sexuales orales y/o anales); asimismo, se ha observado una mayor incidencia de esta parasitosis en casos donde existe una disminución de la producción de ácido gástrico (gastrectomía, malnutrición...) que actuaría como mecanismo de defensa frente a la infección.

Ciclo biológico

Tiene dos formas biológicas:

- trofozoíto: es la forma vegetativa, de aspecto piriforme y el único con simetría bilateral completa; se reproducen por fisión binaria y es muy lábil, destruyéndose rápidamente en el medio ambiente.
- quiste: es la forma infectiva, de aspecto ovalado o elíptico; resistente a las condiciones ambientales desfavorables.

El ciclo biológico es muy simple, pues no necesita huésped intermediario. El trofozoíto coloniza fundamentalmente el duodeno, pudiendo llegar a producir atrofia vellositaria subtotal, y es aquí donde se reproduce por fisión binaria; al llegar al colon se transforma en quiste que se elimina por las heces y penetra por vía digestiva dejando en libertad nuevamente el trofozoíto en la luz intestinal por acción del jugo gástrico.

Clinica

El período de incubación es variable generalmente 1-2 semanas.

La giardiasis presenta 3 patrones clínicos:

1. portador asintomático: forma clínica más frecuente.
2. diarrea aguda: autolimitada (2-4 semanas) y de poca duración; pueden presentar moco, pero no hay sangre ni pus y se acom-

pañan de malestar abdominal, náuseas, flatulencias y vómitos en el 30% de los casos

3. diarrea crónica: asociada a cuadros de malabsorción intestinal en el 50% de los pacientes sintomáticos (esteatorrea, déficit de disacaridasas y de vitamina B12), pérdida de peso y retraso del crecimiento en niños.

Diagnóstico

Generalmente se establece por técnicas directas: demostración de los quistes en heces (ocasionalmente se visualizan los trofozoítos, en casos en los que existe aceleración del tránsito intestinal); esta prueba tiene una sensibilidad del 70% y aumenta hasta un 85% con el examen de 3 muestras recogidas en días diferentes; el aspirado duodenal es otra técnica directa que contiene gran cantidad de trofozoítos y que presenta mayor sensibilidad que la anterior; se calcula que un único aspirado duodenal tiene la misma eficacia que 10 muestras de heces.

El diagnóstico indirecto permite la detección del antígeno en heces mediante ELISA con una sensibilidad del 60-80%; se realiza cuando los anteriores son negativos o no es posible realizar aspirado duodenal.

Tratamiento

Se deben tratar tanto los casos sintomáticos como asintomáticos en áreas no endémicas; el tratamiento de éstos últimos en áreas endémicas es controvertido.

Metronidazol (500mg/8h x 5-7 días; niños: 15mg/Kg/24h) y tinidazol (2 gr, dosis única) son los fármacos de elección con una eficacia superior al 90%. En el 20% de los casos existe fracaso del tratamiento, por lo que se requiere un fármaco de segunda línea como albendazol (400mg/24h x 5 días).

La mepacrina (100mg/8h x 5-7 días) presenta eficacia similar al metronidazol, pero es peor tolerado por sus efectos secundarios mareos, cefaleas, náuseas, vómitos, coloración amarilla de piel, esclera, orina y psicosis aguda (en el 1.5% de los casos).

La furazolidona es el fármaco menos efectivo para el tratamiento de la giardiasis; se presenta en suspensión y se ha relacionado con la inducción de mutaciones genéticas.

Una alternativa al tratamiento con metronidazol en mujeres embarazadas es la paromomicina (25-35mg/kg/24h en 3 dosis x 7 días).

DIENTAMOEBIA FRAGILIS

Epidemiología

La prevalencia de la infección por *D. fragilis* varía entre 1.4 y 19%, ocurriendo en un 48% de los casos en personas por debajo de los 20 años. Existe una fuerte asociación con *Enterobius vermicularis* que actúa como vehículo para la transmisión de la infección: *D. fragilis* infecta los huevos de *Enterobius* spp. evitando así el contacto con el medio ácido gástrico.

Clínica/Patogénesis

D. fragilis afecta al intestino grueso. Su período de incubación no es bien conocido, así como su patogenidad, si bien se cree que produce fundamentalmente irritación de la mucosa intestinal. Es el único que no posee fase de trofozoito y quiste.

La clínica suele ser autolimitada y se ha asociado a una amplia variedad de síntomas, sobre todo en niños: diarrea intermitente, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, incluso eosinofilia en el hemograma.

Diagnóstico

En una muestra de heces frescas que contenga el final de la deposición, es donde se visualiza el mayor número de trofozoitos.

La inmunofluorescencia indirecta, el cultivo de heces y las técnicas de tinción permanente son pruebas diagnósticas más sensibles que la anterior; respecto a éstas últimas, la ausencia de quistes, la presencia de trofozoitos binucleados de apariencia fragmentada y la gran variedad de tamaño de éstos, ayudan a diferenciarlos de los trofozoitos de *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii* y *Entamoeba hartmanni*.

Tratamiento

El uso de tetraciclinas (500mg/6h x 10 días) ha demostrado mejoría de los síntomas en adultos; sin embargo, las recomendaciones actuales incluyen también el uso de iodoquinol (40mg/kg en 3 dosis x 20 días) o paromomicina (500mg/8h x 7 días).

El metronidazol (15mg/kg/24h x 7 días) parece más apropiado entre niños con esta infección.

INFECCIONES PROTOZOARIAS: CILIADOS

Características generales compatibles con las de las amebas y los protozoos flagelados.

BALANTIDIUM COLI

Epidemiología

B. coli es el más largo y el menos común de los protozoos patógenos humanos, siendo el único ciliado que provoca enfermedad en el hombre. Tiene una distribución mundial, pero es particularmente prevalente en personas de América del Sur, Irán, Papúa Nueva Guinea y Filipinas que viven en estrecha relación con cerdos domésticos, que son el principal reservorio para la infección humana por este parásito. En regiones templadas se observa una alta tasa de infección en personas que viven en penitenciarías u otros lugares de pobres condiciones higiénico-sanitarias.

Ciclo biológico

Los quistes (forma infectiva) se ingieren a partir de aguas o alimentos contaminados; los trofozoitos (forma vegetativa) son liberados en el intestino delgado y desde allí migran hacia la mucosa ileal distal y colónica causando inflamación y ulceración de la misma, y en ocasiones invasión mucosa por la acción de una hialuronidasa producida por ellos mismos. La enquistación ocurre cuando los trofozoitos son transportados a través del colon, comenzando así un nuevo ciclo.

Clínica

Se conocen 3 patrones clínicos diferentes en la infección por *B. coli*:

1. Portadores asintomáticos (80% de los casos)
2. Diarrea aguda con sangre y moco que comienza abruptamente y se asocia con náuseas, dolor abdominal y marcada pérdida de peso, simulando así un cuadro clínico muy similar a la colitis amebiana. Se producen ulceraciones y cambios inflamatorios en la mucosa colónica, generalmente en el área rectosigmoidea, que a diferencia de las producidas por *Entamoeba histolytica* no se extienden a otros órganos. Puede complicarse con perforación colónica y/o peritonitis.
3. Diarrea crónica intermitente, generalmente mucosa y raramente sanguinolenta.

Diagnóstico

Se establece por identificación de los quistes y trofozoitos de *B. coli* en las heces; en infecciones humanas, los trofozoitos son más numerosos que los quistes y son fácilmente reconocibles por su gran tamaño, su forma ovoide, la presencia de cilios por todo su cuerpo y su movimiento rápido y rotatorio.

La demostración de trofozoítos a partir de biopsias colónicas o cultivos del exudado de las úlceras pueden ser una alternativa para el diagnóstico de esta infección.

Tratamiento

La tetraciclina (500mg/6h x 10 días) es el tratamiento de elección; otras opciones terapéuticas son ampicilina, metronidazol, iodoquinol y paromomicina.

En casos de complicaciones como la perforación intestinal se debe recurrir al tratamiento quirúrgico.

INFECCIONES PROTOZOARIAS: COCCIDIAS

Las coccidias intestinales son parásitos intracelulares obligados que han tomado gran importancia como agentes etiológicos de la diarrea asociada a la infección VIH; sin embargo, no sólo se comportan como patógenos oportunistas, sino que pueden producir manifestaciones intestinales en niños y adultos inmunocompetentes. El modo de transmisión es feco-oral fundamentalmente, a través de personas o animales infectados o por la ingesta de alimentos o bebidas contaminados. Son más frecuentes en verano y meses lluviosos.

CRYPTOSPORIDIUM PARVUM

Epidemiología

La infección por *C. parvum* tiene una distribución mundial con una prevalencia que oscila entre 1-3% de los pacientes inmunocompetentes con diarrea en países industrializados y 7-10% en pacientes de países en vías de desarrollo. Las tasas de seroprevalencia en países desarrollados se sitúan entre 25-35%, mientras que en países en vías de desarrollo es de un 65% aproximadamente.

La criptosporidiosis puede ocurrir a cualquier edad, pero existe una gran susceptibilidad a la criptosporidiosis en los niños menores de 5 años, siendo ésta más frecuente entre los varones.

En pacientes VIH la prevalencia de esta infección es de 10-15% en EEUU y Europa y de 15-40% en los países en desarrollo. A pesar de estos datos, se ha observado que la criptosporidiosis actualmente es menos frecuente en este grupo de pacientes gracias al tratamiento antirretroviral con el que se ha conseguido una

mejora del sistema inmune. *C. parvum* se puede presentar también en pacientes con inmunodeficiencia humoral, transplantados de órganos y/o pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Ciclo biológico/Patogénesis

Los ooquistes esporulados, que son infectantes, salen al medio ambiente por las heces del hombre y otros animales y penetran por vía digestiva; aunque pueden penetrar en el intestino grueso, es generalmente en el intestino delgado donde se produce la rotura del ooquiste, liberándose 4 esporozoítos a la luz intestinal, los cuales penetran en la célula epitelial destruyendo la arquitectura de las microvellosidades y quedando albergados en una especie de vacuola en el borde de los microvilli. A partir de aquí puede haber una reproducción asexual, responsable de la liberación de merozoítos a la luz intestinal que pueden a su vez invadir nuevas células epiteliales (autoinfección), o una reproducción sexual con formación de un cigoto que evoluciona hasta dar un ooquiste de pared gruesa que esporula en el intestino y se elimina con las heces; en un 20% de los casos los cigotos se transforman en ooquistes de pared fina, liberando esporozoítos en la luz intestinal y reiniciando así el ciclo.

Clínica

El período de incubación es de 7-10 días. La presentación clínica de la infección dependerá de la situación inmunológica del paciente. Nos centraremos únicamente en la sintomatología gastrointestinal de esta infección:

1. Pacientes inmunocompetentes. Aparece diarrea acuosa, de color verdoso y muy maloliente, en número de 3-20 deposiciones/día, que en ocasiones es prolongada y sugiere el diagnóstico de celiaquía; en un tercio de los niños con esta infección la diarrea es intermitente (cada 2-3 días) llegando a producir en ocasiones pérdida de peso, retraso del crecimiento, incluso enteropatía pierde-proteína. La eliminación de ooquistes por las heces persiste generalmente hasta 10-12 días del cese de la diarrea. El dolor abdominal (50-90%), anorexia (60-70%), vómitos y fiebre >38°C son también síntomas comunes tanto en niños como en adultos.
2. Pacientes inmunocomprometidos. La infección tiende a ser más severa y prolongada en este grupo de pacientes. La diarrea es profusa, voluminosa y similar a la diarrea

colerética, con una frecuencia de 70 deposiciones/día y un volumen de hasta 17 litros/día, sin sangre, pus o fiebre. También se ha asociado una importante pérdida de peso (en algunos casos de 25Kg), dolor abdominal y síntomas biliares. Mal pronóstico en este grupo de pacientes si el grado de inmunosupresión es grave.

Diagnóstico

Las técnicas de rutina para la detección de parásitos y huevos en heces no sirven para detectar esporas de *Cryptosporidium*; la utilización de tinciones determinadas como la tinción de Kinyoun, hematoxilina-eosina y Giemsa, así como las técnicas de inmunofluorescencia son más sensibles y específicas. Los ooquistes de *cryptosporidium* miden entre 4-6 µm de diámetro, lo que le diferencia de *Cyclospora* (8-10 µm).

Los trofozoítos de *C. parvum* se pueden detectar en muestras obtenidas por aspirado duodenal o biopsias de mucosa gastrointestinal afectada (menor sensibilidad pues la afectación mucosa puede ser parcheada).

Los estudios serológicos son útiles principalmente para estudios epidemiológicos, siendo escasa la aplicación diagnóstica actual.

La detección de anticuerpos monoclonales frente a la pared de los ooquistes mediante ELISA es más sensible que las técnicas anteriores, siendo su principal desventaja el coste elevado de la misma y la posibilidad de falsos positivos (reacción cruzada con otros antígenos).

Tratamiento

Generalmente la infección es autolimitada en pacientes inmunocompetentes no precisando este grupo un tratamiento específico.

Entre los pacientes inmunodeprimidos la mejor medida terapéutica es la reconstitución del sistema inmune en la medida de lo posible.

En un ensayo clínico controlado a doble ciego se observó que la paromomicina a dosis de 25-35mg/kg/día durante 4 semanas se asociaba con mejoría clínica y microbiológica (30-70%), con recurrencia de la infección una vez suspendido el tratamiento.

Se han ensayado, entre otros, la espiramicina, azitromicina, claritromicina y metronidazol sin claros beneficios de manera prolongada frente a la infección.

CYCLOSPORA CAYETANENSIS

Epidemiología

Parásito intracelular de distribución universal, siendo uno de los responsables de diarrea prolongada en el viajero y en pacientes con SIDA. Es frecuente en Nepal, Perú y Centroamérica.

Los ooquistes de *Cyclospora* se eliminan con las heces, requiriendo varios días o semanas antes de convertirse en infecciosos; por este motivo la transmisión directa de persona a persona es poco probable en este tipo de infección. Las temperaturas altas y la humedad favorecen la esporulación.

Patogénesis

C. cayetanensis se desarrolla en el interior de células epiteliales del intestino delgado, lo que induce al acúmulo de gran cantidad de linfocitos intraepiteliales (lo que sugiere efecto directo sobre la mucosa intestinal) y diferentes grados de atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas.

Clínica

El período de incubación es de 7 días tras la ingesta de los ooquistes.

Los portadores asintomáticos pueden ser tanto individuos inmunocompetentes como pacientes con SIDA.

Clínicamente aparece un cuadro autolimitado de diarreas, malestar general, flatulencia y erupciones; los vómitos son menos frecuentes y en un 25% de los casos existe fiebre y mialgias. En ocasiones puede aparecer fatiga pronunciada y pérdida de peso.

En los pacientes con SIDA la clínica es más prolongada y severa, como ocurría con *C. parvum*.

Diagnóstico

Detección en las heces de los ooquistes (8-10 µm de diámetro) mediante la tinción de Kinyoun.

En ocasiones es útil la visualización de los ooquistes mediante microscopio de fluorescencia.

Tratamiento

El tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg)/12h x 7 días ha demostrado disminución de los ooquistes en las heces frente al placebo en un ensayo clínico.

En los pacientes VIH se administra trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de (160/800mg)/ 6h x

10 días, continuando con tratamiento de mantenimiento con el mismo fármaco 3 veces/semana, no estando establecido actualmente durante cuánto tiempo.

En pacientes con alergias al trimetoprim-sulfametoxazol se puede utilizar ciprofloxacino, aunque en ensayos clínicos controlados ha presentado menor tasa de respuesta clínica y microbiológica.

ISOSPORA BELLI

Epidemiología

Iso spor a belli es un parásito intracelular cuyo único reservorio conocido es el hombre.

Se observa en pacientes inmunocompetentes de áreas endémicas (América del Sur y Central, Sureste asiático y África) y en pacientes inmunodeprimidos apareciendo en el 0.5% de los pacientes con SIDA en USA.

El uso generalizado de trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA ha disminuido de forma significativa la prevalencia de *I. belli* en este grupo de pacientes.

Patogénesis

I. belli se desarrolla en el interior de las células epiteliales de intestino delgado produciendo desde mínimos cambios estructurales hasta atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatorio en la lámina propia con eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.

Clínica

Generalmente el curso de la infección es autolimitado en el grupo de pacientes inmunocompetentes; en contraposición, en pacientes inmunocomprometidos la infección tiende a cronificarse con frecuentes recurrencias de la infección una vez suspendido el tratamiento. La sintomatología es similar a la que aparece en las infecciones por *C. parvum* y *C. cayetanensis* e incluye: diarrea, esteatorrea, fiebre, malestar general, dolor abdominal, cefaleas, vómitos, deshidratación y en ocasiones pérdida de peso.

A diferencia del resto de las infecciones por protozoos que no producen eosinofilia, *I. belli* puede aumentar las cifras de eosinófilos circulantes.

Diagnóstico

Al igual que en las criptosporidiosis y las ciclosporidias, los ooquistes de *I. belli* se detectan en las heces mediante la tinción de Kinyoun o

auramina y/o técnicas fluorescencia. El estudio histológico de biopsias de intestino delgado puede detectar el parásito en el interior de los enterocitos.

Tratamiento

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol dos veces/día durante 3 semanas. Se debe realizar tratamiento de mantenimiento con la misma dosis 3 veces/semana durante tiempo indefinido.

En pacientes alérgicos a sulfamidas la pirimetamina (75mg/día x 3-4 semanas) asociada a ácido folínico (5mg/día) es una buena opción, continuando con 25mg/día de pirimetamina como mantenimiento.

INFECCIONES PROTOZOARIAS: MICROSPORIDIAS

El término microsporidia define un grupo de protozoos intracelulares obligados que incluye más de 1000 especies con 6 géneros principales implicados en la producción de infecciones humanas: *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma* y *Trachipleistophora*, de los cuales únicamente los dos primeros son los que infectan el tracto gastrointestinal y biliar.

La infección por estos parásitos es de distribución universal, excepto en la Antártida. Aunque generalmente ocurre entre pacientes VIH también se puede presentar en otras situaciones de inmunosupresión y en personas inmunocompetentes; el 33% de los pacientes con microsporidiosis intestinal están coinfectados por otros patógenos intestinales.

Las esporas de *Microsporidium* spp son liberadas al medio a través de las heces, orina y secreciones respiratorias siendo los animales o personas infectadas las posibles fuentes de infección. La ingestión de las esporas es el modo de transmisión más probable.

ENTEROCYTOZOON BIENEUSI/ ENCEPHALITOZOON INTESTINALIS

Epidemiología

E. bien eusi y *E. intestinalis* son dos de los patógenos intestinales más importantes en los pacientes VIH y aparecen hasta en el 70% de los casos de diarrea no explicada por otros motivos. *E. bien eusi* es la especie que causa infección más frecuentemente en humanos.

Ciclo vital/Patogénesis

A diferencia del *Cryptosporidium* que se sitúa en el intestino delgado o grueso, *E. bienewsi* se localiza únicamente en el intestino delgado, siendo la zona más afectada el yeyuno. Las esporas ingeridas o inhaladas de *E. bienewsi* invaden estas células epiteliales del intestino delgado y en su interior se convierten en esporogonias lo que conduce a la degeneración y vacuolización del enterocito con pérdida del borde en cepillo. Cuando las células se destruyen las esporas pueden infectar nuevos enterocitos o eliminarse a través de las heces. No parece existir respuesta inflamatoria significativa en este proceso.

Clínica

El espectro de manifestaciones clínicas en las microsporidiasis se extiende a varios órganos, pero en este capítulo nos centraremos en las microsporidiasis intestinales que ocurren casi exclusivamente en pacientes VIH.

Se produce diarrea crónica, acuosa, voluminosa, no sanguinolenta (particularmente con cifras de linfocitos CD4+ por debajo de 50-100/ μ l), dolor abdominal y pérdida de peso, cuadro indistinguible de la infección por *Cryptosporidium*. Algunos pacientes refieren anorexia, náuseas y vómitos pudiendo asociarse un cuadro de malabsorción. La fiebre aparece raramente.

E. intestinales se puede diseminar a otros órganos con más frecuencia que *E. bienewsi*, causando infección sistémica.

Diagnóstico

Se basa en la detección de esporas en las heces a través del microscopio electrónico (patrón oro) que permite a su vez la identificación de las especies. No obstante también se visualizan en el microscopio de luz con la tinción tricrómica modificada (Weber), con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 100%, o Warthin-Starry (menos sensible que la anterior).

Las técnicas de fluorescencia presentan una sensibilidad y especificidad similares a las obtenidas con la tinción tricrómica modificada pero no permiten la identificación de las distintas especies.

Otros métodos diagnósticos de uso poco extendido incluyen: estudios serológicos, cultivo de tejidos e inmunofluorescencia indirecta.

Tratamiento

Los pacientes VIH con microsporidiosis deben recibir medicación antirretroviral ya que la restauración del sistema inmune se asocia con mejoría de la infección.

El albendazol (400mg/12h x 2-4 semanas) es eficaz principalmente frente a las infecciones por *Encephalitozoon*, presentando eficacia parcial frente al *Enterocytozoon* en el que se puede intentar el uso de otros agentes como metronidazol, azitromicina, doxiciclina, atovacuna, paromomicina o furazolidona, entre otros.

INFECCIONES POR HELMINTOS: NEMATODOS

Los helmintos son los parásitos que más frecuentemente infectan al hombre, desarrollándose fundamentalmente en personas pobres de países pobres, con precarias condiciones higiénico-sanitarias donde abundan insectos, moluscos y otros vectores.

Las nematodosis son las enfermedades producidas por nematodos o gusanos redondos, la mayoría de los cuales tienen huésped definitivo, produciéndose la transmisión a otro huésped por la ingestión de huevos o larvas, la penetración de éstas a través de la piel y mucosas o a través de un huésped intermediario (artrópodos/moluscos). El mayor número de helmintos parásitos del hombre son nematodos, y dentro de éstos, los nematodos intestinales son los más frecuentes estimándose que afectan a 3.900 millones de personas aproximadamente en todo el mundo.

En un estudio prospectivo realizado para conocer la prevalencia y el tipo de parasitosis intestinal en una cohorte de inmigrantes subsaharianos sanos llegados a Gran Canaria en el año 2000, se observó que los geohelmintos, es decir, helmintos que precisan alcanzar su capacidad infectiva en la tierra transmitiéndose desde allí al hombre para completar su ciclo biológico (*A. lumbricoides*, *A. duodenale*/*N. americanus*, *T. trichiura* y *S. stercoralis*) fueron los parásitos más frecuentemente encontrados (87.9%), suponiendo las uncinarias el 44.8% de aquéllos.

ASCARIS LUMBRICOIDES**Epidemiología**

Es el mayor de todos los nematodos intestinales cuyo hospedador principal es el hombre. Se estima que más de 1.4 billones de personas (lo

que representa el 25% de la población mundial) están infectadas por este parásito, siendo los niños entre 2-10 años los más frecuentemente afectados; a partir de los 15 años se observa una disminución de la prevalencia de esta infección. z

La mayoría de las personas con ascariasis vive en Asia (73%), África (12%) y América del Sur (8%); en algunas áreas de Indonesia las tasas de infección superan el 90%. No se ha observado mayor incidencia de *A. lumbricoides* entre pacientes VIH.

La transmisión ocurre fundamentalmente por la ingesta de aguas o alimentos (frutas o vegetales crudos) contaminados con huevos de *A. lumbricoides*; Ocasionalmente se puede transmitir la infección por inhalación de polvo contaminado.

Ciclo vital/Patogénesis

La infección por *A. lumbricoides* puede ser en ocasiones muy patogénica. Los gusanos adultos viven en el intestino delgado, fundamentalmente en yeyuno e íleon, siendo las hembras de mayor tamaño (20-35cm) que los machos (15-30cm); en presencia de gusanos machos cada hembra es capaz de poner más de 200.000 huevos/día de aspecto mamelonado, que son eliminados por las heces al medio ambiente (suelo) donde sufren el proceso de embrionación en 10-14 días, progresando posteriormente por transmisión oro-fecal. Las larvas liberadas en el intestino atraviesan la pared del mismo alcanzando el sistema portal, a través del cual acceden a la circulación sistémica (produciendo eosinofilia) y desde ahí al pulmón; a través de éste pasan a la vía respiratoria y ascienden por la tráquea hasta ser deglutidos y llegar nuevamente al tubo digestivo, en el que permanecen ya toda su vida como adultos.

Clinica

En la mayoría de los casos de infección por *A. lumbricoides* existen portadores asintomáticos, que pueden eliminar huevos por las heces durante años. Los síntomas son más frecuentes en niños que en adultos.

El espectro de manifestaciones clínicas en las ascariasis se extiende al hígado, vías biliares, páncreas y pulmón entre otros, pero en este capítulo nos centraremos en las manifestaciones intestinales, fundamentalmente dispepsia, dolor abdominal tipo cólico, náuseas, diarrea y anorexia; cuando existe una importante cantidad de gusanos adultos en el intestino puede aparecer obstrucción intesti-

nal (más frecuente en válvula ileocecal), vólvulos, incluso perforación intestinal; en niños se ha relacionado con la aparición de desnutrición energético-proteica (Kwashiorkor), deficiencia de vitamina A y retraso en el crecimiento.

Diagnóstico

Identificación microscópica de los huevos con cubierta mamelonada en una muestras de heces frescas o mediante técnicas de concentración. Los huevos no se identifican en las heces hasta después de 40 días de la infección, por lo que no es posible un diagnóstico temprano con esta técnica; además si la infección es sólo por gusanos machos no se eliminarán huevos en las heces.

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente en los estudios epidemiológicos.

Tratamiento

El tratamiento sólo es efectivo para las formas adultas. Se debe tratar todas las formas de infección por *A. lumbricoides*.

El mebendazol 100mg/12h x 3 días presenta una eficacia del 95%; la dosis única de 500 mg parece tener resultados similares. El albendazol (dosis única de 400 mg) es efectivo en casi el 100% de los casos, pero su principal inconveniente es que la reinfección ocurre frecuentemente.

El pamoato de pirantel 11mg/kg (máximo 1g) se recomienda en mujeres embarazadas, en las que están contraindicados los benzimidazoles. Otras opciones terapéuticas son ivermectina, levamisol o piperazina.

Se precisa tratamiento quirúrgico en caso de complicaciones como obstrucción/perforación intestinal.

UNCINARIAS: ANCYLOSTOMA DUODENALE/NECATOR AMERICANUS

Epidemiología

También conocidas como clorosis Egipto, anemia de los mineros o anemia tropical. Son nematodos denominados uncinarias (hookworms en la literatura anglosajona). Cerca de un billón de personas están infectadas por estos parásitos.

La prevalencia de uncinariasis es muy variable, siendo del 35 y 90% en Filipinas e Indonesia, respectivamente, con tasas de infección mayores en adultos varones. *Necator americanus*

(Uncinaria del Nuevo Mundo) tiene distribución universal, mientras que *Ancylostoma duodenale* es más frecuente en ciertas partes del Norte de África, China, India, Japón y Europa.

El hospedador principal en esta parasitosis es el hombre y el principal mecanismo de transmisión es a través del suelo; en este sentido, *A. duodenale* se puede transmitir por penetración cutánea, por ingesta oral accidental o por vía transmamaria; *N. americanus* se transmite por penetración cutánea fundamentalmente.

Ciclo vital/Patogénesis

Estos parásitos tienen gran similitud en cuanto a morfología y ciclo vital, si bien con algunas diferencias:

- *A. duodenale* es de mayor tamaño, la cápsula bucal está provista de dientes cortantes y produce pérdidas sanguíneas de 0.5 ml/día.
- *N. americanus* es de menor tamaño, presenta láminas semicirculares en la cavidad bucal y produce menores pérdidas sanguíneas (0.3 ml/día).

Los gusanos adultos viven en el intestino delgado fijados a la mucosa intestinal, de la que succionan diariamente sangre y proteínas séricas. Las uncinarias cambian de forma periódica el sitio de invasión mucosa, dejando pequeñas ulceraciones que sangran.

La hembra fértil libera 5.000-10.000 huevos/día (*N. americanus*) y 10.000-20.000 huevos/día (*A. duodenale*), que salen a través de las heces al exterior desarrollándose lentamente en condiciones de humedad y temperatura favorables; a las 24-48 horas aparece una larva rhabditiforme que posteriormente se transforma en larva filariforme o strongiloide, cuya misión es infectar a un nuevo huésped por vía cutánea o digestiva. A partir de aquí las larvas pasan por la circulación sistémica al corazón y a los pulmones y desde éstos a los alveolos, bronquios y tráquea llegando al tracto digestivo por deglución, donde se transforman en gusanos adultos preparados para comenzar un nuevo ciclo. Estas formas adultas pueden vivir en el intestino humano hasta 17-18 años.

Clinica

Comentaremos fundamentalmente la clínica a nivel gastrointestinal: dolor epigástrico (sobre todo posprandial), náuseas, vómitos, diarreas y flatulencia. Puede aparecer anemia ferropénica por pérdidas sanguíneas prolongadas, incluso hipoproteínemia, lo que puede dar lugar en

niños a estados graves de desnutrición, principalmente cuando coexisten con infecciones por *A. lumbricoides* o *T. trichiura*; asimismo las uncinarias producen una proteína inhibidora de enzimas pancreáticas, lo que puede acentuar la desnutrición de estos pacientes.

Estas manifestaciones clínicas se pueden disipar a medida que un mismo paciente se reinfecta.

Diagnóstico

Los huevos de *N. americanus* se detectan en las heces a las 6-8 semanas después de la infección; en el caso de *A. duodenale* las larvas pueden permanecer un tiempo en los tejidos (38 semanas aproximadamente) antes de alcanzar el intestino delgado. Por lo tanto el examen de las heces es una prueba poco sensible para el diagnóstico de uncinariasis.

La eosinofilia periférica no explicada por otro motivo nos tiene que hacer sospechar este tipo de parasitosis; los niveles de eosinófilos aumentan progresivamente a las 2-3 semanas de la infección y comienzan a descender a las 5-9 semanas.

Los gusanos adultos se pueden visualizar por métodos endoscópicos.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el mebendazol (100mg/12 h x 3 días ó 500 mg en dosis única). Alternativas a este tratamiento es el pamoato de pirantel y albendazol, aunque están muy discutidos en la actualidad.

La ivermectina, fármaco muy eficaz en gran variedad de infecciones por helmintos, no es válida para las uncinarias.

ENTEROBIUS VERMICULARIS

Epidemiología

También conocido como oxiuro o lombriz de los niños, se trata de un nematodo que se transmite por contacto directo cuyo hospedador principal es el hombre.

Es más frecuente entre niños de 5-10 años, aunque también están expuestas personas del mismo ambiente escolar o familiar, así como varones homosexuales.

Es típico de regiones templadas y se calcula que afecta a 200 millones de personas en todo el mundo. Se considera la infección por helminto

tos más común en EEUU y Oeste de Europa; afecta a todos los niveles socioeconómicos, pero es más frecuente entre grupos que viven en condiciones de hacinamiento.

Ciclo vital/Patogénesis

Una vez ingeridos, los huevos de *E. vermicularis* liberan las larvas al dudodeno y emigran al íleo, donde maduran y se fijan a la mucosa del ciego e intestino adyacente; las hembras grávidas emigran durante la noche a la zona perianal y perineal depositando unos 10.000 huevos en hileras que se adhieren a la piel, convirtiéndose en infectantes a las 6 horas. En ambientes fríos y húmedos los huevos de *E. vermicularis* sobreviven 2 semanas.

En esta parasitosis existe posibilidad de autoinfección, pues el intenso prurito anal induce al rascado por parte del sujeto conduciendo posteriormente estos huevos desde las uñas hasta la boca. Por otro lado, los huevos pueden contaminar tejidos, ropas de cama, suelos, alimentos... transmitiéndose así la parasitosis a otros sujetos.

Clinica

Muchas infecciones por *E. vermicularis* cursan de forma asintomática.

El prurito es el síntoma más común y ocurre principalmente por la noche debido a la reacción inflamatoria que producen los gusanos adultos y los huevos de *E. vermicularis* a este nivel. Junto al prurito anal puede aparecer eczema perianal (con posible sobreinfección bacteriana secundaria) e insomnio.

Cuando la carga parasitaria es elevada puede existir dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Consecuencia de la migración de gusanos adultos puede aparecer afectación ginecológica y/o urológica secundaria, incluso inflamación de la cavidad peritoneal con granulomas secundarios; actualmente existe controversia sobre la implicación de *E. vermicularis* en la producción de apendicitis.

Diagnóstico

La visualización de huevos/ parásitos en heces sólo ocurre en el 10-15% de los casos. El diagnóstico se establece mediante la técnica de Graham, en la que se coloca una cinta adhesiva de celofán en la región perianal, principalmente por las mañanas antes de ducharse o defecar; los huevos se adhieren a la cinta y pos-

teriormente se visualizan al microscopio, donde adquieren forma típica de "legumbre". Cuando esta técnica se realiza 3 días consecutivos la sensibilidad aumenta al 90%.

Generalmente no se produce eosinofilia periférica porque en la enterobiasis no se produce invasión tisular.

Las hembras adultas se pueden visualizar a través de métodos endoscópicos.

Tratamiento

Se deben tratar todos los contactos directos de los pacientes con esta parasitosis para intentar disminuir el riesgo de reinfección.

Tanto el albendazol (100mg en dosis única y repetir a las 1-2 semanas para prevenir la reinfección) como el mebendazol (400mg en pacientes >2 años y repetir dosis a las 2 semanas) son considerados fármacos de primera línea.

Alternativa a este tratamiento es el pamoato de pirantel (tratamiento de elección en mujeres embarazadas). La piperazina es de menor eficacia y mayor toxicidad que los anteriores.

TRICHURIS TRICHIURA

Epidemiología

Es una parasitosis cuyo reservorio principal es el hombre y que se transmite a través del suelo. Se conoce también como tricocéfalo y tiene forma de "látigo" característica.

Se calcula que 800 millones de personas están infectadas en todo el mundo, con predominio en regiones tropicales. Afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad.

Ciclo vital/Patogénesis

Las formas adultas asientan en el ciego e intestino grueso (principalmente región colorrectal) hundiéndose su extremidad en la mucosa sin producir respuesta inflamatoria ni hemorragia. Las hembras depositan en la luz intestinal 3.000-10.000 huevos/día con forma típica de "limón" o "barrilete", que son eliminados con las heces al medio ambiente donde madurarán en 2-4 semanas en condiciones de temperatura y humedad adecuadas. A partir de aquí el ciclo externo es similar al referido para *A. lumbricoides*; tras la ingestión de los huevos se libera una larva que madura en el duodeno y que emigra posteriormente hasta el intestino grueso.

Clinica

Raramente la trichuriasis causa síntomas. En los casos de parasitación importante (>10.000 huevos/100gr de heces) puede existir dolor epigástrico, vómitos, distensión, flatulencia, anorexia y pérdida de peso.

El síndrome disenteriforme por *Trichuris* aparece muy raramente y cursa con heces purulentas y sanguinolentas con prolapso rectal característico si la infección se extiende al recto; la persistencia de las lesiones puede dar anemia, retraso del crecimiento y malnutrición.

Diagnóstico

Se establece mediante visualización de los huevos del parásito en las heces. Mediante la técnica de Kato-Katz se cuantifica el número de huevos/gramos de heces.

La proctoscopia a menudo muestra formas adultas de *T. trichiura*.

Tratamiento

Actualmente el tratamiento de elección es el mebendazol, siendo el albendazol una alternativa válida. En EEUU se recomienda tanto mebendazol (500 mg) como albendazol (400 mg) en dosis única. En casos de infección importante se recomiendan 100 mg/12h x 3 días de mebendazol (efectividad >90%) o 400mg/24h x 3 días de albendazol (efectividad 80%).

STRONGYLOIDES STERCORALIS**Epidemiología**

La estrongiloidosis (enfermedad producida por *S. stercoralis*) es una nematodosis cuyo hospedador principal es el hombre y que se transmite a través del suelo. Es el causante de una parasitación de las zonas tropicales denominada anguillulosis o diarrea de la Conchinchina.

Como ocurre en otros parásitos de su grupo, *S. stercoralis* ocurre en zonas de elevada humedad, temperaturas cálidas y con pobres condiciones higiénico-sanitarias. Su prevalencia varía entre 10-20% en regiones de África, América del Sur y Asia.

Ciclo vital/Patogénesis

A diferencia de otros helmintos, *S. stercoralis* puede completar su ciclo vital en el huésped humano.

La infección comienza cuando la larva filariforme de *S. stercoralis* (con capacidad infectiva) que se

encuentra en la tierra u otros materiales contaminados con heces humanas penetra en la piel del hombre, emigrando por vía hematógena a los pulmones y desde ahí a los alvéolos y árbol traqueo-bronquial, siendo la larva deglutida para alcanzar de este modo el tracto gastrointestinal. Las formas maduras invaden la mucosa del duodeno y yeyuno; las hembras depositan sus huevos a este nivel de los que emergen larvas rhabditiformes que son las halladas en las heces del huésped y que pueden seguir tres modalidades de ciclo:

1. Ciclo directo: las larvas se transforman en filariformes (infestantes) penetrando por la piel de un nuevo huésped y comenzando así un nuevo ciclo.
2. Ciclo indirecto: las larvas se desarrollan en el suelo hasta formas sexualmente adultas, depositando las hembras los huevos de los que emergen nuevas larvas rhabditiformes que se transforman en el suelo en filariformes, con capacidad infestiva para el hombre.
3. Autoinfección: las larvas rhabditiformes no salen con las heces, sino que maduran en el intestino transformándose en larvas filariformes, penetrando por la mucosa intestinal o por la piel perianal alcanzando la circulación sanguínea e iniciando un nuevo ciclo; la autoinfección es la responsable de la larga duración de la enfermedad en el paciente inmunocompetente y de la hiperinfección en el paciente inmunodeprimido, en el que se produce un importante aumento de la carga parasitaria.

Clinica

La mayoría de las ocasiones la estrongiloidosis es asintomática. Las manifestaciones más comunes ocurren a nivel gastrointestinal, cutáneo y/o pulmonar, si bien se debe sospechar en los casos de eosinofilia en ausencia de otros síntomas. Dentro de las manifestaciones gastrointestinales se puede producir dolor abdominal que puede simular una úlcera duodenal (con la diferencia de que en la estrongiloidosis la ingesta de alimentos puede agravar la sintomatología), diarrea, náuseas, vómitos y/o anorexia. En casos de elevada carga parasitaria se producen cuadros de malabsorción.

La hiperinfección se produce por la diseminación masiva de las larvas filariformes a la circulación sanguínea en el proceso de autoinfección, lo que conlleva a la disfunción de los órganos afectados. Aparece generalmente asociada a cuatro circunstancias: neoplasias linfoides, lepra lepromatosa, infección por VIH y tratamiento prolongado con

corticoides. Clínicamente cursa con dolor abdominal generalizado, íleo, shock, fiebre, infiltrados pulmonares y meningitis por gramnegativos.

Diagnóstico

La estrongiloidosis se debe sospechar en pacientes con eosinofilia periférica no explicada por otros motivos, lesiones cutáneas, manifestaciones pulmonares y/o gastrointestinales, fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos.

El diagnóstico de la estrongiloidosis intestinal no complicada se realiza mediante la visualización de las larvas rhabditiformes en las heces del paciente, aproximadamente 3-4 semanas después de la penetración cutánea del parásito; sin embargo un 25% de los pacientes infectados presentan el examen de las heces negativos, pudiéndose aumentar la sensibilidad de la prueba mediante el uso de técnicas de concentración o la determinación múltiple en muestras de heces.

El examen del aspirado duodenal presenta una sensibilidad mayor que las técnicas anteriores. Sin embargo, la prueba diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad para la estrongiloidosis no complicada es la determinación de IgG mediante ELISA (útil incluso para los casos asintomáticos).

En los casos de hiperinfección por *S. stercoralis* la coprología múltiple es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica (>90%), si bien también es útil el examen de esputo u otros fluidos corporales para la determinación de la larva filariforme.

Tratamiento

El tiabendazol a dosis de 25mg/kg/12 h (dosis máxima de 3 g/día) durante 2 días (infección no complicada) y durante 5-7 días en los casos de hiperinfección.

La ivermectina (200 µg/kg/día en dosis única) es mejor tolerada que el tiabendazol y produce menos efectos secundarios.

El uso de albendazol (400mg/día x 3 días) también es eficaz frente al *S. stercoralis*, aunque la experiencia clínica con este fármaco es limitada.

Es necesario prolongar o repetir el tratamiento en los pacientes inmunocomprometidos.

ANISAKIS SIMPLEX

Epidemiología

Se trata de una zoonosis que tiene como hospedador principal a los mamíferos marinos que

alojan en su interior las formas adultas. El hombre se parasita de forma accidental por el consumo de pescado crudo o mal cocinado, siendo más frecuente en Japón.

Ciclo vital/Patogénesis

Tras la ingesta de pescado crudo la larva alcanza el estómago e intestino pero no llega a desarrollarse y muere en su interior por constituir los humanos un huésped inapropiado. Como consecuencia aparece una reacción inflamatoria de cuerpo extraño alrededor de la mucosa pudiéndose desarrollar un granuloma con predominio característico de eosinófilos que en determinados casos da como consecuencia distensión u obstrucción intestinal.

En ocasiones la larva perfora la pared intestinal y afecta regiones vecinas.

Clínica

Son asintomáticas en la mayoría de los casos. En los casos sintomáticos puede aparecer de forma aguda dolor epigástrico, náuseas, vómitos y/o fiebre así como diarreas con sangre y moco. Es frecuente la presencia de eosinofilia y leucocitosis.

En ocasiones puede existir cuadro clínico similar a apendicitis, peritonitis, incluso úlcus gástrico.

Diagnóstico

Se utiliza la endoscopia que visualiza el parásito directamente así como la lesión característica en la mucosa circundante.

También es válida la detección de IgE anti-Anisakis por pruebas inmunodiagnósticas.

Tratamiento

Se realiza la extracción endoscópica del parásito si es posible. En los casos de afectación intestinal se recomienda tratamiento conservador (líquidos, soporte nutricional).

Cuando el gusano penetra en el intestino y afecta zonas vecinas se puede requerir tratamiento quirúrgico.

TRICHOSTRONGYLUS SPP

Epidemiología

Es una parasitosis de distribución mundial poco frecuente que accede al hombre mediante la ingestión de larvas infestantes procedentes de herbívoros que constituyen el reservorio de estas parasitosis (ovejas, ganado...); en este sentido, es típica la transmisión a través de la

ingesta de vegetales que han sido fertilizados con abono de estos animales.

Patogénesis

La larva madura en el intestino de estos animales produciendo daño en la mucosa.

Clinica

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. En casos de parasitaciones importantes puede existir dolor abdominal, diarrea, incluso anemia. Se pueden asociar cuadros de malabsorción en casos de afectación mucosa severa.

Diagnóstico

Se establece mediante la visualización de los huevos de *Trichstrongylus* spp. en las heces, de apariencia similar a los huevos de *A. duodenale* y *N. americanus*, pero de mayor tamaño.

Otro método diagnóstico es la visualización endoscópica del gusano adulto.

Tratamiento

Mebendazol (100 mg/12h x 3 días) o albendazol (400 mg en dosis única) son el tratamiento de elección.

Las alternativas a este tratamiento son el pamoato de pirantel (11 mg/kg hasta máximo de 1 g).

INFECCIONES POR HELMINTOS: TREMATODOS

Los trematodos son gusanos planos no segmentados que poseen aparato digestivo y que varían en tamaño desde varios milímetros hasta centímetros.

Las especies que ocasionan patología en el hombre sufren una reproducción asexual en caracoles (primer hospedador intermediario) y posteriormente una reproducción sexuada en el hospedador definitivo, donde alcanzan la fase adulta.

Las trematodosis más importantes ocurren, entre otros, en el intestino; existen más de 70 especies de trematodos intestinales que se encuentran principalmente en Asia como consecuencia del consumo de comida cruda que contiene las metacercarias del parásito. En este capítulo comentaremos los trematodos intestinales más relevantes desde el punto de vista médico.

FASCIOLOPSIS BUSKI

Epidemiología

Es el trematodo intestinal más largo (5-7 cm) cuyo primer hospedador intermediario son caracoles del género *Gyraulus* spp. Y *Planorbis* spp.

Es un parásito frecuente en el Sudeste asiático y Lejano Oriente. La transmisión se produce por el consumo de aguas o plantas contaminadas, principalmente berros, bambú, lirio acuático, castaña de agua o loto.

Ciclo vital

A partir de los huevos que se encuentran en los caracoles (primer hospedador intermediario) la larva se transforma en cercaria de vida libre, enquistándose posteriormente en plantas acuáticas (segundo hospedador intermediario) donde madura y se transforma en metacercaria que ya tienen capacidad infectante y que al ser ingerida por los cerdos o los humanos se transforma en gusano adulto en duodeno y yeyuno, fundamentalmente produciendo unos 25.000 huevos/día que se eliminan posteriormente con las heces comenzando así un nuevo ciclo.

Clinica

Generalmente es asintomática, pero si la carga parasitaria es importante puede existir dolor abdominal, anorexia, vómitos, diarrea y aumento del apetito.

La anemia por déficit de vitamina B12 aparece porque el parásito interfiere con la absorción de ésta. Raramente aparece leucocitosis o eosinofilia.

Los casos de infección masiva pueden provocar ascitis, caquexia, incluso la muerte del paciente.

Diagnóstico

Se realiza mediante la visualización de los huevos o los parásitos adultos en las heces.

Tratamiento

El praziquantel (75mg/kg divididos en 3 dosis durante 24h) es el tratamiento de elección.

HETEROPHYES HETEROPHYES

Epidemiología

Se trata de un trematodo de pequeño tamaño (<2.5mm) frecuente en el Delta del Nilo,

Lejano Oriente y Sudeste Asiático. Se estima que existen 240.000 casos de esta parasitosis a nivel mundial.

El hombre se infecta a través de la ingesta de pescado crudo o poco cocinado.

Ciclo vital

El primer hospedador intermediario son caracoles de agua salada (*Pirinella conica*) siendo el ciclo vital muy similar al referido para *F. buski*, con la diferencia fundamental de que las metacercarias se forman en pescados marinos; al ser ingeridos crudos la metacercaria alcanza en el intestino delgado la fase adulta, produciendo ulceración e incluso necrosis de la pared mucosa y liberando los huevos con las heces para así comenzar un nuevo ciclo. En ocasiones estos huevos asientan en sitios ectópicos por vía hematógena.

Clinica

Generalmente son asintomáticas pero si la infección es muy importante o en individuos inmunocomprometidos puede haber dolor abdominal, diarrea mucosa y pérdida de peso; estos síntomas suelen aparecer a los 9 días tras la ingesta del pescado crudo.

Diagnóstico

Visualización de huevos de pequeño tamaño y color amarillo en heces.

Puede cursar con eosinofilia periférica.

Tratamiento

Praziquantel a dosis de 75mg/kg en 3 dosis durante 24h. Alternativas a este tratamiento es la niclosamida 1g en dosis única.

METAGONIMUS YOKOGAWAI

Se trata de una infección endémica en el Este de Asia, principalmente Japón, China, Taiwan y República de Korea. Se estima que existen 650.000 casos a nivel mundial.

Su primer hospedador intermediario son caracoles de agua dulce (*Semisulcospira* spp.) constituyendo los peces de agua dulce el segundo hospedador intermediario, en los que asientan las metacercarias.

El resto de características, así como los métodos diagnósticos y el tratamiento son iguales que las referidas para la infección por *Heterophyes heterophyes*.

INFECCIONES POR HELMINTOS: CESTODOS

Los cestodos o tenias son gusanos planos de cuerpo segmentado y hermafroditas que carecen de aparato digestivo, alimentándose por ósmosis de los nutrientes que existen en el intestino del huésped.

Las tenias pasan por diferentes huéspedes intermediarios, específicos de cada cestodo, hasta llegar al estado adulto; esta es una característica común para todos los cestodos excepto *Hymenolepis nana* que, como veremos, desarrolla todas sus fases en un solo huésped.

En las distintas cestodosis que comentaremos en este capítulo el hombre actúa como hospedador definitivo, es decir, es parasitado por cestodos adultos.

TAENIA SOLIUM/ TAENIA SAGINATA

Epidemiología

Las teniasis en general son poco frecuentes entre niños pequeños.

Taenia solium es una parasitosis endémica en América Latina, África y Asia Central debido a la alta frecuencia de consumo de carne de cerdo cruda y a las precarias condiciones higiénico-sanitarias.

Taenia saginata tiene una distribución mundial y es frecuente en ciertas zonas de Europa y Asia.

Se estima que la prevalencia a nivel mundial es de 10.000.000 y 5.000.000 de personas infectadas con *T. saginata* y *T. solium*, respectivamente.

Ciclo vital/Patogénesis

La infección por *T. solium* (también llamada armada o solitaria) se adquiere por la ingesta de carne de cerdo parasitada por *Cisticercus cellulosae*; el hombre también puede alojar formas larvianas (*cisticercos*) por la ingesta de huevos que se encuentran en aguas o vegetales.

La infección por *T. saginata* (también conocida como inerte) se adquiere por consumo de carne de vacuno portadora de *Cisticercus bovis*.

Después de la ingesta de *cisticercos* vivos se desarrolla en la porción proximal del yeyuno una tenia adulta que puede llegar a medir hasta 25m de longitud y que elimina al medio exter-

no los huevos con las heces, pudiendo permanecer ahí durante largo período de tiempo; cuando estos huevos son ingeridos por un huésped intermediario (ganado bovino o cerdos, principalmente) la larva asienta finalmente en el músculo estriado en forma de cisticerco. Cuando esta carne es ingerida por el hombre se completa un nuevo ciclo vital.

En el caso de *T. solium* el hombre también puede autoinfestarse por el mecanismo mano-boca o por fenómenos antiperistálticos, a través de los cuales las larvas emigran hacia distintos grupos musculares produciendo cisticercosis. Asimismo el hombre también puede alojar formas larvarias por la ingesta directa de huevos que contaminan aguas o vegetales.

En el caso de *T. saginata* la existencia de cisticercosis humana es excepcional.

Clinica

En la mayoría de los casos son asintomáticas, pero algunos pacientes pueden presentar dolor o malestar abdominal, náuseas o anorexia. A veces los pacientes pueden notar el movimiento espontáneo de las proglótides en el ano (las proglótides son los segmentos o anillos que forman el cuerpo de los cestodos y que contienen a los órganos genitales masculinos y femeninos). La eosinofilia es un dato frecuente.

En los casos de cisticercosis (infección por larvas de *T. solium*) se pueden observar manifestaciones extraintestinales que no son objeto de este capítulo.

Diagnóstico

Se establece mediante la visualización de los huevos o las proglótides en las heces. El análisis repetido de las heces y el uso de técnicas de concentración aumentan el rendimiento diagnóstico.

No es posible la diferenciación morfológica entre los huevos de *T. solium* y *T. saginata*; sin embargo el examen de proglótides grávidas y la determinación del número de ramas uterinas principales laterales son útiles para establecer la diferenciación entre las dos especies.

Actualmente se están llevando a cabo estudios de hibridación con sondas de ADN y detección de antígenos de *T. solium* en las heces mediante ELISA. Los test serológicos para los portadores de *T. solium* no están actualmente comercializados.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la niclosamida (2 g en dosis única). Una alternativa a este tratamiento es el praziquantel (5-10 mg/kg, en dosis única).

HYMENOLEPIS NANA

Epidemiología

H. nana es el cestodo más pequeño que parasita el intestino humano (10-25 mm). Como referíamos anteriormente, es la única tenia capaz de acceder a los humanos de forma directa, sin hospedadores intermediarios.

Es la cestodosis más común en América del Norte, principalmente en niños; se transmite de persona a persona fundamentalmente en lugares con pobres condiciones higiénico-sanitarias, por lo que es especialmente prevalente en Egipto, Sudán, India y países de América Latina.

Ciclo vital

El ciclo vital es directo, aunque en algunos casos pueden existir huéspedes intermediarios (coleópteros portadores de cisticercoides).

Al ingerir productos contaminados con los huevos de *H. nana* se libera una larva en el intestino delgado que penetra en las vellosidades formándose la llamada larva cisticercoide, que tras 5-6 días vuelve a la luz intestinal y se adhiere a la mucosa del íleon, convirtiéndose a los 30 días en gusano adulto que elimina los huevos a través de las heces comenzando así un nuevo ciclo.

Pueden darse casos de autoinfestación interna.

Clinica

Generalmente son asintomáticas aunque en ocasiones puede existir sintomatología relacionada de manera directa con la carga parasitaria: dolor abdominal, diarrea, prurito anal, anorexia e incluso irritabilidad, trastornos del sueño y retraso del crecimiento.

Puede haber eosinofilia periférica en el 10-15% de los casos.

Diagnóstico

Visualización de los huevos de parásitos en las heces. A diferencia de los otros cestodos, no se visualizan las proglótides en muestras de heces.

Tratamiento

Se deben tratar los miembros de la familia por la elevada probabilidad de transmisión de la infec-

ción. El tratamiento de elección es la niclosamida (2g iniciales seguidos de 1g/día x 6 días).

Un tratamiento alternativo es el praziquantel (25 mg/kg en dosis única y repetir en 10 días).

HYMENOLEPIS DIMINUTA

Parásito de distribución mundial con características superponibles a *Hymenolepis nana*. Es habitual del intestino de los roedores y sólo parasita al hombre de forma accidental. Requiere diferentes artrópodos como huéspedes intermedios (pulgas, gorgojos, cucarachas...).

DYPHYLLOBOTHRIUM LATUM

Epidemiología

También conocido como botriocéfalo, el *D. latum* es un cestodo de distribución mundial con elevada prevalencia en Escandinavia, Finlandia, Alaska, Canadá y Norteamérica.

El hombre adquiere la infección por la ingesta de pescado ahumado o semicrudo.

Ciclo vital

D. latum es el único cestodo que utiliza dos hospedadores intermediarios (copépodos-peces de agua dulce) antes de llegar al hombre que es el huésped definitivo.

Los huevos maduran en el medio ambiente liberando posteriormente el embrión que nada libremente en el agua hasta ser ingerido por un crustáceo de agua dulce (copépodo) donde se transforma en larva procercoide; cuando el copépodo es ingerido por peces de agua dulce (salmón, trucha, rodaballo...) las larvas pasan del intestino al músculo y ciertas vísceras, transformándose a este nivel en larva plerocercioide.

Cuando los peces infectados o sus huevos se ingieren crudos o mal cocidos, la larva se adhie-

re a la pared del íleon, donde madura, liberando posteriormente los huevos con las heces comenzando de este modo un nuevo ciclo.

Clínica

Muchos pacientes con esta parasitosis permanecen asintomáticos, aunque pueden aparecer síntomas inespecíficos como fatiga, diarrea o mareos.

Sin duda la manifestación clínica clásica de la infección por *D. latum* es la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 (el parásito compete con el huésped por la absorción de ésta). Es importante señalar que el 40% de los pacientes infectados por este parásito tienen déficit de vitamina B12, pero sólo 2% desarrollan anemia. En determinados estudios se ha visto que *D. latum* absorbe entre 80-100% de la dosis única de vitamina B12 radiactiva administrada al huésped.

En el 5-10% de los casos existe eosinofilia periférica.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece por la visualización de huevos de *D. latum* o sus proglótides en heces.

Los huevos son ovoides, operculados y maduros, rasgos que les distinguen frente a los de las otras cestodosis por adultos que hemos visto; las proglótides típicamente son más anchas que largas, lo que le diferencia de las proglótides de *T. solium* y *T. saginata*.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el praziquantel (10mg/kg). Alternativa a este tratamiento es el uso de la niclosamida (2g, dosis única).

Se debe administrar vitamina B12 si fuera preciso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong D, Cohen J. Infectious Disease. Harcourt Publishers 1999. Editorial Mosby.
2. Farias Huanqui P. Manual de Atención Primaria a Población Inmigrante. 3ª Edición 2003. Jarpyo Editores.
3. Pérez Arellano J.L. Guía de Autoformación en Enfermedades Infecciosas. 1996, Editorial Médica Panamericana.
4. Pérez Arellano J.L, Muro Alvarez A, Hernández Cabrera M, Martín Sánchez A.M. Amebosis. *Medicine* 2002; 8: 3731-3741.
5. Leder K, Weller M.F. Intestinal Tapeworms. *UptoDate* 2004.
6. Martín Sánchez A.M, Hernández García A, González Fernández M, Afonso Rodríguez O, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano J.L. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. Gran Canaria 2000. *Rev Clin Esp* 2004;204: 14-17.

CAPÍTULO 37

ENFERMEDAD VASCULAR DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

Autores

Julio Guilarte López-Mañas
María del Pilar Martínez Tirado
María Dolores Vinuesa Guerrero

Hospital Comarcal de Baza, Granada

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna

Palabras clave (MESH): *Intestinal disease, ischemia, mesenteric arteries, mesenteric veins, mesenteric vascular occlusion, ischemic colitis, arteriography, reperfusion injury, free radicals.*

ENFERMEDAD VASCULAR DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular del intestino es el resultado de una variedad de condiciones que conducen a una interrupción o reducción, mecánica o funcional, del flujo sanguíneo intestinal o del drenaje venoso, que produce daño celular debido a una disminución del aporte de oxígeno y nutrientes. Según la localización anatómica de la lesión (intestino delgado o colon), la forma de presentación (aguda o crónica) y el vaso afectado (arteria, arteriola, vena o vénula), podemos clasificar la enfermedad vascular en diferentes síndromes clínicos:

- Isquemia mesentérica aguda:
 - Embolia de la arteria mesentérica superior.
 - Trombosis de la arteria mesentérica superior.
 - Isquemia mesentérica no oclusiva.
 - Trombosis venosa mesentérica.
 - Isquemia focal segmentaria.
- Isquemia mesentérica crónica o angina intestinal.
- Colitis isquémica.

ANATOMÍA VASCULAR

El conocimiento de la anatomía de la circulación esplácnica es fundamental para la comprensión de la patología vascular intestinal. El tronco celiaco (TC), la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria mesentérica inferior (AMI) aportan casi la totalidad del flujo sanguíneo intestinal, completándose mediante las arterias rectales medias e inferiores.

Tronco celiaco: sus áreas de irrigación son el estómago, duodeno, páncreas, hígado y bazo. Se divide en tres ramas: arteria gástrica izquierda, arteria hepática común (dividida en arteria gastroduodenal, gastroepiploica derecha y pancreaticoduodenal superior) y arteria esplénica. La principal irrigación del duodeno proviene de las arterias pancreaticoduodenales superior e inferior, ramas del TC y de la AMS, respectivamente; entre ellas se anastomosan para crear una rica circulación colateral, que justifica la rareza de la patología isquémica duodenal.

Arteria mesentérica superior: vasculariza al duodeno, yeyuno, íleon, colon ascendente y transversal proximal y medial (Fig. 1). Da origen a cuatro grandes arterias (pancreaticoduodenal inferior, ileocólica, cólica derecha y cólica media) y a múltiples ramas ileales y yeyunales que forman arcadas, de las cuales se originan numerosos vasos rectos que penetran en la pared intestinal (esta configuración hace al yeyuno y al íleon especialmente vulnerables al daño isquémico, pues los vasos rectos no poseen colaterales).

Arteria mesentérica inferior: vasculariza la porción distal del colon transversal, colon descendente, sigma y porción proximal del recto, a través de sus tres ramas (arteria cólica izquierda, arterias sigmoideas y arteria rectal superior). La porción distal del recto está vascularizada por la arteria rectal media, rama de la arteria ilíaca interna, y la arteria rectal inferior, rama de la arteria pudenda interna. La existencia de una extensa colateralización entre la AMS y la AMI, es un mecanismo protector contra la isquemia. Existen tres grandes anastomosis:

- *Arteria marginal de Drummond:* formada por interconexiones de la AMS y la AMI, discurre paralela a la pared del colon y de ella emergen los vasos rectos.
- *Arteria central:* como la anterior pero de mayor diámetro y más central.
- *Arco de Riolano:* arcada entre la arteria cólica media (rama de la AMS) y la arteria cólica izquierda (rama de la AMI).

Las arterias ilíaca interna y externa, arteria femoral y aorta también forman anastomosis con la AMI. En general, el estómago, duodeno y el recto raramente están comprometidos por problemas vasculares debido al extenso flujo sanguíneo colateral, mientras que el ángulo esplénico y el colon sigmoide son particularmente vulnerables al daño isquémico debido a una colateralización relativamente escasa. El drenaje venoso sigue aproximadamente a la circulación arterial y desemboca en las venas mesentéricas superior e inferior, salvo las venas hemorroidales medias e inferiores que desembocan en las ilíacas internas y en las pudendas, tributarias de la vena cava inferior.

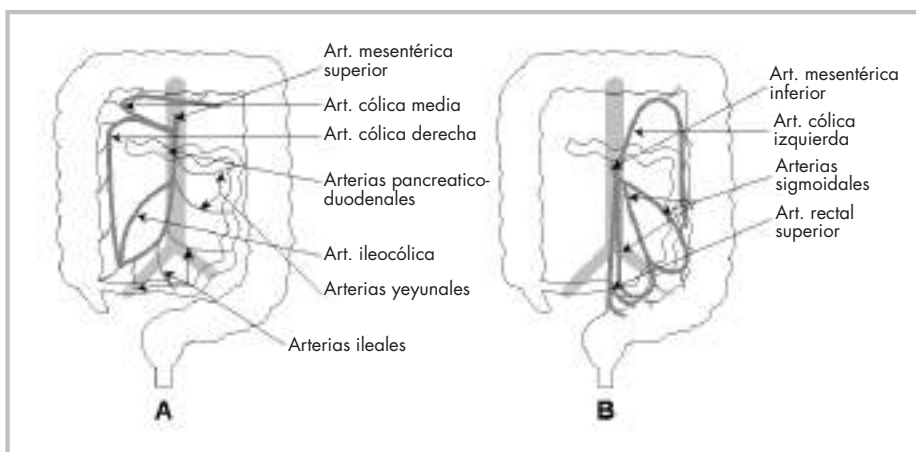


Figura 1. Ramas de la arteria mesentérica superior (A) y de la arteria mesentérica inferior (B)

FISIOPATOLOGÍA Y DAÑO POR REPERFUSIÓN

La fisiología del flujo esplácnico es compleja y parcialmente desconocida. Múltiples factores interactúan para proporcionar al tracto intestinal un flujo sanguíneo adecuado. El factor neural comprende la activación del sistema nervioso simpático a través de la estimulación alfa-adrenérgica, que produce vasoconstricción de los pequeños vasos y descenso del flujo sanguíneo mesentérico. También existen numerosos factores humorales, endógenos y exógenos, capaces de afectar la circulación esplácnica (Tabla 1), así como factores locales (prostaglandinas y leucotrienos).

El daño tisular debido a alteraciones en el flujo sanguíneo mesentérico, es el resultado de la hipoxia durante el período de isquemia y también de las lesiones por reperfusión que aparecen cuando se restablece el flujo sanguíneo. La mayor parte del daño secundario a períodos breves de isquemia surge durante la reperfusión, pero a medida que se prolonga el tiempo de isquemia, el efecto de la hipoxia se hace más perjudicial que el de la reperfusión.

La lesión por reperfusión ha sido atribuida a muchos factores, entre ellos los radicales libres de oxígeno (RLO). Cuando el oxígeno molecular es reducido se forman radicales superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo ($OH^\cdot$); estos RLO dañan diversas moléculas presentes en los tejidos, como los ácidos nucleicos, lípidos de membrana, enzimas y receptores, y la extensión del daño puede provocar

lisis celular y necrosis durante la reperfusión de los tejidos isquémicos. Una fuente poderosa de RLO en tejidos isquémicos reperfundidos (Fig. 2) es la enzima xantinaoxidasa (XO). En los tejidos no isquémicos esta enzima se encuentra como una deshidrogenasa (XDH), durante la isquemia la XDH se convierte en XO y se forman RLO. Los leucocitos polimorfonucleares contienen enzimas que reducen la molécula de oxígeno a aniones superóxido y producen ácido hipocloroso, que es una fuente adicional de RLO. Las células epiteliales pueden producir oxidantes derivados de la xantinaoxidasa e iniciar la producción de agentes proinflamatorios que atraen a los leucocitos polimorfonucleares. Además, la fosfolipasa A2 es activada durante la reperfusión, aumentando la formación de lisofosfolípidos citotóxicos dentro del tejido isquémico y regulando la producción de prostaglandinas y leucotrienos.

El papel de los RLO en el daño por reperfusión se demuestra por la reducción del daño tisular en presencia de antioxidantes, inhibidores de la xantinaoxidasa (alopurinol), sustancias eliminadoras de RLO (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, dimetilsulfóxido, etc) y agentes que inhiben la adherencia y migración leucocitarias. La mayor comprensión del papel del daño por reperfusión puede ofrecer oportunidades para terapias farmacológicas protectoras.

El 70% del flujo sanguíneo mesentérico se dirige a la mucosa y submucosa del intestino, y el resto a la muscularis y serosa. El grado de reducción del flujo sanguíneo que el intestino puede tolerar sin activar estos mecanismos de reperfusión es

Tabla 1. Factores humorales y neurales que regulan el flujo sanguíneo mesentérico

Descenso del flujo	Aumento del flujo
Humoral (endógeno y exógeno)	
Adrenalina (alta dosis)	Adrenalina (baja dosis)
Noradrenalina (de moderada a alta dosis)	Noradrenalina (baja dosis)
Dopamina (alta dosis)	Dopamina (baja dosis)
Fenilefrina	Dobutamina
Vasopresina	Nitroprusiato sódico
Angiotensina II	Papaverina
Digoxina	Óxido nítrico
Neural	
Receptores alfa-adrenérgicos	Receptores beta-adrenérgicos
Receptores dopaminérgicos	

notable (75%). Sólo una quinta parte de los capilares mesentéricos están abiertos permanentemente, y el consumo normal de oxígeno puede mantenerse con sólo el 20-25% del flujo sanguíneo máximo durante 12 horas, sin que se observen cambios microscópicos. Por debajo de un nivel crítico, el consumo de oxígeno se reduce

marcadamente porque el aumento de su extracción no puede compensar durante más tiempo la disminución del aporte sanguíneo. Tras la oclusión de un vaso de gran calibre, las colaterales se abren como respuesta a la caída de la presión arterial distal al sitio de la obstrucción y permanecen permeables. Al cabo de varias horas de

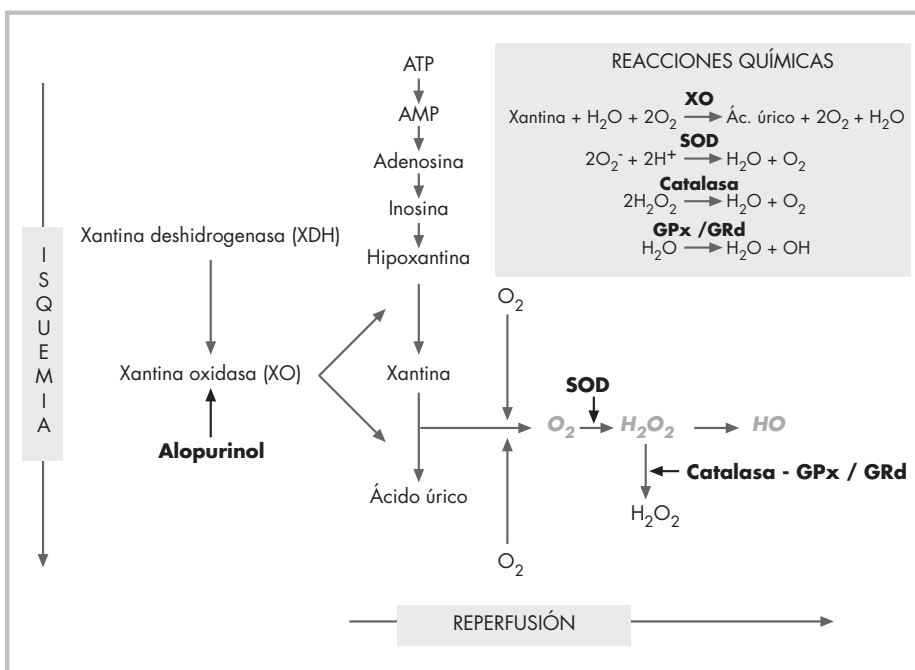


Figura 2. Formación de radicales libres de oxígeno en la isquemia-reperfusión. Se muestran en rojo los radicales libres de oxígeno y en azul los sistemas protectores. O₂⁻: radical superóxido; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; HO[•]: radical hidroxilo; SOD: superóxido dismutasa; GPx / GRd: sistema glutatión peroxidasa/glutatión reductasa

isquemia, se produce vasoconstricción en el lecho obstruido y, por lo tanto, aumenta su presión y se reduce el flujo colateral. Si la vasoconstricción se mantiene por un tiempo prolongado, puede hacerse irreversible y persistir aún después de corregir la causa del accidente isquémico. Esta vasoconstricción persistente explica el cuadro de isquemia intestinal progresiva que puede ocurrir incluso después de mejorar la función cardíaca y en ausencia de obstrucción arterial o venosa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se puede encontrar una amplia gama de hallazgos microscópicos y macroscópicos, desde una lesión no transmural (necrosis mucosa, edema submucoso, hemorragia y ulceración) en cuadros de curso subagudo con resolución de las lesiones, hasta necrosis transmural (infarto), gangrena o perforación, que necesita una resección quirúrgica. Estas últimas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en la isquemia mesentérica aguda que en la colitis isquémica. Cuando el grado de afectación es intermedio, pueden llevar a la necrosis transmural o producir fibrosis y estenosis.

ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA

La isquemia mesentérica aguda (IMA) supone el 0'1% de los ingresos hospitalarios y el 5% de las causas de muerte en pacientes hospitalizados. Es una emergencia vascular potencialmente fatal, con una mortalidad del 71%. Sin embargo, el índice de supervivencia puede aumentar cuando realizamos un diagnóstico y tratamiento precoz, especialmente con el uso de la angiografía mesentérica y vasodilatadores espláncnicos. La causa más frecuente de IMA es la embolia de la arteria mesentérica superior (EAMS), la cual supone el 55% de los casos, seguida de la isquemia mesentérica no oclusiva (IMNO) con un 20-30%. La trombosis de la arteria mesentérica superior (TAMS) con un 15%, la trombosis venosa mesentérica (TVM) con el 5-10% y la isquemia focal segmentaria (IFS) con menos del 5%, son responsables del resto de los casos.

CLÍNICA

Muchos de los signos y síntomas asociados a la IMA son comunes a otras condiciones patológicas intraabdominales, como la pancreatitis,

diverticulitis aguda, obstrucción del intestino delgado y colecistitis aguda. Además, la presentación clínica a menudo depende de las anomalías patológicas subyacentes y de los factores predisponentes (Tabla 2). En general, los pacientes con embolismo o trombosis de la AMS tienen un inicio agudo de los síntomas y un rápido deterioro de su condición clínica, mientras que aquellos con una isquemia mesentérica no oclusiva (IMNO) o trombosis venosa mesentérica (TVM) tienen un inicio más gradual y un curso clínico más prolongado. Clásicamente, el dolor es desproporcionadamente exagerado en relación con hallazgos físicos banales y persiste más allá de dos o tres horas. Sin embargo, pueden existir signos de abdomen agudo, particularmente cuando el diagnóstico se ha retrasado y existe un infarto intestinal. Con frecuencia encontramos fiebre, diarrea, náuseas y anorexia. En un 15% hay melenas o hematoquecia, y en algo menos del 50% sangre oculta en heces. En los ancianos, la IMA se manifiesta frecuentemente con síntomas inespecíficos, como cambios del estado mental (29%) y taquipnea (35%), mientras que el dolor abdominal es algo menos frecuente que en pacientes más jóvenes.

Embolia de la arteria mesentérica superior (EAMS)

Supone el 55% de todos los casos de IMA. La AMS es especialmente susceptible a los episodios embólicos por su grueso calibre y porque se bifurca de la aorta en un ángulo oblicuo. Mientras que el 15% de los émbolos arteriales se localizan en el origen de la AMS, el 50% se alojan distalmente al origen de la arteria cólica media, principal rama de la AMS, permitiendo que las ramas de la arteria pancreatoduodenal inferior sean profundas, por lo que el yeyuno proximal estará respetado y el resto del intestino delgado isquémico o infartado. En contraste, la AMI raramente sufre fenómenos embólicos por su diámetro más reducido, y el TC porque se bifurca de la aorta en ángulo recto. La mayor parte de los émbolos mesentéricos se originan en las cavidades izquierdas del corazón, y las arritmias son el factor precipitante más común. Cerca de un tercio de los pacientes con un émbolo en la AMS tienen antecedentes de embolismo. Habitualmente, el comienzo de los síntomas es dramático como resultado de una circulación colateral poco desarrollada, y se caracteriza por intenso dolor abdominal de inicio brusco asociado a diarrea, que puede ser sanguinolenta, con náuseas y vómitos. La gravedad del dolor abdominal suele ser desproporcionada a los hallazgos físicos. La deshidratación y la pérdida excesiva de líquidos por un tercer espacio producen confusión, taquicar-

Tabla 2. Factores de riesgo para la IMA

Embolia de la arteria mesentérica superior - Trastornos del ritmo cardíaco (fibrilación auricular) - Prótesis valvular - Cardioversión - Cateterismo cardíaco - Infarto de miocardio reciente - Disquinesia miocárdica - Endocarditis - Miocardiopatías - Embolismo previo o simultáneo	Trombosis venosa mesentérica - Estados de hipercoagulabilidad + Mutación del factor V Leiden + Mutación gen G20210A de la protombina + Deficiencia de antitrombina III + Hiperfibrinogenemia + Síndrome antifosfolípido + Deficiencia de proteína S o C + Otras trombofilias + Embarazo / Tratamiento hormonal + Neoplasias - Síndromes de hiperviscosidad + Síndromes mieloproliferativos + Anemia drepanocítica - Infección o inflamación intraabdominal + Pancreatitis + Apendicitis + Diverticulitis + Absceso + Enfermedad inflamatoria intestinal - Hipertensión portal - Traumatismo
Trombosis de la arteria mesentérica superior - Antecedentes de accidente vascular (coronario, cerebrovascular o periférico) - Edad avanzada - Situaciones de bajo gasto cardíaco - Diabetes - Hipercolesterolemia - Hipertensión - Insuficiencia cardíaca congestiva - Estados de hipercoagulabilidad - Vasculitis - Aneurisma aórtico / mesentérico - Trauma	
Isquemia mesentérica no oclusiva - Shock cardiogénico - Shock hipovolémico - Insuficiencia cardíaca congestiva - Edema agudo de pulmón - Infarto agudo de miocardio - Insuficiencia aórtica - Cirugía cardíaca o abdominal - Diálisis - Fármacos vasoconstrictores - Enfermedad hepática	Isquemia focal segmentaria - Embolia ateromatosa - Estrangulación herniaria - Complejos inmunes circulantes y vasculitis - Adenocarcinoma de sigma - Traumatismo abdominal cerrado - Trombosis venosa segmentaria - Radioterapia - Anticonceptivos orales - Disección arterial - Neurofibromatosis - Fibrosis retroperitoneal

dia, taquipnea y colapso circulatorio. Los hallazgos de laboratorio incluyen la acidosis metabólica con anión gap elevado y aumento del lactato, leucocitosis y hemoconcentración.

Trombosis de la arteria mesentérica superior (TAMS)

Es responsable del 15% de los casos de IMA. Casi todas las isquemias mesentéricas por trombosis arterial ocurren en el marco de una enfermedad aterosclerótica grave, la mayoría localizada cerca del origen de la AMS o del tronco celiaco y, con frecuencia, los pacientes tienen antecedentes de accidentes isquémicos cerebrales, coronarios o periféricos. En el 30% hay una historia sugestiva de isquemia mesentérica cróni-

ca antes del episodio agudo, con dolor posprandial, malabsorción y pérdida de peso. Los pacientes pueden tolerar una obstrucción de una arteria mayor debido a que la naturaleza lentamente progresiva de la aterosclerosis conduce al desarrollo de importantes colaterales; la isquemia o infarto intestinal sobreviene cuando la última arteria visceral o una colateral importante se ocluyen. La extensión de la isquemia o infarto intestinal es típicamente mayor que en el embolismo, extendiéndose desde el duodeno al colon transverso. La mortalidad perioperatoria es alta debido al retraso en el diagnóstico, la naturaleza extensa de la lesión intestinal y la necesidad de una revascularización quirúrgica más compleja.

Isquemia mesentérica no oclusiva (IMNO)

Provoca el 20-30% de todos los casos de IMA, se debe a vasoconstricción mesentérica y aparece durante episodios de hipoperfusión, en especial en ancianos, pacientes críticos y con aterosclerosis mesentérica grave. La vasoconstricción mesentérica puede persistir y perpetuar el daño isquémico incluso después de que se haya corregido el factor precipitante (daño por reperusión). Los fármacos vasoconstrictores, los diuréticos y los digitálicos pueden contribuir a la IMNO. La digital, incluso a niveles no tóxicos, puede inducir una contracción mantenida del músculo arterial y venoso de los vasos mesentéricos. Para hacer el diagnóstico de IMNO se debe mantener un alto grado de sospecha, ya que estos pacientes pueden tener un inicio insidioso y no presentar dolor abdominal. La mortalidad es elevada y se debe a la patología subyacente y a los retrasos en el diagnóstico, pues a menudo estos pacientes están intubados y sedados y, por lo tanto, son incapaces de alertar al médico sobre sus síntomas.

Trombosis venosa mesentérica (TVM)

Causa el 5-10% de los episodios de IMA. La afectación de la VMS es responsable del 95% de los casos. La forma de presentación puede clasificarse en aguda, crónica y asintomática. La media de edad (47-60 años) es menor que la de aquellos con patología mesentérica arterial por la asociación de esta última con la aterosclerosis. En el pasado, se pensaba que la mayoría de los casos eran secundarios a otras condiciones patológicas intrabdominales (enfermedades malignas, sepsis intraabdominal, pancreatitis) o eran clasificadas como idiopáticas. Con la mejora de las técnicas diagnósticas, se ha visto que la mayoría de los casos están relacionados con trastornos primarios de la coagulación y, actualmente, sólo un 10-20% de los casos son clasificados como idiopáticos. En dos tercios partes de los pacientes con TVM coexisten más de un factor protrombótico, o la asociación de éstos con factores locales precipitantes, por lo que su estudio debe ser exhaustivo con el objetivo de prevenir recurrencias. La TVM habitualmente es segmentaria, con edema y hemorragia de la pared del intestino y desprendimiento focal de la mucosa; los infartos hemorrágicos ocurren cuando los vasos intramurales están ocluidos. El trombo habitualmente es palpable en la VMS. La transición entre intestino normal e isquémico es más gradual en el embolismo venoso que en el embolismo o trombosis arterial. La mortalidad depende del tipo de TVM (aguda o crónica) y del grado de

afectación venosa. Los pacientes con enfermedad aguda y afectación de la VMS o vena porta tienen una mortalidad a los 30 días de un 30%. La supervivencia a largo plazo es del 30% al 40% en pacientes con TVM aguda comparados con al menos un 80% en aquellos con la forma crónica. Excepto en los casos más fulminantes, los pacientes con TVM típicamente solicitan atención médica más tarde (1-2 semanas después del inicio) quejándose de dolor abdominal difuso e inespecífico asociado a anorexia y diarrea. Si el dolor es localizado, lo hace con mayor frecuencia en los cuadrantes inferiores. Comparada con la trombosis arterial, la TVM genera pocos síntomas prodrómicos con la comida. La fiebre, la distensión abdominal y la sangre oculta en heces son los hallazgos más comunes. Pueden presentar una ascitis hemorrágica y la pérdida de líquidos por un tercer espacio, conduciendo a deshidratación, hipotensión y una mayor propagación de la trombosis venosa.

Isquemia focal segmentaria (IFS)

Representa menos del 5% de los casos. La isquemia puede ser el resultado de un compromiso vascular en una región limitada del intestino por obstrucción mecánica al flujo. La lesión vascular de segmentos cortos del intestino delgado da lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, pero sin las complicaciones de riesgo vital asociadas con una isquemia más extensa. Son múltiples las causas de IFS, destacando las neoplasias de sigma, la estrangulación herniaria, los trastornos asociados a complejos inmunes circulantes y las vasculitis. Habitualmente existe una buena circulación colateral que evita el infarto transmural, por lo que la lesión más frecuente es la necrosis parcial de la pared intestinal con invasión de bacterias entéricas. Puede manifestarse como una enteritis aguda (cuadro clínico de abdomen agudo en donde se puede palpar una masa inflamatoria), enteritis crónica (dolor abdominal cólico, diarrea, fiebre y pérdida de peso) o, más frecuentemente, como estenosis, en forma de obstrucción crónica del intestino delgado con dolor abdominal intermitente, distensión y vómitos.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la IMA puede progresar rápidamente a un infarto intestinal fatal, es fundamental realizar precozmente el diagnóstico (Fig. 3) y el tratamiento. Un alto índice de sospecha en el marco de una historia y exploración física compatibles, sirven como piedra angular para

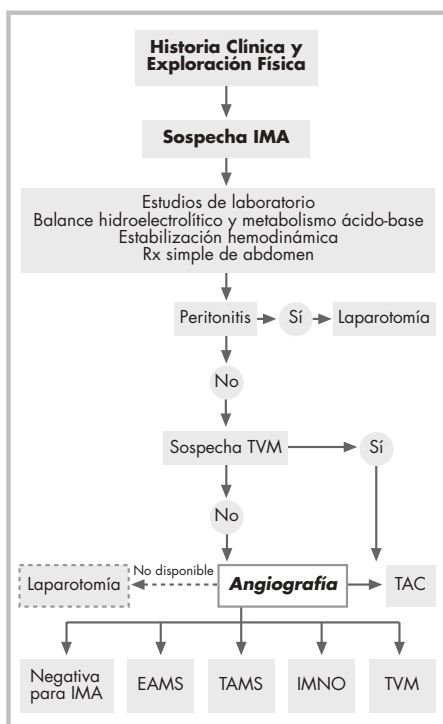


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la IMA

el diagnóstico precoz de la isquemia intestinal. Una vez se ha sospechado, se tiene que actuar rápidamente para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento apropiado. Debemos recordar que el indebido retraso por el uso de técnicas diagnósticas no sensibles ni específicas, puede empeorar la evolución del paciente. Hay que considerar la posibilidad de una IMA cuando el paciente es mayor de 60 años, tiene antecedentes de fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, embolismo arterial, dolor abdominal y pérdida de peso, y cuando es valorado inicialmente por dolor abdominal desproporcionado con lo apreciado en la exploración física. La supervivencia es aproximadamente del 50% cuando el diagnóstico ocurre en las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas, pero cae bruscamente al 30% o menos cuando el diagnóstico se retrasa.

Laboratorio

Las alteraciones más comunes son hemoconcentración, leucocitosis con desviación izquierda, acidosis metabólica con anión gap aumentado y elevación de la amilasa sérica, AST, LDH, fos-

fatasa alcalina y CPK. La hiperfosfatemia e hiperkaliemia habitualmente se asocian a infarto intestinal. Las pruebas de laboratorio son a menudo anormales en pacientes con IMA, pero no son ni lo suficientemente sensibles ni específicas en el diagnóstico precoz como para mejorar el pronóstico. Recientemente, la subunidad alfa de la glutatión S-transferasa, una familia de enzimas citosólicas ampliamente distribuidas en el intestino, se ha mostrado como un promotor marcador para la isquemia intestinal. De forma parecida, la proteína ligadora de ácidos grasos intestinal (I-AFBP), localizada en los extremos de los villi, puede ser una prueba útil en adultos con isquemia intestinal y en recién nacidos con enterocolitis necrotizante.

Radiografía simple de abdomen

Los hallazgos en la IMA son inespecíficos. El principal propósito de su realización es identificar otras causas de dolor abdominal, como la obstrucción intestinal o la perforación, que pueden obligar a una aproximación terapéutica diferente a la de la IMA. El 25% de los pacientes con IMA tiene una radiografía de abdomen completamente normal, y esto es un factor de buen pronóstico ya que hace improbable la presencia de lesiones mucosas avanzadas. El íleo adinámico es una de las alteraciones incipientes, aunque también es común en casos de abdomen agudo de otros orígenes. Alteraciones más específicas como el engrosamiento de asas o las impresiones digitiformes (signo de la huella o thumbprinting), que resultan de la presencia de edema y hemorragia intramural, aparecen en un 25% de casos, en general con procesos avanzados. En casos evolucionados puede aparecer neumatosis de la pared intestinal y gas portal, lo que comporta muy mal pronóstico. El enema de bario no es útil, pues la introducción de bario y aire puede aumentar la presión intraluminal, causando una reducción de la perfusión de la pared abdominal, traslocación bacteriana y, potencialmente, perforación; además, la presencia de bario puede comprometer otras pruebas diagnósticas, como la TAC y la angiografía.

Ecografía Doppler

Se ha usado debido a su no invasividad y bajo coste. Presenta los problemas propios de la ecografía, interposición de gas intestinal y calidad dependiente del operador, y su utilidad está limitada por cuatro factores: primero, sólo se pueden estudiar las porciones proximales de los principales vasos espláncnicos, así, en el estudio de las estenosis proximales de la AMS

o del TC tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 85%; segundo, las oclusiones o estenosis identificadas por esta técnica no son diagnósticas de isquemia mesentérica, pues las oclusiones completas de dos o incluso de tres vasos se pueden ver en pacientes asintomáticos; tercero, el flujo sanguíneo a través de la AMS es muy variable, lo que hace la interpretación de esta prueba muy difícil; cuarto, la IMNO no puede diagnosticarse por ecografía Doppler.

Tomografía axial computarizada (TAC)

Carece de suficiente sensibilidad para ser usada como prueba diagnóstica en la IMA. Las alteraciones que puede mostrar en casos de isquemia arterial son parecidas a las de la radiología simple; cuando se han comparado, ambas pruebas han demostrado una precisión diagnóstica parecida, por lo que la TAC debe ser considerada una técnica diagnóstica complementaria. En un extenso estudio que evaluaba la TAC como modalidad diagnóstica para la IMA, se compararon retrospectivamente las exploraciones realizadas en un grupo control con las exploraciones de pacientes con IMA documentada. La TAC era positiva si existía oclusión de la AMS o VMS, neumatosis intestinal, gas portal, ausencia de realce en la pared intestinal o infarto de un órgano sólido. Usando este método se determinó una especificidad del 92% y una sensibilidad de sólo el 64%; por ello la TAC se considera inaceptable como prueba diagnóstica de la IMA. Una excepción es la TVM, en la que la TAC ha demostrado una sensibilidad del 100% para la TVM aguda y de un 93% para la crónica; así pues, se considera que la TAC debe ser la prueba diagnóstica inicial en pacientes en los que se sospecha IMA y que tienen factores de riesgo para la TVM. La TAC helicoidal ha mejorado la calidad de la imagen y el tiempo de exploración. Es posible que nuevas tecnologías, como la TAC helicoidal multiplano, puedan mejorar el rendimiento diagnóstico de esta exploración radiológica en casos de patología arterial.

Angiografía mediante resonancia magnética (angioRMN)

Es una nueva técnica de imagen no invasiva. Presenta una alta sensibilidad y especificidad para detectar estenosis u oclusión del origen de la AMS o de la arteria celiaca, así como en el diagnóstico de la trombosis venosa (sensibilidad del 100% y especificidad del 98%). Sin embargo, esta exploración tiene un bajo rendimiento diagnóstico en la IMNO y en la enfer-

medad oclusiva distal. Las ventajas sobre la TAC es que usa contrastes más seguros y que no utiliza radiación ionizante.

Angiografía convencional

En ausencia de una indicación clínica para una laparotomía urgente, la angiografía mesentérica permanece como la prueba de elección en la sospecha de IMA. Se obtiene mediante inyecciones en la AMS, TC y, a veces, por portografía directa transhepática o transyugular para la identificación de trombosis venosas. Debe realizarse en dos planos: la visión anteroposterior para demostrar el aporte sanguíneo mesentérico distal y las colaterales, y la lateral para visualizar el origen de las arterias mayores que se superponen a la aorta en el plano anteroposterior. En el diagnóstico de la IMA se ha comunicado una sensibilidad del 90-100% y una especificidad cercana al 100%. Ante la sospecha de oclusión arterial mesentérica debe realizarse lo antes posible, ya que el diagnóstico antes de la aparición del infarto intestinal es el factor más importante para mejorar la supervivencia. Esta actitud conllevará la práctica de un número considerable de exploraciones negativas, pero es esencial para mejorar el pronóstico de estos pacientes. La alta sensibilidad y el potencial terapéutico de la angiografía se combinan para una significativa mejora en el índice de mortalidad, con un rango del 18-53%. Además, la angiografía unida a la radiografía simple revela la causa del dolor abdominal en el 25-40% de los pacientes que no tienen una IMA. Mediante angiografía podemos establecer el diagnóstico y la etiología de la IMA y, además, administrar vasodilatadores intraarteriales y obtener un mapa vascular en la enfermedad oclusiva que pueda ayudar en la planificación de un procedimiento de revascularización. Es más controvertida la necesidad de angiografía en pacientes con sospecha de IMA y signos de peritonitis, lo que significa infarto intestinal e indicación de laparotomía urgente. Sin embargo, incluso en estos casos la angiografía puede proporcionar una información valiosa al establecer de forma definitiva el diagnóstico, su causa y la posibilidad de administrar vasodilatadores intraarteriales en pacientes con IMNO. Aún así, la angiografía preoperatoria nunca debería retrasar significativamente lo que puede ser una cirugía curativa. Las desventajas son: técnica altamente invasiva, potencial nefrotoxicidad, aumento de la exposición a la radiación, alto coste económico y de tiempo y limitada disponibilidad. Esta última desventaja, frecuente en muchos hospitales, implica que

ante una sospecha bien fundada de IMA, si no se dispone de angiografía urgente, tiene que procederse a laparotomía.

La angiografía mesentérica habitualmente diferencia las oclusiones arteriales embólicas de las trombóticas. Los émbolos se alojan habitualmente donde la arteria se afila, que es justo después de la primera rama principal de la AMS, la arteria cólica media. Por el contrario, la enfermedad trombótica habitualmente afecta el origen de la AMS. En casos de embolismo de la AMS, aparece el clásico signo del menisco en el punto de la oclusión, en contraposición al defecto de repleción plano que se produce por un trombo. Algunos signos angiográficos favorecen el diagnóstico de embolismo frente al de trombosis, como son la presencia de lesiones ateroscleróticas mínimas en los vasos mesentéricos, la existencia de varias lesiones oclusivas en las ramas mesentéricas y la presencia simultánea de émbolos en el territorio extramesentérico. En general, la trombosis sintomática de la AMS se asocia a una importante estenosis u oclusión del tronco celíaco. La estenosis progresa generalmente de forma lenta lo que permite la reconstitución del flujo sanguíneo a través de colaterales. Cuando el segmento distal a la oclusión de la AMS se llena a partir de colaterales de gran calibre, el trombo de la AMS es probablemente crónico y no es la causa de los síntomas. En la IMNO, la angiografía revela múltiples áreas de estrechamiento e irregularidad en los troncos mesentéricos principales (el denominado "signo de la ristra de salchichas"), mientras que el relleno de las ramas de mediano y pequeño calibre se halla disminuido o ausente, produciendo un aspecto de árbol arterial "podado". Algunos datos arteriográficos que apoyan el diagnóstico de IMNO, en contraposición al de trombosis arterial, incluyen la ausencia de arteriosclerosis extramesentérica y un aumento del calibre de la AMS en respuesta a la infusión local de fármacos vasodilatadores. En la TVM, la arteriografía selectiva se caracteriza por un retraso generalizado del flujo arterial (hasta 20 segundos), con acúmulo de contraste en las paredes intestinales engrosadas, incluso reflujo del contraste hacia la aorta debido al enlentecimiento del flujo arterial y al aumento de la resistencia venosa y, en casos evolucionados, extravasación del contraste hacia la luz intestinal. El diagnóstico definitivo se hace en la fase venosa al observar un defecto de repleción en el árbol mesentérico o, en trombosis más extensas, ausencia de la fase venosa.

TRATAMIENTO

Principios generales

Tras el diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse sin dilación. Los pacientes a menudo presentan una situación clínica compleja, con otras enfermedades concomitantes. La estabilización de la situación clínica, y en particular hemodinámica, constituye una de las prioridades terapéuticas, así como el tratamiento de las enfermedades subyacentes, con un esfuerzo directamente dirigido a reducir el vasospasmo asociado. El tratamiento posterior debe individualizarse teniendo en cuenta la existencia de signos de peritonitis y la causa del compromiso vascular, ya sea una oclusión arterial (embolia, trombosis), vena, o una IMNO. Las medidas a tomar son:

- Reposición intravenosa de volumen mediante cristaloideos: para compensar las pérdidas en forma de edema, ascitis o como resultado de la exudación de líquido o de hemorragia. Una adecuada reposición hídrica y la optimización de la función cardíaca son especialmente importantes en la IMNO, ya que la hipovolemia y la hipotensión pueden exacerbar la vasoconstricción mesentérica.
- Corrección de los trastornos metabólicos: las alteraciones electrolíticas y la acidosis han de corregirse con rapidez, en especial si se contempla la necesidad de cirugía urgente.
- Administración de antibióticos de amplio espectro: se ha demostrado que durante la IMA aparece traslocación bacteriana debido a la pérdida de la integridad de la mucosa. Estudios experimentales han demostrado un descenso de la mortalidad mediante la reposición de líquidos y el tratamiento antibiótico. Típicamente se utiliza una cobertura antibiótica para organismos gram-negativos y anaerobios, aunque un estudio realizado en ratas con transección de la AMS comparando gentamicina y metronidazol, sugería que la cobertura antibiótica para anaerobios (metronidazol) y no para bacterias gram-negativas (gentamicina) podía ser más importante en el tratamiento de la isquemia mesentérica.
- Monitorización hemodinámica: especialmente en pacientes críticos. Puede ser necesaria la colocación de un catéter de Swan-Ganz para medir las presiones pulmonares y el gasto cardíaco, optimizando el cálculo del aporte de líquidos y el uso de drogas vasoactivas. También se debe controlar la presión arterial, presión venosa central y la saturación de oxígeno.
- Retirada de fármacos con acción vasoconstrictora: como la digoxina y la vasopresina.

- Otras medidas generales: sondaje vesical con diuresis horaria y sonda nasogástrica con aspiración continua para disminuir la presión intraluminal.

Tratamiento de la EAMS

Existen diferentes opciones de tratamiento, como la revascularización quirúrgica, la perfusión intraarterial de trombolíticos o vasodilatadores y la anticoagulación. Cada una de ellas se elegirá en función de diferentes parámetros: presencia o ausencia de signos de peritonitis, grado de oclusión (parcial o completa), localización del émbolo (proximal o distal respecto al origen de la arteria ileocólica, los llamados émbolos mayores o menores, respectivamente) y el tiempo de evolución del cuadro clínico (Fig. 4). El dato fundamental es la ausencia o presencia de peritonitis; cuando está presente, se debe realizar una laparotomía urgente junto a resección del intestino infartado o perforado y embolectomía estándar mediante una arteriotomía transversa en la AMS, que tras la embolectomía se cierra primariamente con sutura discontinua no reabsorbible (polipropileno). Si hay dudas sobre que la causa de la IMA sea un embolismo o una trombosis, se prefiere una arteriotomía longitudinal, de esta forma, si se necesita un bypass, la arteriotomía longitudinal puede usarse para anastomosar el injerto; si el flujo se restaura adecuadamente sin un bypass, la arteriotomía longitudinal se puede cerrar mediante angioplastia para asegurarse que el diámetro de la luz no quede comprometido. Cuando no existe contaminación de la cavidad peritoneal, se puede realizar en el mismo acto quirúrgico la anastomosis intestinal tras la resección. En el caso de perforación intestinal, se puede realizar lavado peritoneal con suero salino y antibióticos para reducir la carga bacteriana. Si existen largos segmentos de intestino de dudosa viabilidad, sólo el intestino claramente necrótico debería ser resecado, realizando una reintervención a las 24 h (second look) que permitiría la delimitación entre intestino viable y no viable, minimizando así la extensión de la resección intestinal. Tras la intervención, se debe iniciar la anticoagulación para prevenir la recurrencia de fenómenos embólicos. En los pacientes sin sospecha de peritonitis, los trombolíticos se han usado con éxito para tratar la EAMS. La literatura existente, sin embargo, solo recoge casos aislados o pequeñas series. Los agentes que se han usado son la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA). Hasta la fecha, ningún estudio ha comparado estos agentes entre ellos

o con otros tratamientos. Los datos disponibles sugieren que el tratamiento trombolítico tiene más posibilidades de ser eficaz cuando existe una oclusión parcial, se administra en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas y se trata de un émbolo menor. Debemos vigilar estrechamente el posible fracaso del tratamiento y la progresión a infarto para indicar laparotomía urgente. También debe valorarse la posibilidad de reoclusión a largo plazo. Existe controversia en torno a la utilidad de los vasodilatadores como tratamiento complementario en pacientes con EAMS. Estudios en perros y humanos han demostrado que el tratamiento vasodilatador puede ser beneficioso porque la vasoconstricción esplácnica acompaña a la EAMS. Cuando se produce una EAMS, aparece una vasoconstricción refleja en las ramas obstruidas y no obstruidas, esta vasoconstricción se resuelve espontáneamente cuando se elimina el émbolo de forma precoz, pero si la vasoconstricción se prolonga, puede hacerse persistente. En estos casos, la infusión intraarterial de un vasodilatador como la papaverina podría ser beneficiosa, con lo que disminuiría la probabilidad de infarto, complicación que puede aparecer incluso después de la embolectomía.

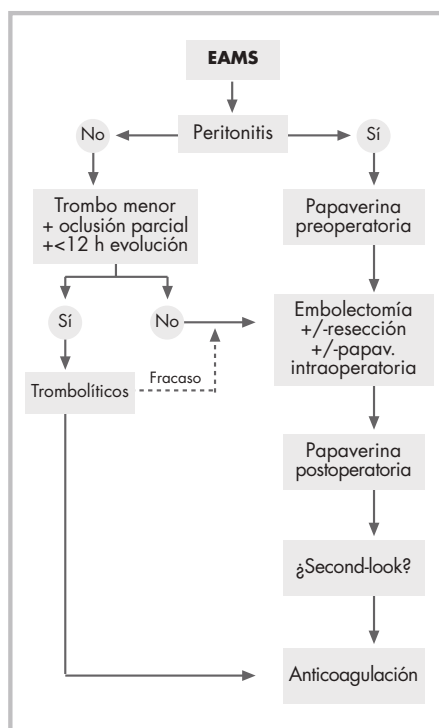


Figura 4. Algoritmo terapéutico de la EAMS

Tratamiento de la TAMS

El tratamiento recomendado es la revascularización quirúrgica. La trombectomía simple tiene una alta incidencia de reoclusión a largo plazo y debe ir acompañada de una revascularización mediante derivación o bypass. El injerto puede implantarse en la aorta infrarrenal o supraceliaca. Si el campo quirúrgico está contaminado, tiene que utilizarse un injerto aorto-visceral autólogo, pero si no existe contaminación, es posible la implantación de una prótesis de poliéster. Como en la EAMS, se debe realizar primero la revascularización con resección del intestino claramente no viable, esto permite la preservación del intestino potencialmente viable y reduce la posibilidad de crear un síndrome del intestino corto. Si hay dudas sobre la suficiente perfusión del intestino, se puede realizar un "second look" a las 24-48 horas. Aunque inespecífico, la presencia de pulsación arterial y la reaparición de peristalsis y una coloración normal en el intestino, sugieren viabilidad intestinal. Al igual que en la isquemia mesentérica crónica y en la TVM, se han publicado casos aislados y series cortas utilizando trombolíticos y angioplastia mesentérica transluminal percutánea (AMTP) en pacientes con TAMS. En ausencia de estudios controlados, parece que los resultados a corto plazo son semejantes a los obtenidos con la cirugía, aunque el índice de reoclusión a largo plazo es mayor. La AMTP puede ser una buena opción para aquellos pacientes con TAMS y un alto riesgo quirúrgico por su patología de base.

Tratamiento de la IMNO

La IMNO se debe a vasoconstricción mesentérica y aparece durante episodios de hipoperfusión; los diuréticos, vasoconstrictores y digitálicos pueden contribuir a su aparición. La vasoconstricción es inicialmente reversible pero puede llegar a ser irreversible si no se corrige rápidamente, incluso después de retirada la causa precipitante. Su incidencia ha disminuido en los últimos años, probablemente por la frecuente utilización de vasodilatadores y por la estabilización hemodinámica de los pacientes críticos. El control eficaz de la IMNO comienza con la corrección de la causa subyacente, aunque frecuentemente la resolución de ésta es complicada. El tratamiento de la IMNO es esencialmente farmacológico y se basa en la infusión selectiva de vasodilatadores en la AMS (Fig. 5). El fármaco del que se dispone de mayor experiencia es la papaverina, y el algoritmo para el manejo de la IMNO propuesto por Boley y cols. hace 25 años sigue siendo el

régimen de tratamiento con los mejores índices de supervivencia. Tan pronto como se establezca el diagnóstico angiográfico, se administra papaverina intrarterial con un bolo de 60 mg y después se administra en perfusión continua a una dosis de 30-60 mg/h. Si los signos de peritonismo desaparecen o están ausentes, la arteriografía se repite tras haber interrumpido el tratamiento vasodilatador durante 30 min, con el fin de documentar si ha remitido la vasoconstricción esplácnica. Si este punto se confirma, la papaverina se mantiene sólo durante las siguientes 24 h, en caso contrario, debe prolongarse la perfusión (hasta 5 días). Es aconsejable repetir la arteriografía antes de interrumpir el tratamiento vasodilatador, a menos que exista un riesgo demasiado alto de nefrotoxicidad por el contraste. Si los signos de peritonismo aparecen nuevamente o persisten después de haber iniciado la administración de papaverina, entonces es necesaria la laparotomía exploradora con la resección intestinal que se precise. Si hay dudas sobre la viabilidad intestinal, se realiza una reintervención o "second look". La papaverina se mantiene durante 24 horas tras la intervención o hasta el momento del "second look". También debe indicarse cirugía si durante la perfusión de papaverina el paciente presenta signos de deterioro de su estado clínico, como leucocitosis, sepsis, hemorragia gastrointestinal o inestabilidad hemodinámica. El tratamiento con papaverina ha logrado reducir el índice de mortalidad de un 70-90% en las series publicadas hace dos décadas, a un 50-55% durante los últimos años. La papaverina es un vasodilatador no selectivo extraído de la planta de la amapola (genus papaver), inhibe la fosfodiesterasa, dando por resultado un aumento de los niveles intracelulares de AMP cíclico, cuyo efecto neto es la relajación de la célula muscular lisa. Tiene pocos efectos secundarios sistémicos debido a un metabolismo de primer paso del 90%, aunque durante su perfusión debemos monitorizar la situación hemodinámica del paciente, ya que si se desplaza el catéter hacia la aorta la papaverina se infunde en la circulación sistémica produciendo hipotensión. El bloqueo AV completo es una contraindicación para el tratamiento con papaverina, pues a dosis elevadas puede deprimir la conducción AV.

Otros fármacos utilizados a nivel experimental en la IMNO son el glucagón, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), el iloprost, la nitroglicerina, la histamina, la perhexilina, la fenoxibenzamina, la nitro-

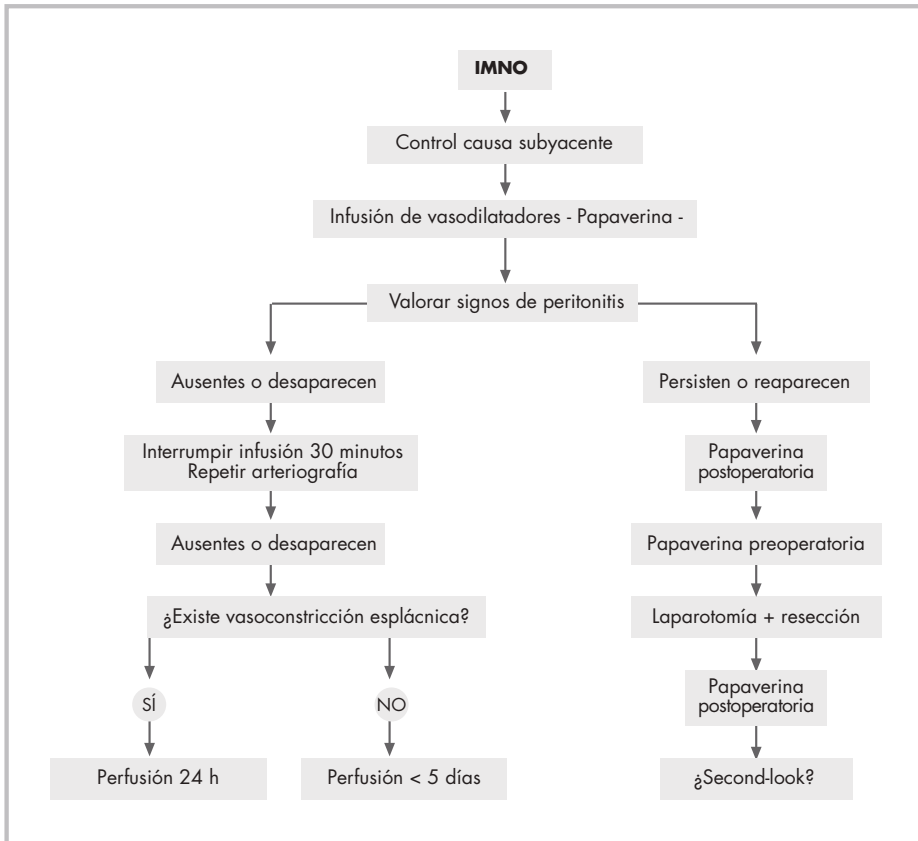


Figura 5. Algoritmo terapéutico de la IMNO

glicerina y el isoproterenol. Una de las principales acciones del glucagón es la relajación del músculo liso, con la consecuente vasodilatación (particularmente en el intestino delgado). Diferentes estudios animales han demostrado una marcada mejoría en el flujo de la AMS cuando se utilizó glucagón tras un evento isquémico, aunque otros estudios han apreciado un aumento del daño por reperfusión. En estudios animales, el captopril intrarterial administrado al inicio del shock redujo la extensión de la isquemia mesentérica. Su aplicación clínica está limitada por el estrecho margen de tiempo del que se dispone para que la administración del IECA sea eficaz y por el riesgo de hipotensión sistémica. El iloprost, un derivado sintético de la prostaciclina, ha demostrado que es beneficioso en pacientes con enfermedad vascular periférica; es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también puede promover la fibrinólisis disminuyendo el inhibidor de la activación del plasminógeno. Además, a

bajas dosis, se ha demostrado que aumenta el flujo de la AMS y la oxigenación.

Tratamiento de la TVM

La TVM puede tener una presentación aguda, subaguda o crónica, y ser sintomática o asintomática. Si el paciente está asintomático y el diagnóstico se ha realizado casualmente en una TAC practicada por un motivo distinto a la presencia de dolor abdominal, puede recomendarse abstinencia terapéutica o anticoagulación oral durante 3-6 meses (Fig. 6). La TVM crónica se encuentra sobre todo en el marco de la hipertensión portal y es generalmente asintomática o se presenta como una hemorragia gastrointestinal por varices; el tratamiento va dirigido a controlar la hemorragia. Si el paciente está sintomático, el tratamiento dependerá de la presencia o no de signos de peritonitis. La existencia de peritonitis es indicación de laparotomía y resección del intestino necrótico con trombectomía. Al igual que en otras formas de IMA, se

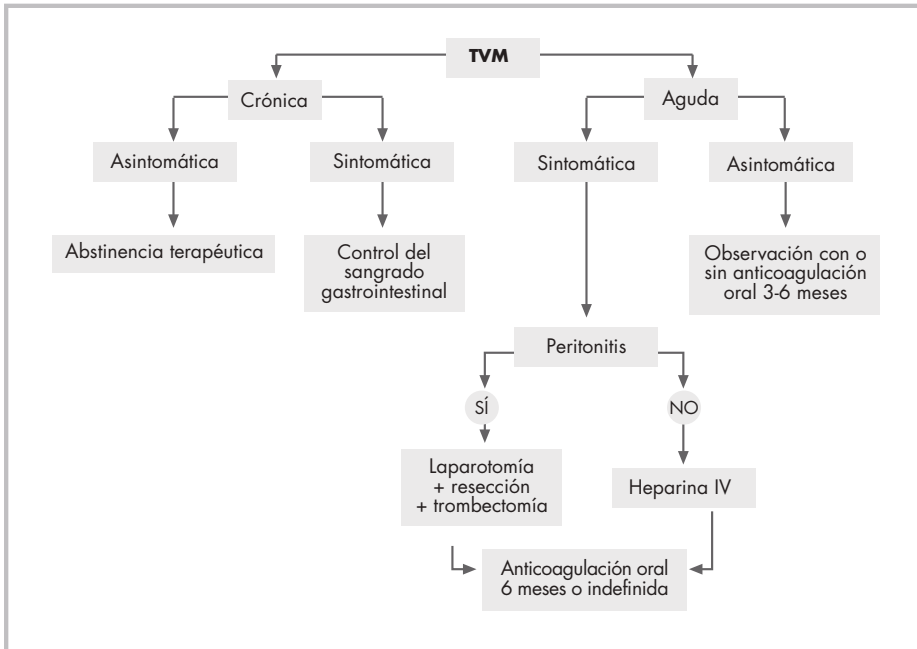


Figura 6. Algoritmo terapéutico de la TVM

puede realizar una reintervención o “secondlook” para valorar porciones de intestino de dudosa viabilidad. Aunque tradicionalmente la presencia de signos de peritonismo ha sido indicación de laparotomía urgente, en una reciente revisión retrospectiva de Brunaud y cols. sobre pacientes con TVM aguda, encontraron que los signos de peritonismo no siempre indican necrosis transmural, y se pueden deber a una simple necrosis mucosa, situación que puede ser reversible con sólo anticoagulación; de esta forma, sugieren que el manejo no quirúrgico de la TVM aguda puede ser una opción razonable siempre que el diagnóstico inicial de la TAC sea inequívoco y que no exista necrosis transmural ni perforación. Si no existe peritonismo, la anticoagulación mediante heparina intravenosa reduce la recurrencia de la trombosis en un 14-26%, y la mortalidad en un 22-59%. La dosis utilizada es la estándar, con un bolo inicial de 5.000 U seguido de una infusión continua de 1.000 U/h, alcanzando un TTPA de 2-2,5 veces respecto al control. La anticoagulación con heparina se mantiene durante 7-10 días, tras los cuales se inicia anticoagulación oral durante 6 meses. La heparina está contraindicada si existe hemorragia. La anticoagulación oral también está indicada tras la cirugía, manteniéndose durante 6 meses. Se han comunicado buenos

resultados tras tratamiento con trombolíticos intravasculares, aunque este tipo de tratamiento aún se debe considerar como experimental. Los trombolíticos se han administrado de forma anterógrada a través de la AMS, retrógradamente por vía yugular, o por vía transhepática en la vena porta. La trombolisis está contraindicada cuando se sospecha infarto intestinal. Después del tratamiento inicial del proceso agudo, se debe investigar la posibilidad de trombofilia. Si se detecta una condición pro-trombótica, puede ser necesaria la anticoagulación oral indefinida.

Tratamiento de la IFS

Generalmente no es una condición que amenace la vida del paciente, ya que solamente están afectados cortos segmentos de intestino y un adecuado flujo colateral limita generalmente la necrosis transmural. La necrosis parcial se puede manifestar como una enteritis aguda, una enteritis crónica o una estenosis. El tratamiento definitivo de la IFS es la resección del intestino afectado.

Tratamiento experimental del daño por reperusión

El daño por reperusión puede ser más perjudicial que la lesión isquémica primaria, especialmente cuando la isquemia es de breve duración.

Debido a que los dos principales responsables del daño por reperfusión son los metabolitos reactivos del oxígeno y los PMN, en ellos se han centrado los estudios experimentales.

- Antioxidantes: los radicales libres como el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, son blancos lógicos en la prevención y el tratamiento de la lesión por reperfusión, mediante diferentes antioxidantes que muestran resultados prometedores en modelos animales. Se ha comunicado que la superóxido dismutasa (SOD), una enzima que elimina radicales libres, disminuye el aumento de la permeabilidad mucosa asociada al daño por reperfusión. Además, se ha demostrado que el tratamiento previo con SOD disminuye la lesión isquémica inducida por la reperfusión. El alopurinol, un inhibidor de la xantinaoxidasasa (XO) y por tanto un inhibidor indirecto de la producción de radicales libres, ha demostrado que disminuye la necrosis epitelial y la permeabilidad mucosa. A altas dosis, el alopurinol y otros inhibidores de la XO, también pueden atenuar el daño isquemia/reperfusión mediante la eliminación directa de radicales libres. La melatonina y el diclofenaco también reducen el daño isquémico/reperfusión en modelos animales a través de sus efectos antioxidantes.
- Agentes biológicos: los neutrófilos son las células que median el daño por reperfusión. Son una fuente de radicales libres y también se cree que son los mediadores primarios del aumento de la permeabilidad mucosa a través de la secreción de enzimas como la elastasa. Así, la mayor parte de la atención en la investigación del tratamiento y de la prevención del daño por reperfusión se ha centrado en la reducción del reclutamiento y de la adherencia de los neutrófilos. Antagonistas de los receptores del factor activador de las plaquetas (PAF) usados en modelos animales, producen una reducción significativa en la adherencia y migración de los leucocitos observada normalmente después de la reperfusión. Recientemente, el pretratamiento con anticuerpos dirigidos contra la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en ratas con isquemia intestinal experimental, ha demostrado que no solo disminuyen el daño mucoso, sino también los niveles del TNF-alfa y de mieloperoxidasa (MPO). El TNF-alfa es una citoquina producida por los neutrófilos que puede estar implicada en su reclutamiento, y la MPO es una enzima encontrada casi exclusivamente en los neutrófilos y, por lo tanto, es otra forma de medir su actividad. En ratas

con isquemia inducida por obstrucción de la AMS, el tratamiento con heparina ligada al factor epidérmico del crecimiento (EGF), ha demostrado que disminuye la expresión de la ICAM-1, de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), así como la infiltración del tejido dañado por neutrófilos y macrófagos.

- Otros: la nitroglicerina se usa como donante exógeno de óxido nítrico (NO), que se cree anula al PAF, inhibe la activación e infiltración neutrofílica, y elimina los radicales reactivos del oxígeno. Sin embargo, el papel potencialmente protector de la nitroglicerina en la lesión intestinal isquémica y por reperfusión, se ve limitado por la hipotensión que produce cuando se administra intravenosamente. Las proteasas pancreáticas también se han asociado a la lesión por isquemiareperfusión, y se presume que estas enzimas tienen una acción digestiva proteolítica directa en los enterocitos isquémicos y que también pueden tener un papel en la conversión de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa. De cualquier forma, es poco probable que exista un beneficio clínico en la IMA puesto que se requiere un tratamiento previo para que sea eficaz. Los líquidos perfluorocarbonados son sustancias biológicas inertes con mayor densidad que el agua, que permiten una mayor difusión del oxígeno. Así, se han usado perfluorocarbonos intraluminalmente como medios de transporte de concentraciones más altas de oxígeno y han demostrado que disminuyen la lesión isquémica. Efectos secundarios graves como la coagulopatía y el distres respiratorio han limitado la investigación.

ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

La isquemia mesentérica crónica (IMC) o angina intestinal es una situación médica infrecuente que representa menos del 5% de todas las enfermedades vasculares del intestino. Su origen casi siempre se relaciona con una grave enfermedad aterosclerótica mesentérica. El 91% de los pacientes tienen oclusión de, por lo menos, dos de los vasos mayores espláncnicos y más del 50% tiene ocluidos los tres; sólo un 7% tiene una oclusión aislada de la AMS y el 2% del tronco celiaco. Los factores de riesgo son similares a los descritos para cualquier otra enfermedad vascular: edad avanzada, hipertensión, tabaco, dislipemia y diabetes.

CLÍNICA

El síntoma fundamental de la IMC es el dolor abdominal posprandial. Clásicamente, los pacientes se quejan de dolor abdominal que aparece 30 minutos después de la ingesta y remite gradualmente durante las siguientes 1-3 horas. Es definido como opresivo o urente, localizado en mesogastrio o epigastrio, y puede acompañarse de semiología vegetativa. Su origen se deriva del desequilibrio entre el flujo sanguíneo proporcionado y el incremento de la demanda durante la digestión. El segundo síntoma en importancia guarda relación con el dolor, y es la pérdida progresiva de peso debido al miedo a la ingesta (sitofobia); puede ser muy acentuado y conducir a un estado caquético. Con menor frecuencia presentan distensión abdominal, náuseas, flatulencia, diarrea y malabsorción. A la exploración, el abdomen se muestra típicamente blando y no existe dolor a la palpación, se encuentra distendido y puede auscultarse un soplo abdominal.

DIAGNÓSTICO

Su dificultad de debe a la poca expresividad de los síntomas, así como a la falta de una prueba diagnóstica que establezca un diagnóstico inequívoco. Por ello debemos guiarnos por aquellos datos que apoyan el diagnóstico: presencia de síntomas compatibles, edad avanzada, coexistencia de otra enfermedad vascular (cardíaca, cerebral o periférica), demostración angiográfica de la existencia de oclusión de los vasos espláncnicos y exclusión de otras patologías con semiología parecida. La demostración angiográfica de oclusión de dos, o incluso de los tres vasos principales del territorio espláncnico, no constituye una prueba inequívoca de IMC, pues estas lesiones se pueden encontrar en individuos asintomáticos. De la misma forma, es fundamental excluir otras enfermedades responsables de dolor posprandial. Entre estas patologías se encuentran la enfermedad péptica, la pancreatitis crónica, el cáncer gástrico y pancreático, la litiasis biliar sintomática y el síndrome del intestino irritable. Las características clínicas y algunas de las técnicas enumeradas a continuación, junto a la ecografía abdominal convencional, TAC, colangioRMN o CPRE, permiten realizar el diagnóstico diferencial.

Radiografía simple de abdomen

Habitualmente normal, en ocasiones pueden apreciarse calcificaciones vasculares.

Radiología baritada del tracto digestivo superior

Puede ser normal o mostrar datos inespecíficos de malabsorción intestinal.

Endoscopia digestiva alta

Suele ser normal. Útil en el diagnóstico diferencial.

Ecografía Doppler

La determinación del pico de flujo sistólico en el territorio mesentérico puede predecir una estenosis de más del 50% de la luz de los vasos principales, con una precisión diagnóstica del 82-95%. Así pues, la presencia de un pico de flujo sistólico dentro de los límites normales puede establecer como poco probable el diagnóstico IMC.

Tonometría

Permite la medida indirecta del pH intramural, y un descenso del pH refleja una menor oxigenación intestinal.

AngioRMN

Detecta estenosis y oclusiones de los vasos espláncnicos mayores, pero carece de suficiente sensibilidad y especificidad como para tener valor diagnóstico. La angioRMN funcional es una técnica que permite valorar el incremento normal en el flujo posprandial mesentérico comparado con el flujo en el ayuno, que es menor en la IMC, aunque se requiere mayor experiencia.

Angiografía

Debe demostrar la oclusión de dos o más arterias espláncnicas para permitir un diagnóstico probable de IMC aunque este dato, por sí solo, no lo asegura. Además, no se debe olvidar el riesgo de nefropatía por contraste, mayor aún en pacientes de edad avanzada y con los factores de riesgo asociados a la IMC.

TRATAMIENTO

Revascularización quirúrgica

Incluye la reimplantación de la AMS en la aorta abdominal y la endarterectomía mesentérica transarterial y transaórtica, aunque el pilar del tratamiento para la IMC es el bypass quirúrgico. Los resultados de la revascularización quirúrgica varían en función del tipo de procedimiento seleccionado y el número de vasos revascularizados, y también son difíciles de determinar, pues el éxito se ha definido de diversas maneras, incluyendo permeabilidad del injerto, alivio de los síntomas y la supervivencia a largo plazo. En una reciente revisión,

la revascularización quirúrgica ofrecía alivio del dolor a largo plazo en el 85% de los pacientes, permeabilidad del injerto en el 86% y una tasa de mortalidad del 7%.

Angioplastia mesentérica transluminal percutánea (AMTP) sólo o con stent

La experiencia en la AMTP es más limitada, a menudo obtenida en pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico o portadores de un segmentoestenótico corto. Actualmente, sólo están disponibles revisiones retrospectivas y están limitadas por su deficiente diseño y por la ausencia de homogeneidad en la muestra poblacional, en el procedimiento técnico, en la valoración tras el procedimiento y en la duración del seguimiento. Aún con todo, la tasa de éxito evaluada en términos clínicos oscila entre el 63 y el 100%, con una baja mortalidad, pero con una tasa de recidiva sintomática que oscila entre el 0 y el 63% en las series más largas. Con la finalidad de mejorar estos resultados, se ha propuesto la implantación de un stent tras la AMTP. Un reciente estudio sobre pacientes tratados con AMTP y stent, encontró índices de éxito equivalentes a la cirugía (alivio sintomático del 83% a los 15 meses, permeabilidad de la prótesis en el 95% a los 6 meses y una tasa de complicaciones del 10%). Se necesitan más datos antes de que se puedan obtener conclusiones definitivas, aunque la incorporación del stent a la AMTP puede hacer que en un futuro próximo ésta sea la técnica de elección.

COLITIS ISQUÉMICA

INTRODUCCIÓN

La colitis isquémica (CI) es la causa más frecuente de isquemia intestinal, localizándose a este nivel algo más de la mitad del total de episodios. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, generalmente con poca intervención, aunque pueden progresar. Entre la minoría de pacientes que necesitan intervención quirúrgica, la mortalidad es alta. Se produce por afectación de la AMI, las ramas colónicas de la AMS (ileocólica, cólica derecha y cólica media) o por las correspondientes ramas tributarias de las venas mesentéricas superior e inferior. Las zonas más afectadas son aquellas áreas de baja perfusión, como el ángulo esplénico, el colon descendente y el sigma. La porción distal del recto no suele afectarse por la presencia de colaterales y por estar vascularizada por otras

ramas no mesentéricas. La afectación del colon derecho se produce principalmente en casos de hipoperfusión sistémica, comprometiendo simultáneamente al intestino delgado.

Existen múltiples condiciones asociadas a la CI (Tabla 3), en general relacionadas con alteraciones en la circulación sistémica o por cambios anatómicos o funcionales en los territorios mesentéricos correspondientes, pero en la mayoría de los casos no se identifica la causa. Generalmente afecta a personas de edad avanzada, y los casos descritos en jóvenes suelen estar relacionados con el consumo de fármacos, cocaína, vasculitis o trombofilia.

CLÍNICA

La manifestación clínica más frecuente (75%) es el dolor abdominal agudo, de leve intensi-

Tabla 3. Condiciones asociadas a colitis isquémica

- Trombosis o embolia de la arteria mesentérica inferior
- Disminución del gasto cardíaco o arritmias
- Shock
- Traumatismo
- Hernia estrangulada o vólvulo
- Drogas y medicamentos
 - Digital
 - Estrógenos-progestágenos
 - Antihipertensivos
 - Cocaína
 - Crack
 - Metanfetamina
 - Ergotamina
 - Diuréticos
 - Agonistas alfa-adrenérgicos
 - Antagonistas beta-adrenérgicos
 - Vasopresina
 - Fenilefrina
 - Pseudoefedrina
 - Inmunosupresores
 - Psicotrópicos
- Cirugía
 - Bypass aortocoronario
 - Disección aórtica y reparación
 - Reconstrucción aortoiliaca
 - Colectomía con ligadura de la arteria mesentérica inferior
 - Cirugía ginecológica
- Vasculitis
 - Lupus sistémico eritematoso
 - Poliarteritis nodosa
 - Tromboangiitis obliterante
- Anemia falciforme
- Estados de hipercoagulabilidad
- Pancreatitis
- Hipertensión portal
- Cáncer colorrectal
- Corredores de larga distancia
- Colonoscopia o enema opaco
- Idiopática

dad, cólico, difuso o localizado con mayor frecuencia en el cuadrante inferior izquierdo, acompañado de sensación defecatoria, rectorragia o hematoquecia, estas últimas suelen ser de intensidad leve o moderada. También puede existir distensión abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Existe dolor a la palpación del área afectada, y podemos encontrar febrícula y taquicardia. Si el cuadro es grave y progresa hacia la necrosis o perforación, encontraremos signos de irritación peritoneal e, incluso, íleo paralítico y shock. La mayor parte de los pacientes presenta un cuadro de CI reversible, con hemorragia mucosa y submucosa, que se resuelve por completo en unas semanas. En otras ocasiones el cuadro es fulminante, con afectación transmural, gangrena o necrosis e, incluso, perforación. Esta forma gangrenosa tan solo supone el 15-20% de los casos. A veces la evolución es tórpida, sólo parcialmente reversible y con tendencia a evolucionar hacia la estenosis, que se puede manifestar en forma de diarrea, estreñimiento y dolor abdominal recurrente.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

Muy inespecífico, puede existir leucocitosis y leve anemia.

Rx simple de abdomen

Normal o con hallazgos inespecíficos (dilatación del colon). En algunos casos podemos ver el signo de la huella o thumbprinting.

Tomografía computarizada

Ofrece algunos hallazgos sugestivos de CI, como el engrosamiento circunferencial de la pared colónica, pero es poco útil en el diagnóstico. Sí puede tener interés en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, como la diverticulitis aguda.

Arteriografía

De escasa utilidad, su uso queda restringido a la existencia de un proceso isquémico intestinal más generalizado o en la lesión del colon derecho (posible afectación ileocólica, territorio de la AMS).

Enema opaco

Con una sensibilidad cercana al 80%, las alteraciones más comunes son ulceraciones, deformidad de la pared, zonas de rigidez y el signo de la huella. Debe evitarse una sobredistensión del colon por el riesgo de perforación.

Colonoscopia

Más sensible que la anterior, además permite la toma de biopsias, cuyo estudio histológico puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial. Es la técnica diagnóstica de elección. La longitud a explorar dependerá de las circunstancias clínicas del paciente y de la posible localización del proceso isquémico. La mucosa se encuentra edematosa, con engrosamiento parietal, hiperémica, friable, con petequias y puntos hemorrágicos, erosionada y ulcerada; la aparición de áreas de coloración negruzca corresponde a la forma gangrenosa y traduce la existencia de necrosis. La colonoscopia debe realizarse con precaución, evitando la insuflación, pues el aumento de la presión intraluminal reduce el flujo sanguíneo intestinal y puede agravar el daño isquémico; además, existe riesgo de perforación. En cuadros graves se debe valorar la realización de una segunda exploración para comprobar la curación de las lesiones y determinar la posible existencia de lesiones residuales.

En el diagnóstico diferencial de la colitis isquémica, debemos tener presentes diversos procesos:

- IMA: la arteriografía, y la TAC en el caso de la TVM, serán fundamentales para establecer el diagnóstico.
- Colitis infecciosa: incluye colitis bacterianas (*campylobacter jejuni*, *shigella*, *escherichia coli*, *salmonella*, *mycobacterium tuberculosis*, *yersinia enterocolitica* y *clostridium difficile*), parasitarias (*entamoeba histolytica*) o virales (citomegalovirus y virus del herpes simple). Se debe realizar un estudio histológico y microbiológico que incluya la determinación de la toxina de *Clostridium difficile*, coprocultivos y estudio de parásitos.
- Colitis ulcerosa: la edad avanzada, la distribución segmentaria de la lesión endoscópica y la preservación rectal, son datos a favor de la afectación isquémica del colon.
- Enfermedad de Crohn: en ocasiones es difícil establecer la distinción únicamente con datos clínicos y endoscópicos, pues las lesiones pueden ser segmentarias y afectar el recto. El estudio histológico, así como la existencia de complicaciones propias de la enfermedad de Crohn (fistulas, abscesos, afectación extraintestinal, etc) puede ayudar al diagnóstico correcto.
- Colitis actínica: existen antecedentes de tratamiento radioterápico.
- Neoplasia de colon: la imagen endoscópica y, fundamentalmente, el estudio histológico permiten su diferenciación, pues ambas lesiones pueden encontrarse en el mismo paciente.

- Colitis por AINE: puede ser muy difícil diferenciarlo de una colitis isquémica segmentaria y leve, pues la clínica, los hallazgos endoscópicos y el estudio histológico son similares.
- Diverticulitis aguda: la presencia de fiebre más elevada, leucocitosis y la palpación abdominal de una masa, son más sugestivos de diverticulitis aguda.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, la isquemia se resuelve mediante un tratamiento médico se soporte y el control de la causa precipitante. Los puntos básicos son:

- Reposo intestinal y administración intravenosa de líquidos, así como la corrección de los trastornos metabólicos, si los hubiera.
- Corrección de los posibles factores precipitantes, incluyendo aquellos fármacos potencialmente responsables.
- Administración de antibióticos de amplio espectro: al igual que en la IMA, su uso está basado en modelos experimentales.

Si existen datos de peritonismo o un deterioro del estado hemodinámico del paciente a pesar del tratamiento médico, se realizará una laparotomía urgente y resección del segmento afectado. En algunos casos, la CI no se resuelve completamente y puede convertirse en una colitis crónica segmentaria o estenótica. Si los síntomas persisten más allá de dos o tres semanas, está indicada una colectomía segmentaria. Una alternativa en pacientes con riesgo quirúrgico y estenosis, es la dilatación endoscópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1054-62.
2. Burns BJ, Brandt LJ. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1127-43.
3. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ* 2003;326:1372-1376.
4. Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:201-15.
5. Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:457-73.
6. Kim AY, Ha HK. Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies. *Radiol Clin North Am* 2003;41:327-42.
7. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology* 2000;118:954-68.
8. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, Minion DJ, Schwarcz TH, Mentzer RM Jr. Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. *Ann Surg* 2001;233:801-8.
9. Panés J, Sans M. Isquemia mesentérica aguda. Tratamiento. *GH continuada* 2002;3:110-115.
10. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: casi for nonoperative management. *J Vasc Surg* 2001;34:673-9.

CAPÍTULO 38

ENFERMEDAD DEL ANO Y RECTO

Autores

Alejandra Gálvez Miras
Maías Estévez Escobar
Rosa M^a Daza García
Marta Casado Martín
Juan Esteban Carretero

Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

Servicio de Medicina Interna

Palabras clave: Hemorroides; Fisura anal; Fístula rectal; Absceso rectal; Prolapso rectal; Incontinencia fecal; Síndrome de la úlcera rectal solitaria; Síndrome del perineo descendente; Cáncer de ano; Proctitis; Enfermedades de transmisión sexual.

ENFERMEDAD DEL ANO Y RECTO

ENFERMEDAD HEMORROIDAL

La hemorroides son estructuras vasculares normales del canal anal. Están compuestas de arteriolas y venas con comunicaciones arteriovenosas, músculo liso y tejido conjuntivo y elástico. En condiciones fisiológicas revisten y almohadillan el canal anal haciendo el cierre de éste más efectivo. La enfermedad hemorroidal es el conjunto de síntomas y/o signos secundarios a alteraciones de las hemorroides o sus estructuras de soporte.

ETIOLOGÍA

Existen actualmente tres teorías que intentan explicar la enfermedad hemorroidal: 1) El deterioro de las fibras conectivas que anclan las hemorroides al esfínter; 2) Hipertrofia o hipertonía del esfínter anal interno; 3) Dilatación e ingurgitación de las hemorroides. Existen pruebas que apoyan y contradicen cada una de estas teorías.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la enfermedad hemorroidal se desconoce debido a la utilización de diferentes criterios para su diagnóstico; a que no todos los pacientes con sintomatología consultan y a que muchos síntomas de la región rectoanal son atribuidos a la enfermedad hemorroidal. Se estima que la prevalencia oscila entre un 10-25%. La incidencia es mayor entre los 45 y 65 años. Aproximadamente el 50% de la población tendrá sintomatología relacionada con las hemorroides en algún momento de su vida.

CLASIFICACIÓN

Distinguimos entre hemorroides internas, que se originan en el plexo hemorroidal superior, por encima de la línea dentada y están cubiertas por mucosa rectal y de transición; y hemorroides externas, originadas en el plexo hemorroidal inferior, por debajo de la línea dentada y recubiertas por anodermo y piel perianal. Entre ambas existen anastomosis, por lo que es frecuente que en una misma persona coexistan hemorroides internas y externas. Las hemorroides internas están presentes desde el nacimien-

to y se distribuyen en tres masas, localizadas típicamente en las regiones posterolateral derecha, anterolateral derecha y lateral izquierda por encima de la línea dentada, contribuyendo al cierre del canal anal en reposo.

1. Cuadro clínico

Las hemorroides externas suelen manifestarse como crisis hemorroidales agudas secundarias a trombosis de las mismas. Las hemorroides internas pueden tener manifestaciones agudas y crónicas.

De mayor a menor frecuencia, los síntomas derivados de las hemorroides internas son:

Rectorragia: En general de escasa cuantía, sangre roja brillante al final de la defecación o que se observa en el papel higiénico. La presencia de dolor debe hacer pensar en la existencia de una complicación u otra patología concomitante. En ocasiones la sangre puede ser más abundante, y es más raro que una pérdida de sangre crónica dé lugar a anemia.

Prolapso: El paciente lo refiere como la exteriorización de las hemorroides, generalmente durante la defecación. Según la extensión del prolapso se clasifican en cuatro grados: *grado I*, se observan con el anuscopio, pero no están prolapsadas; *grado II*, el prolapso se produce con la defecación, pero se reducen espontáneamente; *grado III*, se prolapsan durante la defecación o espontáneamente en ocasiones, y es necesaria la reducción manual; *grado IV*, están permanentemente prolapsadas (Tabla 1).

Otros síntomas: Prurito anal, ya sea debido al contacto de material fecal con la piel del ano o secundario a unas medidas de higiene excesivas; molestias perianales; manchado mucoso...

El dolor asociado a hemorroides indica la existencia de una complicación (trombosis hemorroides externas o internas, prolapso hemorroidal trombosado) o patología concomitante (fisura anal, absceso perianal).

La trombosis de las hemorroides externas cursa con un dolor muy intenso durante los tres pri-

meros días que posteriormente va calmándose y la presencia en el margen anal de uno o varios nódulos violáceos, dolorosos y duros al tacto, recubiertos de una piel edematosa, y en ocasiones ulcerada, que deja salir al coágulo al exterior.

La trombosis de las hemorroides internas es menos dolorosa, excepto cuando se produce un estrangulamiento del paquete hemorroidal (casi siempre de hemorroides grado IV), que puede dar lugar a la necrosis del tejido y poner en peligro la vida del paciente sin un abordaje quirúrgico inmediato.

2. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se hace mediante la inspección anal y/o la anuscopia, en la que observaremos un plexo hemorroidal interno congestivo y la presencia de estigmas de sangrado reciente (depósitos de fibrina), en un paciente con clínica sugerente de enfermedad hemorroidal. Sin embargo, es necesario descartar la existencia de otras patologías anorrectales en estos pacientes, como por ejemplo, las fisuras anales, el condiloma acuminado, el prolapso rectal, el cáncer anal y la enfermedad de Crohn entre otros. Se pueden observar también otras patologías asociadas a la enfermedad hemorroidal, como el prolapso de la mucosa rectal, las papilas hipertróficas o úlceras o tumoraciones anales.

Se recomienda realizar una rectosigmoidoscopia en los pacientes menores de 45 años con rectorragia para descartar patologías a este nivel y una colonoscopia completa en los mayores de 45 años.

3. Tratamiento

Las opciones terapéuticas van a depender del tipo de hemorroides (externas o internas y grado) y de la sintomatología (crónica, aguda y/o intensidad de la misma) (Tabla 1).

3.1 Medidas conservadoras: Para hemorroides de grado I y algunas de grado II pueden ser efectivas y no requerir otro tratamiento.

- Disminuir la consistencia de las heces:
 - Aumentar la ingesta de líquidos y fibra: verduras, legumbres, frutas, alimentos enriquecidos con fibra o *Plantago Ovata* 3,5-10 g/día.
 - Laxantes suaves: lactulosa 20-100 g/día.
- Evitar el esfuerzo defecatorio prolongado evitando permanecer durante largo tiempo sentado en el inodoro.
- Medidas higiénicas: lavar el ano con agua y utilizar toallitas suaves para secarlo.

La mayoría de las pomadas supuestamente antihemorroidales tienen una eficacia cuestionable. Pueden usarse para aliviar los síntomas de las crisis hemorroidales agudas.

3.2 Medidas de fijación: Cuando las medidas anteriores no son suficientes se utilizan tratamientos para fijar los paquetes hemorroidales al esfínter anal. Actualmente, el más utilizado es la ligadura de las hemorroides con bandas elásticas (hemorroides de 2º y 3er grado). Se debe evitar el consumo de AINEs los cinco días anteriores y posteriores a la colocación de las bandas. Aunque hay estudios que demuestran que se puede realizar una triple ligadura por sesión de forma segura, se recomienda la colocación de una sola banda por sesión. Si aparece dolor suele ser porque se ha colocado demasiado cerca de la línea dentada, y es necesario retirar la banda. Las complicaciones más importantes derivadas de esta técnica son el sangrado a los 4-7 días y más raramente la infección, e incluso sepsis.

Otros métodos, que no ofrecen ventajas respecto a este son la esclerosis con agentes irritantes, la fotocoagulación con infrarrojos, la electrocoagulación y la sonda de calor. La elección de

Tabla 1. Clasificación y tratamiento de las hemorroides internas

Grado	Descripción	Medidas terapéuticas		
Grado 1	No prolapso	Medidas conservadoras	Ligadura con bandas elásticas	
Grado 2	Prolapso con defecación Reducción espontánea			
Grado 3	Prolapso defecación/espontáneo Reducción manual	Otros: escleroterapia, fotocoagulación (según experiencia del médico)		
Grado 4	Prolapso permanente No reductibles	Anopexia grapada de Longo Hemorroidectomía		

unos de estos métodos depende muchas veces del entrenamiento que tenga el médico en cada uno de ellos.

3.3 Tratamiento quirúrgico: La hemorroidectomía se reserva para las hemorroides de grado IV y para aquellas de menor grado en las que han fallado las técnicas anteriores. La recuperación posquirúrgica es larga y dolorosa. La última técnica quirúrgica introducida, en la que se utiliza una grapadora circunferencial (anopexia grapada de Longo)¹ parece disminuir el dolor postoperatorio y los estudios más recientes recomiendan su utilización en hemorroides grado III y en algunas de grado IV en las que el componente fibroso no sea muy intenso.

3.4 Tratamiento de las crisis hemorroidales agudas

- Trombosis hemorroidal externa: Escisión de la hemorroide trombosada de forma ambulatoria y posteriormente medidas que alivien los síntomas (baños de asiento y analgésicos). Cuando han transcurrido más de 48-72 horas de evolución puede optarse solamente por el tratamiento conservador.
- Trombosis hemorroidal interna: En casos iniciales pueden ser suficientes medidas conservadoras junto con técnicas para facilitar la reducción del prolapso, como la infiltración con hialuronidasa con un anestésico local para reducir el edema.
- Trombosis y necrosis de hemorroides internos: Hemorroidectomía de urgencia.

FISURA ANAL

INTRODUCCIÓN

La fisura anal es un desgarro longitudinal en forma de lágrima en la piel del canal anal, distal a la línea dentada, y que puede llegar hasta el margen anal, y que produce un intenso dolor con la defecación.

Etiología

Ha sido ampliamente discutida. El factor inicial sería el traumatismo de las heces duras a su paso por el canal anal. En la mayoría de los estudios realizados se ha observado que existe un aumento del tono del esfínter anal en aquellos pacientes con fisura anal crónica (50% de los casos), así como una disminución del flujo sanguíneo de la línea media posterior en relación con la hipertonia esfinteriana, lo que explicaría también la predilección por esta localización².

Epidemiología

Es una patología muy frecuente. El pico de incidencia se sitúa entre los 20 y los 50 años, aunque pueden aparecer a cualquier edad sin distinción de sexos. Su localización es mayoritariamente posterior (99% varones; 90% mujeres), y si aparece en otra localización nos debe hacer pensar en una enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, SIDA leucemia...).

Características anatomopatológicas

Las fisuras agudas tienen un aspecto superficial, pero si se cronifican, lo que suele ocurrir en el 50% en el plazo de un mes si no curan, los bordes del defecto del anodermo, se hacen gruesos y asocian un edema fibroso en el margen anal (hemorroide centinela) y en su vértice (papila hipertrófica) y se pueden observar en su fondo fibras musculares del esfínter anal interno.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más frecuente y característico es el dolor durante la defecación y después de la misma (hasta horas después, e incluso continuo, en el caso de las fisuras crónicas). Es muy intenso y los pacientes lo suelen describir como una sensación de desgarro. Es frecuente la rectorragia escasa que mancha el papel higiénico. Otros síntomas son la dificultad defecatoria, el prurito y el escozor anal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se llega al diagnóstico mediante la anamnesis y la exploración. La exploración del ano debe realizarse con mucho cuidado, separando las nalgas y diciéndole al paciente que realice el esfuerzo defecatorio para que quede expuesto el anodermo y podamos localizar la fisura. Si se realiza el diagnóstico con la inspección se debe evitar el tacto anal, sobre todo en aquellos casos en los que exista un espasmo importante del esfínter. En caso de que pueda realizarse se hará con mucho cuidado y muy lubricado, para valorar la hipertonia del esfínter y poder descartar otros procesos como el absceso interesfinteriano.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta otras patologías como las hemorroides complicadas, la proctitis, las lesiones anales de transmisión sexual y el carcinoma anal. También es importante sospechar la existencia de enfermedades subyacentes como la enfermedad de Crohn cuando la localización de la fisura se atípica.

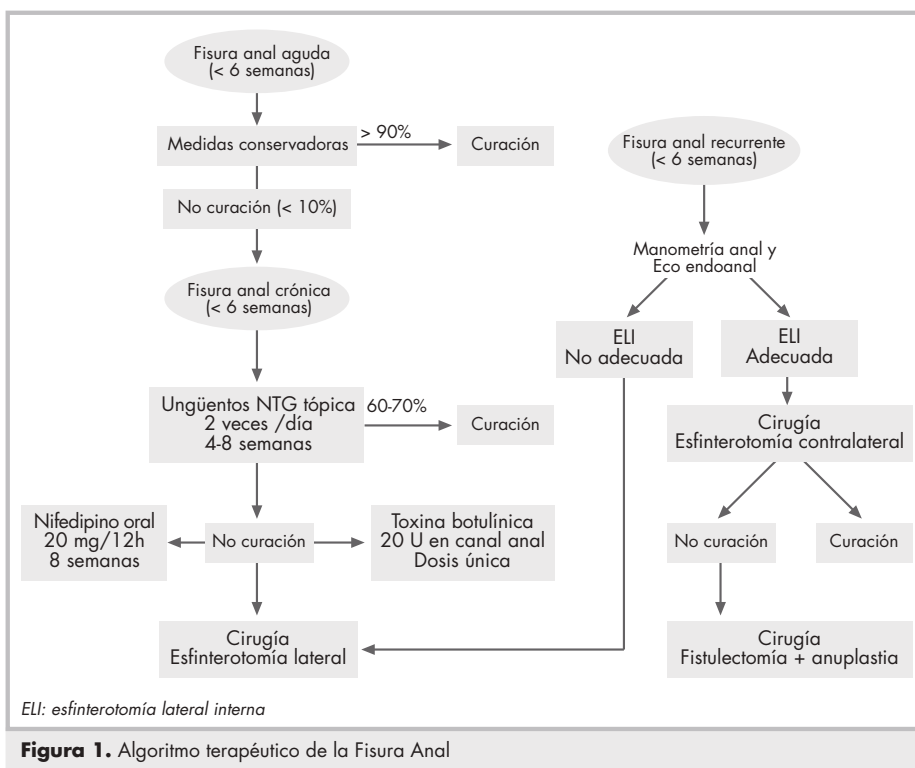


Figura 1. Algoritmo terapéutico de la Fisura Anal

TRATAMIENTO (Figura 1)

Tratamiento conservador

Es de primera elección en las fisuras agudas y tratamiento complementario en las crónicas. Son medidas similares al tratamiento conservador de las hemorroides, con las que se intenta disminuir la consistencia de las heces y disminuir el tono del esfínter. Los baños de asiento durante 5 minutos a 40 °C parece que son efectivos para disminuir el tono del esfínter y el dolor anal. Con estas medidas se pretende facilitar la cicatrización de la fisura. Las pomadas tópicas (anestésicos) alivian los síntomas pero no parecen tener efecto sobre la cicatrización.

Tratamiento médico para disminuir tono del esfínter³

Medidas no quirúrgicas

Pomadas tópicas liberadoras de óxido nítrico (nitroglicerina al 0.2%). Se aplican entre 2-4 veces al día durante un mes. El efecto secundario más frecuente son las cefaleas. Este tratamiento puede prolongarse hasta dos meses.

Inyección intraesfinteriana de toxina botulínica: debe utilizarse cuando han fallado las medidas conservadoras y las pomadas liberadoras de óxido nítrico, sobre todo en aquellas personas con riesgo de incontinencia fecal tras una esfinterotomía (mujeres multiparas) y en pacientes ancianos. Su uso está limitado por su coste, su forma de presentación y la necesidad de personal experto para realizarlo.

Esfinterotomía quirúrgica

Se realiza cuando han fallado las medidas no quirúrgicas en el tratamiento de la fisura crónica. La técnica más utilizada actualmente es la esfinterotomía lateral, que debe alcanzar solo la longitud de la fisura.

Se realiza en régimen ambulatorio, con anestesia local. Tiene unos excelentes resultados (curaciones superiores al 95%). Pueden aparecer grados de incontinencia menores (en el 30%), sobre todo en pacientes con factores de riesgo previos (multiparidad, cirugía previa) Se recomienda realizar una manometría previa para comprobar que existe hipertonía del canal anal.

ABSCESOS ANORRECTALES

Los abscesos anorrectales son infecciones de los espacios tisulares en las regiones anorrectal y adyacentes. Son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Crohn, tuberculosis, trastornos hematológicos e inmunodepresión.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los abscesos son de origen criptoglandular, aunque también pueden tener su origen en una fisura anal, hemorroides prolapsadas, lesiones traumáticas o superficiales de la piel.

CLASIFICACIÓN

Se realiza según su localización anatómica:

Perianales: son los más frecuentes, se observan como una masa fluctuante justo debajo de la piel perianal.

Isquiorrectales: en la fosa isquiorrectal.

Interesfinterianos: suponen sólo entre un 2-5% de todos los abscesos anorrectales, y se localizan entre el esfínter interno y el externo.

Supraelevadores: que pueden ser de origen criptoglandular o por complicación de procesos como la enfermedad diverticular o enfermedad de Crohn. Puede cursar con retención urinaria.

Absceso en herradura: localizado en el espacio potencial posterior al canal anal, puede ser unilateral o bilateral.

Pueden estar comprometidos varios compartimentos de forma simultánea.

La complicación más frecuente es la diseminación por planos tisulares, que puede ser letal si no se desbrida a tiempo. Entre un 25-60% de los casos evolucionan a fístula anorrectal. El hecho de que el drenaje sea espontáneo o quirúrgico no influye en el desarrollo de fístula.

CLÍNICA

El síntoma guía es el dolor pulsátil constante en la zona perianal que aumenta al caminar y al sentarse. En los abscesos más profundos, el comienzo suele ser insidioso y el dolor se localiza en la zona rectal, hipogastrio y espalda. En algunos casos cursan con fiebre y cuadro séptico.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se realiza con la anamnesis y exploración física. Es necesario realizar técnicas de imagen para conocer su extensión y

localización exacta (de primera elección, la ecografía endorrectal), aunque en ocasiones es necesario valorar al paciente en quirófano con anestesia general.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: Sinus pilonidal, hidrosadenitis supurativa, bartolinitis y otros menos frecuentes como carcinoma, linfoma, etc.

TRATAMIENTO

Drenaje quirúrgico inmediato aunque el absceso no sea fluctuante.

La antibioterapia sólo está indicada en pacientes con valvulopatía cardíaca, inmunodeprimidos, celulitis extensa o diabético, y debe evitarse en el resto, pues no curan y enmascaran el proceso.

FÍSTULA ANORRECTAL

La fístula anorrectal es un trayecto fibroso hueco revestido de tejido de granulación que está abierto por un orificio (primario o interno) dentro del conducto anal o el recto y uno o más orificios (secundarios o externos) que desembocan en la piel perianal. El seno anorrectal es similar, pero ciego en un extremo.

ETIOLOGÍA

La mayoría tienen el mismo origen que los abscesos. Se dice que son la evolución crónica de éstos. La persistencia del trayecto de drenaje de un absceso que ha drenado espontánea o quirúrgicamente se denomina trayecto fistuloso.

En la mayoría de las fístulas anorrectales (90%) no se encuentra una causa específica, en el 10% restante se han identificado distintas causas: traumatismo, fisura anal, enfermedad inflamatoria, tuberculosis, carcinoma anorrectal, actinomicosis, linfogranuloma venéreo, infección por clamidias, radioterapia y leucemia.

CLASIFICACIÓN

Según la regla de Goodsall (Figura 2) las fístulas anorrectales se clasifican en:

- Anteriores: si la apertura es anterior, el orificio interno suele estar cerca del externo, siguiendo un trayecto rectilíneo.
- Posteriores: si la apertura es en la mitad posterior del ano, el orificio interno se localiza

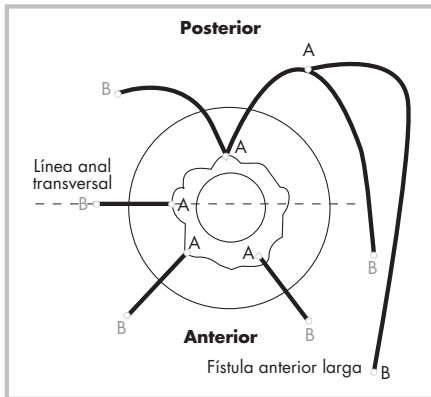


Figura 2. Regla de Goodsall: establece la relación entre el orificio primario (A) y secundario (B) de la fístula. La fístula anterior larga es una excepción a la regla

en la línea media posterior del canal del ano, su trayecto es curvilíneo.

- Laterales: si el origen es lateral, el trayecto es en herradura.

CLÍNICA

La manifestación clínica más frecuente es el drenaje a través de el/los orificio/s secundario/s de material purulento, sangre, moco y en ocasiones materia fecal. Puede aparecer prurito, excoriación de la piel perianal y dolor si cesa el drenaje por obstrucción del orificio secundario. Casi siempre existe el antecedente de drenaje espontáneo o quirúrgico de un absceso anorrectal. Además puede presentar síntomas de la enfermedad subyacente.

La principal complicación de las fístulas anorrectales es la infección sistémica. Es rara la degeneración neoplásica de las fístulas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realiza por la anamnesis y la exploración, en la que se puede palpar un cordón indurado desde el orificio secundario hacia el ano que en ocasiones es doloroso. El orificio primario se puede observar mediante anuscopia o rectoscopia.

Está indicado realizar una proctosigmoidoscopia de rutina.

Para conocer los trayectos fistulosos y su relación con los esfínteres es necesario realizar algu-

nas pruebas complementarias. La ecografía endorrectal es la de elección. En otros casos es necesaria la realización de la RMN o el TAC.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras patologías como: hidradenitis supurativa, la enfermedad pilonidal, quistes sebáceos y bartolinitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es quirúrgico:

- La técnica de elección en fístulas bajas que no afectan al esfínter externo ni al músculo puborrectal es la fistulectomía.
- En las fístulas altas, se deben realizar técnicas quirúrgicas específicas para cada caso particular, para intentar no lesionar el esfínter.
- El cierre de las fístulas anorrectales refractarias con adhesivo de fibrina da buenos resultados⁴.

Ante una fístula recurrente debemos pensar que existe un orificio primario que hemos pasado por alto o un proceso neoplásico.

Si existe una Enfermedad de Crohn subyacente debe comenzarse con tratamiento médico e intentar evitar el tratamiento quirúrgico.

PRURITO ANAL

Consiste en el prurito del ano y la piel perianal, se caracteriza por crisis paroxísticas de predominio nocturno. Afecta al 1-5% de la población y es más frecuente en varones. Casi siempre se observan lesiones secundarias al rascado (eritema, edema, excoriación, liquenificación, etc.), que exacerban el picor y además pueden sobreinfectarse.

La causa más común es la filtración de materia fecal.

La clasificación etiológica es:

- Prurito primario o idiopático que constituye una entidad independiente, se estima que supone un 25% de los casos de prurito anal.
- Prurito secundario (Tabla 2).

El diagnóstico es a menudo difícil y es necesaria una anamnesis exhaustiva para descartar todas las causas de prurito, y una detallada exploración clínica general y de la zona perianal. En ocasiones es necesario realizar analíticas, exámenes microbiológicos de las heces y

Tabla 2. Causas de prurito secundario

Filtración fecal oculta	Por relajación anormal del esfínter
Enfermedades anorrectales	Fístulas, cavidades, acrocordones, fisuras, condilomas acuminados, hidrasadenitis supurativa, neoplasias
Enfermedades dermatológicas	Dermatitis seborreica, psoriasis, eccema atópico, liquen plano
Dermatitis por contacto	Por la aplicación de ungüentos, desodorantes, talcos, jabones, etc.
Infecciones	Hongos (cándida), o parásitos (oxiuros, sarna, pediculosis, trichomonas)
Antibióticos orales	
Enfermedades sistémicas	
Factores generales	Higiene, calor y humedad, dieta (café, té, leche, cerveza, vinos y algunos alimentos como tomate y chocolate que se han relacionado con el prurito anal)
Origen psicógeno	Ansiedad, stress

del exudado anal, incluso se indica biopsia y estudio anatomopatológico en los casos en los que no se llegue a un diagnóstico claro.

El tratamiento se basa en combatir la enfermedad subyacente y en una serie de medidas generales:

Es muy importante tranquilizar al paciente, explicándole los detalles de su enfermedad y el tratamiento.

Suspender los antibióticos, agentes tópicos, laxantes, alimentos y bebidas que puedan estar originando el prurito.

Medidas higiénicas como mantener las uñas cortas y limpias, prendas de vestir holgadas, en especial la ropa interior o de cama, mantener el área perineal limpia y seca mediante baños de asiento y secado cuidadoso posterior.

En los casos más intensos de prurito se puede aplicar una loción antipruriginosa, antiséptica como la tintura de Castellani, 2 veces al día durante 3-4 semanas; crema de hidrocortisona al 1%, incluso antihistamínicos orales (clorhidrato de hidroxizina 10-25 mg)

ALTERACIONES DEL SUELO PÉLVICO

Son un grupo de síndromes originados por anomalías neurológicas y musculares de las estructuras pelvianas, incluidos el recto, los esfínteres interno y externo y los músculos elevadores del ano. Las alteraciones del suelo pélvico más importantes son: la incontinencia fecal, síndrome de la úlcera solitaria, síndrome del perineo ascendente y prolapso rectal.

INCONTINENCIA FECAL

Consiste en el escape involuntario de heces o gases a través del ano. Existen distintas clasificaciones que dividen la incontinencia fecal en grupos. La más usada es aquella que la clasifica en funcional y en secundaria a lesiones estructurales anorrectales. La principal causa de incontinencia funcional es la diarrea.

Existen unos criterios diagnósticos:

- Incontinencia fecal funcional: es la evacuación no controlada de heces durante al menos 1 mes, en mayores de 4 años asociada a impactación fecal, diarrea o disfunción no estructural del esfínter anal.
- Incontinencia no funcional: el diagnóstico se basa en la exploración física o con técnicas manométricas, ecográficas, radiológicas o electromiográficas de lesiones estructurales del ano-recto. En la mayoría de los casos en el tacto anorrectal se detecta una disminución del tono del esfínter, tanto en reposo como tras la contracción voluntaria.

El tratamiento puede ser médico ó quirúrgico, en primer lugar debemos tratar la enfermedad sistémica subyacente si existe. Además en los casos de incontinencia funcional se debe realizar tratamiento específico de la diarrea o del estreñimiento⁵.

En la incontinencia por alteración estructural, existen una serie de medidas generales, como dieta astringente y antidiarreicos (loperamida o codeína), limpieza intestinal dirigida a eliminar y prevenir la formación de fecalomas, paños de contención y apoyo psicológico. Con estas medidas mejoran entre un 11-47% de los pacientes.

Existen las medidas denominadas de Biofeedback, que son programas de aprendizaje basados en ejercicios de la musculatura esfinteriana coordinados con estímulos de la percepción rectal. Se han obtenido buenos resultados (mejoran entre un 67-100% de los pacientes), pero tiene el inconveniente de que no se puede realizar en pacientes con alteraciones neurológicas graves asociadas a ausencia total de la sensibilidad o que carecen de capacidad para contraer la musculatura estriada esfinteriana.

La electroestimulación intermitente es una técnica en experimentación.

Los esfínteres con alteraciones traumáticas se deben reparar quirúrgicamente, existen diversas técnicas:

- Esfinteroplastia, que se realiza cuando falla el tratamiento médico, en pacientes con alteración del esfínter anal externo o músculo puborrectal sin neuropatía grave.
- Transposición de los músculos (glúteos o gracilis), en lesiones musculares graves, tras fracaso de la estricturoplastia o en neuropatías pudendas graves.
- Esfínter artificial en pacientes con ausencia de esfínteres, neuropatía grave o fracaso de otras técnicas quirúrgicas.
- Colostomía de descarga si fracasan las técnicas expuestas o si existe una lesión del periné que impide la realización de éstas.

SÍNDROME DE LA ÚLCERA SOLITARIA DEL RECTO

Se trata de una afectación crónica benigna caracterizada por la presencia de una o varias úlceras en recto asociadas a rectorragias, dificultad para defecar, esfuerzo excesivo en la fase expulsiva, moco y dolor en la región perineal. Es más frecuente en mujeres jóvenes.

El diagnóstico se realiza mediante rectoscopia en la que se pueden observar la/s úlcera/s generalmente localizadas en la pared anterior del recto a unos 4-10 cm del margen anal externo. Estas lesiones se deben biopsiar para descartar otras patologías como carcinoma, enfermedad de Crohn, proctitis y linfogranuloma venéreo. En la mayoría de los casos existe un prolapso de la mucosa rectal, y en el 60% existe un prolapso rectal completo.

El tratamiento debe ser inicialmente conservador y está dirigido a disminuir en la medida de

lo posible el esfuerzo defecatorio mediante medidas dietéticas, educadoras, laxantes, etc.

Si el paciente no responde o existe prolapso rectal asociado, hay que recurrir a la cirugía, aunque las recidivas son frecuentes.

SÍNDROME DEL PERINEO DESCENDENTE

Consiste en el descenso anormal del canal anal por debajo de la línea que une la sínfisis púbica con la punta del coxis borrando el ángulo anorrectal y prolapso la mucosa rectal anterior. Es más frecuente en el sexo femenino. La clínica consiste en sensación de evacuación incompleta y deseo constante de defecar, por lo que realizan el esfuerzo de defecar y se prolapsa la mucosa, se forman hemorroides, se afectan los nervios pudendos y se origina probablemente incontinencia fecal. El tratamiento no suele tener buenos resultados y se basa en la educación, ingesta de agentes formadores de volumen y la escisión local o fijación de la mucosa que se prolapsa.

PROLAPSO RECTAL

Es la protrusión de algunas o todas las capas de la pared rectal a través del ano. Es más frecuente en lactantes y por encima de los 40 años de edad (particularmente ancianos).

Las principales causas son alteraciones estructurales o fisiológicas del recto, esfuerzo excesivo al defecar, lesiones quirúrgicas o por traumatismos, etc.

Se clasifica en prolapso rectal completo y prolapso rectal interno o intususcepción.

Prolapso rectal completo

Consiste en la protrusión de todas las capas de pared rectal. Puede ser de primer grado (protruye todo el espesor del recto incluida la unión mucocutánea) y de segundo grado (sin compromiso de la unión mucocutánea).

Los síntomas son molestias perianales inespecíficas, sensación de evacuación incompleta, tenesmo rectal y manchado de contenido fecal, sangre o moco. Frecuentemente se asocia a debilidad esfinteriana y de la musculatura del suelo pélvico. Entre un 25-80% presentan incontinencia anal.

El diagnóstico se basa en la visualización del periné antes y después de realizar el esfuerzo defecatorio, en posición de cuclillas.

El tratamiento inicial en los niños es conservador (reducción manual y evitar esfuerzo defecatorio); en adultos se pueden aplicar además diferentes técnicas quirúrgicas (rectopexia).

Prolapso rectal interno (intususcepción)

También denominado prolapso oculto, ya que no protruye a través del ano. Predomina en mujeres. La etiología y la clínica es similar a la del prolapso rectal completo, aunque en ocasiones puede debutar con dolor de pelvis, espalda o muslos.

El diagnóstico es más complejo, ya que es necesaria la realización de rectoscopia para observar la protrusión en el momento del esfuerzo defecatorio (también se puede realizar videorectografía).

Existen discrepancias respecto al tratamiento, unos autores aconsejan la cirugía precoz y otros prefieren el tratamiento conservador con medidas higiénico dietéticas y fármacos.

Otros Síndromes anorrectales

Síndrome del dolor perianal crónico, proctalgia fugaz, coccigodinia, dolor anal idiopático crónico.

ENFERMEDADES ANORRECTALES MALIGNAS

El cáncer de ano es una entidad rara (0.9 por 100.000 en la población general, 36.9 por 100.000 entre homosexuales y VIH+), constituyendo, en la actualidad el 1.5-2% de todos los tumores del aparato digestivo. No obstante, su incidencia se ha duplicado en los últimos treinta años.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La edad media de aparición oscila entre los 58 y los 67 años, no existiendo un predominio sexual entre el global de casos, si bien los melanomas, la enfermedad de Paget y los Ca de células escamosas del canal anal aparecen más frecuentemente en mujeres, y los tumores de margen anal, en hombres.

Aunque, clásicamente, el cáncer anorrectal de células escamosas se ha asociado con inflamación e irritación crónicas, no se puede afirmar que las fístulas y fisuras anales sean factores favorecedores de su aparición. En el caso del adenocarcinoma, sí que suele asociarse la existencia de una fístula previa.

Los carcinomas de células escamosas han sido los más estudiados por ser, con mucho, los más frecuentes, concluyéndose que sus factores de riesgo son:

- Infección por el papilomavirus humano (HPV), siendo los tipos 18 y 16 (más este último) los más implicados en la carcinogénesis. Existe una forma especial de condiloma, denominada tumor de Buschke-Löwenstein, sin potencial metastatizante pero muy agresiva localmente, pese a su engañoso aspecto histopatológico.
- Existencia de neoplasia intraepitelial anal, una situación precancerosa de la región anorrectal que, como ocurre en el Ca de cérvix, se localiza en la transición entre epitelio plano estratificado y columnar situada en la línea dentada. Se relaciona estrechamente con el HPV y, en mujeres, con existencia previa de displasia en cérvix. El resto de factores de riesgo de aparición de Ca de células escamosas, lo son también para la neoplasia intraepitelial anal.
- Relaciones sexuales anales, más aún en un contexto de promiscuidad (quizá en relación con el contagio del HPV).
- Infección por VIH, tanto por la inmunosupresión que provoca como por efecto directo, además de la elevada existencia en estos pacientes de infección por HPV. También el melanoma anorrectal se presenta con más frecuencia en individuos infectados por el VIH.
- Transplantados y en tratados con inmunosupresores.
- Tabaco.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente, se diferencian los siguientes tipos:

- Carcinoma de células escamosas (74%)
- Adenocarcinoma (19%)
- Melanoma (4%)
- Otros: Tumor carcinoide, tumor neuroendocrino, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, linfoma (3%).

Los carcinomas de células escamosas, se dividen en queratinizados (15-20%, en posición distal a la línea dentada) y no queratinizados (70-85%, proximales a ésta).

La enfermedad de Bowen del ano es un Ca de células escamosas in situ ubicada en el margen anal, eccematoide, de bordes no claros y lenta evolución.

La enfermedad de Paget anal tiene también aspecto eccematoide y se sitúa en el margen

anal, aunque puede asemejar una úlcera y es un adenocarcinoma mucinoso intraepitelial, probablemente originado en las glándulas apocrinas subepidérmicas. Más de un 50% de pacientes afectados presentan un tumor invasivo asociado en canal anal o recto.

El melanoma anorrectal es infrecuente, constituye un 0.25-0.5 de todos los melanomas y, en la mayoría de los casos, es un tumor metastásico de un melanoma cutáneo primario.

CLÍNICA

El sangrado anal es el síntoma más frecuentemente asociado (45%). Otras formas clínicas menos frecuentes son la sensación de masa (30%) y la ausencia de síntomas (20%). Otros síntomas menos frecuentes son el dolor, la secreción y el cambio de hábitos intestinales.

El síntoma fundamental en la enfermedad de Bowen es el prurito anal, siendo pocos los casos que se presentan como lesión sangrante.

La neoplasia intraepitelial anal puede cursar de forma asintomática o bien de manera similar al cáncer.

Habría que pensar en la posibilidad de adenocarcinoma en pacientes con fístula anal de prolongada y tórpida evolución.

DIAGNÓSTICO

Se determinará a través de los hallazgos en el tacto rectal y la biopsia.

Se sospecha la existencia de carcinoma anorrectal ante todo paciente que refiera la clínica característica, debiendo prestar atención a los antecedentes de condilomas y a los hábitos sexuales.

Toda lesión anal de larga y tórpida evolución ha de ser considerada una potencial neoplasia, ya que, en ocasiones, el diagnóstico se retrasa al catalogarse la lesión de hemorroide o fisura recidivantes.

Mediante la inspección, el tacto rectal y la anuscopia/sigmoidoscopia, es posible objetivar la existencia de la lesión, tan sólo una tercera parte de los melanomas estarán pigmentados. Cualquier tumoración, ulceración o fisura atípica en el canal anal será biopsiada.

La extensión linfática de los tumores situados por encima de la línea dentada es hacia gan-

glios pararrectales y paraaórticos; los situados bajo dicha línea, drenan hacia ganglios inguinales y femorales. La palpación inguinal, pues, puede ser una herramienta de mucha ayuda ante al sospecha de carcinoma anorrectal, si bien sólo el 12-20% de los pacientes presentan adenopatías en el momento del diagnóstico.

El lugar más frecuente de aparición de metástasis a distancia es el hígado, aunque no son frecuentes, excepto en el melanoma (29% presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico).

Una vez identificado el cáncer, se procede a realizar estudio de extensión mediante biopsia y RMN o bien Ecografía endoanal.

La estadificación TNM es el mejor determinante del pronóstico en la actualidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección del carcinoma de células escamosas del margen anal es la excisión tumoral con 1cm de margen.

En tumores que abarquen más de media circunferencia marginal anal se recomienda realizar resección abdominoperineal, para evitar la complicación de esfínter incompetente.

La supervivencia a los 5 años es del 80%.

En el caso de recidivas, se plantea el tratamiento mediante radio/quimioterapia, aunque algunos estudios abogan por una segunda intervención incluyendo linfadenectomía.

En el carcinoma de células escamosas del canal anal, el tratamiento de elección se basa en la combinación de radioterapia con quimioterapia que asocie 5-FU y mitomicina, pasando a segundo plano el tratamiento mediante resección abdominoperineal, para cáncer residual.

La supervivencia a los 5 años oscila, según estudios, entre el 50% y el 89%.

El seguimiento primario se realiza mediante biopsia a las 6 semanas de haber finalizado el tratamiento. Por último, la resección abdominoperineal es el tratamiento de rescate en enfermedad persistente o recidivante.

El tratamiento ideal de la enfermedad de Bowen es la excisión local amplia por su potencial de

malignización, aunque algunos estudios apoyan el control estrecho y la toma periódica de biopsias. La enfermedad de Paget se trata mediante excisión amplia o resección abdominoperineal dependiendo de la invasividad del tumor.

En el caso del adenocarcinoma, la cirugía (típicamente, la resección abdominoperineal) es el primer paso a seguir, procediéndose a plantear otras terapias coadyuvantes sólo cuando se precise control de enfermedad sistémica. Las recurrencias a los 5 años no alcanzan el 55%.

El melanoma, debido a su mal pronóstico, se suele tratar de manera conservadora mediante excisión amplia local, reservándose la resección abdominoperineal para lesiones locales muy prominentes y para pacientes muy seleccionados que presenten recurrencia local. En cualquier caso, las cifras de supervivencia no superan el 6-22% a los 5 años.

ENFERMEDADES ANORRECTALES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

La proctitis es la inflamación de los últimos 15 cm de recto, caracterizada por eritema y friabilidad de la mucosa. En la mayoría de ocasiones, está ocasionada por ETS, siendo pues la anamnesis uno de los puntos clave en el diagnóstico de los pacientes que la presentan. En general, los síntomas son sangrado o supuración, dolor, prurito, tenesmo y estreñimiento. El examen de rutina en pacientes con proctitis incluye un test serológico de sífilis (VDRL), cultivo para gonococo y muestra para detección de Cl. Trachomatis.

VERRUGAS ANORRECTALES

La infección por HPV es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes (en EEUU, la mayor responsable de afección anal por ETS en homosexuales) y la única que ha demostrado tener potencial carcinogénico. Asienta sobre otros tejidos además del rectal, pero siempre sobre estratos diferenciados del epitelio.

La manifestación clínica consiste en la aparición de verrugas (condilomas acuminados) que parten de una pequeña base de forma excrecente (a diferencia de las verrugas sifilíticas secundarias, que tienen base amplia y son lisas), presentando coloración cutánea o rosácea. El prurito, el sangrado la humedad anal y el dolor son síntomas acompañantes que no siempre aparecen, especialmente en verrugas

internas. Cuando el tamaño es mayor, pueden incluso interferir en la defecación. Su localización puede ser interna o externa.

El diagnóstico se basa en la visualización de las lesiones típicas. La aplicación de ácido acético al 5% provoca la identificación ya que blanquea las lesiones, aunque este método no goza de gran especificidad. La biopsia sólo está indicada en lesiones refractarias a tratamiento, pacientes inmunodeprimidos y en lesiones grandes o atípicas.

En lesiones pequeñas y poco numerosas, el tratamiento es médico:

- Agentes químicos: El más usado es el Podofilino tópico al 25% una o dos veces por semana. Otra opción es el Ácido tricloroacético tópico al 80-90%.
- Agentes inmunomoduladores: El más reconocido es el Interferón alfa, con alta respuesta pero mayor incidencia de recidivas.

En lesiones mayores o numerosas, y cuando fallan los procedimientos médicos, se acude a ablación con láser bajo anestesia, crioterapia con nitrógeno líquido o incluso excisión en quirófano.

Se ha propuesto el uso de antimicrobianos tópicos aunque se requieren más estudios para demostrar su eficacia.

PROCTITIS HERPÉTICA

El HSV tipo 2 es el responsable en el 90% de los casos.

La manifestación principal es un dolor muy intenso, que obliga a realizar la exploración con anestesia local, acompañado de supuración y tenesmo. Son frecuentes la retención urinaria y el dolor abdominal y glúteo. Pueden hallarse síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos y malestar general. Las lesiones producidas son pequeñas, focales y ulceradas o bien típicamente vesiculares y confluentes (ambos tipos pueden coexistir). El diagnóstico definitivo lo aporta la inmunofluorescencia directa de muestras rectales.

En casos leves se opta por los baños de asiento junto a analgésicos y tratamiento local con Aciclovir tópico, acompañado o no de anestésico (hasta 6 veces/día durante una semana). Si el cuadro es más grave, se administra Aciclovir oral durante 10 días (400 mg, cinco veces al día). El tratamiento intravenoso (15-30 mg/Kg/día en tres dosis) se reserva para casos que asocien afectación mucocutánea grave.

PROCTITIS GONOCÓICA

Los síntomas aparecen 5-7 días tras el contacto y consisten en supuración mucopurulenta rectal, sangrado y dispareunia anal. El estreñimiento y el tenesmo son menos frecuentes. Lo más frecuente es que la infección debute de forma inespecífica o incluso asintomática. La estenosis, los abscesos, las fístulas y la septicemia son raras complicaciones de esta enfermedad.

El diagnóstico se confirma mediante cultivo de frotis rectal o mediante visualización de diplococos intracelulares Gramnegativos.

El tratamiento se realiza mediante monodosis oral mediante Cefixima (400 mg). Como alternativas, se pueden utilizar Ceftriaxona (125 mg) o Ciprofloxacino (500 mg). La persistencia de la clínica es cada vez más frecuente, por la creación de resistencias y por la coinfección por *C. trachomatis*, de modo que se pueden prescribir Doxiciclina 100 mg/12 horas durante una semana o bien Azitromicina en monodosis oral de 1 gr. ante la sospecha de este fenómeno o ante la escasa respuesta al primer tratamiento.

SÍFILIS ANORRECTAL

La primoinfección por *T. pallidum*, cuando el contacto es anal, ocasiona la aparición, a las 3 semanas del contacto, de una pápula que se ulcera, el chancro sifilítico, en piel perianal, ano o mucosa rectal, junto a exudación mucopurulenta. El chancro es indoloro, pero las proctitis por *T. pallidum* casi siempre duelen, por sobreinfección y por aparición secundaria de fisuras. Los hallazgos sigmoidoscópicos y anuscópicos junto con la visualización del microorganismo en campo oscuro nos dan el diagnóstico. Una vez realizado éste, el estudio se completa mediante estudio serológico de Ag treponémicos y no treponémicos.

La sífilis secundaria produce lesiones anales dolorosas, de aspecto verrucoso; pueden aparecer adenopatías inguinales blandas.

Para el tratamiento, no se ha demostrado que exista un antibiótico más eficaz que la Penicilina G en monodosis intramuscular (2.4 millones de UI), y se prefiere la desensibilización en pacientes alérgicos a la administración de Doxiciclina oral (200 mg/12 horas durante 15 días). Si la infección es de larga evolución (más de un año), serán 3 las dosis administradas, con una semana de intervalo entre ellas, y

deberán ser tratados también los contactos sexuales del paciente.

Otras espiroquetas pueden ocasionar proctitis, acompañada en ocasiones de náuseas, dolor abdominal, tenesmo, etcétera. Son un patógeno habitual en las biopsias realizadas en varones homosexuales y no siempre producen síntomas, de modo que se reserva el tratamiento con Metronidazol (500 mg/8 horas, 10 días) para casos muy concretos de proctitis en que no se evidencie otra etiología.

PROCTITIS POR CLAMIDIAS

Suponen el 20% de proctitis en varones homosexuales. *C. trachomatis* es el germen responsable del linfogranuloma venéreo y dependiendo del inmunotipo responsable de la infección la clínica será más florida (tipos LGV) o pasará más inadvertida (tipos no-LGV).

La secreción mucopurulenta y la diarrea son los síntomas más frecuentes, seguidos de dolor y tenesmo. Cuando la infección es por *C. trachomatis* LGV, la fiebre y el malestar general no son infrecuentes. En la exploración, no es infrecuente que la existencia de fístulas como complicación en el contexto de una mucosa friable nos haga pensar en Enfermedad de Crohn. Tampoco son infrecuentes los abscesos y estenosis anorrectales. En el caso de aparecer adenopatías inguinales, éstas son blandas y de gran tamaño.

Ante la sospecha de proctitis por Clamidias, un cultivo de frotis nos dará el diagnóstico, o bien la detección del Ag del microorganismo mediante test de Ac monoclonales.

El tratamiento se realizará con Doxiciclina (100 mg/12 horas) o Eritromicina (500 mg/8 horas) durante 7 días, extensibles a tres semanas en caso de ser un inmunotipo LGV el responsable de la proctitis.

PROCTOCOLITIS

Es la inflamación extendida más allá de los primeros 15 cm de recto. Los síntomas son los mismos que en la proctitis, pero se acompañan de diarrea acuosa o sanguinolenta, dolor cólico, dolor en FII y fiebre. Los patógenos más frecuentemente implicados son *E. histolytica*, *Shigella* y *Campylobacter*. En personas tratadas con antibióticos también puede estar implicado el *C. difficile*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowsell M, Bello M, Hemingway Dm. Circuferencial mucosectomy (stapled haemorrhoidectomy) versus conventional haemorrhoidectomy: randomised control trial. *Lancet* 2000; 355: 779-781.
2. Lindsey I, Jones O M, Cunningham C, Montersen N J. Chronic anal fissure. *Br J Surg* 2004; 91:270-279.
3. Utzing M J, Kroesen A J, Buhr H J. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure- A review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (5) 968-974.
4. Loungnarath R, Dietz DW, Mutch MG, et al. Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:432.
5. Scarlett Y. Medical management of fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126:S55-S63.



HÍGADO



HÍGADO

39. Hepatitis Agudas Virales. Insuficiencia Hepática Aguda Grave	605
40. Hepatitis Tóxicas	623
41. Hepatopatía Alcohólica y Esteatohepatitis no alcohólica	635
42. Hepatitis Crónicas Virales	651
43. Hepatitis Crónicas Autoinmunes y Colangitis autoinmune	667
44. Enfermedades por depósito hepático.	681
45. Cirrosis Hepática	701
46. Fisiopatología de la Hipertensión Portal	713
47. Ascitis hepática y peritonitis bacteriana espontánea	725
48. Encefalopatía hepática	735
49. Cirrosis Biliar Primaria.	747
50. Carcinoma Hepatocelular	757
51. Afectación Hepática en Procesos No Digestivos.	773
52. Trasplante hepático	787

CAPÍTULO 39

HEPATITIS AGUDAS VIRALES

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Autores

José Luis Domínguez Jiménez
Eva María Iglesias Flores
Manuel de la Mata García
José Luis Montero Álvarez
Antonio Naranjo Rodríguez
Juan Francisco de Dios Vega

Hospital Reina Sofía, Córdoba

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Hepatitis aguda viral, VHB, VHC, VHA, serología viral, fallo hepático, insuficiencia hepática, encefalopatía, coagulopatía, trasplante hepático.

HEPATITIS AGUDAS VIRALES. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

HEPATITIS AGUDAS VIRALES

INTRODUCCIÓN

La hepatitis aguda viral es una enfermedad caracterizada por la aparición de un daño necroinflamatorio hepático, de menos de 6 meses de duración, provocado por un virus hepatotrópico. A pesar de que existen diferencias en el período de incubación, en la evolución y, sobre todo, en el perfil serológico de antígenos y anticuerpos virales, el cuadro clínico y las lesiones histológicas agudas causadas por estos virus son similares (Tabla 1).

ETIOLOGÍA

Los virus que con más frecuencia se implican en este proceso son el virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), Delta (VHD), E (VHE) y más recientemente el virus GB-C. Otras infecciones hepáticas virales, como las provocadas por Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr, Virus del herpes simple y Virus Varicela Zoster son poco frecuentes, suelen afectar a pacientes en situaciones de inmunodepresión y no se incluyen en el grupo general de hepatitis agudas virales que se describen en esta revisión.

El **VHA** es un virus ARN perteneciente a la familia Picornaviridae, compuesto por una cadena simple de ARN y una cápside. Durante la infección aguda, el antígeno viral puede encontrarse en el suero, heces e hígado, y desaparece en unas dos semanas a partir del comienzo de los síntomas. Los anticuerpos de tipo IgM (anti-VHA IgM) se pueden detectar en sangre desde el período de incubación hasta el de convalecencia, mientras que la fracción IgG (anti-VHA IgG) persiste de forma indefinida y confiere inmunidad (Gráfico 1). Este virus no causa hepatitis crónica ni cirrosis.

El **VHB**, es un virus ADN del tipo Hepadnavirus, capaz de provocar tanto una lesión aguda como crónica a nivel hepático (<5% en adultos y 95% de neonatos), que puede evolucionar a cirrosis y a carcinoma hepatocelular. El virus (Partícula Dane) está constituido por un core y una envoltura. El core contiene una doble cadena de ADN y una ADN-polimerasa, que se replica en el interior de los núcleos de las células infectadas. La envoltura en cambio, permanece en el citoplasma y por causas aún desconocidas, se produce en gran exceso, pudiendo ser detectadas en el suero mediante técnicas inmunológicas (HBsAg o antígeno Australia).

Tabla 1. Características generales de los virus de la hepatitis

Características	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Genoma	ARN mc	ADN bc	ARN mc	ARN mc	ARN mc	ARN mc
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Satélite	Calicivirus	Flavivirus
Transmisión	Fecal-oral Parenteral (*)	Parenteral Sexual	Parenteral Sexual (*) Vertical	Parenteral Sexual Vertical (*)	Fecal-oral	Parenteral Sexual Vertical
Incubación	2-6 semanas	4-8 semanas	4-12 semanas	2-6 meses	2-9 semanas	—
Fulminante	0.1-0.3% 40% (si VHC+)	< 1%	0.1%	5% coinfección 20% sobreinfección	1-3% 10-20% (embarazadas)	—
Tratamiento específico	NO	NO	Interferón ± ribavirina	NO	NO	NO
Profilaxis	Vacuna Inmunoglobulina inespecífica	Vacuna IGHB	NO	Igual a VHB	NO	NO
Cronicidad	NO	5-10%	60-85%	5-10% coinfección 90% sobreinfección	NO	NO
CHC	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO

Mc: monocatenario; bc: bicatenario; (): en menor frecuencia; CHC: carcinoma hepatocelular; IGHb: Inmunoglobulina frente al HBsAg*

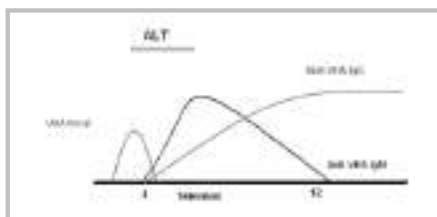


Gráfico 1. Curso típico de hepatitis A.

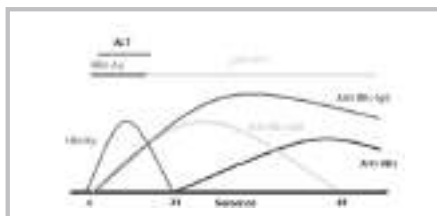


Gráfico 2. Curso típico de hepatitis aguda B.

Se conocen 3 antígenos en el virus B:

- **Antígeno de superficie (HBsAg):** es la envoltura lipoproteica del virus. Puede encontrarse en la sangre, formando parte del virus (partícula Dane), o de forma aislada. Su detección en suero suele ser la primera evidencia de infección aguda por virus B e implica que el paciente es portador del virus. Aparece durante el periodo de incubación (1-6 semanas antes de la clínica) y desaparece durante el periodo de convalecencia. En cambio, su anticuerpo protector (anti-HBs) aparece semanas o meses después de la desaparición del antígeno, lo que deja un periodo de ventana. (Gráfico 2). La presencia de anti-HBs indica inmunización. En un 5% de los pacientes, el HBsAg persiste después de la infección aguda y no se detecta el anti-HBs; estos pacientes desarrollan normalmente una hepatitis crónica o se convierten en portadores asintomáticos del virus.
- **Antígeno del core (HBcAg):** corresponde a la nucleocápside del virus. Es sintetizado en el núcleo de los hepatocitos infectados y no se detecta en el suero. Los anticuerpos IgM anti-HBc se detectan antes de que aparezcan los síntomas, y pueden persistir durante 6-12 meses después de la normalización de las transaminasas. Su presencia indica infección actual o reciente. Es el marcador de elección para detectar una hepatitis aguda B, ya que es positivo incluso en

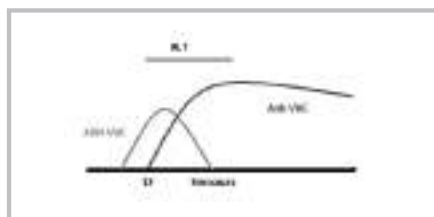


Gráfico 3. Curso de hepatitis C sin evolución a cronicidad.

ausencia de HBsAg (periodo de ventana y hepatitis fulminante). El anti-HBc IgG se detecta simultáneamente al IgM, pero persiste durante toda la vida. Si éste se asocia al anti-HBs indica inmunidad natural.

- **Antígeno e (HBeAg):** es un péptido derivado del core viral. Su presencia en sangre traduce una mayor replicación viral e infectividad y su persistencia un incremento en la progresión a enfermedad crónica. Desaparece en sangre antes que el HBsAg. El anti-HBe indica baja infectividad.

El **VHC** es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae, compuesto por una cadena única de ARN y unas proteínas estructurales, que forman la nucleocápside y la envoltura, cuyos genes son hipervariables, con capacidad de sufrir mutaciones. Esto permite al virus escapar a la respuesta inmune, lo que explica la alta tendencia a la cronicidad de esta infección (60-85% de los casos). De los 6 genotipos descritos, en España el genotipo 1 es el más frecuente (70%), seguido por el 2 y 3 (25%). Los anticuerpos contra el virus C (Anti-VHC) aparecen entre las 4-8 semanas de iniciado el cuadro, por lo que no es buen marcador de infección aguda, estando indicada la determinación del ARN-VHC mediante PCR. (Gráfico 3).

El **VHD** es un virus compuesto por un ARN monocatenario y una proteína (antígeno delta), cuya estructura genómica necesita la cubierta lipoproteica del VHB (HBsAg) para su replicación. Por lo tanto la infección sólo es posible en pacientes con virus B. Se habla de coinfección, cuando se inoculan de forma simultánea ambos virus, y superinfección o sobreinfección, cuando se adquiere la infección sobre un estado de portador HBsAg. (Gráfico 4 y 5).

El **VHE** es un virus ARN que presenta algunas semejanzas con los Calicivirus. Su infección se asocia a la aparición de ARN del VHE y partí-

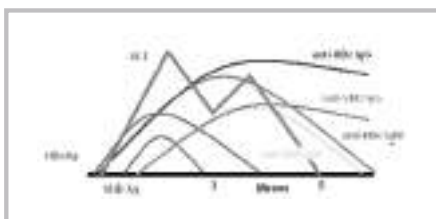


Gráfico 4. Coinfección VHB + VHD.

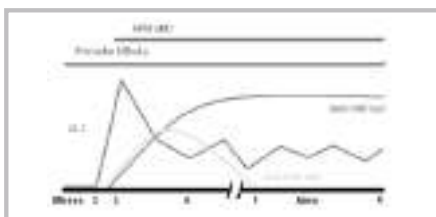


Gráfico 5. Sobreinfección VHB + VHD.

culas víricas en las heces. Los anticuerpos anti-VHE siguen un comportamiento similar a la hepatitis A. No evoluciona a la cronicidad.

El **VHG** es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviridae. No está claro aún su papel como agente hepatotroppo. Es el responsable de 0.3% de las hepatitis agudas. Tiene una distribución universal y se transmite por vía parenteral, sexual y vertical (si existe alta viremia en la madre). Suele manifestarse como una hepatitis anictérica. No se ha logrado demostrar su evolución a la cronicidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La **hepatitis A** tiene una distribución universal, siendo endémica en aquellos países con deficiente nivel higiénico-sanitario y socioeconómico. En los países subdesarrollados la mayoría de la población adulta está inmunizada. En España existe un desplazamiento de la curva de prevalencia de anti VHA hacia edades mayores.

La principal vía de transmisión del VHA es la feco-oral, siendo el reservorio las propias personas con infección aguda, que eliminan las partículas virales por las heces, contaminando los alimentos, agua y manos. Otra posible vía de transmisión es la parenteral, aunque es muy poco frecuente, debido a que ha de coincidir el contacto con el breve periodo de viremia. En nuestro país, un tercio de las infecciones están relacionadas con agua y alimentos contamina-

dos, teniendo una especial relevancia la ingestión de bivalvos. Las guarderías son también un foco importante de transmisión de la enfermedad, donde se han identificado brotes epidémicos. Las prácticas sexuales en grupo y el sexo oral-anal se han convertido en la 3ª causa de infección en nuestro país.

La **hepatitis B** es endémica en todo el mundo, con un gran porcentaje de portadores en Iberoamérica, África, Europa del Este y Asia. En España, considerado un país de endemia intermedia, afecta al 1-1,5 % de la población. El único reservorio del virus son los sujetos infectados, detectándose en sangre, semen, flujo vaginal y saliva. Presenta cuatro vías de transmisión, lo que conlleva unos determinados grupos de riesgo (Tabla 2):

- Sexual: Un 25-40% de las parejas de enfermos con hepatitis aguda B se contagian el virus.
- Parenteral: mediante la inoculación del virus con material contaminado por la sangre infectada. En España, hasta el 65% de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) son portadores del HBsAg.
- Vertical: Madre-hijo. Ocurre al pasar el feto por el canal del parto o la cavidad abdominal si ha habido cesárea, cuando la madre presenta replicación vírica activa del VHB. El riesgo de transmisión varía según el momento del embarazo, de manera que si la hepatitis aguda acontece durante los primeros 6 meses, el riesgo sería del 5%, aumentando hasta el 70% si se produce en

Tabla 2. Grupos de riesgo para la infección por VHB y VHC

VHB	VHC
- Compañeros sexuales de portador HBsAg - Promiscuidad - Convivientes de portadores HBsAg. - Recién nacido de madre HBsAg+ - ADVP - Profesionales sanitarios - Personas ingresadas en instituciones cerradas - Politransfundidos - Inmunodeprimidos - Pacientes en hemodiálisis - Viajeros a áreas endémicas del VHB	- Politransfundidos (antes de Julio de 1992) - Hemofílicos (quienes recibieron concentrados de factores de coagulación antes de 1987) - VIH positivos - Pacientes en hemodiálisis - ADVP - Recién nacidos de madre infectada - Profesionales sanitarios (después de exposición accidental, percutánea o mucosa, con sangre infectada)

el tercer trimestre; a su vez, cuando la madre es HBeAg + el riesgo es muy alto (85-100%), siendo tan solo de 0-10% si es anti-HBe+.

- d. Horizontal: Por el contacto físico, a través de fluidos corporales o sangre. El riesgo relativo de infección por el virus B en los familiares de un portador del HBsAg es 5-6 veces mayor que el de la población general.

La **hepatitis C** tiene una distribución universal, existiendo una variación en el genotipo según el área geográfica, de manera que en Europa y América del Norte el genotipo 1 es el más frecuente, el 4 en África del Norte y Central, el 5 en Sudáfrica, etc. Se estima que en el mundo hay unos 200 millones de infectados y que cada año aparecen de 3 a 4 millones de casos nuevos. Existe todavía una proporción importante de pacientes que no han sido diagnosticados. En España, la tasa de infectados oscila entre el 1.5 y el 2% de la población, elevándose al 5% en los mayores de 50 años. El único reservorio es el hombre. Las vías de transmisión:

- a. Parenteral: es la principal vía de transmisión del VHC, a través de transfusión de sangre o hemoderivados (antes de 1992), trasplante de órganos, en ADVP que comparten jeringuillas y otras actividades que rompen la barrera de la piel, como los tatuajes o el piercing.
- b. Vertical: madre-hijo, es rara, siendo posible sólo cuando la carga viral de la madre en el momento del parto es muy elevada, como ocurre cuando existe coinfección por VIH. No está contraindicada la lactancia materna.
- c. Sexual: la transmisión por esta vía es baja, aunque la exposición continuada hace aumentar la prevalencia, sobre todo si presentan otras enfermedades de transmisión sexual, promiscuidad y prácticas sexuales cruentas. Se debe evitar el periodo menstrual.
- d. Desconocida: hasta en un 30-50% de los casos.

Como consecuencia de los diferentes mecanismos de transmisión, los grupos de riesgo para la infección por VHC lo conforman los ADVP, pacientes politransfundidos, hemofílicos, pacientes en hemodiálisis y VIH positivos. Los pacientes VIH positivos tienen una prevalencia de anti-VHC mayor del 80%, en ellos la enfermedad hepática sigue un curso más acelerado, con cargas virales más elevadas, que justifican un riesgo aumentado de transmisión sexual y vertical (Tabla 2).

La **hepatitis D** afecta al 5% de los sujetos con HBsAg+. Su prevalencia varía según la región geográfica. En nuestro medio, la vía de transmisión parenteral sigue siendo la más frecuente, sobre todo en ADVP. La vía sexual es la más importante en áreas de alta endemidad. La transmisión vertical es muy poco probable debido a que la presencia de VHD inhibe la replicación del VHB. En la práctica clínica se asiste a un descenso del número de pacientes con esta enfermedad debido a un conjunto de factores (vacunación viral B, terapia antiviral efectiva, profilaxis de la transmisión).

La **hepatitis E** afecta con mayor frecuencia a países tropicales y subtropicales con bajo nivel higiénico-sanitario. La vía de transmisión fundamental es la feco-oral, a partir de aguas de abastecimiento contaminadas con heces infectadas. A diferencia del VHA, la transmisión por vía horizontal (contacto persona a persona) es difícil. En los países desarrollados no se describen brotes epidémicos, y los casos esporádicos declarados, corresponden a viajeros procedentes de áreas endémicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Independientemente del tipo de virus que provoca la hepatitis aguda, se puede apreciar fenómenos degenerativos hidrópicos (abalonamiento de los hepatocitos) junto con la formación de cuerpos acidófilos (condensación de los hepatocitos), fundamentalmente a nivel de la vénula hepática terminal. A nivel portal se puede apreciar un infiltrado inflamatorio mixto (sobre todo mononucleares y linfocitos). La actividad regenerativa comienza al segundo día de la infección, apareciendo hepatocitos de tamaños variables, con más de un núcleo, siguiendo un patrón en empedrado. La colestasis es más importante en la infección por VHB o VHC, sobre todo en la variante colestásica, evidenciándose trombos biliares e incluso una transformación ductular de los hepatocitos. Estos cambios agudos remiten sin dejar secuelas.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un mínimo síndrome pseudogripal hasta un fallo hepático fulminante. No existen manifestaciones exclusivas de los diferentes virus. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos (malestar, cefalea, náuseas, astenia...) o se encuentran asintomáticos.

Existen diferentes formas de presentación de la hepatitis aguda viral:

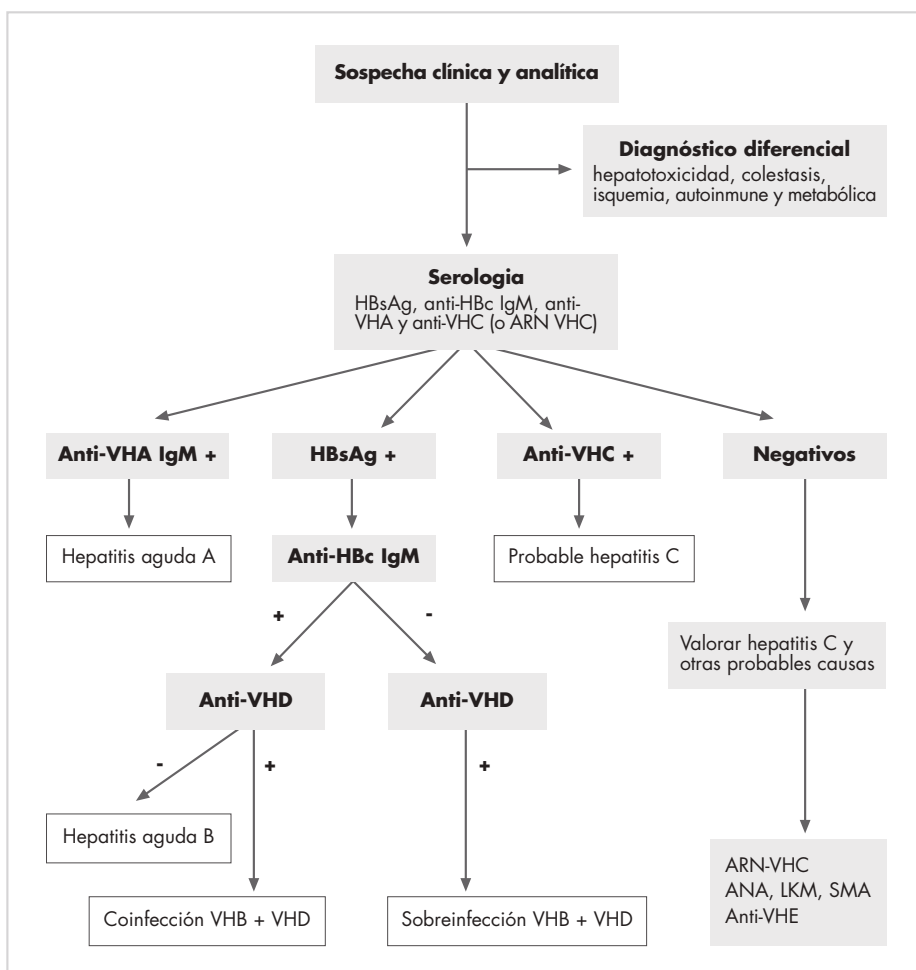
- **Forma típica:** Se divide en tres fases. A.) *Fase prodrómica*, caracterizada por la aparición de malestar, artromialgias (más frecuentes en VHB), astenia, náuseas, leve dolor en hipocondrio derecho, cefalea y febrícula entre otros. En este periodo se produce una elevación de las transaminasas entre 10 y 20 veces el límite superior de la normalidad. Es el periodo de mayor infectividad del individuo con hepatitis A, debido a que se produce la mayor excreción fecal del virus. B.) *Fase icterica*, donde se produce una elevación significativa de la bilirrubina total (generalmente < 10 mg/dl) y otras enzimas de colestasis, junto con una hepatomegalia blanda y dolorosa (75% de los pacientes) y esplenomegalia (25%). Las transaminasas se encuentran elevadas pero en menor cuantía que en la fase anterior. En esta fase disminuye la infectividad y se produce una mejoría clínica aparente. C.) *Fase de convalecencia*, abarca desde la desaparición de la ictericia hasta que el paciente se encuentra asintomático. En ella se normaliza la analítica de modo progresivo, en los 6 meses que siguen al diagnóstico. Esta forma de presentación es especialmente frecuente en los casos de hepatitis A (70%) y E.
- **Hepatitis inaparente:** se produce una elevación asintomática de las transaminasas. Es la forma más frecuente de presentación de la hepatitis C (80%), aunque también puede ocurrir en la hepatitis B y en un brote epidémico de hepatitis A.
- **Hepatitis anictérica:** cursa como una forma típica pero sin ictericia. En la hepatitis B esta forma es tan frecuente como la icterica.
- **Hepatitis colestásica:** aparece una colestasis importante, con ictericia, coluria, acolia y prurito, junto con elevación analítica significativa de la fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y bilirrubina total (incluso > 30 mg/dl). Representa el 10-15% de las hepatitis agudas, siendo más frecuente en la hepatitis A. Puede tardar hasta varios meses en resolverse, pero su pronóstico es bueno.
- **Hepatitis recurrente:** se observa una elevación de las transaminasas después de la remisión de la enfermedad. Ocurre en el 10% de las hepatitis aguda A. Durante esta fase se puede detectar ARN-VHA en suero y antígenos virales en heces. Esto ocurre con mayor frecuencia en inmunodeprimidos, ancianos, niños y diabéticos.

- **Hepatitis fulminante:** cuando un paciente, previamente sano, en el contexto de una hepatitis aguda vírica, evoluciona a una insuficiencia hepática aguda grave, con un deterioro rápido del estado general, acompañado de encefalopatía hepática (incluso coma asociado a edema cerebral) y descenso en la actividad protrombínica por debajo del 40%. Se denomina fulminante cuando ocurre en menos de 2 semanas y subfulminante entre 2-6 semanas. Aparece con mayor frecuencia en hepatitis B (<1%) y en menor proporción en hepatitis A (0,1-0,3%), aunque puede elevarse hasta el 40% cuando ésta última se presenta sobre una hepatitis crónica C o el 20% en los casos de sobreinfección VHD+VHB.
- **Hepatitis grave:** existe un deterioro clínico importante pero no reúne los criterios de la forma clínica anterior. Se produce una afectación grave del estado de coagulación, pero no se asocia encefalopatía.
- **Hepatitis crónica:** queda definida cuando las transaminasas persisten elevadas después de 6 meses de iniciado el cuadro. Esta situación no se ha descrito en la hepatitis A y E, sin embargo puede afectar al 5% de los enfermos con hepatitis B y hasta el 80% de los que tienen hepatitis C. En los casos de coinfección VHB+VHD la evolución a cronicidad se describe en el mismo porcentaje de pacientes que en la infección por el VHB aislada, en cambio, en la sobreinfección VHB+VHD la cronicidad es la regla, afectando a más del 90% de los pacientes. El diagnóstico de seguridad de hepatitis crónica puede obtenerse mediante biopsia hepática (infiltrado crónico portal-periportal y lobulillar, con grados variables de fibrosis).

Además de la clínica ya expuesta, es posible encontrar una serie de manifestaciones extrahepáticas en el VHB, debidas generalmente al depósito de inmunocomplejos (poliartritis, panarteritis nodosa y glomerulonefritis membranosa entre otras) y en el VHC (crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, autoanticuerpos...).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis aguda vírica se basa en la constatación de un daño necroinflamatorio hepático (manifestado por una elevación de las transaminasas, ALT (GPT) y AST

Algoritmo. Diagnóstico de las hepatitis agudas virales

(GOT), mayor de 10 veces los valores normales). Debe descartarse otras causas potenciales de hipertransaminasemia y se debe disponer de un estudio serológico compatible.

En la *historia clínica* se ha de recoger cualquier antecedente epidemiológico que pueda implicar una transmisión viral (viajes a zonas hiperendémicas de VHA y E), consumo de moluscos, tener familiar en guardería, relaciones sexuales de riesgo e inoculación percutánea (hemoderivados, ADVP, piercing, tatuajes...).

El *diagnóstico diferencial* hay que hacerlo frente a:

- Hepatitis tóxica: Por fármacos (P. Ej. paracetamol) o tóxicos (P. Ej. setas).

- Hepatitis aguda alcohólica: Ante una ingesta excesiva de alcohol reciente. Las transaminasas no se elevan tanto, existiendo un predominio de la AST (GOT) y datos de etilismo activo con elevación de GGT y del volumen corpuscular medio (VCM).
- Hepatitis isquémica: cuando existe un antecedente de shock, con bajo gasto cardíaco e hipotensión grave.
- Procesos colestásicos: coledocolitiasis y colangitis. En estos casos, además de presentar una hipertransaminasemia, el aumento de bilirrubina suele ir acompañado de una elevación importante de la FA y GGT.
- Hepatitis aguda autoinmune: con la presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA, LKM) e hipergammaglobulinemia.

- Enfermedades metabólicas: Enfermedad de Wilson.

El *diagnóstico serológico* debe incluir inicialmente los anticuerpos anti-VHA IgM (hepatitis A), HBsAg y anti-HBc IgM (hepatitis B). Si se sospecha una hepatitis C se deberá determinar el ARN-VHC mediante PCR, debido a que la aparición de los anticuerpos anti-VHC es más tardía. La interpretación de los distintos marcadores serológicos se exponen en la Tabla 3.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Con alguna excepción, no existe un tratamiento específico para la hepatitis aguda viral, para la que se aconsejan medidas sintomáticas.

Medidas generales: No es necesario un reposo estricto ni una dieta especial. Es recomendable evitar tóxicos como el alcohol y fármacos con metabolización hepática. No es necesario aislar al paciente, pero debería evitarse el contacto íntimo y las relaciones sexuales durante la fase aguda, y según el tipo de virus, adoptar unas medidas preventivas acordes con las vías de transmisión.

Criterios de ingreso hospitalario: deben ingresar aquellos pacientes que presenten intolerancia a la ingesta por vómitos incoercibles y ante una alteración importante de la coagulación (actividad de protrombina <40%) o del nivel de conciencia, que sugieran riesgo de evolución hacia una insuficiencia hepática aguda grave.

HEPATITIS A

Se deben evitar actividades que puedan infectar a otras personas (relaciones sexuales, manipulación de alimentos, etc).

Es una enfermedad de declaración obligatoria. En España se declararon 760 casos de hepatitis A durante el año 2003.

Profilaxis

Medidas higiénico sanitarias: higiene personal, cloración y eliminación de aguas residuales, higiene de los alimentos, etc.

Inmunoprofilaxis pasiva: Mediante la administración intramuscular de Inmunoglobulina inespecífica (procedentes de plasma humano). En los casos de pre-exposición, se protege del contagio durante 2 meses, con la administración de 0.02 ml/kg de Ig, aumentando la dosis a 0.06 ml/Kg en los casos de viajes de mayor duración (3-5 meses). Si ha habido exposición, la administración de 0.02 ml/Kg en las primeras 2 semanas del contagio pueden proteger de la infección al 85% de los casos. Está indicada en aquellas personas, no vacunadas, que hayan tenido contacto doméstico, sexual o compartido jeringuillas con persona afecta de hepatitis A; y en los casos en que ésta acontece en guarderías, tanto a cuidadores como a los niños no vacunados.

Inmunoprofilaxis activa: Mediante la administración intramuscular de una vacuna compuesta por virus inactivados, en 2 dosis (una inicial y otra de refuerzo a los 6-12 meses), se consigue protección inmune hasta en el 100% de los casos, con una duración de al menos 20 años. Está indicada en aquellos individuos con factores de riesgo para adquirir la infección, p. ej. viajes a países de riesgo, contacto familiar con paciente afecto, prácticas sexuales que impliquen sexo anal (homosexuales.), ADVP, personal de guardería, militares, internos de instituciones cerradas (deficientes mentales). También se recomienda en personas que pueden ser el origen de un brote epidé-

Tabla 3. Marcadores serológicos en la hepatitis aguda vírica

	Hepatitis A	Hepatitis B	Coinfección B+D	Sobreinfección B+D	Hepatitis C	Hepatitis C (<3 meses)	Hepatitis E
Anti-VHA IgM	+	-	-	-	-	-	-
HBsAg	-	+	+	+	-	-	-
Anti-HBc IgM	-	+	+	-	-	-	-
Anti-VHD	-	-	+	+	-	-	-
Anti-VHC	-	-	-	-	+	-	-
ARN-VHC	-	-	-	-	+	+	-
Anti-VHE	-	-	-	-	-	-	+

mico (manipuladores de alimentos), o tienen mayor riesgo de hepatitis fulminante (hepatitis A sobre hepatitis crónica C o B, hepatitis autoinmune, cirrosis alcohólica y cirrosis biliar primaria).

Actualmente se dispone de una vacuna combinada VHA y VHB, compuesta por VHA inactivados y de HBsAg obtenido por ingeniería genética, que se administra por vía intramuscular, en tres dosis (0,1 y 6 meses) con una tasa de seroconversión del 100% para el VHA y del 99% para el VHB.

HEPATITIS AGUDA B

Es una enfermedad de declaración obligatoria. En España, durante el año 2003 se declararon 801 casos de hepatitis B.

Profilaxis

Se deben adoptar medidas de protección que tienen en cuenta las vías de transmisión más frecuentes: no compartir material de aseo, utilizar preservativo y material hospitalario desechable, evitar lactancia materna en niños no vacunados e informar al paciente de que son agentes infectantes.

Inmunoprofilaxis activa: mediante vacunación. Actualmente la vacuna se obtiene por recombinación genética, codificando HBsAg. No interfiere con otras vacunas y puede usarse durante el embarazo. Se recomienda vacunar a los grupos de riesgo, adolescentes y a los recién nacidos (en España está incluida en el calendario vacunal). Se administra por vía intramuscular (deltoide en adultos y muslo en niños), en tres ocasiones (0, 1 y 6 meses), a una dosis de 20 µg en el adulto, 10 µg en niños menores de 10 años y 40 µg en inmunodeprimidos. En el 95% de los vacunados se obtienen un título de anticuerpos anti HBs >10mUI/ml, considerado como protector. La medición de estos anticuerpos postvacunales está justificada en los grupos de riesgo, sobre todo en inmunodeprimidos y personal sanitario, de manera que si no alcanzan niveles protectores deben ser vacunados con dosis de refuerzo.

Inmunoprofilaxis pasiva: se consigue mediante la administración de concentrados de Inmunoglobulina hiperinmune frente al HBsAg (IGHB), con títulos elevados de anti-HBs, obtenidas del plasma de donantes inmunizados. Se administra por vía intramuscular y tiene una vida media de 25 días. En general suele admi-

nistrarse al inicio de la vacunación, con la precaución de que sea en lugares diferentes para evitar interferencias en la respuesta inmune. Está indicada, en personas no inmunizadas, en las siguientes circunstancias: a) tras una inoculación accidental con sangre contaminada o contacto sexual con sujeto HBsAg+, en dosis única de 0.06 ml/Kg durante las primeras 24 horas asociada a la vacuna. b) en recién nacidos hijos de madre HBsAg +, con 0.5 ml de IGHb asociada a la vacuna. c) como prevención de la recidiva de la infección por el VHB tras un trasplante hepático.

Tratamiento

Se han comunicado buenos resultados con lamivudina a dosis de 100 mg diarios en casos de hepatitis aguda B grave, pero la experiencia es limitada. Debe tenerse en cuenta esta opción de tratamiento si se documenta replicación viral activa en pacientes con fallo hepático agudo grave que sean candidatos a trasplante hepático, para disminuir el riesgo de reinfección posttrasplante.

HEPATITIS AGUDA C

Profilaxis

Está basada en la educación sanitaria sobre los mecanismos de transmisión. Se debe evitar situaciones de riesgo de exposición parenteral (pinchazos con agujas, compartir jeringuillas y objetos de higiene personal). Aún no se dispone de una vacuna efectiva, cuya obtención se ve dificultada por la elevada tasa de mutación de este virus.

Tratamiento

Aunque el grado de evidencia no es elevado, los estudios disponibles coinciden en la utilidad de administrar interferón alfa recombinante en pacientes con hepatitis aguda por virus C con la intención de evitar su progresión a la cronicidad. Si bien los resultados comunicados se han obtenido con interferón estándar en monoterapia, actualmente parece razonable recurrir al interferón pegilado y considerar la asociación de ribavirina (un vial subcutáneo semanal de IFN-Peg α -2a 180 µg, o bien IFN-Peg α -2b 1,5 µg/kg, ribavirina 1.000-1.200mg al día). Se recomienda retrasar el tratamiento en torno a 3 meses a partir del comienzo de la fase aguda, ya que el 15-30% de los enfermos aclaran espontáneamente el virus (algunos autores recomiendan comenzar con el tratamiento lo antes posible), y mantenerlo durante al menos 6 meses.

HEPATITIS D Y E

La hepatitis D no tiene tratamiento específico, tan sólo las medidas de prevención mencionadas en la hepatitis B. Se recomienda vacunar frente al VHB, ya que previene de la infección por VHD.

La hepatitis E tampoco tiene tratamiento específico. Se utilizarán las medidas higiénico-sanitarias descritas en la hepatitis A. En la actualidad se están desarrollando vacunas recombinantes que pueden ser útiles para viajes a zonas endémicas y en embarazadas.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) o fallo hepático agudo, fue definido por Trey y Davidson en 1970 como un síndrome muy grave, resultado de un daño hepatocelular masivo, que conduce al desarrollo de encefalopatía en un plazo de 8 semanas a partir de la aparición de los primeros síntomas. Al no existir enfermedad hepática previa, es potencialmente reversible. Con posterioridad, varios autores han complementado esta definición atendiendo a la rapidez de instauración de la encefalopatía y han establecido distintas clasificaciones (Tabla 4), que subdividen a los pacientes en grupos con diferente perfil etiológico, evolutivo y pronóstico, de gran utilidad en la práctica clínica. A grandes rasgos, los enfermos con evolución rápida tienen una mayor tendencia a sufrir edema cerebral, que es su principal causa de muerte. Cuando el fallo hepático es de evolución lenta, el riesgo de edema cerebral es menor, pero los pacientes desarrollan una intensa colestasis, atrofia hepática y ascitis. En ellos son frecuentes la insuficiencia renal y las infecciones. En nuestro país la incidencia de este proceso puede estimarse en al menos un

caso por millón de población. La mortalidad del FHF es muy elevada y varía entre el 60 % y el 90 %, dependiendo del grado de encefalopatía. No existe en la actualidad tratamiento médico para este proceso, y, solo el trasplante ortotópico de hígado (TOH) ha logrado un aumento significativo en la supervivencia de estos enfermos, que alcanza el 50-75 % según los distintos grupos etiológicos.

ETIOLOGÍA

La causa conocida más frecuente de IHAG es la hepatitis viral (Tabla 5). Dentro de este grupo, el virus de la hepatitis B (VHB), aisladamente o en combinación con el virus delta (VHD), es el responsable de la mayor proporción de casos de IHAG en EEUU y Europa. La tasa de IHAG asociada a VHB se ha estimado entre el 0.5 % y el 1 % de los casos, porcentaje que es algo superior si existe coinfección con el VHD. Raramente el virus A (VHA) sigue un curso fulminante. Pero en los últimos años se ha observado un cambio de tendencia desde casos leves y asintomáticos de predominio en la infancia, hasta formas colestáticas y graves, que afectan más a la población adulta. El virus de la hepatitis E (VHE) se limita de manera predominante a países subdesarrollados, donde se ha observado que el embarazo multiplica considerablemente el riesgo de padecer hepatitis E de curso fulminante. La implicación del virus de la hepatitis C (VHC) en la IHAG es muy discutida y se relaciona generalmente con quimioterapia o inmunosuprimidos. Otros virus como el herpes simple, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o adenovirus se han descrito como causa de IHAG en pacientes inmunosuprimidos.

La etiología indeterminada del FHA abarca entre el 30 y el 50% de todas las causas, dependiendo del área geográfica. El diagnóstico se establece por exclusión de todas las causas conocidas en ausencia de factores de riesgo parenterales y entéricos. Afecta sobre todo

Tabla 4. Clasificación del fallo hepático agudo

	Intervalo Ictericia-Encefalopatía	Edema cerebral	Pronóstico	Etiología más frecuente
Hiperagudo	<7	+++	Mejor	Virus
Agudo	8-28	++	Peor	Tóxicos
Subagudo	>28	+	Muy grave	Indeterminada
	Encefalopatía	Protrombina (%)		
FHA precoz	NO	< 50%		
FHA establecido	SI	<50%		

Tabla 5. Causas de fallo hepático agudo

• Virus
- Virus A, B, D, E
- Virus C
- Herpes simple, CMV, VEB, varicela zoster, adenovirus
- Paramixovirus
• Fármacos y tóxicos
- Paracetamol
- Halotano
- Isoflurane
- Valproato sódico
- Isoniazida
- Antidepresivos tricíclicos
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Extasis, cocaína
- Amanita phalloides
• Causas inusuales
- Esteatosis aguda del embarazo
- Síndrome del Rey
- Enfermedad de Wilson
- Hepatitis autoinmune
- Síndrome de Budd-Chiari
- Enfermedad venooclusiva
- Golpe de calor
- Hepatitis isquémica
- Infiltración neoplásica
• Indeterminada

a mujeres de edad media, el curso generalmente es subagudo y presenta una alta mortalidad. Ha habido múltiples intentos de implicar agentes etiológicos como el togavirus, VHG, paramixovirus o parvovirus B19, pero hasta el momento no hay evidencias de relación directa con ninguno de ellos.

Los fármacos representan alrededor del 20-30 % de las causas de IHAG aunque la incidencia real no es bien conocida. Entre los factores de riesgo de hepatotoxicidad se incluyen la edad, sexo, alteraciones nutricionales, coexistencia de enfermedades sistémicas, interacciones con otros fármacos o alcohol y existencia de polimorfismo genético en el metabolismo de las drogas. Los fármacos con mayor tendencia a causar toxicidad hepática grave son aquellos que causan necrosis o microesteatosis. Es inusual que sigan esta evolución los casos relacionados con fármacos inductores de colestasis. Son muchos los medicamentos que pueden originar IHAG. En la lista de agentes responsables se han incluido analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, antidepresivos y tuberculostáticos, entre otros. La causa más frecuente de IHAG de

causa farmacológica es la intoxicación por acetaminofén (paracetamol). Los casos de sobredosis por acetaminofén (150-500 mg/Kg de peso, vía oral) con intento de suicidio está aumentando en los últimos años en Europa Occidental, con un predominio muy claro en el Reino Unido, donde constituye la causa más frecuente de IHAG (50-60 % de todas las causas). A las dosis citadas, el paracetamol excede la capacidad de glucuronoconjugación del hígado y se acumula un metabolito tóxico, llamado N-acetil-p-benzoquinonimina. Este metabolito es inactivado por el glutatión intracelular, pero una vez agotadas estas reservas, se produce la lesión del hepatocito. Asociado a etilismo crónico o agudo masivo, desnutrición, conjuntamente con otros fármacos, las dosis tóxicas de paracetamol son muy inferiores. El síndrome de Gilbert también predispone más a toxicidad por paracetamol. Otra causa de FHA es la intoxicación por amanita phalloides, una seta con dos toxinas, la faloidina y la amanitina, que son termoestables, no se destruyen con la cocción, y pueden causar una necrosis hepática masiva. Existen también múltiples comunicaciones de hepatitis fulminante por diferentes hierbas de pretendido valor medicinal.

Existe una amplia relación de causas inusuales de IHAG. Se trata de procesos que excepcionalmente pueden presentarse bajo la forma clínica de hepatitis fulminante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Está caracterizada por una necrosis confluyente de intensidad variable según el grado inicial de necrosis y la capacidad regenerativa del hígado. En los casos en los que la necrosis es masiva, el hígado aparece muy reducido de tamaño y al microscopio se aprecia una pérdida extensa de los hepatocitos, existe hiperplasia de las células de Kupffer y proliferación ductular. Cuando es submasiva quedan áreas de parénquima periportal residual junto a las zonas de necrosis. Si el paciente sobrevive aparecen zonas de regeneración hepática que confieren al hígado un aspecto nodular y precirrótico. Con menor frecuencia, lo que se observa es una esteatosis microvesicular, como ocurre en los casos de toxicidad por valproato sódico o en el hígado graso agudo del embarazo. En los pacientes con IHAG por causas inusuales pueden identificarse algunos rasgos histológicos característicos de estos procesos, como en el caso de la enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari o las infiltraciones tumorales masivas.

CUADRO CLÍNICO

En los pacientes con IHAG la capacidad regenerativa del hígado no es capaz de compensar la intensa lesión de necrosis y se produce un fracaso grave de la función hepatocelular. A las consecuencias de este fallo se suma la acción tóxica de los productos derivados de la necrosis hepática masiva. En estas circunstancias se establece un fallo multiorgánico, en el que coinciden alteraciones metabólicas, hematológicas, neurológicas, renales, cardiorrespiratorias e inmunológicas.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA Y EDEMA CEREBRAL

La encefalopatía hepática es la manifestación clínica clave en el diagnóstico de IHAG. Su rapidez de instauración es variable y su intensidad puede abarcar desde estados de leve somnolencia diurna y bradipsiquia (grado I) hasta el coma profundo (grado IV) (Tabla 6). A partir de encefalopatía grado II puede ya aparecer edema cerebral y en el grado IV casi siempre está presente. La mitad de los fallecimientos se producen por herniación o isquemia cerebral secundaria a hipertensión endocraneal. Esta ocasiona una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC = TAM - PIC, PPC: presión de perfusión cerebral, TAM: tensión arterial media, PIC: presión intracraneal). En fases avanzadas, pequeñas oscilaciones en el contenido cerebral de agua pueden causar elevaciones importantes de la PIC, que repercuten negativamente sobre la PPC, causando lesiones cerebrales irreversibles. La aparición de edema cerebral puede pasar desapercibida para el clínico si no se dispone de un sensor de presión epidural para su monitorización, cuyo uso no es generalizado debido al riesgo de importantes efectos secundario (hemorragia, infecciones). Existen algunos signos clínicos de alarma de aparición de hipertensión endocraneal pero desafortunadamente son poco específicos y tardíos en su aparición: taquicardia, hipertensión

arterial, hipertonía muscular, alteraciones en la reacción de las pupilas, convulsiones y signos de descerebración. Los mecanismos patogénicos del edema cerebral no son bien conocidos, aunque la mayoría de las hipótesis se centran en los cambios de volumen observados en los astrocitos y en las alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo cerebral.

COAGULOPATÍA

La IHAG se caracteriza por un trastorno muy grave de la hemostasia. Su evolución constituye uno de los factores pronósticos de mayor utilidad. Está causado por un déficit en la síntesis de los factores de coagulación (I, II, V, VII, IX, X), pero se ha demostrado también activación de la fibrinólisis, trombopenia y coagulación intravascular diseminada, sobre todo en fases evolutivas avanzadas.

ALTERACIONES HEMODINÁMICAS, PULMONARES Y DEL TRANSPORTE DE OXÍGENO

Los pacientes con IHAG desarrollan alteraciones hemodinámicas que incluyen una intensa reducción de las resistencias sistémicas vasculares y un aumento notable del gasto cardíaco. La extracción tisular de oxígeno es sin embargo baja y determina hipoxia tisular e hiperlactacidemia. La mitad de los enfermos sufren complicaciones pulmonares graves, sobre todo si se encuentran en fase de encefalopatía grado III-IV, como el síndrome de distrés respiratorio del adulto y la neumonía por aspiración, generalmente de pronóstico muy grave.

INFECCIONES

La mayoría de los pacientes con IHAG tienen infecciones bacterianas. Con menor frecuencia, también se han descrito infecciones fúngicas. Esta complicación está favorecida por el uso profuso de procedimientos clínicos invasivos y por causas derivadas de la propia disfunción

Tabla 6. Grados de encefalopatía hepática

Grado I:	Bradipsiquia, inversión del ritmo del sueño, cambio de carácter, incoordinación leve.
Grado II:	Conducta inadecuada y desorientación temporoespacial. Pérdida de memoria, lenguaje incoherente y flapping tremor.
Grado III:	Agitación o estupor. Conducta agresiva e incontrolable. Flapping intenso. Rigidez muscular e hiperreflexia.
Grado IV:	Coma de profundidad variable, con respuesta a estímulos que se pierde en fases muy avanzadas. Convulsiones y postura de descerebración. 2 grados:
- Grado A:	Respuesta a estímulos dolorosos.
- Grado B:	No respuesta a estímulos dolorosos.

hepática. Diversos trabajos han probado un deterioro en la función de las células de Kupffer con importantes implicaciones en el aclaramiento de las endotoxinas y los gérmenes provenientes del intestino y una significativa disfunción leucocitaria con alteración de la fagocitosis, opsonización y movilización. Bacteriemias, infecciones pulmonares, urinarias y de los catéteres, agravan con frecuencia su evolución clínica y el pronóstico.

DISFUNCIÓN RENAL

La insuficiencia renal es una de las complicaciones que peor pronóstico imprimen a la IHAG. Aparece al menos en la mitad de los enfermos y en su comienzo suele tener un carácter funcional, pero puede progresar a necrosis tubular aguda. Aunque persisten dudas sobre su fisiopatología, se ha implicado el establecimiento de un desbalance entre mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores en la circulación intrarrenal, a favor de los primeros.

ALTERACIONES METABÓLICAS

Aparecen con frecuencia y dificultan el manejo clínico. En estos pacientes debe vigilarse la aparición de hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperpotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Hasta un 60% de los pacientes puede desarrollar alcalosis respiratoria que

generalmente es consecuencia de la hiperventilación espontánea o inducida. La intoxicación por paracetamol se suele complicar con una acidosis metabólica que además constituye un factor de mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO GENERAL DEL FHA

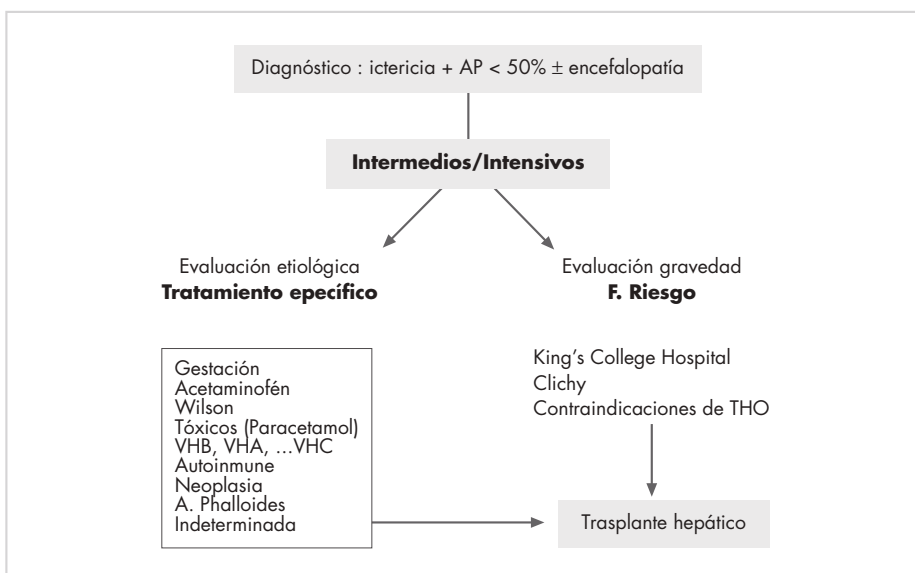
Las primeras medidas terapéuticas aplicadas en las primeras 12 horas desde el ingreso son cruciales para la evolución posterior del paciente, por lo que la IHAG constituye una emergencia médica que necesita de personal clínico experimentado. La determinación de la etiología, gravedad de la lesión hepática y los factores pronósticos son vitales para la correcta aplicación de posibles opciones terapéuticas, entre ellas el trasplante hepático (Tabla 7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la IHAG se sustenta en la aparición de coagulopatía grave ($AP < 50\%$, $INR > 1.8$) en un enfermo con marcadores clínico-analíticos de hepatitis aguda, con la presencia o no de encefalopatía.

Se han de perseguir los datos clínicos o analíticos que determinen el diagnóstico etiológico con el fin de aplicar tratamientos específicos.

Tabla 7. Manejo general del fallo hepático agudo



cos lo antes posible. Debe realizarse una anamnesis y exploración física meticolosas, así como interrogar a los familiares sobre la toma de posibles tóxicos, drogadicción parenteral, contactos sexuales de riesgo o viajes. Hay que investigar signos de hepatopatía crónica previa y descartar otras causas de encefalopatía y coagulopatía. Las pruebas de laboratorio estarán dirigidas a la búsqueda de posibles causas, establecer la gravedad del cuadro clínico e identificar criterios de riesgo o contraindicaciones para el trasplante hepático. En ellas deberá incluirse todos los marcadores serológicos de hepatitis. Entre las exploraciones complementarias generales debe contarse con una radiografía de tórax y una ecografía abdominal, ésta última para medir el tamaño hepático y constatar la aparición de ascitis. El electroencefalograma demuestra un enlentecimiento del trazado y la aparición de ondas trifásicas.

MANEJO GENERAL DEL FHA

Siempre será obligatorio el traslado del paciente lo antes posible después de la realización del diagnóstico, a un centro de referencia con programa activo de trasplante hepático, ya que en cualquier momento puede ser necesaria su inclusión en código urgente de trasplante hepático y la evolución de estos enfermos en muchos casos es imprevisible. El 25% de los enfermos sin encefalopatía son incluidos en lista de trasplante hepático y el 65% de los enfermos que fallecen no han presentado encefalopatía a lo largo de la evolución clínica por lo cual no se debe esperar a la aparición de ésta para derivar. No tenemos actualmente ningún marcador temprano evolutivo que diferencie los enfermos que sobreviven o mueren.

No existe un tratamiento médico eficaz para mejorar el desequilibrio entre lesión de necrosis y actividad de regeneración del parénquima hepático en el paciente con IHAG. Se han ensayado diferentes sustancias entre las que destacan esteroides, insulina, glucagón, prostaglandina E1, pero no se ha logrado probar su utilidad. La medicación antiviral es escasamente eficaz debido a que la lesión de necrosis está en general más relacionada con mecanismos inmunológicos que con la acción directa del virus. No obstante se han descrito algunos casos asociados a herpes zoster tratados con aciclovir y virus B, tratados con lamivudina o análogos de los nucleósidos como el famciclovir, con buena evolución.

Las medidas generales ante el fallo hepático agudo están encaminadas a evitar o tratar las complicaciones. El enfermo con un cuadro compatible con fallo hepático agudo grave, debe ser ingresado inmediatamente en un hospital, en una unidad de cuidados intermedios con el fin de facilitar el manejo clínico del enfermo. Debe suspenderse la toma de fármacos no imprescindibles, incluyendo hierbas medicinales. Es aconsejable la administración de N-acetil-cisteína por su acción favorable sobre la oxigenación tisular, cualquiera que sea la causa del IHAG.

La prontitud en la hospitalización se ha reconocido como un factor predictivo de mejor supervivencia. Cuando aparece encefalopatía es obligatorio el traslado a una unidad de cuidados intensivos, en un centro con programa de trasplante hepático, donde debe someterse a una monitorización estrecha de sus constantes vitales mediante la colocación de un catéter venoso central, catéter arterial y de Swan-Ganz, sonda vesical e intubación endotraqueal con ventilación mecánica en caso necesario (encefalopatía de grado avanzado o agitación). Es obligatorio la recogida continua de las constantes vitales hemodinámicas y respiratorias, parámetros de función hepática AST (GOT), ALT (GPT), GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, actividad de protrombina, TTPa, factor V y alfafetoproteína, función renal (urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, iones) y función metabólica (glucemia, gasometría, calcio, fosfato, magnesio), cada 12 ó 24 horas, según la evolución. Por otro lado, es importante la vigilancia del estado neurológico del paciente, con valoración cada 4-6 horas del grado de encefalopatía, signos de edema cerebral y lesión orgánica central. Por lo demás, es obligado vigilar la aparición de posibles infecciones, tomando muestras de sangre, orina y esputos basales, previas al tratamiento profiláctico con antibióticos de amplio espectro y posteriormente cada 48 horas. Ante cualquier incidencia o focalidad infecciosa nueva y siempre que se produzca deterioro importante en la evolución del paciente, debe procederse al cambio del tratamiento antibiótico.

Estas medidas generales, aunque aparentemente puedan ser poco efectivas dada la alta mortalidad del paciente adquieren gran importancia para evitar, diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones y para llevar al enfermo en el mejor estado posible al trasplante hepático en caso de necesidad (Tabla 7).

Encefalopatía

Desde fases iniciales debe administrarse lactulosa o lactitol por vía oral, sonda nasogástrica o mediante la aplicación de enemas de limpieza. No debe olvidarse descartar otras causas de encefalopatía hepática. Es importante evitar en estos enfermos los fármacos con acción sedante central. Es aconsejable la ventilación mecánica antes de que haya indicios de edema cerebral, debido a los riesgos de aumentar la PIC con las maniobras de intubación.

Edema cerebral

La encefalopatía de grado III-IV se asocia casi siempre a edema cerebral. Se aconseja que la cabecera de la cama se eleve 20-30 grados y que se eviten movimientos bruscos de rotación o flexión del cuello porque pueden comprometer el drenaje venoso cerebral. La sedación del enfermo solo es recomendable si la agitación impide tratarlo adecuadamente. La monitorización de la presión intracraneal mediante la colocación de un sensor de presión epidural no es una práctica generalizada, debido a las complicaciones hemorrágicas asociadas, pero en centros con experiencia los beneficios al facilitar el manejo de la PIC parecen justificar su uso. El objetivo es mantener las cifras por debajo de 20-25 mm Hg, para que la PPC sea siempre superior a 50 mm Hg. Hay que evitar oscilaciones bruscas en la volemia del paciente mediante una adecuada monitorización hemodinámica. Entre las medidas aplicables puede recurrirse a la hiperventilación mecánica, bolos de manitol, y en casos refractarios a la infusión de tiopental sódico. Cuando existe disfunción renal grave asociada son precisas las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración), que deben aplicarse con extrema precaución debido a su riesgo de aumentar la PIC.

Cuando todas estas medidas fracasan es muy probable que se haya establecido una lesión neurológica irreversible y deba contraindicarse formalmente el trasplante hepático, aunque en la mayoría de las ocasiones no se pueda asegurar mediante las técnicas actualmente disponibles.

Infecciones

La tasa de infecciones bacterianas es tan alta en estos pacientes que se recomienda realizar profilaxis con antibióticos de amplio espectro. Es discutido si deben administrarse también antifúngicos. La descontaminación intestinal selectiva con nistatina y quinolonas está muy

generalizada, pero no hay pruebas definitivas de su utilidad. Es muy importante la toma frecuente de cultivos y antibiogramas. El tratamiento debe ser muy anticipado ya que el pronóstico de estos pacientes está muy condicionado por la aparición de esta complicación.

Coagulopatía

La coagulopatía grave de los enfermos con IHAG hace necesaria con frecuencia la administración de hemoderivados. Sin embargo, no es aconsejable la transfusión de plasma fresco si no existe sangrado activo, ya que modificaría los parámetros de coagulación, que son variables clínicas muy importantes para determinar el pronóstico y la necesidad de trasplante hepático del paciente.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En algunos casos es posible realizar un tratamiento etiológico. En los pacientes con intoxicación por paracetamol, la administración precoz de N-acetil-cisteína (NAC) es primordial, ya que el daño hepático es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio del tratamiento. Actúa reponiendo los depósitos de glutatión en los hepatocitos. Si el intervalo referido es inferior a 15 horas, debe administrarse una infusión endovenosa de NAC de 150 mg/Kg en 500 cc durante 4 horas, seguido de 100 mg/Kg en 1000cc durante 16 horas. Con esta pauta se puede obtener supervivencias que varían entre el 50% y el 80%, dependiendo de la prontitud de su comienzo.

La intoxicación por *Amanita Phalloides* se trata con Penicilina G (300.000-1.000.000 U/Kg/d en infusión continua endovenosa) y Silimarina (20-50 mg/Kg/día vía i.v. a intervalos de 6 horas). Si la causa es una hepatitis autoinmune, puede ser beneficioso el uso de corticoides a altas dosis.

La forma clínica de la enfermedad de Wilson es casi siempre objeto de trasplante hepático, aunque en un estudio reciente la administración de altas dosis de D- penicilamina puede ser útil. El síndrome de Budd-Chiari y la enfermedad venooclusiva ocasionalmente son causa de IHAG. Algunos autores proponen el tratamiento urgente mediante la derivación porto- sistémica percutánea. En la esteatosis aguda grávida y en el síndrome de HELLP está indicado la interrupción del embarazo.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El TOH es actualmente el tratamiento de elección para la IHAG. La supervivencia alcanzada con este procedimiento en la mayoría de los centros es de alrededor del 60-70%. Sin embargo, antes de decidir la realización del trasplante, se debe llevar a cabo la difícil tarea de encuadrar al paciente en uno de los siguientes grupos: a) pacientes con criterios de mal pronóstico, que necesitan ser trasplantados para no morir, b) pacientes con posibilidades de recuperación espontánea, en los que puede y debe evitarse el trasplante hepático, y c) pacientes con criterios de mal pronóstico, pero en situación de extrema gravedad, con contraindicaciones para el trasplante hepático. En este último grupo deben situarse los enfermos con daño cerebral irreversible, o los pacientes con fallo multiorgánico y sepsis o infección no controlada.

Factores pronósticos

La decisión de poner en marcha un trasplante hepático debe tomarse en un tiempo muy escaso, sin olvidar la potencial reversibilidad de este síndrome. La mayoría de los centros de trasplante han aplicado los criterios elaborados por el grupo del King's College Hospital (Tabla 8). La constatación de tres o más de estos criterios implicaría una elevada probabilidad de muerte por fracaso hepático y hace aconseja-

Tabla 8. Factores pronósticos del fallo hepático agudo

(King's College Hospital, Reino Unido)

- A) FHA por paracetamol
 - 1. PH < 7.30 (después de reposición hidroelectrolítica), o
 - 2. Existencia de los tres criterios siguientes:
 - a) Tiempo de protrombina > 100 seg
 - b) Creatinina sérica > 3.4 mg/dl
 - c) Encefalopatía al menos de grado III
- B) FHA por otras causas
 - 1. Tiempo de protrombina > 100 seg, o
 - 2. Existencia de tres ó más de los siguientes:
 - a) Edad < 10 ó > 40 años
 - b) Etiología indeterminada ó tóxica.
 - c) Intervalo ictericia-encefalopatía > 7 días
 - d) Bilirrubina > 15 mg/dl
 - e) Tiempo de protrombina > 50 seg

(Clichy, Francia)

- Encefalopatía y:
 - a) Factor V < 20% (edad < 30 años)
 - b) Factor V < 30% (edad > 30 años)

ble la inclusión del paciente en lista urgente de trasplante hepático. Para los pacientes con intoxicación por paracetamol se tienen en cuenta factores de mal pronóstico diferentes (Tabla 8). Más simplificados son los criterios publicados por el grupo de Clichy (Francia) que basa la indicación de trasplante en la presencia de encefalopatía y el factor V (Tabla 8).

Todos estos criterios son de difícil aplicación en la IHAG de curso subagudo, ya que en estos casos la encefalopatía aparece muy tardíamente. Es probable que en estos enfermos haya que evaluar y corregir los criterios existentes. En los últimos años se han publicado trabajos bastante críticos con los criterios anteriormente mencionados, por considerar que seleccionan bien los enfermos que van a necesitar un TOH, pero identifican peor a los que se van a recuperar espontáneamente.

Resultados del trasplante hepático

Los pacientes trasplantados por IHAG tienen una supervivencia inferior a la obtenida en otras indicaciones de trasplante. Las causas de esta mayor mortalidad incluyen la urgencia del procedimiento, la dificultad en algunos casos para determinar la irreversibilidad de la lesión cerebral y el desarrollo de infecciones y de insuficiencia renal antes del trasplante. Ocasionalmente dada la urgencia se utilizan órganos subóptimos o incluso incompatibles. No es infrecuente que estos enfermos lleguen al trasplante en estado de fallo multiorgánico. Esta circunstancia limita drásticamente las posibilidades de superar el procedimiento y obliga a considerar su exclusión como candidatos. Es probable que actualmente exista una sobreindicación del trasplante hepático, debido a la ausencia de factores identificadores de recuperación espontánea. Se considera que sólo el 60% de los pacientes que presentan IHAG llegan al trasplante hepático.

Otras opciones de trasplante (trasplante auxiliar y de donante vivo)

El trasplante hepático auxiliar, y una variedad de éste, el llamado parcial ortotópico, comportan la posibilidad de que el hígado nativo regenerare adecuadamente y se pueda prescindir del injerto y de la necesidad de inmunosupresión.

SISTEMAS DE SOPORTE HEPÁTICO

En los años recientes se ha avanzado notablemente en la aplicación extracorpórea de dispositivos artificiales de función hepática. Se han experimentado múltiples sistemas, basados en

técnicas de hemodiálisis y hemofiltración con o sin inclusión de componentes biológicos (hepatocitos de origen humano o porcino). Entre los primeros, el más desarrollado se conoce como HepatAssist 2000 (Circe Biomedical, Lexington, MA) y consiste en un sistema de plasmaféresis extracorpórea, que incorpora un biorreactor que contiene hepatocitos de cerdo. Este sistema (BAL, bioartificial liver) ha demostrado tener efectos beneficiosos en pacientes con IHAG, como "puente" hacia el trasplante hepático. En el 2002 se comunicó el primer análisis de un estudio prospectivo y aleatorizado que incluía 171 pacientes y demostró la utilidad del sistema, en especial en los casos de IHAG de curso fulminante y asociados al paracetamol. Otro sistema es el conocido como ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device) que utiliza hepatocitos derivados de una línea celular de hepatoblastoma (C3A). Sin embargo en el único estudio controlado publicado no ha demostrado efectos beneficiosos en el FHA. En el grupo de los dispositivos sin células destaca el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), basado en el poder detoxificador de la albúmina. Hasta el momento no hay ningún estudio controlado que haya verificado un efecto positivo en cuanto a supervivencia y necesidad de trasplante en estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terrault NA, Wright TL. Hepatitis causada por los virus A a G. En: Sleisenger y Fordtran, eds. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 6ª ed. Tomo 2. Panamericana, 2000; 1199-1251.
2. Thomson C, Garza E. Hepatitis vírica aguda. En: Montoro Huguet, eds. *Principios básicos de Gastroenterología para médicos de familia*. 2ª ed. Jarpyo, 2002; 551-572.
3. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 341:1643-49.
4. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:9-20.
5. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeft L. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-1171.
6. Jaeckel E, Wedemeyer H, Wiegand J, Manns MP. Acute hepatitis C virus infection: to treat or not to treat?. *Gastroenterology* 2004; 126:1219-1220.
7. Memoria Organización Nacional de Trasplantes (ONT) 2003.
8. De La Mata M, Montero J.L. Insuficiencia hepática fulminante. 2002-2003. <http://www.ttmed.com/hepatología>.
9. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis.* 2003 Aug;23:217-26.
10. De la Mata M, Montero JL, Fraga E, Muntané J, Miño G. Fallo hepático fulminante. *Medicine* 2000;8:599-605.
11. Van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, Van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg.* 2004 Aug;240:216-30.
12. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS 2nd, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004 May;239:660-7; discussion 667-70.
13. Salmeron JM, Mas A, de la Mata M, Montero JL, Pozo JC, Rodés J y Grupo Internacional para el estudio del SHBA con HepatAssist en la IHAG. Soporte hepático bioartificial (SHBA). *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:61.
14. Sent S, Jalan R, Williams R. Extracorporeal albumin dialysis in acute on chronic liver failure: Will it stand the test of time?. *Hepatology* 2002;36:1014-1016.

CAPÍTULO 40

HEPATITIS TÓXICAS

Autores

Juan V. Martos Van Dussen
Pedro Rosón Rodríguez
Beatriz García Muñoz
Alejandra Fernández Castañer
Mercedes Robles Díaz

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Hepatotoxicidad, lesiones hepáticas inducidas por fármacos.*

HEPATITIS TÓXICAS

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de numerosos agentes farmacológicos en la producción de daño hepático en sujetos susceptibles es un hecho que ha ido creciendo en importancia en las últimas décadas, a menudo años después de introducir el medicamento en terapéutica.

El hígado es el principal órgano detoxificador en el ser humano, y por tanto queda expuesto a fenómenos de toxicidad química; ya sea por fármacos, agentes químicos, tóxicos industriales, drogas de abuso o remedios de herboristería. En realidad, el hígado ocupa un lugar estratégico entre la circulación portal y la sistémica, siendo ruta obligada para la totalidad de fármacos que se absorben en el tracto digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La información epidemiológica aún es escasa, fragmentaria e imprecisa, aunque se están haciendo esfuerzos en recoger en registros los casos. El número de principios activos que han sido incriminados en incidencias de hepatotoxicidad supera los 1100. Así por ejemplo algunos fármacos como isoniazida alcanzan tasas de toxicidad en 1-2 % de los sujetos; aunque en la mayoría de los fármacos rondan las tasas entre 1/10000 y 1/100000 de los sujetos expuestos.

Se ha calculado que la enfermedad hepática de origen tóxico supone:

- 1/600 a 1/3500 de todos los ingresos hospitalarios
- 3% hospitalizaciones por ictericia
- 10% hepatitis agudas ictericas
- 15-25% de casos de insuficiencia hepática fulminante

Ciertos grupos farmacológicos como antibióticos, AINE o anticonvulsionantes son incriminados con mayor frecuencia que otros en reacciones hepatotóxicas.

ETIOPATOGENIA

Los medicamentos (lipofílicos en origen para poder atravesar la membrana del enterocito)

son metabolizados en la célula hepatocitaria por diversos sistemas enzimáticos en sustancias más hidrosolubles para poder ser eliminadas por la bilis o por el riñón. Esta biotransformación se lleva habitualmente a cabo en dos fases: una primera de hidroxilación por el citocromo-450 (que a menudo genera metabolitos reactivos potencialmente tóxicos) y una segunda de conjugación de dichos metabolitos con glucurónidos, sulfatos o glutatión (raramente en esta fase existe déficit genéticos).

Los metabolitos reactivos pueden producir necrosis, apoptosis (hepatitis), interrupción del flujo biliar (colestasis), alteración en metabolismo mitocondrial (esteatosis microvesicular y esteatohepatitis).

La lesión hepática puede ocurrir:

- Dependiente de la dosis (predecible y reproducible, poco frecuente): *forma intrínseca*.
- No relacionado con la dosis (impredecible, mayoría de agentes): *idiosincrásica*.

Dentro de estas formas idiosincrásicas se distingue:

Metabólica: se cree que el mecanismo subyacente a esta forma de hepatotoxicidad es una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo-450 o ausencia de dicho complejo. El resultado de éste proceso sería la formación de tóxicos que inducen peroxidación lipídica en la célula.

Inmunoalérgica o por hipersensibilidad: en algunos casos el metabolito reactivo se comporta como neoantígeno al unirse a proteínas o al propio enzima del citocromo, dando lugar a una respuesta inmune (humoral y/o celular) contra la propia célula.

CUADRO CLÍNICO

La expresión clínico patológica de la hepatotoxicidad es muy variada, comprendiendo desde alteraciones asintomáticas y reversibles hasta formas muy graves como fallo hepático fulminante. El tipo de lesión depende fundamentalmente del tipo celular afectado, aunque el

hepatocito suele ser la célula diana habitual, y la hepatitis aguda la forma de expresión más frecuente (90%), el daño por tóxicos puede aparecer como prácticamente cualquier tipo de lesión hepática aguda o crónica. Si bien cada fármaco parece que tiende a producir un tipo de lesión hepática constante, por ejemplo la isoniazida lesión hepática aguda, amoxicilina-clavulámico hepatitis coléstatica. Se ha descrito que las manifestaciones clínicas pueden variar de un paciente a otro con el mismo fármaco como por ejemplo la carbamazepina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatotoxicidad es relativamente infrecuente y, en la mayoría de los casos, de exclusión. Esto hace que las reacciones adversas hepatotóxicas estén infradiagnosticadas. Sin embargo, un diagnóstico preciso y temprano es la clave para prevenir la evolución de la enfermedad a formas graves o crónicas, y evitar la recurrencia.

En la actualidad no disponemos de tests específicos para detectar reacciones hepatotóxicas, por lo que el diagnóstico se basa en datos clínicos. No obstante, los síndromes hepáticos inducidos por fármacos no son específicos, por lo que en la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico se basa en la existencia de un alto índice de sospecha por parte del médico.

Existen dos grandes grupos de criterios, que se han utilizado para llegar al diagnóstico: cronológicos y clínicos:

- a) **Criterios cronológicos:** El 1º criterio es el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento sospechoso y el comienzo del daño hepático. Este período es muy variable. Se considera sugestivo cuando el intervalo oscila entre una semana y tres meses. Un intervalo de 1-3 días puede observarse en pacientes previamente sensibilizados a una sustancia. Una reacción entre tres meses y un año tras el inicio del tratamiento es compatible pero menos común. Por encima del año es muy poco usual y se consideraría la reacción como improbable. El 2º criterio cronológico es la desaparición de la reacción tras la suspensión del tratamiento sospechoso. Es muy sugestivo el diagnóstico cuando la clínica desaparece tras la retirada del fármaco y el perfil bioquímico va normalizándose progresivamente

hasta alcanzar la recuperación completa (en el caso de hepatitis aguda suele ocurrir en pocas semanas, mientras que en las hepatitis coléstaticas la recuperación puede prolongarse más de seis meses tras la retirada del tratamiento).

El 3º criterio es la respuesta a la readministración de la hepatotóxica sospechosa, que resulta ser un buen criterio diagnóstico pero igualmente peligroso, especialmente en la hepatitis inmunoalérgica donde la reexposición puede provocar una hepatitis fulminante. La readministración suele ser, por tanto, accidental. De forma deliberada tiene implicaciones éticas y, dado el riesgo de morbi-mortalidad, sólo debe considerarse en el caso de que el fármaco sea esencial para el paciente, o si es la primera vez que está implicado en una reacción de hepatotoxicidad, debiendo evitarse si la reacción hepática fue grave.

- b) **Criterios clínicos:** Se basan en la exclusión de otras posibles causas que pudieran explicar el daño hepático y en la presencia de factores que apoyen el diagnóstico de hepatotoxicidad.

b.1.- En lo que a exclusión de causas alternativas se refiere (criterios negativos), en caso de hepatitis aguda, es necesario descartar la presencia de enfermedad hepática o biliar, abuso de alcohol y circunstancias epidemiológicas compatibles con infección viral (adicción a las drogas, transfusión de sangre, cirugía reciente, viaje a áreas endémicas). Se deben realizar análisis serológicos de las principales hepatitis víricas (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) y en algunas circunstancias para citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr y virus del herpes. En el contexto de patología cardíaca hay que descartar la posibilidad de hepatitis isquémica, especialmente en los ancianos. La obstrucción biliar debe excluirse por ecografía u otras técnicas de imagen. También es necesario excluir hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y colangitis. Algunas bacterias pueden producir un cuadro de hepatitis aguda, como las infecciones por *Campylobacter*, *Salmonella* y *Listeria*.

b.2.- Entre los datos que apoyan el diagnóstico de hepatotoxicidad (criterios positivos) están determinados autoanticuerpos séricos (por ejemplo los antimitocondriales tipo 6, anti-LKM2, anti-CYP 1A2 y anti-CYP 2E1), que son importantes marcadores diagnósticos aunque rara vez están presen-

tes en reacciones hepáticas por medicamentos. Existen otros tests "in vitro" para casos de hepatotoxicidad por idiosincrasia metabólica capaces de detectar deficiencias del sistema enzimático detoxificador. El análisis del fármaco en sangre y tejido hepático puede ser útil en algunos casos (p.e para la sobredosis de paracetamol o vitamina A).

La presencia de manifestaciones de hipersensibilidad, aunque no son específicas, son un argumento positivo para apoyar la hepatotoxicidad por mecanismo inmunológico.

Finalmente, la biopsia hepática puede contribuir al diagnóstico mostrando lesiones sugestivas de hepatotoxicidad (p.e esteatosis microvesicular, infiltración de eosinófilos o necrosis centrolobular) o depósitos de la sustancia tóxica (p.e vitamina A). La biopsia está indicada en aquellos casos de diagnóstico oscuro o en los casos de fármacos de difícil recambio para el paciente (amiodarona), por la posibilidad de descartar su participación.

Otros datos que apoyan el diagnóstico de hepatotoxicidad son aquellas hepatitis agudas o colestásicas que no se explican por etiologías comunes, siendo más frecuentes en ancianos, o tras la introducción de un nuevo fármaco recientemente.

También sugiere el diagnóstico una combinación atípica de hallazgos clinicopatológicos.

ESTABLECIMIENTO DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

El factor crítico en el diagnóstico de una reacción adversa a un fármaco es el establecimiento de una relación causal entre el fármaco sospechoso y el evento clínico analizado. En la práctica clínica esto es, habitualmente, confuso debido al carácter ambiguo de las reacciones, la ingesta simultánea de más de un fármaco.

Al igual que ocurre en otras entidades clínicas, la ausencia de un marcador específico se suple con la elaboración de un sistema de puntuación como instrumento diagnóstico para conseguir diferentes niveles de certeza. Este tipo de sistema ofrece, además, una guía para poder evaluar de forma sistemática la enfermedad y facilita la identificación de las cuestiones relevantes para el diagnóstico.

En las últimas décadas se han desarrollado varios instrumentos o algoritmos diagnósticos

que puntúan positiva, negativamente o de forma neutra, según un baremo predeterminado.

La primera aproximación a la realización de un método operacional para la identificación de reacciones adversas medicamentosas fue realizado por Karch y Lasagna en 1977, si bien el método resultó difícil de aplicar y muy farragoso. Con la finalidad de crear un método menos complejo y más fácil de utilizar en la práctica, Naranjo et al desarrollaron en 1981, una escala tipo cuestionario con diez preguntas puntuadas según tres posibles respuestas diferentes, que podían ser rápidamente contestadas. Existió un grado de acuerdo elevado cuando se aplicaba por diferentes observadores (altamente reproducible). No obstante, existen deficiencias evidentes a la hora de evaluar una reacción hepatotóxica por estas escalas de aplicación más general. Así, no discriminan según el tipo de daño en función de las características cronológicas, ni ofrecen una relación de las causas alternativas, con lo que la valoración va a depender del "entrenamiento" del observador y de su información. Además, en la escala de Naranjo cobran un peso importante situaciones poco aplicables, dado el riesgo y las consideraciones éticas que conllevan (es el caso de la reaparición de la reacción tras administrar placebo, tras reexposición, y según el incremento de dosis). También se atribuye especial importancia a la detección de fármacos en sangre a dosis tóxicas, situación solo posible con hepatotoxinas dosis-dependientes como el paracetamol.

En 1992 aparece el primer esquema diagnóstico en forma de árbol de decisión para reacción adversa hepática a medicamentos, basado en tres puntos: 1) "especificidad" de un patrón clinicopatológico (definido como combinación de variables clínicas, histológicas, bioquímicas, inmunológicas, toxicológicas, experimentales -test de estimulación de linfocitos, técnicas in vitro, etc-, y otras); 2) relación temporal entre el inicio/retirada de ingesta del fármaco sospechado e inicio/desaparición de lesión hepática; 3) exclusión de otras posibles causas para el patrón observado. Atribuye finalmente un grado de certeza según diferentes niveles y clasifica la reacción como definida, probable, posible o improbable. Aunque tiene la ventaja de facilitar los pasos a seguir para un diagnóstico de hepatotoxicidad, al no ser cuantitativo resulta poco reproducible. Además, no realiza una definición de los criterios cronológicos ni de las causas exactas que deben ser excluidas, por lo que no discrimina entre diferentes niveles de probabilidad.

Tabla 1. Escala diagnóstica de hepatotoxicidad de María y Victorino

1. Relación temporal entre la ingesta del fármaco y el inicio del cuadro	
• Tiempo desde la ingesta hasta inicio del evento	+1 a +3
• Tiempo desde la retirada del fármaco hasta inicio del evento	-3 a +3
• Curso de la reacción	0 a +3
2. Exclusión de causas alternativas	
	-3 a +3
3. Manifestaciones extrahepáticas	
	0 a +3
4. Reexposición al fármaco	
	0 a +3
5. Datos bibliográficos	
	-3 a +2

Categorías de probabilidad: Definida: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13; Dudosa: 6-9; Excluida < 6

Tabla 2. Escala diagnóstica de hepatotoxicidad CIOMS

Criterios cronológicos	
• Tiempo desde la ingesta hasta inicio del evento	+2 a +1
• Tiempo desde la retirada del fármaco hasta inicio del evento	+1 a 0
• Curso de la reacción	-2 a +3
Factores de riesgo	
• Edad	+1 a 0
• Alcohol	+1 a 0
• Embarazo (colestasis mixto)	+1 a 0
Medicación concomitante	
	-3 a 0
Reexposición al fármaco	
	-3 a +3
Datos bibliográficos	
	0 a +2
Exclusión de causas no farmacológicas	
	-3 a +2

Categorías de probabilidad: Definida: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13; Dudosa: 6-9; Excluida < 6

Varios grupos han desarrollado escalas clínicas para el diagnóstico de hepatotoxicidad que generan una puntuación numérica, intentando identificar la probabilidad de la relación causal. Esta puntuación se traduce en unos determinados niveles de certeza. Dos escalas han sido publicadas e independientemente validadas para el diagnóstico de hepatotoxicidad, la escala CIOMS y el sistema de María y Victorino (M&V).

Ambas escalas puntúan positiva, negativamente, o de forma neutra según un baremo predefinido, factores tales como la ausencia o presencia de factores de confusión, la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la hepatopatía, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, el efecto de la readministración del agente, la presencia de signos de hipersensibilidad y el conocimiento de la reacción en la literatura.

Se ha realizado un estudio en España por Lucena y cols (2001) comparando la escala CIOMS y M&V, observándose que la primera, se mostraba más eficaz en la evaluación de causalidad y más útil en la aproximación al diagnóstico de un caso sospechoso de hepatotoxicidad.

Además, si en la escala de M&V el período de latencia entre el fin del tratamiento y el inicio del daño hepático es mayor de 15 días, no se considera el diagnóstico de hepatotoxicidad. Sin embargo, hay fármacos que sabemos son capaces de provocar una RAH en un periodo de latencia mayor, como el caso de la amoxicilina-clavulánico.

En resumen, la escala CIOMS es más aplicable para la evaluación de farmacovigilancia post-comercialización y sistemas de asignación de riesgos.

TRATAMIENTO

Lo principal para el tratamiento es identificar que se está produciendo una reacción hepatotóxica, lo cual salvo en determinadas circunstancias como la ingestión de dosis masivas de paracetamol, es difícil, ya que los pacientes suelen estar polimedicados, tomar la medicación para un enfermedad que altere la bioquímica hepática *per se*, etc.

La principal medida terapéutica es la inmediata supresión del agente sospechoso. Sin embargo, si la hepatotoxicidad se manifiesta por una alteración biológica hepática (ALT < 2N), como ocurre en un 10% de determinados tratamientos (antiepilépticos, isoniazida y aspirina) el tratamiento podría mantenerse bajo estrecha vigilancia, ya que dichas alteraciones de las transaminasas frecuentemente tienden a autolimitarse.

Por regla general se produce una mejoría gradual del cuadro clínico tras la retirada del fármaco implicado. Sin embargo con determinados fármacos (difenilhidantoina, amoxicilina-clavulánico) la reacción hepatotóxica puede empeorar durante semanas tras la supresión, o progresar desde el inicio a insuficiencia hepática fulminante.

El principal factor que determina la progresión de una reacción hepatotóxica hacia fallo hepático fulminante es la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez iniciada la ictericia.

Por otra parte, la lesión ductal inflamatoria inducida por ciertos fármacos (clorpromazina, flucoxacilina, carbamazepina) puede tener como consecuencia una evolución hacia la ductopenia progresiva y la cirrosis biliar secundaria pese a la retirada precoz del agente.

Deben ser hospitalizados aquellos pacientes que presenten reacción idiosincrásica de tipo hepatocelular, clínicamente aparente, con ictericia, ya que en estos casos la mortalidad se aproxima al 10% y/o cuando aparezcan datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia hepática aguda progresiva (encefalopatía, descenso de la actividad de protrombina, etc...).

Es importante tener en cuenta que en los casos en que el paciente desarrolle una insuficiencia hepática aguda tóxica el pronóstico vital es muy malo, existiendo una mortalidad cercana al 90%, lo cual obliga a considerar para estos pacientes el trasplante hepático.

Para la inmensa mayoría de las reacciones hepatotóxicas no existe tratamiento específico. Se han intentado tratamientos con corticoides cuando la hepatotoxicidad aparece en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad, pero la validez de esta medida no ha sido rigurosamente demostrada.

De igual modo, el ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado con aparente beneficio en casos de ductopenia y colestasis prolongada pero la experiencia no puede superar la categoría de anecdótica.

En cuanto a los antidotos solo se dispone de ellos en el caso de intoxicación por paracetamol y *Amanita phalloides*, dos hepatotoxinas intrínsecas.

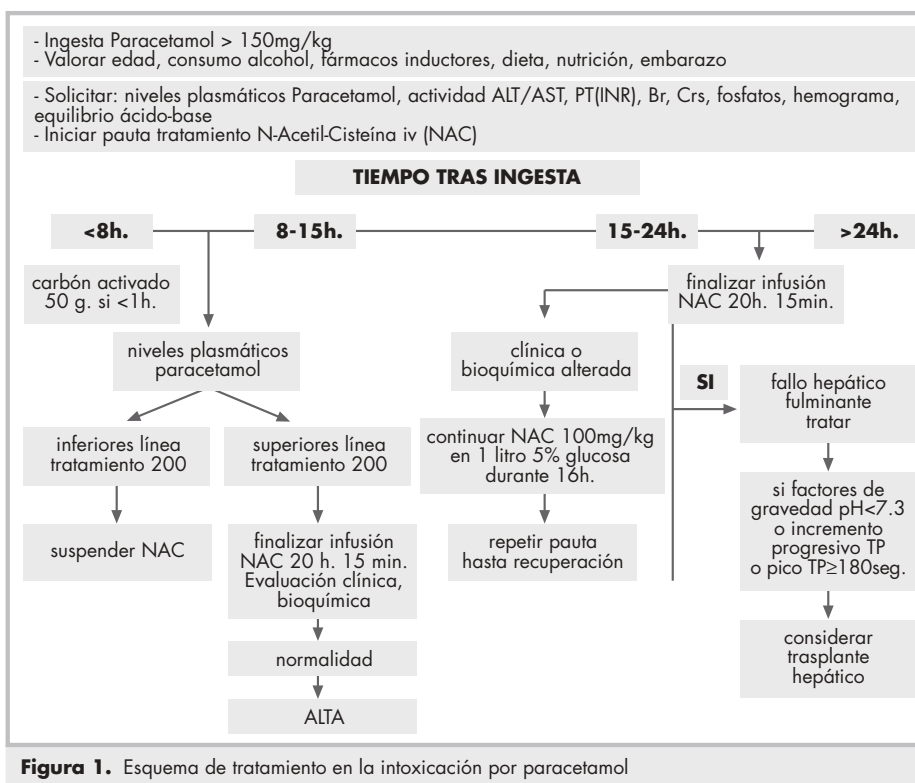
En el resto de reacciones debemos utilizar únicamente tratamiento sintomático (colestiramina o los suplementos de vitaminas liposolubles en los casos de colestasis prolongada), junto con retirada del fármaco y soporte vital cuando sea necesario.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

El paracetamol se detoxifica mediante conjugación con ácido glucurónico y sulfato, además una pequeña fracción es oxidada por el citocromo P-450 2E1, generando un metabolito altamente reactivo, que es inactivado por el glutatión intracelular.

Cuando el paciente ingiere una dosis superior a la capacidad de glucuronconjugación (> 150 mg/Kg/d), usualmente con fines suicidas, o bien una dosis ligeramente superior a la terapéutica (4-8 g/d), en situaciones en las que, bien existe una hiperactividad microsomal (consumo crónico de alcohol o de fármacos inductores enzimáticos), o depleción del sustrato glutatión (desnutrición, alcoholismo), se agotan las reservas de glutatión y se produce necrosis hepática centrozonal aguda, ocasionalmente fulminante.

Las manifestaciones clínicas precoces de la intoxicación son inespecíficas y algunas horas tras la ingestión aparecen náuseas y vómitos, seguidos de dolor abdominal que persiste durante 36-72 h, e ictericia leve que se hace aparente al 2-3 día. Por regla general el paciente se recupera de forma rápida y completa, sin embargo

**Tabla 3.** Protocolo de actuación hospitalario en casos de intoxicación por paracetamol

N-ACETIL-CISTEÍNA dosis (mg/kg)*	Volumen de glucosa 5%**	Duración de infusión
150	200	15 min.
50	500	4 h.
100	1000	16 h.

(*) dosis total 300mg/kg en 20h. 15 min.

(**) en niños reducir en proporción al peso corporal

una minoría de pacientes presentan entre el 3-6 día signos de fallo hepático fulminante con ictericia marcada, encefalopatía progresiva e insuficiencia renal.

El antídoto de elección es la N acetilcisteína (NAC) un precursor del glutathione que debe administrarse por vía IV, la eficacia del tratamiento depende estrechamente de la precocidad de su administración, siendo la protección virtualmente completa si se administra en el

intervalo de las primeras 8 h tras la exposición (Figura 1).

Sin embargo, el tratamiento está justificado aunque hayan transcurrido más de 24 h, ya que incluso en estos casos la NAC ejerce un efecto protector, antioxidante y antineutrofílico.

El protocolo de actuación hospitalario en casos de intoxicación por paracetamol consiste en la administración de de NAC de 150 mg/Kg en

200 ml de glucosa al 5%, seguidos de 50 mg/Kg en 500 ml durante 4 h y 100 mg/Kg en 1000 ml durante 16 h (dosis total 300 mg/Kg durante 20 h y 15 ml).

RÉGIMEN TERAPÉUTICO DE N-ACETIL-CISTEINA (NAC) IV

Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante en curso se benefician también de la NAC y deben recibir, junto al tratamiento intensivo correspondiente, una pauta con idénticos criterios al apartado anterior. No obstante, aún en centros especializados, la mortalidad del fallo hepático agudo no ha descendido del 40 %. Los principales factores de mal pronóstico son el alargamiento del tiempo de protrombina, un pico de tiempo de protrombina > 180 sg o la existencia de acidosis metabólica (pH < 7,3) con independencia del grado de encefalopatía.

El trasplante hepático es una opción en casos seleccionados.

La eficacia de la NAC en prevenir el daño hepático es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio del tratamiento.

- Retraso < 10 h; Lesión hepática 1,6-4,2%. No mortalidad.
- Retraso 10-24 h; Lesión hepática 27,1-63%. Mortalidad 2-7,4%.
- Retraso > 24 h; Lesión hepática 20,7-89,3%. Mortalidad 1,4-10,7%.

En pacientes con insuficiencia hepática fulminante, el tratamiento con NAC reduce la incidencia de encefalopatía grado III-IV en un 24% y la mortalidad en un 21%.

Además del tratamiento específico se deben realizar las maniobras comunes a las intoxicaciones (carbón activado, provocación del vómito...).

Se han descrito reacciones alérgicas de tipo anafilácticas con el uso de NAC, y recientemente se ha comprobado que la infusión per se produce un alargamiento del tiempo de protrombina independientemente de la lesión hepática de base, si bien este fenómeno se recupera espontáneamente y carece de significación clínica.

El tratamiento alternativo se realiza con metionina (otro precursor del glutatión) por vía oral a dosis de 2,5 g/4 h hasta una dosis máxima de 10 g. Este agente es menos eficaz que la

NAC y su uso está contraindicado pasadas 10 h desde la exposición, ya que, además de ser ineficaz a partir de éste momento, puede precipitar o agravar una encefalopatía.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR *AMANITA PHALLOIDES*

La *Amanita phalloides* es responsable de más del 90% de las intoxicaciones por setas venenosas con resultado de muerte. Contiene 2 grupos de toxinas termoestables, faloidina y amanitina.

La amanitina interfiere en la síntesis de proteínas estructurales celulares y tiene especial avidez por tejidos como el hepático y el renal, provocando a nivel hepático una característica necrosis centrozonal, con hemorragia.

La faloidina, por su parte, altera las membranas celulares y se la cree responsable principal de los síntomas gastrointestinales que ocurren en las primeras horas tras la ingestión.

CUADRO CLÍNICO

Existen 3 fases típicas en la intoxicación por *A. Phalloides*:

- *Cuadro gastrointestinal.* Aproximadamente 6-9 h tras la ingestión aparece un cuadro similar a una gastroenteritis aguda con vómitos y diarrea acuosa.
- *Período de transición.* Durante el cual el paciente experimenta una mejoría clínica, si bien los parámetros de laboratorio suelen estar alterados o empeorar.
- *Fallo Multiorgánico.* Se desarrolla clínica de insuficiencia hepática con encefalopatía y coagulopatía progresivas, así como insuficiencia renal de causa, tanto directa como debida a síndrome hepatorenal.

La mortalidad de la intoxicación por *A. phalloides* se sitúa en un promedio del 25%, siendo más elevada en niños menores de 10 años. Una proporción substancial de los pacientes que sobreviven desarrollan hepatitis crónica activa.

TRATAMIENTO

Se han ensayado como antidotos el ácido tiótico, citocromo C, penicilina G y silimarina. Únicamente los dos últimos han demostrado eficacia en el tratamiento de la intoxicación por *A. phalloides*.

Se cree que la penicilina G inhibe la penetración de amanitina en el hepatocito y elimina microorganismos productores de ácido gamma-aminobutírico, un neurotransmisor inhibidor escasamente metabolizado a nivel hepático, e implicado en la encefalopatía hepática. Por su parte, la silimarina, (administrado como su derivado hidrosoluble silibinina) podría actuar a distintos niveles: interrumpiendo la circulación enterohepática de las toxinas e impidiendo su fijación a las membranas de los hepatocitos, entre otros.

Pauta de tratamiento. Los mejores resultados se han obtenido mediante el tratamiento combinado con penicilina G 300.000-1.000.000 U/Kg/d en infusión IV continua y silibinina 20-50 mg/Kg/d, fraccionado cada 6 h en infusión IV de 2 h de duración cada una. El tratamiento debe continuarse durante varios días hasta que hayan desaparecido los síntomas de intoxicación. Resultados esperados. La administración de ambos agentes ha reducido substancialmente la morbilidad en las escasas series comunicadas.

Medidas asociadas. Consisten en sondaje nasogástrico, lavados gástricos, carbón activado en dosis de 50 g y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido básico en la primera fase, y tratamiento de la encefalopatía y coagulopatía en la 3ª fase, incluyendo el trasplante hepático.

PREVENCIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD

Para el uso de ciertos fármacos con elevado potencial hepatotóxico, existen recomendaciones específicas:

- **Antituberculosos.** La isoniazida origina elevaciones de AST en un 12% de pacientes en tratamiento, pero la hepatotoxicidad grave es rara. Sin embargo, el riesgo se incrementa cuando se administra junto con rifampicina y pirazinamida. Otros factores de riesgo son la edad avanzada y enfermedad hepática previa. Se recomienda realizar un perfil hepático basal, semanal durante el primer mes de tratamiento (extenderlo a los 2 meses si se utiliza pirazinamida) y mensual posteriormente. Si las transaminasas se elevan a valores > 3 N o la bilirrubina se incrementa debe interrumpirse de inmediato el tratamiento. La pirazinamida no debe utilizarse durante un período mayor de 2 meses. La reintroducción

del tratamiento entraña un elevado riesgo, postulándose la utilización de fármacos alternativos (ofloxacino, estreptomicina).

- **Antiepilépticos.** El mayor potencial hepatotóxico entre los antiepilépticos corresponde al ácido Valpróico, seguido en orden decreciente por la difenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital. La hepatotoxicidad relacionada con ácido valpróico es más frecuente en niños menores de 2 años, sobre todo si reciben otros antiepilépticos. La monitorización de la función hepática sólo se justifica en la actualidad para el ácido valpróico que parece provocar hepatotoxicidad crónica en al menos una parte de los casos, ya que el mecanismo de producción de hepatotoxicidad del resto de antiepilépticos parece ser inmunológico y en estos casos el cuadro aparece abruptamente y el período de lactancia suele ser muy breve, lo que hace inoperante la monitorización.

Se recomienda realizar una determinación de los valores séricos de transaminasas basales y mensualmente durante los 6 primeros meses, suspendiéndose el tratamiento con incrementos > 3 N.

- **Antirreumáticos.** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones hepatotóxicas. Monitorizar la función hepática a todos los pacientes que toman AINE es claramente una medida poco viable, pero es prudente recomendar dicha práctica para aquellos con mayor potencial hepatotóxico (diclofenaco) y en los recién incorporados al vademecum. Como en los casos anteriores una elevación > 3 N en ALT sería la guía para suspender el tratamiento.
- **Metotrexate.** Un caso específico es el metotrexate, un antagonista del ácido fólico utilizado en la artritis reumatoide, psoriasis grave, enfermedad inflamatoria intestinal, etc... Tiene un efecto tóxico directo caracterizado por el desarrollo de fibrosis y cirrosis indolente, que aparece hasta en un 25% de pacientes tratados durante más de 5 años, con dosis totales acumuladas superiores a 2g. El principal factor de riesgo asociado es el consumo de alcohol, seguidos de la enfermedad hepática preexistente, insuficiencia renal y administración en régimen de dosificación diaria. Las normas para prevenir o minimizar el daño hepático son: la contraindicación absoluta del tratamiento en

caso de alcoholismo activo, realización de biopsia hepática pretratamiento (si antecedentes de consumo de alcohol o enfermedad hepática), determinación de transaminasas cada 1-2 meses, régimen de dosificación semanal, rebiopsiar tras dosis acumuladas de 1,5 - 2 g o ante cualquier anomalía clínica o de laboratorio y suspender el tratamiento ante la evidencia histológica de fibrosis moderada o grave, o de cirrosis.

PUNTOS CLAVE

- La hepatotoxicidad idiosincrásica puede clínicamente simular cualquier variedad de enfermedad hepática conocida, aunque la forma de presentación más frecuente es la hepatitis aguda.
- El diagnóstico de hepatotoxicidad requiere un elevado índice de sospecha, junto a la exclusión de otras etiologías, siendo de especial importancia la presencia de unas razonables secuencias temporales entre la instauración y retirada del tratamiento y el curso de la lesión hepática.
- No existe tratamiento específico para una reacción hepatotóxica idiosincrásica, siendo de vital importancia la retirada inmediata del agente sospechoso.
- El tratamiento de la toxicidad hepática por sobredosificación de paracetamol es la administración del antídoto N-acetilcisteína que restaura las reservas de glutatión y es altamente eficaz si se administra en las primeras horas tras la exposición.
- La intoxicación por la seta amanita phalloides usualmente responde a la administración precoz conjunta de penicilina G y silybinina (compuesto activo de la silimarina).
- La prevención de la hepatotoxicidad en el nivel clínico se sustenta en la identificación de pacientes susceptibles y la monitorización de transaminasas, sobre todo en el casos de fármacos recientemente comercializados y aquellos que previamente a su administración conocemos su potencial hepatotóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade RJ, Lucena MI. *Hepatitis tóxicas*. En: Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno-Otero R, eds. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*. Nilo Industria Gráfica, S.A., Madrid, 1997; 201-210.
2. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. *Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity*. Expert Opin Drug Saf 2004;3:329-344.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández 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.
4. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI. *Hepatotoxicity due to commonly-used drugs*. Gastroenterol Hepatol 2005; Oct 28(8):461-72
5. Larrey D. *Drug-induced liver disease*. J Hepatol 2000, 32 (suppl. 1): 77-88.
6. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. *Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity*. Hepatology 2001; 33: 123-130.
7. O'Grady. *Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management*. J Hepatol 1997; 26:41-46.
8. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1999.

CAPÍTULO 41

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Autores

Aitor Orive
Antonio Cuadrado

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: Alcohol, hepatopatía alcohólica, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al consumo de alcohol, cirrosis.

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

INTRODUCCIÓN

ETIOPATOGENIA

En la actualidad existen suficientes datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que permiten afirmar que, el consumo crónico de alcohol es el responsable del desarrollo de lesiones hepáticas aunque pueden existir otros factores que contribuyan a sus efectos tóxicos. Sin embargo, a pesar de todos los avances en el conocimiento de la patogénesis de las enfermedades hepáticas registrados en los últimos años, todavía no se conocen por completo los distintos procesos que conducen al desarrollo de cirrosis en individuos con ingesta crónica de alcohol y la distinta susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad hepática por consumo de alcohol es la causa más frecuente de cirrosis del mundo desarrollado, siendo actualmente una de las diez primeras causas de muerte. Se trata de una patología de distribución mundial que afecta a adultos de todas las edades.

A pesar de que se ha demostrado que la ingesta de más de 80 gramos de alcohol al día puede inducir el desarrollo de una hepatopatía alcohólica, se ha visto que tan sólo una minoría de los pacientes con un consumo abusivo de alcohol van a desarrollar una enfermedad hepática significativa, situándose la prevalencia entre el 20 y el 40 % en la mayoría de las series de la literatura.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El consumo crónico de alcohol, en pacientes predispuestos, puede conducir a una amplia variedad de cambios histopatológicos en el hígado que abarca desde la simple esteatosis hasta la cirrosis:

- a) Hígado graso (esteatosis): Consiste en el depósito de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, que se observa inicialmente en

las zonas 2 y 3, para generalizarse por todo el acino cuando la enfermedad se encuentra más avanzada. Es una lesión frecuente, que se puede apreciar en la mayoría de los alcohólicos como lesión única o bien acompañando a otras lesiones.

- b) Hepatitis alcohólica: Se trata de un síndrome clínico-patológico que comprende una amplia gama de presentaciones y diferentes grados de gravedad. Se caracteriza por la presencia de:
 - Necrosis celular de predominio centrolobulillar.
 - Infiltrado inflamatorio formado por polimorfonucleares en torno a la región centrolobulillar, presentando los hepatocitos afectados una degeneración balonizante (hepatocitos hinchados, con citoplasma claro y granular y un núcleo pequeño e hiperocrómico).
 - Cuerpos de Mallory que son cuerpos intracitoplasmáticos intensamente acidófilos.
 - Megamitocondrias.
 - Fibrosis pericelular y engrosamiento fibroso alrededor de las venas centrolobulillares.
- c) Cirrosis: Se trata de la presencia de nódulos de regeneración rodeados de tejido fibroso que reemplazan la estructura lobulillar normal. En los estadios iniciales se trata de una cirrosis micronodular, aunque en los estadios avanzados el tamaño de los nódulos puede aumentar considerablemente asemejándose a una cirrosis macronodular.

CUADRO CLÍNICO

Existe un amplio rango de hallazgos clínico-analíticos en los pacientes con hepatopatía alcohólica, en función de su gravedad, encontrándonos desde una esteatosis asintomática hasta pacientes con una hepatopatía avanzada en estadio cirrótico con ictericia, coagulopatía, encefalopatía y otras descompensaciones propias de la cirrosis. A continuación pasamos a describir los síndromes clínicos más característicos de estos pacientes en función de la gravedad de la enfermedad hepática que presentan:

ESTEATOSIS HEPÁTICA

La esteatosis hepática raras veces puede ser diagnosticada por hallazgos clínicos, ya que cuando se encuentra de forma aislada suele ser *asintomática*, tratándose casi siempre de hallazgos casuales durante el estudio de otra patología.

En algunas ocasiones es posible encontrar la presencia de una *hepatomegalia blanda* e indolora que disminuye a los pocos meses de la abstinencia.

A menudo la esteatosis hepática se asocia a otras lesiones como la hepatitis alcohólica o la cirrosis, dependiendo en estos casos la clínica de la lesión asociada.

HEPATITIS ALCOHÓLICA (HA)

Puede presentar una gran variedad de manifestaciones clínicas en función de la gravedad del cuadro, oscilando desde pacientes *asintomáticos* (aunque menos frecuentemente que en la esteatosis hepática) hasta otros con un cuadro de insuficiencia celular grave que en ocasiones acaban con el fallecimiento del paciente.

En los casos más leves lo más común es que se trate de pacientes *asintomáticos*, pudiendo existir únicamente una *hepatomegalia* y alteraciones de laboratorio.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los casos graves son *fiebre*, *hepatomegalia*, *ictericia*, *anorexia*, *náuseas*, *vómitos* y *dolor abdominal* en hipocondrio derecho, en el contexto de un paciente alcohólico crónico que ha presentado una intensificación de su ingesta alcohólica, aunque en ocasiones es posible que presenten tan sólo síntomas inespecíficos como *astenia*, *anorexia* y *pérdida de peso*, encontrando frecuentemente en la exploración física fiebre moderada ($<38,3^{\circ}\text{C}$) y una *hepatomegalia blanda*. En estos pacientes sólo se puede atribuir la fiebre a la hepatitis una vez hayan sido excluidos la posibilidad de focos infecciosos intraabdominales o a otros niveles.

Podemos encontrar datos de malnutrición hasta en el 90% de los pacientes debido a sus malos hábitos dietéticos, presentando en ocasiones complicaciones derivadas de la misma. Es frecuente apreciar *arañas vasculares floridas*. En estadios finales se suele hacer patente la aparición de signos de insuficiencia hepática tales

como *ascitis*, que es posible encontrar hasta en el 30 % de los pacientes graves, *encefalopatía hepática* y *diátesis hemorrágica*.

La mortalidad de la hepatitis alcohólica es muy variable, en función de la gravedad del cuadro que presenten. En los pacientes que requieren ingreso, es elevada, en torno al 50 % en la mayoría de las series.

CIRROSIS ALCOHÓLICA

Puede presentarse en individuos previamente *asintomáticos* o bien formar parte del cuadro evolutivo de una hepatitis alcohólica previa. Cuando la cirrosis ya está establecida, los hallazgos físico-clínicos son similares a los de una cirrosis hepática de cualquier otra etiología, tanto en forma compensada como en las descompensaciones.

FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

- Síndrome de Zieve: se trata de una hepatitis alcohólica que se asocia a una esteatosis masiva, con hemólisis e hiperlipidemia transitoria.
- Esteatosis microvesicular alcohólica o degeneración espumosa alcohólica: suele asociarse a esteatosis con vacuolas pequeñas y alteraciones propias de una hepatitis alcohólica.

DIAGNÓSTICO

Tal y como hemos comentado previamente, la hepatopatía crónica alcohólica, abarca un amplio rango de manifestaciones y presentaciones clínicas, cuyo diagnóstico diferencial es muy amplio. El diagnóstico de certeza sólo es posible obtenerlo mediante la biopsia hepática, sin embargo ésta debe realizarse tan sólo en casos seleccionados, por lo que la mayoría de las veces sustentaremos nuestro diagnóstico en una historia clínica, exploración física y pruebas complementarias compatibles, después de haber descartado otras causas de hepatopatía.

DIAGNÓSTICO DE ALCOHOLISMO

Clásicamente se ha comprobado que los pacientes alcohólicos tienen tendencia a negar o minimizar el consumo de bebidas alcohólicas que realizan. Por todo ello, es necesario tener presente esta enfermedad aún en pacientes que niegan consumir alcohol. Se han desarrollado numerosos cuestionarios para establecer su

Tabla 1. Cuestionario CAGE

C)	¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber?	[Cut down]
A)	¿Se ha sentido molesto alguna vez después de que alguien le haya sugerido que ud. tiene un problema con el alcohol?	[Annoyed]
G)	¿Se ha sentido culpable por beber en exceso?	[Guilty]
E)	¿Lo primero que toma por la mañana suele ser alcohol? (para los "nervios", acabar con la resaca,...)	[Eye opener]

Una respuesta positiva a al menos 2 de las preguntas se puede apreciar en la mayoría de los pacientes con alcoholismo, y a las 4 preguntas en el 50%

Tabla 2. Pruebas de laboratorio

- Hemograma + VSG
- Perfil bioquímico y hepático
- Coagulación
- AgHBs y Anti-VHC
- ANA (Ac. Antinucleares),
- AMA (Ac. antimitocondriales)
- AML (Ac. antimúsculo liso)
- Anti-LKM (Ac. Microsomales)
- IgG, IgA, IgM
- Ceruloplasmina
- Alfa-1-antitripsina
- Alfa-fetoproteína
- Estudio de hierro
- Proteinograma
- Transferrina deficiente en carbohidrato (si disponible)

diagnóstico. Entre ellos, uno de los más usados es el cuestionario CAGE (Tabla 1), que es una herramienta para screening del alcoholismo.

Además hay otros muchos datos de la historia clínica del paciente que pueden apoyar la sospecha de alcoholismo, tales como la consulta al servicio de Urgencias por traumatismos de repetición, una historia familiar de alcoholismo, presencia de estigmas físicos de hepatopatía, etc.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Generalidades

La solicitud de pruebas de laboratorio en estos pacientes debe ir encaminada a:

- Descartar otras patologías y causas de hepatopatía.
- Encontrar hallazgos analíticos que apoyen nuestro diagnóstico.
- Valoración de la gravedad y pronóstico de nuestro paciente.

Las pruebas de laboratorio más frecuentemente solicitadas vienen descritas en la Tabla 2. A

continuación paso a comentar algunos de los hallazgos que pueden apreciarse en estos pacientes:

La GOT (AST), GPT (ALT), y gammaglutamil transferasa (GGT), se encuentran a menudo elevadas en la hepatopatía alcohólica, siendo característica una inversión del ratio GOT/GPT, que se suele encontrar en torno a 2.

La anemia macrocítica se suele apreciar en pacientes con una larga evolución de su enfermedad. Esta alteración analítica se ha atribuido a la malnutrición que suelen presentar, con deficiencia de múltiples oligoelementos y vitaminas (Cobalamina, Ác. Fólico, etc.), aunque también puede ser reflejo de la toxicidad directa del alcohol.

La trombocitopenia que se aprecia en algunos pacientes puede ser reflejo de la hipoplasia de la médula ósea o bien, en los casos más evolucionados, con hipertensión portal, del hiperesplenismo.

Es habitual encontrar valores de sobrecarga férrica con aumento de la ferritina y un índice de saturación de transferrina que a menudo es mayor del 60 %. Ello probablemente sea debido a la supresión de la síntesis de transferrina por efecto directo del alcohol.

Otras alteraciones inespecíficas séricas son elevaciones del ácido úrico, lactato y triglicéridos. Algunos síndromes clínicos presentan alteraciones más específicas como las que se detallan a continuación:

Esteatosis hepática

Las transaminasas pueden ser normales o encontrarse ligeramente aumentadas. En los casos más graves, al igual que ocurre con la clínica, los hallazgos de laboratorio pueden ser indistinguibles de aquellos presentes en la hepatitis alcohólica.

Hepatitis alcohólica

Las alteraciones analíticas presentes son variables en función de la gravedad del cuadro. Es característica la presencia de signos discretos de insuficiencia hepatocelular, con elevación discreta de los enzimas de citolisis que se acompaña de datos de colestasis. Las transaminasas séricas se suelen encontrar elevadas, aunque raramente superan las 300 UI/ml. La fosfatasa alcalina sérica se eleva frecuentemente. Puede existir una elevación de los niveles séricos de bilirrubina y una caída del tiempo de protrombina (a pesar de administración de vitamina K), siendo estos dos parámetros los más utilizados para medir la gravedad de estos pacientes.

Para determinar el grado de gravedad se han desarrollado diferentes modelos pronósticos de los que el más utilizado es la función discriminante de Maddrey (FD) que valora el tiempo de protrombina y la cifra de bilirrubina ($FD = 4,6 \times (\text{tiempo de protrombina} - \text{tiempo control} [\text{segundos}]) + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}$), de manera que los pacientes con un FD superior a 32 son los de peor pronóstico, concentrándose en ellos un elevado riesgo de mortalidad, y por tanto los que se beneficiarían de posibles tratamientos médicos.

Con frecuencia es posible observar la aparición de trombocitopenia y leucocitosis con neutrofilia, en cuyo caso se debe descartar siempre la presencia de una complicación infecciosa intercurrente. En los casos de mayor gravedad, es posible apreciar insuficiencia renal, siendo éste un marcador de mal pronóstico.

Cirrosis alcohólica

Los hallazgos de laboratorio son similares a los encontrados en las cirrosis de otra etiología, con la excepción de aquellos pacientes que pueden presentar simultáneamente una hepatitis aguda alcohólica. En los pacientes con cirrosis alcohólica es característico encontrar hipalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal con aumento de la Ig A, disminución de la actividad de protrombina y de los factores de coagulación dependientes de síntesis hepática, y distintas citopenias, en los casos en los que hay hipertensión portal con hiperesplenismo.

PRUEBAS DE IMAGEN

Ecografía abdominal

Su principal utilidad en estos pacientes sería:

- Excluir otras causas de hepatopatía (alteraciones vasculares hepáticas, Síndrome de Budd-Chiari, etc.).

- Descartar infecciones intraabdominales/biliares en los casos de hepatitis alcohólicas graves que cursen con fiebre, leucocitosis y dolor abdominal.
- Detectar datos indirectos de hipertensión portal: esplenomegalia, formación de colaterales,...
- Diagnosticar posibles complicaciones de la cirrosis: ascitis, despistaje de hepatocarcinoma, ...

Tomografía Axial Computerizada (TAC) y Resonancia Nuclear Magnética (RMN)

Son capaces de detectar esteatosis hepática, siendo útiles además en las mismas indicaciones de la ecografía cuando ésta no ha sido concluyente.

Biopsia hepática

Es la única prueba diagnóstica capaz de dar el diagnóstico de seguridad de una hepatopatía hepática, siendo además la única que serviría para detectar con seguridad el estadio histológico de la misma. Sin embargo, no es necesario realizarla a todos los pacientes. Al tratarse de una prueba agresiva, debe reservarse su realización a aquellos casos en que de su resultado es posible que dependa nuestra actitud terapéutica. Las indicaciones serían las siguientes:

- Pacientes en los que el diagnóstico de hepatopatía alcohólica es poco congruente con los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- Pacientes en los que pueden coexistir varios tipos de hepatopatía, para determinar la influencia de cada una y para ayudar a decidir posibles tratamientos (ej Hepatopatía mixta alcohol+VHC).
- Pacientes en los que se quiere conocer lo más precisamente posible el pronóstico de su hepatopatía.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (ver Tabla 3)

Se debe realizar un estudio detallado de hepatopatía en estos pacientes, ya que el alcoholismo tiene una gran prevalencia, y pueden coexistir en un enfermo junto a otra causa de hepatopatía.

- Hemocromatosis hereditaria: es frecuente que en la hepatopatía alcohólica se encuentren datos analíticos de hemosiderosis, debiendo en los casos dudosos realizar los test genéticos oportunos (búsqueda de mutaciones del gen HFE), y en los casos en que persista duda diagnóstica, es conveniente realizar una biopsia hepática. Cuando la hemocromatosis coexiste con un consumo ele-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de hepatopatía alcohólica

• Hepatopatías crónicas de otra naturaleza Hepatitis víricas: - Hepatitis crónica VHB (y sobreinfección VHD) - Hepatitis crónica VHC Hepatitis crónica autoinmune Hepatitis crónica por medicamentos Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Otras: - Cirrosis Biliar Primaria - Hepatitis Autoinmune - Colangitis esclerosante primaria - Déficit de alfa-1-antitripsina	• Infecciones *Infecciones con foco intraabdominal: - Colangitis Aguda - Colecistitis Aguda - Absceso hepático - Peritonitis bacteriana espontánea. - Pancreatitis Aguda - Otras Infecciones de otro origen • Causas de Abdomen quirúrgico* • Otras
--	--

*Sólo en cuadros de Hepatitis Aguda Alcohólica con fiebre, leucocitosis con desviación a la izquierda y dolor abdominal

vado de alcohol, suele desarrollarse una hepatopatía más grave y con una fibrosis más precoz.

- Hepatotoxicidad farmacológica: el consumo crónico de alcohol incrementa la sensibilidad hepática a la lesión por distintos fármacos hepatotóxicos. Es característico que estos pacientes presenten una mayor elevación de las transaminasas que la esperada en una hepatopatía alcohólica aislada.
- Hepatopatías de origen vírico: en pacientes alcohólicos, la prevalencia de marcadores serológicos para el VHB y VHC es superior a la media, constatándose en estos casos el desarrollo de un hepatopatía más grave, con menor supervivencia y mayor riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma.
- Enfermedad de Wilson: es importante llegar al diagnóstico por tratarse esta de una hepatopatía con una gravedad potencial muy importante y que presenta un tratamiento específico muy eficaz.
- Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): su anatomía patológica es indistinguible de la de una hepatopatía alcohólica, por lo que tenemos que pensar en ella en los casos en que el paciente niega el consumo de alcohol y presenta un estudio negativo de otras etiologías.
- Otras causas de hepatopatía: Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, déficit de alfa-1-antitripsina, etc.
- Infecciones de origen intraabdominal (colecistitis aguda, colangitis aguda, abscesos hepáticos, pancreatitis aguda, etc): es importante pensar en ellas en el diagnóstico diferencial de aquellos cuadros de hepatitis aguda alcohólica que cursan con fiebre, leucocitosis y dolor abdominal.

TRATAMIENTO

ABSTINENCIA

La total abstinencia de bebidas alcohólicas es la mejor medida terapéutica que se puede tomar en estos pacientes ya que puede hacer que mejore la supervivencia de estos pacientes, mejorando incluso la histología, en cualquiera de los estadios.

NUTRICIÓN

Con frecuencia existen diferentes grados de malnutrición que pueden aumentar de forma considerable su morbi-mortalidad. Por todo ello es conveniente asegurar la ingesta de una dieta equilibrada y en cantidad suficiente. Esto se puede conseguir en la mayoría de los casos con ingesta voluntaria oral de alimentos, aunque si es necesario, pueden aportarse suplementos enterales, incluso por sonda nasogástrica si fuese necesario.

Dado que con frecuencia presentan déficit vitamínicos, es conveniente suministrarles complejos multivitamínicos, especialmente del grupo B, C y K.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Hepatitis Aguda Alcohólica

Prácticamente toda la mortalidad que presentan estos pacientes se agrupa en los de mayor gravedad. De esta forma, los pacientes con un Índice de Maddrey (FD) superior a 32, sobre todo si presentan concomitantemente encefalopatía hepática son los que se beneficiarán de posibles tratamientos médicos específicos.

Corticosteroides:

El mecanismo por el que actuarían sería mediante la reducción de la importante respuesta inflamatoria presente en estos pacientes y que está mediada por numerosas citoquinas. Es el tratamiento más utilizado y estudiado.

A pesar de que inicialmente en diferentes trabajos, se obtuvieron resultados controvertidos, en los tres ensayos clínicos randomizados multicéntricos más recientes, y en el último de los meta-análisis, se ha observado una mejoría en la supervivencia a corto plazo en los pacientes con HA grave tratados con glucocorticoides. No se deben administrar a pacientes con datos de hemorragia digestiva, infección sistémica o insuficiencia renal.

Usualmente se administra Prednisona o Prednisolona a una dosis de 40 mg/día durante cuatro semanas para posteriormente continuar con pauta descendente de corticoides. Recientemente se ha publicado que la evolución de la bilirrubina durante la primera semana de tratamiento con esteroides, predice la respuesta al mismo de tal manera que si no se observa su disminución durante este periodo de tiempo, deben ser considerados como no respondedores, pudiendo retirarse el tratamiento.

Suplementos nutricionales:

Existen numerosos resultados contradictorios en la literatura sobre este tema pero parece razonable recomendar una alimentación suficiente, sobre todo en aquellos que no son capaces de realizar una ingesta mínima (30 Kcal/Kg y 1-1,5gr de proteínas/Kg al día), pudiendo recurrirse en estos casos a suplementos enterales o incluso alimentación enteral total, en los casos necesarios.

Pentoxifilina:

Se cree que el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) juega un importante papel en la patogenia de esta enfermedad, tratándose de una citoquina que interviene en la mediación de la respuesta inflamatoria que se produce en la HA. Se ha especulado con la posible eficacia del tratamiento con fármacos que inhiben la producción de este mediador. En este sentido, se ha realizado un trabajo comparando la eficacia de la Pentoxifilina frente a placebo en pacientes con HA grave. El fármaco se administró a una dosis de 400 mg por vía oral, tres veces al día durante 28 días excluyendo aquellos pacientes con infecciones bacterianas concomitantes, hemorragia gastrointestinal activa

o enfermedad cardiovascular o pulmonar grave. Se apreció una disminución significativa de la mortalidad en el grupo de tratamiento, junto con una disminución del riesgo de desarrollar un síndrome hepatorenal y de fallecer por causa del mismo. Estos resultados necesitan ser confirmados con otros estudios, antes de considerar este tratamiento como una alternativa eficaz a los esteroides o la nutrición enteral.

MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System):

Se trata de un sistema de diálisis que elimina de forma selectiva aquellas toxinas que utilizan la albúmina como un transportador específico cuando circulan por el torrente sanguíneo.

Algunos estudios sugieren que el MARS puede ser de utilidad en el tratamiento de la HA grave, mejorando tanto parámetros analíticos como clínicos. Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados por otros estudios que intenten demostrar si el tratamiento mejora también la supervivencia.

Otros:

Se han venido utilizando muchos otros fármacos (antioxidantes, mitógenos, propiltiouracilo, colchicina,...) en diferentes ensayos clínicos sin éxito.

Cirrosis alcohólica

No existen terapias específicas que hayan demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes. Por ello, su manejo debe ir dirigido principalmente a prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, fracaso hepático y Carcinoma hepatocelular, y a decidir la posible introducción de cada paciente en lista de espera de trasplante hepático (TOH) en función de sus diferentes características.

Trasplante hepático

La hepatopatía alcohólica supone aproximadamente el 20% de las indicaciones de TOH en USA en la actualidad. Se ha demostrado que el TOH mejora la calidad de vida y supervivencia en pacientes seleccionados y con bajo riesgo de recidiva post-TOH. La selección es difícil, debiéndose rechazar los pacientes con alto riesgo de recidiva alcohólica o con mal cumplimiento terapéutico. Por todo ello es importante realizar una completa evaluación psicosocial, requiriéndose además un mínimo de seis meses de abstinencia antes de ser incluidos en lista.

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

INTRODUCCIÓN

El término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fue introducido por primera vez en 1980 por Ludwig et al para definir una enfermedad caracterizada por cambios histológicos similares a las producidas por el alcohol pero que aparecen en sujetos en los que el consumo de alcohol era nulo o no significativo. En la actualidad, el término de EHNA debe quedar englobado en una entidad más amplia, la enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada con el consumo de alcohol. Este término abarca un amplio espectro de formas histológicas como la esteatosis hepática aislada, la esteatohepatitis no alcohólica propiamente dicha (que se presenta como esteatosis más degeneración balonzante de los hepatocitos con fibrosis y presencia o no de cuerpos de Mallory) y, finalmente, la cirrosis hepática. La historia natural de la EHNA varía según su forma histológica de presentación, que puede ir desde la esteatosis simple hasta la forma más evolucionada de cirrosis, pasando por la esteatohepatitis. La esteatosis simple evoluciona raramente a cirrosis, mientras que un 25% de los casos de esteatohepatitis con signos de afectación hepatocelular (degeneración balonzante) desarrollará cirrosis en 10 años.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al alcohol en general y la EHNA

en particular se asocia a múltiples factores etiológicos, siendo el factor más constante la resistencia a la insulina con o sin diabetes o intolerancia a la glucosa asociadas. En la práctica clínica, la mayoría de pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al alcohol presentan obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o dislipemia, siendo muy frecuente la asociación de estos factores. Por otra parte, entre los hallazgos clínicos de los pacientes con esta entidad se incluyen otras características del síndrome metabólico como hipertensión arterial, hiperuricemia y el síndrome del ovario poliquístico. En la Tabla 4 se exponen las principales causas metabólicas, farmacológicas y tóxicas de la enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada con el consumo de alcohol y de esteatohepatitis no alcohólica.

Aunque la etiopatogenia solamente se conoce de forma parcial, la teoría del doble impacto emitida por Day y James (1998) es la que goza de más credibilidad en este momento. El primer impacto sería la anteriormente mencionada resistencia periférica a la insulina asociada o no a otros factores entre los que se incluyen las mutaciones en el gen de la apolipoproteína B, la deficiencia en colina, el exceso de carbohidratos de la dieta o el consumo de ciertos fármacos. Este primer estímulo patogénico predispone al desarrollo de esteatosis, siendo preciso un segundo impacto capaz de poner en marcha sistemas moleculares implicados en vías proapoptóticas y proinflamatorias que posibiliten el paso a esteatohepatitis o incluso a cirrosis hepática. En este sentido, el estrés oxidativo, la lipoperoxida-

Tabla 4. Principales factores etiológicos asociados a la enfermedad hepática por acúmulo de grasa no asociada al consumo de alcohol y de esteatohepatitis no alcohólica

• Nutricionales y metabólicos

- Adquiridos
 - Síndrome metabólico o síndrome X
 - Obesidad central
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Hipertrigliceridemia
 - Malnutrición calórico-proteica
 - Pérdida de peso acelerada, desnutrición
 - Nutrición parenteral total
 - Cirugía gastrointestinal de la obesidad
 - Ayuno prolongado
- Congénitas
 - Síndrome de Mauriac
 - Lipodistrofia
 - Disbetalipoproteinemia
 - Hígado graso de la gestación
 - Enfermedad de Weber-Christian
 - Enfermedad de Andersen

• Latrogénicas

- Fármacos
 - Amiodarona
 - Diltiazem y otros bloqueadores del calcio
 - Tamoxifeno
 - Tetraciclina
 - Glucocorticoides
 - Metotrexato
 - Valproato sódico
 - Cocaína
 - Ácido acetilsalicílico
 - Estrógenos sintéticos
 - Zidovudina
 - Didanosina

• Otros

- Tóxicos
 - Fósforo, derivados petroquímicos, setas, síndrome del aceite tóxico

ción y las alteraciones funcionales de la mitocondria conducen a la generación de metabolitos reactivos (hidroxinonenal, malonildialdehído), a la liberación de citocinas y a la disminución de la resistencia celular ante nuevos estímulos patogénicos; de esta forma, se producen la activación de las células estrelladas, fenómenos de apoptosis (vía Fas y TNF-alfa) y necrosis celular que posibilitan la transición de esteatosis a esteatohepatitis. Además, diversos fenómenos periféricos como el incremento de la producción de TNF-alfa y la disminución de la adiponectina en los adipocitos, la resistencia a la leptina o el incremento en los niveles de endotoxina incrementan los fenómenos inflamatorios y apoptóticos en el parénquima hepático.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la verdadera prevalencia de la enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al consumo de alcohol no se conoce de forma precisa, debido principalmente a la naturaleza indolente y silente de la enfermedad, las estimaciones actuales sitúan la prevalencia de la misma entorno al 16-23% y la de la EHNA entorno al 2-3% de la población general. En este sentido, se trata, probablemente, de la enfermedad hepática más frecuente, incluso por delante del virus C y del alcohol. Como se ha comentado, la prevalencia de la enfermedad es mayor en ciertos grupos como los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los obesos. A diferencia de lo que se creía, en series recientes se ha comprobado que afecta por igual a ambos sexos y puede afectar a individuos jóvenes, incluso adolescentes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la Tabla 5, se describen las características anatomopatológicas más características del proceso en función de su estadio evolutivo.

CUADRO CLÍNICO

SÍNTOMAS Y SIGNOS

La mayoría de los pacientes con EHNA (50-100%) están asintomáticos y el diagnóstico se efectúa por el hallazgo casual de una hepatomegalia o alteraciones en las pruebas analíticas hepáticas en el curso de un examen de salud o al consultar por una enfermedad extrahepática. En un 20-40% de los casos los pacientes refieren síntomas inespecíficos como astenia, malestar y molestias en el hipocondrio derecho.

En la exploración física, la hepatomegalia (55-85%) suele ser el único signo. En algunos casos con cirrosis hepática establecida (5-10%) se detectan esplenomegalia y algunos estigmas cutáneos de hepatopatía (arañas vasculares, eritrosis palmar, circulación subcutánea abdominal, etc.).

FORMAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Entre un 5-10% de los pacientes presentan manifestaciones de una hepatopatía grave (ictericia, ascitis, encefalopatía) que traducen ya una evolución hacia una cirrosis hepática.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EHNA debe sospecharse en pacientes con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o dislipemia sin consumo excesivo de alcohol y que presenten una hipertransaminasemia moderada.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes presentan una elevación de las transaminasas, generalmente inferior a cuatro veces el valor normal; a diferencia de lo que suele suceder en la hepatopatía alcohólica, el cociente alaninoamnotransferasa (ALT)/aspartatoaminotransferasa (AST) es superior a 1. En algo más de la mitad de los pacientes existe también una pequeña elevación de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (FA). El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto en los pacientes en que la enfermedad está en fase de cirrosis, que pueden presentar una alteración de la protrombina, albúmina y bilirrubina, así como una trombopenia. La mitad de los pacientes presenta una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal. También se ha descrito una mayor prevalencia de heterocigotos para el gen de la hemocromatosis que se ha intentado relacionar con una mayor gravedad de las lesiones, aunque estudios más recientes no parecen confirmarlo. Finalmente, es posible encontrar una elevación de los lípidos séricos, principalmente hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperuricemia y resistencia a la insulina entre otras alteraciones relacionadas con el agente etiológico.

PRUEBAS DE IMAGEN

Una vez detectado un paciente con un cuadro clínico-analítico como el expuesto anteriormente, es obligado realizar una prueba de imagen.

Tabla 5. Clasificación de gravedad histológica en la Enfermedad hepática por acumulo de grasa no relacionada con el consumo de alcohol**• Esteatosis macrovesicular**

Grado 0 Ninguna

Grado 1 0-33%

Grado 2 33-66%

Grado 3 > 66%

• Actividad necroinflamatoria

Grado 1 Leve Esteatosis hasta 66%, balonización ocasional de hepatocitos en zona 3, escasos neutrófilos en zona 3 con inflamación portal mínima o inexistente

Grado 2 Moderado Esteatosis de cualquier grado, balonamiento evidente en zona 3, numerosos neutrófilos en zona 3 e inflamación portal moderada

Grado 3 Grave Esteatosis panacinar con intensa degeneración balonizante difusa e infiltración difusa por neutrófilos; inflamación portal

• Estadios de fibrosis

Estadio 1 Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3)

Estadio 2 Fibrosis perisinusoidal-pericelular en zona 3 con fibrosis portal o periportal focal o extensa

Estadio 3 Fibrosis perisinusoidal-pericelular en zona 3 y fibrosis portal con puentes de fibrosis

Estadio 4 Cirrosis

Respecto a las pruebas de imagen, la ecografía es la técnica más asequible y económica para detectar la esteatosis, con una alta sensibilidad y especificidad global, lo que la convierte en la técnica de elección como estudio inicial de imagen; por otra parte, permite efectuar una estimación semicuantitativa de la esteatosis. La esteatosis es observada como un patrón hepático brillante consistente en un aumento difuso de la ecogenicidad con ecos finos y brillantes, escasos vasos intrahepáticos y atenuación posterior del sonido. Sin embargo, no permite diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis o de la esteatohepatitis con fibrosis. A veces, la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de neoformación. Otras técnicas como la resonancia magnética y la tomografía computerizada pueden detectar esteatosis y ayudar a definir mejor algunas de estas imágenes pero tampoco permiten distinguir la presencia de fibrosis. En la fase de cirrosis, las pruebas de imagen pueden mostrar cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal.

BIOPSIA HEPÁTICA

Aunque las manifestaciones clínicas y las pruebas complementarias permiten sospechar la existencia de una EHNA, el diagnóstico de certeza final se basa en los hallazgos de la biopsia hepática junto a la exclusión de un consumo excesivo de alcohol y de otras causas de hepatopatía crónica.

Las alteraciones que pueden observarse en la biopsia son esteatosis de intensidad variable, en general macrovesicular, infiltrados inflamatorios (con predominio de los neutrófilos aunque también pueden existir linfocitos y macrófagos), balonamiento de los hepatocitos, focos de necrosis, hialina de Mallory, acumulo variable de hierro y un grado mayor o menor de fibrosis (que puede ser pericelular, perisinusoidal o periportal y que es más acentuada en la región pericentral); en algunas series, entre el 7 y el 16% de los pacientes con EHNA tienen cirrosis en la biopsia inicial, siendo frecuente en este estadio la ausencia de esteatosis y otros cambios inflamatorios sugestivos de EHNA lo que dificulta el diagnóstico etiológico.

Aunque el diagnóstico de EHNA es histológico, la conveniencia de efectuar biopsia de manera sistemática es motivo de controversia. Sin embargo, aparte del diagnóstico, la biopsia hepática sirve además para establecer la gravedad de las lesiones y, en este sentido se ha propuesto una clasificación de la afectación histológica en grados de esteatosis, de actividad inflamatoria y estadios de fibrosis que es aceptada por la mayoría de los autores y que permite realizar una estratificación pronóstica de los pacientes (Tabla 5); por otra parte, se ha visto que pacientes con valores normales de transaminasas pueden presentar distinto tipo de lesiones incluida una cirrosis hepática. Finalmente, de cara a plantear nuevos ensayos clínicos terapéuticos es necesario disponer de una valoración histológica previa para lo cual es

imprescindible una biopsia. Se han realizado intentos para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar lesiones avanzadas en los que estaría especialmente indicado efectuar una biopsia hepática. En este sentido, se ha propuesto la realización de una biopsia hepática en aquellos pacientes con sospecha de EHNA y, al menos, dos de los siguientes factores de riesgo que se han asociado a un mayor riesgo de progresión hacia la fibrosis: edad superior a 45 años, un índice de masa corporal igual o superior a 30, un cociente AST/ALT superior a la unidad, una ALT superior a dos veces el límite superior de la normalidad, un cociente GGT/ALT superior a la unidad, y la existencia de hipertrigliceridemia u otras enfermedades asociadas como obesidad o diabetes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha comentado, para efectuar el diagnóstico de EHNA es preciso descartar un consumo de alcohol excesivo. Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, sería razonable descartar una etiología atribuible al alcohol en pacientes con una ingesta inferior a 20 g de etanol al día en mujeres y a 20-40 g día en varones, aunque el límite de 20 puede ser válido para ambos sexos. Además de una correcta anamnesis al propio pacientes y/o a sus familiares sobre la cantidad de alcohol ingerido, este puede ser evaluado de forma indirecta mediante marcadores biológicos como el volumen corpuscular medio de los hematíes, el cociente AST/ALT (mayor de 1 en la hepatopatía alcohólica), la determinación de la transferrina deficiente en carbohidratos o la determinación de alcohol en orina. Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, se debe realizar un cribaje de otras causas de hepatopatía en estos pacientes, generalmente asintomáticos, que presentan una alteración de pruebas hepáticas, descartando un origen viral, autoinmune, metabólico, tóxico, etc. (Tabla 3). En este sentido es necesario determinar los marcadores virales, autoanticuerpos, metabolismo del cobre y del hierro, alfa-1 antitripsina, hormonas tiroideas, anticuerpos antiendomisio y descartar la ingesta de fármacos hepatotóxicos (Tabla 2). La práctica de la biopsia hepática permite a su vez descartar muchas de estas causas y apoyar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento específico para esta enfermedad por lo que las

medidas terapéuticas existentes se centran en dos aspectos: por una parte, evitar el alcohol, los fármacos hepatotóxicos intrínsecos y la exposición a tóxicos ambientales potencialmente causantes de EHNA; por otra, tratar los factores etiológicos implicados en la patogenia de la enfermedad como la diabetes, obesidad, etc.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS

Debido a la estrecha relación patogénica existente entre la EHNA, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, muchos pacientes presentan sobrepeso u obesidad, diabetes, hiperlipemia, hipertensión y/o hiperuricemia. En primer lugar, se debe efectuar un adecuado tratamiento de estas enfermedades asociadas. En la Tabla 6 se resumen las medidas terapéuticas ensayadas en el tratamiento de la EHNA.

El primer eslabón en el tratamiento de la EHNA lo constituye el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Éste se puede efectuar desde diferentes puntos de vista: dietético, farmacológico y quirúrgico. El tratamiento de la obesidad consiste en una reducción lentamente progresiva del peso (3-4 kg al mes), mediante ejercicio físico consistente en un discreto ejercicio aeró-

Tabla 6. Medidas terapéuticas en la esteatohepatitis no alcohólica

- **Medidas generales**
 - Evitar el consumo de alcohol, incluso en cantidades mínimas
 - Evitar los fármacos hepatotóxicos
- **Tratamiento de las enfermedades asociadas**
 - Tratamiento del sobrepeso y de la obesidad:
 - Dietético y mediante ejercicio físico
 - Farmacológico: Orlistat
 - Cirugía bariátrica
 - Diabetes mellitus
 - Hiperlipidemia
- **Tratamiento farmacológico**
 - Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina:
 - Antidiabéticos: metformina, tiazolidindionas como rosiglitazona o pioglitazona
 - Inhibidores IKK beta
 - Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes
 - Ácido ursodeoxicólico
 - Vitamina E
 - Betaina
 - S-adenosil-L-metionina
 - Otros fármacos: probióticos, anti-TNF-alfa, pentoxifilina
- **Trasplante hepático**

bico y una dieta hipocalórica, con baja proporción de hidratos de carbono y grasas saturadas y rica en proteínas. La pérdida de peso gradual disminuye las transaminasas, la esteatosis, pero no se han observado cambios en el grado de fibrosis hepática. En cualquier caso, no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que prueben este potencial efecto beneficioso del tratamiento contra la obesidad. Se deben evitar los períodos de ayuno prolongado, dado que éstos se han asociado a un agravamiento de la EHNA. El orlistat, un inhibidor de la lipoproteín lipasa, se ha probado en pacientes obesos con diagnóstico histológico de EHNA. En ensayos pilotos que incluyen a escasos pacientes, tratados durante 6 meses o más, se ha observado una normalización de los valores de las transaminasas y una clara disminución de la esteatosis y de la actividad inflamatoria en el tejido hepático. Por último, la cirugía bariátrica se ha asociado con una disminución del riesgo de progresión de la EHNA y, en algunos casos, a la regresión completa de las lesiones histológicas.

Es imprescindible realizar un adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos con EHNA para evitar la progresión de la enfermedad. Como veremos más adelante, los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina pueden favorecer no sólo el control de la diabetes, sino mejorar las manifestaciones de la EHNA.

La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuentemente asociada a esta enfermedad, por lo que se han utilizado diferentes fármacos. El probucol, un hipocolesterolemizante con efectos antioxidantes, se ha probado en series cortas de pacientes a dosis de 500 mg/día durante 6 meses demostrando una marcada disminución en las concentraciones de GOT y GPT. Por desgracia, no existen datos histológicos. También se ha analizado el papel del genfibrocilo, cuyos resultados no son concluyentes. Los escasos datos disponibles provenientes de ensayos no controlados no permiten establecer su utilidad para el tratamiento de esta enfermedad. Por otro lado, basándonos en los conocimientos patogénicos actuales, no existe base científica para recomendar el uso de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, como la simvastatina o la atorvastatina, entre otros. No obstante, en la actualidad, en EE.UU. se están realizando 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que se analiza el efecto de estos fármacos en pacientes con EHNA.

En los pacientes con una EHNA secundaria a toxicidad farmacológica se debe suspender de forma inmediata el fármaco implicado. A pesar de esta suspensión, en ocasiones la enfermedad persiste. En cualquier caso, se deben evitar los fármacos potencialmente hepatotóxicos.

En la EHNA asociada a la nutrición parenteral se deberá reducir el aporte de glucosa y sustituirla por lípidos. La glucosa estimula la secreción de insulina e inhibe la oxidación de ácidos grasos, cuya concentración aumentaría en el hígado.

En algunos pacientes sometidos a cirugía intestinal derivativa es necesaria la reconstrucción del tránsito intestinal para revertir la lesión hepática; sin embargo, en ocasiones la enfermedad persiste después de restaurar el tránsito. El metronidazol puede prevenir la aparición de esteatohepatitis al disminuir la absorción de toxinas secundarias al sobrecrecimiento bacteriano que tiene lugar en el asa excluida.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Los avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad durante los últimos años han determinado el desarrollo de múltiples ensayos clínicos en los pacientes con una EHNA, dirigidos a atenuar uno o más de los factores patogénicos postulados. En este sentido, el tratamiento de la resistencia a la insulina y los fármacos antioxidantes han ocupado un papel preponderante.

Tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus

La resistencia a la insulina tiene un papel clave en la esteatosis hepática y está presente en la inmensa mayoría de los pacientes con EHNA. Por este motivo, se han ensayado diferentes fármacos con capacidad para incrementar la sensibilidad a la insulina, entre los que se encuentran las tiazolidindionas, la metformina y los inhibidores de la IKK. Las tiazolidindionas interactúan con el PPAR- γ incrementando la utilización periférica de la glucosa. En los pacientes con EHNA se han probado dos fármacos: la rosiglitazona y la pioglitazona. En series cortas de pacientes, la primera ha demostrado ser capaz de disminuir (e incluso normalizar) las concentraciones de transaminasas en pacientes con EHNA (muchos de ellos no diabéticos) tratados con dosis de 400 mg/día; también ha demostrado una disminución en la actividad inflamatoria histológica. Los

resultados son reproducibles en modelos experimentales. En la actualidad, se está realizando un estudio aleatorizado que incluye a 64 pacientes con EHNA, cuyo objetivo es comparar la eficacia de la rosiglotazona y la metformina; los resultados preliminares sugieren una elevada eficacia de la rosiglotazona. Estos prometedores resultados deben confirmarse en estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados. Por este motivo, la Red de Esteatohepatitis recientemente creada en España (RTIC G03/015), está diseñando un ensayo en fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario es evaluar la mejoría histológica al final de 12 meses de tratamiento. Por otro lado, también se ha evaluado la eficacia de la pioglitazona a dosis de 30 mg/día en sujetos con EHNA no diabéticos. Un primer estudio trató a 18 pacientes durante 48 semanas: se normalizaron las pruebas de función hepática, mejoraron los índices de resistencia a la insulina y disminuyeron la esteatosis y la inflamación hepática en 7 de los 9 pacientes que completaron el tratamiento. El efecto secundario más significativo fue el incremento de peso, cuyas consecuencias se desconocen. En otro ensayo efectuado sobre 12 pacientes a dosis de 15 mg/día los resultados fueron similares, si bien no se dispuso de material histológico.

Tratamiento con fármacos hepatoprotectores y antioxidantes

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) tiene un efecto estabilizante de la membrana hepatocitaria, antiapoptótico y disminuye la expresión de moléculas del HLA de tipo II (inmunomodulador). El tratamiento con AUDC ha sido eficaz en un modelo experimental de EHNA y se ha ensayado en 2 series de pacientes con una EHNA, consiguiendo una discreta disminución de la actividad necroinflamatoria, aunque no se disponía de estudio histológico. Sin embargo, el ensayo clínico de mayor tamaño (168 pacientes) ha puesto de manifiesto que el tratamiento con AUDC a dosis convencionales (13-15 mg/kg/día) durante un período de 2 años no es eficaz ni en la disminución de las concentraciones de transaminasas ni en la mejoría histológica. Este resultado negativo sugiere que este fármaco no es útil en los pacientes con EHNA, al menos con la dosis ensayada.

La administración de vitamina E, un antioxidante que entre otras acciones inhibe a nivel experimental la expresión intrahepática de TGF- β , uno de los principales mediadores de la fibrogenesis hepática, se ha probado tanto en niños como en

adultos a dosis que oscilan entre 400 y 1.200 U/día durante periodos cortos de tiempo; los resultados no son concluyentes aunque se ha llegado a objetivar en algún estudio una disminución de la esteatosis, de la inflamación lobulillar e incluso un pequeño pero significativo descenso del estadio fibrótico, lo que indicaría que el tratamiento con vitamina E podría demostrar su eficacia en ensayos clínicos con un mayor número de pacientes. La betaína, un metabolito natural de la colina, es capaz de elevar los valores de la S-adenosilmetionina. Diez pacientes adultos tratados con betaína por vía oral durante un año mostraron una marcada disminución de las transaminasas, así como una clara mejoría histológica (disminución de la esteatosis, actividad inflamatoria y grado de fibrosis). El estudio más amplio publicado hasta la actualidad que utiliza betaína (en este caso combinada con nicotinamida) demostró una clara disminución de las concentraciones de GOT y GPT, así como un menor grado de esteatosis medido por ecografía. Por desgracia, los resultados de este amplio estudio aleatorizado y controlado con placebo efectuado sobre 195 pacientes no ofrece resultados definitivos por la ausencia de datos histológicos.

Además de los citados con anterioridad, en los sujetos con una EHNA también se han utilizado la grelina, la pentoxifilina, la S-adenosil-L-metionina (SAME) o los inhibidores del TNF- α . La SAME ha demostrado tener un efecto beneficioso desde el punto de vista clínico, bioquímico, histológico y ecográfico sobre la esteatosis hepática asociada al abuso de alcohol utilizando dosis bajas (600 mg/día por vía oral o 50-100 mg/día por vía intramuscular) durante un corto período de tratamiento (1 ó 2 meses). El problema es que en España no se dispone de la forma oral del fármaco, con lo cual su indicación terapéutica comporta su administración por vía parenteral, con la consiguiente molestia para el paciente en tratamientos prolongados. No existen datos publicados sobre su eficacia en el tratamiento de los pacientes con EHNA. A pesar de que se ha demostrado, tanto en humanos como en animales de experimentación, que el TNF- α es una de las citocinas clave en la amplificación de la respuesta inflamatoria en los pacientes con EHNA, la utilización de inhibidores de TNF- α en la clínica humana no está justificada en este momento.

Papel del trasplante hepático en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

Finalmente, cuando la EHNA ha evolucionado a una cirrosis hepática, con o sin hepatocarcinoma

sobreimpuesto, las indicaciones del trasplante hepático son las mismas que en el resto de las hepatopatías crónicas. Aunque se ha constatado la recidiva de la EHNA en el hígado trasplantado, su frecuencia y gravedad no deben contraindicar la realización de este procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States: 1988 to 1995. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 212-219.
2. Bradley KA., Bus KR, McDonell MB et al. Screening for problem drinking: a comparison of CAGE and AUDIT. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 379.
3. Caballería J., Caballería JL, Parés A. Enfermedad hepática alcohólica. *Medicine* 2000; 8: 435-441.
4. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin* 2003; 120: 670-675.
5. Cabre E. Short- and long- term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000. 32;1: 36-42.
6. Crespo J, Cayón A, Pons-Romero F. Patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica y potenciales dianas terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 15-23.
7. Clemente G, García-Monzón C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:102-8.
8. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology* 1998; 114: 842-45.
9. Fábrega E, Crespo J, Casafont F, De las Heras G, De la Peña J, Pons-Romero F. Alcoholic recidivism after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 204-206.
10. Heeman U. Albumin Dialysis in Cirrhosis With Superimposed Acute Liver Injury: A Pro-spective Controlled Study. *Hepatology* 2002. 36;4: 949-958.
11. Maddrey WC. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-8.
12. Mathurin P. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002. 36; 4: 480-7.
13. Mathurin P. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110:1847-1853.
14. McCullough AJ et al. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 92: 2028.
15. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10:422.
16. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
17. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etio-logic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
18. Parés A. The molecular adsorbent recirculating system (MARS) improves systemic hemodynamics and hepatic entheopathy in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36 Suppl1: 150.
19. Sanyal AJ. AGA technical review on Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.
20. Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: S2-S13.

CAPÍTULO 42

HEPATITIS CRÓNICAS VIRALES

Autores

José M^º Huguet Malavés
Inmaculada Bort Pérez
Moisés Diago Madrid

Hospital General Universitario, Valencia

Servicio de Patología Digestiva

Palabras clave: *Hepatitis crónica, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis D, interferón- α , lamivudina, adefovir, interferón pegilado, ribavirina.*

HEPATITIS CRÓNICAS VIRALES

HEPATITIS CRÓNICA VHB

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se estima que afecta alrededor de 350-400 millones de personas en todo el mundo y es la causa más frecuente de cirrosis y de carcinoma hepatocelular (HCC) a nivel mundial. La prevalencia de la hepatitis crónica B varía mucho entre las diferentes áreas geográficas. En occidente la hepatitis B es relativamente rara, es una enfermedad frecuentemente adquirida en la edad adulta, afecta alrededor de 0.5-1% de la población y representa alrededor de 5-10% de todas las enfermedades hepáticas crónicas. En España la hepatitis B es la tercera causa de enfermedad hepática crónica, por detrás de la hepatitis C y el alcohol. La prevalencia en nuestro país se sitúa alrededor 1-2% de la población general.

Etiología

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia Hepadnavirus, su genoma un DNA parcialmente bicatenario con una longitud aproximada de 3200 pares de bases. El DNA del VHB tiene solapados parcialmente 4 marcos de lectura abiertos que codifican la envoltura viral (el pre-S y S), la nucleocápside (precore y core), la polimerasa y la proteína X. La región del pre-S y S codifican el antígeno de superficie (HBsAg). El precore/core tiene en fase dos codones de salida que producen 2 proteínas diferentes: un polipéptido antígeno e soluble de la hepatitis B (HBeAg) y el componente estructural de la nucleocápside que es el antígeno del core del VHB (HBcAg). El gen de la polimerasa codifica una enzima multifuncional con actividad transcriptasa inversa, DNA polimerasa y RNA asa. La proteína X es un potente transactivador y puede jugar un papel en la carcinogénesis.

El VHB está clasificado actualmente en siete **genotipos** mayores (A-G) basado en una divergencia entre grupo en la secuencia completa de nucleótidos. La distribución geográfica de los genotipos es variable (tabla 1). La mutación del precore más frecuente (G1896A) que bloquea la producción del HBeAg se encuentra

predominantemente en asociación con los genotipos B, C y D. Así el HBeAg negativo del VHB es más común en Asia y el sur de Europa. Varios estudios sugieren que los genotipos pueden influir en la seroconversión de HBeAg, la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia anti-viral. En los pacientes con el genotipo C se ha encontrado una menor tasa de seroconversión espontánea HBsAg y tasas superiores de progresión a cirrosis que los genotipos B. En cuanto a la respuesta al tratamiento con interferón se ha publicado que los genotipos A y B se asocian a unas tasas superiores de respuesta antiviral que los genotipos D y C respectivamente. Estos datos sugieren que en el futuro los ensayos clínicos de terapia antiviral deberán estratificarse según el genotipo del VHB. La correlación entre el genotipo y la respuesta a otras terapias antivirales como lamivudina o adefovir-dipoxivil no está definida en éste momento. Además de los genotipos el virus puede también clasificarse en **subtipos**. Los subtipos son el resultado de diferentes antígenos de la proteína S y están relacionados con sustituciones aminoacídicas dentro de la secuencia de esta proteína. Los subtipos descritos son: ayw¹, ayw², ayw³, ayw⁴, ayr, adw², adw⁴, adrq-, adrq+; y presentan una distribución geográfica variable. Estudios recientes sugieren que los pacientes VHB subtipo ayw tienen una respuesta más baja a lamivudina comparada con el subtipo adw.

Varias **variaciones o mutaciones** en la sucesión de nucleótidos del VHB tienen importancia clínica y consecuencias en la virología. La importante mutación del gen S incluye una sustitución de glicina por arginina en la posición 145 del codón (G145R) conservando un determinante que causa una afinidad disminuida de HBsAg al Anti-HBs. Esta mutante se ha descrito en los bebés de madres HBsAg positivas en quienes la infección VHB se desarrolla a pesar de la vacunación y en destinatarios de trasplante hepático que tienen la infección recurrente a pesar de la administración de la inmunoglobulina inmune para la hepatitis B. El promotor de core y variantes del precore producen viriones del VHB que no producen HBeAg. La mutación del precore más común tiene un cam-

Tabla 1. Distribución geográfica de los genotipos del VHB

Genotipos	A	Noreste de Europa y América del Norte
	B y C	Asia
	D	Lejano Oriente
	E, F, G, H	No definida

bio dual de A1762T y G1764A que disminuye el RNAm del precore y por lo tanto la secreción de HBeAg. La variante del precore más común tiene un codón de parada prematuro (G1896A) eso previene la traducción del polipéptido del precore y de esta forma elimina la producción del HBeAg. Estas variantes se encuentran particularmente en pacientes sin HBeAg con los genotipos B, C y D del VHB y ellos son seleccionados en el momento de seroconversión de HBeAg. Casos graves de hepatitis agudas y crónicas han sido descritos asociados a la mutante precore del VHB, pero la importancia patogénica global de estas mutantes es todavía incierta. Finalmente, se han encontrado mutaciones en el gen de la polimerasa en pacientes que reciben tratamiento antiviral y desarrollan resistencias al tratamiento. Las mutantes de la polimerasa bien caracterizadas aparecen con la terapia con lamivudina. El YMDD es un dominio de alta conservación de la transcriptasa inversa y es requerido para la activación de la polimerasa. El tratamiento a largo plazo con lamivudina induce resistencia al fármaco por mutación del locus YMDD. Se han caracterizado varios tipos de mutación, pero la mejor descrita es la sustitución de valina o isoleucina por metionina en el residuo 552 (M552V) y la sustitución de metionina por leucina en la posición 528. Existen otras mutaciones descritas pero sin haber establecido todavía su significancia clínica.

Epidemiología

La transmisión del VHB se produce por vía parenteral, sexual y vertical. Los recién nacidos de mujeres con infección activa por el VHB se infectan (más del 90%) en el momento del nacimiento, probablemente por contacto de las mucosas con sangre contaminada (transmisión vertical). La hepatitis B postransfusional es infrecuente debido a la exclusión de los donantes HBsAg positivos.

Anatomía patológica

La denominación de hepatitis crónica es un término histológico y por lo tanto la biopsia hepática es un examen indispensable para estable-

Tabla 2. Valoración Semicuantitativa del Grado de Lesión en Biopsia Hepática

- **I. Knodell (1981)**
 - Inflamación Por. (0-4)
 - Inflamación Lob. (0-5)
 - Necrosis (0-10)
 - Fibrosis (0-4)
- **Metavir (Bedossa 1996)**
 - Actividad (A0-A3)
 - Fibrosis (F0-F4)
- **I. Ishak (1995)**
 - Necrosis en s.b. (0-4)
 - Necro. Puentes (0-6)
 - Necro. Lobulillar (0-4)
 - Inflam. Portal (0-4)
 - Fibrosis (0-6)
- **I. Batts Ludwig (1995)**
 - Actividad (0-4)
 - Fibrosis (0-4)
- **Planimetria**
 - Masseroli (2000)

cer este diagnóstico. Antiguamente y de acuerdo con las alteraciones histológicas las hepatitis crónicas se clasificaban en hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica lobulillar y hepatitis crónica activa, pero esta clasificación ha caído en desuso y actualmente el grado de lesión (grado) y la cantidad de fibrosis (estadio) pueden evaluarse semicuantitativamente usando el *índice de Knodell*, el *I. de Ishak* o el *score Metavir* (Tabla 2). Estos sistemas de puntuación se utilizan a menudo como el objetivo primario para evaluar las respuestas terapéuticas en los ensayos clínicos. En discusión se encuentra qué cambio en estas puntuaciones debe ser considerado como significativo.

CLÍNICA

Síntomas

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y la enfermedad se diagnostica al explorar al enfermo por otro motivo como puede ser el realizarse un examen de salud, al donar sangre o al padecer alguna enfermedad intercurrente. En otras ocasiones el paciente puede presentar molestias vagas a nivel de hipocondrio derecho o dolores abdominales difusos. La astenia puede ser otro síntoma que presenten estos pacientes. Sólo en algunas ocasiones existen manifestaciones propias de enfermedad hepática como ictericia o ascitis y que pueden ser el primer dato de evolución hacia una cirrosis hepática.

Las hepatitis víricas pueden presentar manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.

Así en la hepatitis B crónica las más frecuentemente asociadas son:

- La glomerulonefritis membranosa: aparece principalmente en pacientes HBeAg+ y probablemente se relaciona con la formación de depósitos de complejos HBeAg/anti-HBe. Más frecuente en niños pero puede aparecer en adultos. Más frecuente en fases agudas de la infección pero puede aparecer en formas crónicas. Su principal característica clínica es el síndrome nefrótico.
- La poliarteritis nodosa (PAN) parece asociarse al VHB en 50-60% de casos. Afecta a pacientes HBeAg+. Clínicamente se caracteriza por hipertensión, insuficiencia renal y vasculitis de arterias de mediano calibre.
- Artralgias.

Complicaciones

La historia natural de la hepatitis crónica B cursa con exacerbaciones puntuales espontáneas de actividad de la enfermedad. Los episodios recurrentes de necroinflamación y regeneración pueden aumentar el riesgo de fibrosis y cirrosis así como el de carcinogénesis. Un reciente estudio encontró que el riesgo relativo de hepatocarcinoma en hombres HBsAg+ sólo era de 9.6 respecto a los HBsAg negativo, el riesgo aumentó a 60.2 cuando ellos eran positivos para HBsAg y HBeAg. Hay también datos para sugerir que la supervivencia es más baja en los cirróticos HBeAg positivos. Estas observaciones resaltan el papel central de la replicación del virus en el resultado de la infección VHB y la necesidad de inducir tempranamente supresión sostenida de la replicación del VHB. La cirrosis hepática (con sus posibles descompensaciones y complicaciones) y el desarrollo de hepatocarcinoma serán tratados en otros capítulos de este manual.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de test bioquímicos, serológicos y virológicos junto con los hallazgos histológicos han sido utilizados para el diagnóstico y clasificación de la infección por el virus de la hepatitis B. El análisis de las transaminasas séricas, los antígenos del VHB (HBsAg y HBeAg) y los anticuerpos (anti-HBs, anti-HBc [total e IgM] y anti-HBe) están ampliamente disponibles y estandarizados. Los niveles de DNA VHB pueden ser cuantificados con distintas pruebas de laboratorio que deben ser estandarizadas. Antiguamente se determinaba el DNA VHB mediante técnicas de hibridación molecular, éstas tenían unos límites de sen-

sibilidad entre 100.000 y 1.000.000 copias/ml de DNA VHB. En la actualidad se dispone de una técnica más sensible para determinar los niveles de DNA VHB, ésta es la PCR. Con ella se consigue determinar viremia en muestras negativas mediante técnicas de hibridación (consigue determinar títulos de 10-100 copias/ml de DNA VHB). Por ello para el óptimo manejo de pacientes con hepatitis crónica B es imprescindible determinar los valores del DNA del VHB mediante PCR para medir la respuesta y poder detectar rebrotes asociados al desarrollo de resistencias.

Debido a que la infección por VHB produce una gran variedad de estadios de enfermedad es necesaria una estandarización en sus definiciones que se consiguió en las distintas reuniones de consenso. La definición más comúnmente aceptada para el estado de portador es la presencia de HBsAg en suero de al menos 6 meses.

Definiciones

Hepatitis crónica B. Enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado causada por la infección crónica del virus de la hepatitis B. Se puede subdividir en HBeAg positiva y HBeAg negativa.

Sus criterios diagnósticos son:

1. HBsAg+ > 6 meses.
2. DNA VHB en suero >100.000 copias/ml.
3. Elevación persistente o intermitente de los niveles de ALT/AST.
4. Opcional: Hepatitis crónica demostrada por biopsia hepática (score necroinflamatorio = 6 > 4).

Estado de portador inactivo HBsAg. Infección persistente hepática por VHB sin significación ni evolución a enfermedad necroinflamatoria.

Criterios diagnósticos:

1. HBsAg + > 6 meses
2. HBeAg-, anti-HBe+
3. DNA VHB en suero >100.000 copias/ml
4. Niveles de AST/ALT persistentemente normales
5. Opcional: biopsia hepática que confirma la ausencia de hepatitis significativa (score necroinflamatorio <4)

Hepatitis B resuelta. Infección previa por VHB sin evidencia nueva virológica, bioquímica o histológica de infección o enfermedad activa.

Criterios diagnósticos:

1. Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti-HBc ± anti-HBs.
2. HBsAg-

3. Niveles no detectables en suero del DNA VHB (o niveles muy bajos que pueden detectarse usando técnicas sensibles de PCR)
4. Niveles normales de transaminasas.

Exacerbación aguda de hepatitis B. Elevaciones intermitentes de la actividad de las aminotransferasas al menos 10 veces el límite superior normal y más del doble del valor basal.

Reactivación de hepatitis B. Reparición de enfermedad activa necroinflamatoria hepática en un paciente con estado de portador inactivo de HBsAg o de hepatitis B resuelta.

Aclaramiento HBeAg. Pérdida del HBeAg en una persona que tenía previamente el HBeAg positivo.

Seroconversión HBeAg. Pérdida de HBeAg y detección de anti-HBe en una persona que previamente tenía HBeAg positivo y anti-HBe negativo.

Reversión HBeAg. Reparición de HBeAg en una persona que previamente tenía HBeAg negativo y anti-HBe positivo.

Infección oculta por VHB. Se trata de la presencia de DNA del VHB en suero o tejido hepático en pacientes sin HBsAg. En los últimos años se ha detectado la infección oculta por VHB en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de otra etiología (hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis...), en ellos se ha asociado con una mayor progresión a enfermedad hepática terminal.

Evaluación inicial en pacientes con infección crónica por VHB

- Historia clínica y exploración física adecuadas, con especial énfasis en factores de riesgo para coinfección por VHC o VIH, consumo de alcohol, e historia familiar de infección por VHB y carcinoma hepático.
- Análisis de laboratorio para evaluar la enfermedad hepática: recuento sanguíneo completo con plaquetas, perfil hepático y tiempo de protrombina.
- Test de replicación VHB: HBeAg/anti-HBe, DNA VHB
- Determinaciones analíticas habituales para descartar otras causas de enfermedad hepática: anti-HCV, antiHDV.
- Despiñaje de hepatocarcinoma: Alfafetoproteína (AFP) ± ecografía.
- Biopsia hepática para determinar el grado y estadio de la enfermedad: para pacientes que cumplan criterios de hepatitis crónica.

Seguimiento sugerido para pacientes no considerados para tratamiento

- Hepatitis crónica HBeAg+ con DNA VHB >100.000 copias/ml y ALT normal: determinar periódicamente ALT (cada 3-6 meses). Si ALT >1-2 veces el valor normal redeterminarlas cada 1-3 meses. Si ALT >2 veces el valor normal durante 3-6 meses y HBeAg+, DNA VHB >100.000 copias/ml, considerar biopsia hepática y tratamiento. Considerar asimismo cribado de hepatocarcinoma en población adecuada.
- Estado de portador inactivo HBsAg: determinar ALT cada 6-12 meses para detectar reactivaciones de la hepatitis B. Si ALT > 1-2 veces el valor normal, determinar DNA VHB en suero y excluir otras causas de enfermedad hepática. Considerar cribado de hepatocarcinoma en población adecuada.
- Enfermedad hepática compensada, HBeAg+ con ALT elevadas deben ser observados durante 3-6 meses antes del inicio de cualquier tratamiento para valorar reversión espontánea.

TRATAMIENTO

Se considera que deben ser tratados los pacientes con hepatitis crónica B con valores de **transaminasas elevadas y replicación viral activa** en dos determinaciones sucesivas, definida ésta por la presencia de niveles de DNA-VHB superiores a 100.000 copias/ml.

El objetivo final del tratamiento sería la erradicación de la infección viral, sin embargo dado que es un objetivo difícilmente alcanzable en la práctica clínica lo que se busca es suprimir la replicación viral a niveles indetectables ó lo más bajos posibles durante períodos prolongados de tiempo. La supresión de la replicación viral se acompaña de mejoría de la inflamación y la fibrosis hepática y evita la progresión de la enfermedad.

Definición de respuesta al tratamiento

En pacientes HBeAg+

- Normalización de valores de transaminasas.
- Negativización del DNA.
- Aparición de anticuerpos anti-HBe = objetivo primordial.

En pacientes HBeAg-

- Negativización del DNA.
- Normalización de los valores de transaminasas.

Categorías de respuesta al tratamiento

- Bioquímica: disminución de niveles séricos de ALT hasta rango normal.

- Viroológica: disminución en suero del DNA VHB hasta valores indetectables con técnicas no amplificadoras (<100.000 copias/ml), y pérdida del HBeAg en los que eran inicialmente HBeAg+.
- Histológica: disminución del índice de actividad histológica de 2 puntos menos comparado con la biopsia hepática pre-tratamiento.
- Completa: cumplir con los criterios de respuesta bioquímica y virológica y pérdida del HBsAg.
- Tiempo de respuesta: 1) Durante el tratamiento. 2) Sostenida: de 6-12 meses tras la finalización del mismo.

En la actualidad existen tres fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica VHB, que son, los interferones, la lamivudina y el adefovir divipoxil. (Tabla 3).

Interferón

Los interferones tienen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores. Es bien conocido el efecto del interferón alfa en la supresión de la replicación VHB y la inducción de la remisión de la enfermedad hepática.

En pacientes HBeAg+ la tasa de respuesta se sitúa alrededor de 25%-40% de los pacientes, mientras que en pacientes HBeAg negativo la respuesta durante el tratamiento es más alta (entre 57%-90%, dependiendo de los estudios) con una respuesta sostenida entre 25-89%.

La administración se realiza vía subcutánea y la dosis recomendada para adultos es de 5 millones de unidades al día o 10 millones 3 veces por semana. Recientes estudios informan de una eficacia más alta del interferón pegilado respecto al interferón estándar (alfa).

Los efectos adversos pueden ser muy variados: síndrome pseudogripal, astenia, leucopenia y depresión son los más frecuentes. Además puede enmascarar o exacerbar enfermedades autoinmunes. Alrededor del 35% de los pacientes requieren disminuir dosis por efectos adversos y hasta un 5% deben interrumpir el tratamiento.

Lamivudina (Epivir-VHB, 3TC)

Es un análogo del nucleósido (-)-2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina y posee una potente actividad frente al VHB inhibiendo la síntesis del ADN vírico.

La administración se realiza vía oral y la dosis recomendada en adultos con función renal normal y sin coinfección VIH es de 100 mg al día. Los pacientes con coinfección VIH deben ser tratados con 150 mg dos veces al día asociados a otros fármacos anti-retrovirales. Recientemente se ha aprobado su uso en niños.

En general es un fármaco muy bien tolerado y con escasos efectos adversos. En ocasiones elevación moderada (2-3 veces) del valor de ALT.

La seroconversión del HBeAg durante el tratamiento con lamivudina se mantiene en el 38% a 77% de los pacientes tras finalizar el tratamiento. La recidiva a los tres años de finalizado el tratamiento es del 36% al 54%, siendo más importante durante el primer año.

El principal inconveniente de su uso es la selección de mutantes resistentes a lamivudina. Estas variantes se producen en el gen P, que codifica la polimerasa del VHB, en el motivo YMDD de ésta región. Las variantes se multiplican con una menor eficiencia que la

Tabla 3. Comparación de los tres tratamientos aprobados para la hepatitis crónica B

	Infα	Lamivudina	Adefovir
Indicaciones			
HBeAg+, ALT normal	No indicado	No indicado	No indicado
Hepatitis crónica HBeAg+	Indicado	Indicado	Indicado
Hepatitis crónica HBeAg-	Indicado	Indicado	Indicado
Duración del tratamiento			
Hepatitis crónica HBeAg+	4-6 meses	> ó = 1 año	> ó = 1 año
Hepatitis crónica HBeAg-	1 año	> 1 año	> 1 año
Vía de administración	Subcutánea	Oral	Oral
Efectos secundarios	Muchos	Insignificantes	Potencial nefrotóxico
Resistencias al fármaco	-	~ 20% a 1 año ~ 70% a 5 años	Ninguna al año ~ 3% a 2 años
Coste	Alto	Bajo	Intermedio

cepa salvaje del VHB y suelen detectarse a partir de los 9 meses del tratamiento. Al año del tratamiento se observa en el 14%-32% de los pacientes y se incrementa con la duración del tratamiento y alcanza hasta el 69% a los cinco años de iniciado el mismo. La emergencia de estas cepas se acompaña de un incremento en los valores de transaminasas y de la reaparición del ADN del VHB. La mayoría de los pacientes con mutaciones YMDD están asintomáticos, pero su significado a largo plazo es todavía desconocido.

Adefovir dipoxivil (Hepsera)

Es el profármaco del adefovir, es un análogo de los nucleótidos. Actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del VHB, la ADN polimerasa del VHB y se incorpora al mismo interrumpiendo la formación de la cadena del ADN. Ha sido comercializado recientemente.

La administración se realiza vía oral a dosis de 10 mg al día en pacientes con función renal normal. No está aprobado en niños.

Es un fármaco muy bien tolerado y sus efectos adversos pueden compararse al placebo. Debe monitorizarse la función renal cada 3 meses durante su tratamiento por la posibilidad de disfunción tubular renal observada con dosis altas del fármaco.

Es un fármaco eficaz en pacientes con variantes "salvajes" o con variantes resistentes a lamivudina. La seroconversión a HBeAg negativo es superior a placebo.

Las resistencias a 1 año del tratamiento son prácticamente inexistentes, pero pueden aparecer cuando se prolonga durante más tiempo el tratamiento (alrededor del 2%). Las variantes resistentes a adefovir (mutaciones N236T) son sensibles a lamivudina.

Otros fármacos (no comercializados)

Famciclovir: es la prodroga del penciclovir; estudios clínicos revelan su buena tolerancia y su efectividad en la supresión de la replicación del VHB, pero sus efectos antivirales son menos potentes que lamivudina. Están descritas resistencias al fármaco.

Entecavir: es un análogo carbocíclico de 2'-deoxiguanosina, inhibe la replicación VHB en tres puntos diferentes. Puede ser efectivo para pacientes con resistencias a lamivudina.

Tenofovir: es un nucleótido acíclico inhibidor de la transcriptasa inversa. Está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. Se ha evaluado en pacientes con co-infección por VIH y VHB, particularmente pacientes que habían desarrollado resistencias a lamivudina.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica B

HBeAg	DNA VHB	ALT	Estrategia de tratamiento
+	+	$< 0 = 2 \times \text{vn}$	Baja eficacia del tratamiento habitual Considerar tratamiento si se elevan ALT
+	+	$> 2 \times \text{vn}$	IFN α , LAM o ADV pueden ser usados como tratamiento inicial Objetivo del tratamiento: Seroconversión de HBeAg a anti-HBe Duración del tratamiento: • IFN α : 16 semanas • Lamivudina (LAM) o Adefovir: mínimo 1 año (3-6 meses después de la seroconversión de HBeAg) No respondedores a IFN α /contraindicado IFN α : LAM o ADV Resistencia a Lamivudina: Adefovir
-	+	$> 2 \times \text{vn}$	IFN α , LAM o ADV pueden ser usados en el tratamiento inicial, se prefiere utilizar IFN α o ADV por la necesidad de tratamiento a largo plazo Objetivo del tratamiento: normalización ALT sostenida o DNA VHB indetectable por técnica de PCR Duración del tratamiento: • IFN α : 1 año • Lamivudina: más de 1 año • Adefovir: más de 1 año No respondedores o contraindicación a IFN α : LAM o ADV Resistencia a LAM: adefovir
-	-	$< 0 = 2 \times \text{vn}$	No precisan tratamiento
+/-	+	Cirrosis	Compensada: LAM o ADV Descompensada: LAM (o ADV), coordinar tratamiento con centro de trasplante. Remitir para trasplante hepático
+/-	-	Cirrosis	Compensada: Observación Descompensada: Remitir para trasplante hepático

Tratamiento de pacientes HBeAg+ (tabla 4)

1. Pacientes con ALT más de 2 veces el valor normal o hepatitis moderada/severa en la biopsia. Estos pacientes deben ser considerados para tratamiento. Debe retrasarse el tratamiento de 3 a 6 meses en pacientes con enfermedad hepática compensada por si presentan seroconversión HBeAg espontánea. El tratamiento puede resultar en una respuesta virológica, bioquímica e histológica y además presentar una mejoría clínica. En el tratamiento puede estar indicado el interferón- α (IFN- α) o también el Interferón pegilado durante 16 semanas, lamivudina durante un tiempo mínimo de 1 año o adefovir a dosis de 10 mg/día al menos 1 año; con similar eficacia en los 3 tratamientos.
2. Pacientes con ALT persistentemente normales o mínimamente elevadas (<2 veces el valor normal). En estos pacientes no está indicado el tratamiento. Considerar biopsia hepática si existe fluctuación del nivel de transaminasas o elevación mínima de ALT e iniciar tratamiento si la necroinflamación aparece en grado moderado o grave.
3. Niños con ALT elevadas más de 2 veces el valor normal. Deben ser considerados para tratamiento. Está aprobado en niños el IFN- α a dosis 6 MU/m² tres veces por semana con un máximo de 10 MU durante 16 semanas y la lamivudina a dosis 3 mg/kg/d con un máximo de 100 mg/d durante mínimo de 1 año.
4. Pacientes con cirrosis compensada: deben ser considerados para tratamiento con lamivudina o adefovir.
5. Pacientes con cirrosis descompensada: deben ser considerados para tratamiento con lamivudina. Adefovir puede considerarse como una alternativa pero no es una indicación bien evaluada en ensayos clínicos.
6. Pacientes que desarrollan un avance de la infección mientras toman tratamiento con lamivudina deben ser tratados con adefovir especialmente si presentan un empeoramiento de la enfermedad hepática, si presentan una descompensación de la cirrosis o una recurrencia de la hepatitis B en el hígado transplantado.
7. Los pacientes con falta de respuesta a IFN- α deben ser retratados con lamivudina o adefovir.

Tratamiento de pacientes HBeAg negativo y anti-HBe+ (tabla 4)

Si presentan en suero niveles DNA VHB >100.000 copias/ml, ALT >2 veces el valor normal o hepatitis moderada/grave en la biopsia hepática deben ser considerados para tra-

tamiento. Debe iniciarse tratamiento con IFN- α (o PEG-IFN) a dosis descritas durante 12 meses, lamivudina a dosis 100 mg/día durante más de 1 año o adefovir 10 mg/día durante más de 1 año. En vista de la necesidad de tratamientos de larga duración se prefiere administrar IFN- α o adefovir.

Para los grupos de pacientes con transaminasas persistentemente normales, en los niños, en falta de respuesta a IFN, en cirrosis hepática compensada y descompensada las indicaciones del fármaco a utilizar y las dosis serán las mismas que en pacientes HBeAg positivo.

En este momento uno de los planteamientos en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB es la combinación de varios fármacos. Se están realizando estudios combinando interferón pegilado y lamivudina o adefovir y lamivudina con resultados prometedores.

HEPATITIS CRÓNICA C

La hepatitis por virus C es una de las causas más importantes de enfermedad crónica del hígado y representa un importante problema de salud pública. Su prevalencia es de un 2% de la población general. La infección por el virus C puede presentarse como una hepatitis aguda, una hepatitis crónica o ser asintomática. Entre un 60-80% de pacientes con hepatitis aguda C desarrollarán una infección crónica. La historia natural de la hepatitis crónica C sería, que aproximadamente un 20% de pacientes desarrollen una cirrosis en un período de 20-30 años. Tras 30-40 años, un pequeño porcentaje de pacientes (5-10%) con enfermedad crónica desarrollarán un hepatocarcinoma.

Etiología

La hepatitis C está causada por un pequeño virus formado por una cadena simple de RNA envuelta en una nucleocápside, perteneciente a la familia Flaviviridae y género hepacivirus. Se conocen 6 genotipos y más de 50 subtipos del virus de la hepatitis C. Los diferentes genotipos tienen diferentes distribuciones geográficas. El más frecuente en España es el 1b.

Factores de riesgo y vías de transmisión

El virus de la hepatitis C se transmite por contacto con la sangre o hemoderivados.

A) Vía parenteral:

- Usuarios de drogas vía parenteral, (uso de jeringuillas compartidas). Constituye

actualmente el factor de riesgo más común para adquirir la enfermedad.

- Personas que han recibido transfusiones sanguíneas, sobre todo antes de junio 1992 (fecha de la introducción de métodos serológicos de detección de anticuerpos antiVHC en los hemoderivados).
 - Personas con exposiciones frecuentes a hemoderivados: hemofilia, trasplantes de órganos, insuficiencia renal crónica o tratamientos con quimioterapia.
 - Personal sanitario que sufre punciones accidentales con material contaminado.
 - Realización de tatuajes, piercings o tratamientos de medicinas alternativas como la acupuntura, realizados con material no esterilizado.
- B) Vía materno-fetal: se estima la transmisión vertical en un 5-10%, que aumenta hasta un 20-30% si la madre es positiva para VIH. No ha sido documentada la adquisición de la enfermedad a través de la leche materna, a pesar de haber detectado RNA viral en ella.
- C) Vía sexual: La transmisión entre parejas monógamas es menor del 5 %. El riesgo aumenta en personas con prácticas sexuales de riesgo, promiscuas y con enfermedades de transmisión sexual.
- D) Otras vías de transmisión:
- Se ha descrito un 3-4% de prevalencia de la infección en los contactos domiciliarios de individuos infectados, por el contacto de productos contaminados a través de maquinillas de afeitar, cepillos de dientes, etc.
 - Personas que consumen cocaína vía intranasal.
- E) Fuente de infección desconocida. En un 10% de hepatitis aguda y en un 30% de hepatitis crónica C.

CLÍNICA

Mucha gente con hepatitis crónica C no tiene síntomas de enfermedad hepática, siendo el motivo de consulta un aumento de transaminasas como hallazgo casual en la analítica. Si existen síntomas, éstos son generalmente inespecíficos, leves e intermitentes. Puede aparecer: astenia, molestia o dolor leve en el cuadrante superior derecho, náuseas, anorexia y artroalgias. El examen físico puede ser normal o revelar sólo una leve hepatomegalia. Muchos pacientes, en el momento de la consulta, presentan ya signos de cirrosis hepática.

Manifestaciones extrahepáticas: aparecen en un pequeño porcentaje de pacientes con hepatitis C

(1-2%) siendo la más específica la crioglobulinemia, que se manifiesta por lesiones cutáneas como púrpura, vasculitis o urticaria, artroalgias, neuropatía, y crioglobulinas y factor reumatoide en suero. Otras manifestaciones extrahepáticas son la glomerulonefritis y la porfiria cutánea tarda. Existen otras enfermedades relacionadas con la hepatitis C aunque están menos documentadas como: artritis seronegativa, queratoconjuntivitis seca (Síndrome de Sjögren), linfomas no Hodgkin de células B, fibromialgia y liquen plano.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Test serológicos

La detección de los anticuerpos antiVHC se puede realizar por técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA). Este test de tercera generación usado hoy en día es muy sensible, pero puede dar falsos positivos por lo que se requiere de otro test de confirmación, más específico, llamado análisis recombinante inmunoblot (RIBA II). Aunque el mejor método para confirmar el diagnóstico de hepatitis C es el análisis del RNA-VHC mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la transcripción mediante amplificación (TMA). La presencia de RNA-VHC en suero indica infección activa. La medición del RNA-VHC es útil en aquellos pacientes en los que los test de ELISA para antiVHC son negativos y se sospeche la infección, como en pacientes inmunodeprimidos que no producen suficientes anticuerpos para ser detectados con ELISA, y en la infección aguda en la que los anticuerpos anti-VHC tardan en aparecer 8 semanas mientras que el RNA-VHC se detecta en las 2 primeras semanas.

Existen situaciones clínicas en las que se detectan anticuerpos anti-VHC mediante el test de ELISA y el RNA-VHC es negativo. En estos casos la confirmación con el test de RIBA es muy útil. Si el RIBA es positivo indica que el paciente ha pasado una hepatitis C y presenta anticuerpos persistentes, y si es negativo indica que el test de ELISA es probablemente un falso positivo.

Análisis cualitativo y cuantitativo del RNA-VHC

El análisis cualitativo directo del RNA-VHC mediante PCR es el más específico de todos para confirmar la hepatitis C, y ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso generalizado. Este análisis detecta en suero RNA-VHC por debajo de 600 copias.

La cuantificación de los niveles de RNA-VHC en suero (carga viral), mediante PCR nos ayuda a

predecir la respuesta al tratamiento antiviral y los cambios en dichos niveles durante las primeras fases del tratamiento se pueden usar para monitorizar la respuesta al mismo. Los índices de respuesta son más altos en pacientes con bajos niveles de RNA-VHC (definido como < 1 millón μ /ml).

Genotipo del VHC

Hay 6 genotipos conocidos y más de 50 subtipos del virus de la hepatitis C. El genotipo nos ayuda a predecir la respuesta al tratamiento. Los pacientes con genotipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento que los de genotipo 1. Y cuando se usa la terapia combinada, la dosis y duración del tratamiento también dependen del genotipo.

Una vez es identificado el genotipo no es necesario volverlo a repetir. El genotipo no cambia durante el curso de la infección.

Biopsia hepática

La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, pero es útil para establecer el grado de inflamación y el estadio de fibrosis. También es útil para descartar el daño hepático causado por el alcohol o el grado de esteatosis. Existen varios índices o escalas para definir el nivel de inflamación (grado) y la extensión de la fibrosis (estadio). La escala más comúnmente utilizada para medir el estadio de fibrosis es la que utiliza valores de 0 a 6, donde 0 indica que no hay fibrosis y 6 indica cirrosis. Existen varios, entre ellos: Metavir e Ishak (ver tabla 2). En muchos estudios la extensión de la fibrosis es un factor predictivo independiente de la respuesta al tratamiento. Pacientes con mínimo grado de fibrosis responden mejor al tratamiento que aquellos que presentan fibrosis más avanzada. Para pacientes sin o con poca fibrosis, en los que el tratamiento se deba aplazar, la biopsia hepática se puede usar como monitor de la progresión de la enfermedad hepática, con un intervalo entre las biopsias de 4-5 años. La extensión de la fibrosis hepática y la actividad necroinflamatoria, tiende a ser mayor en pacientes con transaminasas elevadas, que en los que presentan transaminasas repetidamente normales. Entre el 14-24% de las personas con transaminasas persistentemente normales presentan grados mayores que fibrosis portal en la biopsia hepática.

Diagnóstico de hepatitis crónica C

La hepatitis crónica C se diagnostica cuando están presentes los anticuerpos antiVHC y los niveles de transaminasas en suero elevados

durante más de 6 meses. El test del RNA-VHC, por PCR, confirma el diagnóstico y documenta la viremia y el genotipo. Se debe hacer un diagnóstico diferencial ante un aumento de transaminasas, con aquellas patologías que se pueden confundir clínicamente con una hepatitis crónica C, como: hepatitis autoinmune, hepatitis crónica B, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson, déficit de alfa1 antitripsina, hepatitis tóxica. El estudio de estos problemas debe realizarse siempre de cara a instaurar un tratamiento.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones y la progresión de la infección por el VHC, principalmente erradicando la infección. La infección se considera erradicada cuando existe una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de RNA-VHC en suero al final del tratamiento y 6 meses después. La mayoría de las personas que consiguen una RVS, presentan una importante reducción inicial de los niveles de RNA-VHC (>2 log), en la semana 12 de tratamiento, es lo que se conoce como respuesta virológica temprana (RVT). Si se sigue sin detectar el virus al final del tratamiento se considera respuesta al final del tratamiento. Un paciente se considera recidivante cuando el RNA-VHC no se detecta durante el tratamiento, pero se detecta de nuevo al suspenderlo. Los pacientes en los que los niveles de RNA-VHC permanecen estables durante el tratamiento se consideran no respondedores, mientras que aquellos en los que el RNA-VHC desciende (>2 log), pero nunca se hace indetectable, se consideran respondedores parciales.

En ensayos clínicos aleatorizados, los más altos índices de RVS se obtienen con la combinación de una inyección semanal subcutánea de peginterferón alfa y ribavirina oral dos veces al día, que representa el tratamiento estándar actual. Los peginterferones se obtienen insertando una molécula de polietilenglicol al interferón, alterando así su metabolismo y aumentando la vida media de la molécula de peginterferón. Hay dos formas de peginterferón: peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b ambos son equivalentes en eficacia y seguridad pero presentan diferentes regímenes terapéuticos. Peginterferón alfa-2a se administra a una dosis fija de 180 mcg a la semana, en solución líquida ya preparada y peginterferón alfa-2b se administra a una dosis, ajustada según el peso, de 1.5

mcg/Kg/semana, preparando su solución en cada caso. La ribavirina es un agente antiviral que se administra por vía oral dos veces al día. La dosis total se calcula según el peso. La dosis estándar es de 1000 mg si el paciente pesa menos de 75Kg y 1200mg si pesa más de 75Kg. En algunas situaciones se recomiendan 800 mg, como veremos más adelante. La ribavirina por sí sola tiene poco efecto sobre el VHC, pero asociada al interferón aumenta el índice de RVS en 2 o 3 veces, por lo que se recomiendan dar asociados salvo que exista contraindicación para el uso de ribavirina. La respuesta al tratamiento y la consecución de una RVS, se puede predecir por las características del paciente, previas al tratamiento, así como por la RVT. En todos los estudios prospectivos, el genotipo es el factor predictor más fuerte de respuesta. En el estudio aleatorizado de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina, los índices de respuesta sostenida más altos fueron en pacientes con genotipo 2 ó 3, baja carga viral antes del tratamiento, pacientes jóvenes, delgados y ausencia de puentes de fibrosis o cirrosis. En las personas tratadas con peginterferón alfa-2a y ribavirina, las variables independientes asociadas con RVS fueron: genotipo no 1, edad menor de 40 años y peso menor de 75Kg. En estos dos estudios, los pacientes con genotipo 1 tuvieron un índice de

RVS del 42-46%, mientras que los de genotipo 2 ó 3 del 76-82% (figura 1).

Duración del tratamiento y dosis de ribavirina

La duración óptima del tratamiento y la dosis de ribavirina fueron investigadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que todas las personas recibieron peginterferón alfa-2a a la dosis de 180 mcg y los pacientes se dividieron en 4 grupos que recibieron durante 24 o 48 semanas, dosis de ribavirina de 800 mg ó, según el peso, dosis de 1000-1200 mg diarios. Los datos fueron analizados teniendo en cuenta no solo el genotipo, sino también la carga viral pretratamiento en aquellos con genotipo 1. En los pacientes con genotipo 1 y carga viral baja, la RVS fue mayor en aquellos que recibieron altas dosis de ribavirina y fueron tratados durante 48 semanas (61%). Este régimen fue también óptimo en aquellos con genotipo 1 y carga viral alta (46% de RVS). Por el contrario en los pacientes con genotipo 2 ó 3, independientemente de la carga viral, no se hallaron diferencias con los 4 regímenes de tratamiento, por lo que se sugiere que peginterferón alfa-2a más ribavirina a la dosis de 800 mg durante 24 semanas es el tratamiento adecuado.

El manejo adecuado en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C con genotipo 1 se muestra en la figura 2.

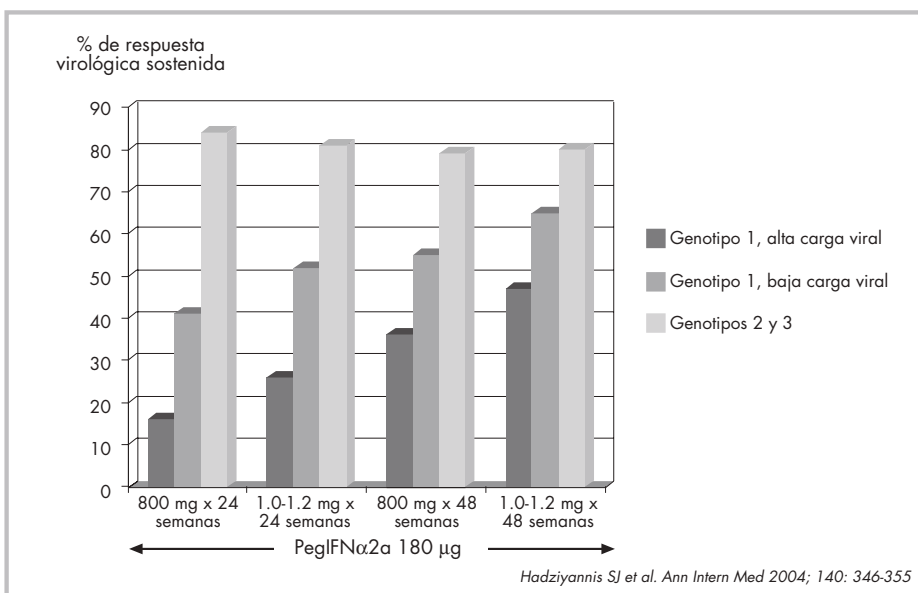
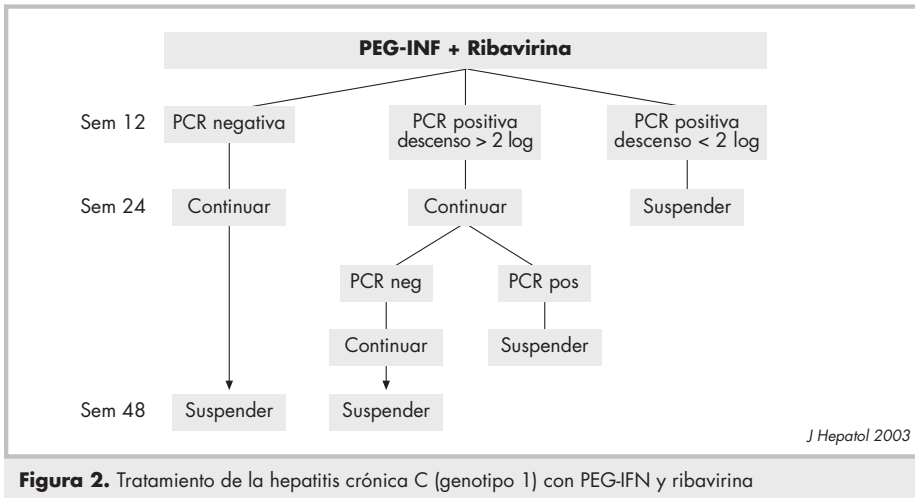


Figura 1. Tratamiento con PEGIFNα2+RBV: Porcentajes de respuesta sostenida según dosis de ribavirina y duración del tratamiento



Efectos adversos del tratamiento

En general la incidencia y el tipo de efectos adversos del peginterferón alfa son similares a los del interferón alfa (tabla 5).

A) Efectos adversos asociados al interferón alfa y peginterferón (>10% de pacientes): neutropenia, trombocitopenia, depresión, hipotiroidismo e hipertiroidismo, irritabilidad, alteraciones de la memoria y la concentración, alteraciones visuales, fatiga, dolores musculares, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, irritación de la piel, fiebre de bajo grado, pérdida de peso, insomnio, alopecia, tinnitus, fibrosis intersticial, inducción de autoanticuerpos o exacerbación de enfermedades autoinmunes conocidas (artritis reumatoide, psoria-

sis...) Muchos de éstos efectos son de intensidad leve o moderada y son peores durante las primeras semanas de tratamiento. Pueden ser tratados con analgésicos como el paracetamol y con antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los síntomas depresivos y los cambios en la personalidad deben ser cuidadosamente monitorizados pues pueden obligar a suspender el tratamiento por el alto riesgo de suicidio.

B) efectos adversos asociados a la ribavirina: anemia hemolítica, fatiga e irritabilidad, rash, sinusitis y teratogenicidad, por lo que es muy importante el uso de medidas estrictas de anticoncepción durante el tratamiento y durante un período de 6 meses tras el

Tabla 5. Efectos adversos del tratamiento con PEG-INF alfa-2a 180 mgr y Ribavirina 1000-1200 mg

Sistema corporal	%	Sistema corporal	%
Generales		Trastornos neuro-psiquiátricos	
Fatiga	51	Cefalea	43
Fiebre	40	Insomnio	33
Escalofríos	23	Irritabilidad	23
Reacción en lugar de inyección	23	Depresión	20
Astenia	15	Mareos	14
Dolor	10	Dificultades de concentración	10
		Ansiedad	9
Trastornos digestivo		Trastornos respiratorios	
Náuseas	24	Disnea	13
Diarrea	11	Tos	10
Dolor abdominal	8		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Piel	
Anorexia	24	Alopecia	27
Adelgazamiento	10	Prurito	19
		Dermatitis	16
Trastornos músculo-esqueléticos		Sequedad de piel	10
Mialgias	40		
Artralgias	22		

mismo. La ribavirina causa anemia hemolítica dosis dependiente; en terapia combinada, la hemoglobina usualmente desciende de 2 a 3gr/dl y el hematocrito un 5-10%. Un descenso muy importante de la hemoglobina puede precipitar una angina de pecho en sujetos susceptible y complicaciones como un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular. Por esta razón la ribavirina no debería usarse en pacientes con anemia preexistente (Hb <11 gr/dl o Hto < 33%) o con enfermedad coronaria o cerebrovascular importante. Al tener una eliminación renal, tampoco debería darse en pacientes con insuficiencia renal (creatinina >2mg/dl).

Las causas de muerte con la terapia combinada se producen por infarto agudo de miocardio, ictus, suicidio o sepsis.

Los factores de crecimiento como la eritropoyetina y el factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF) se pueden utilizar para contrarrestar los efectos adversos de la ribavirina y el interferón respectivamente. No existen suficientes datos para recomendar su uso de forma rutinaria, por lo que en la práctica clínica se deben reducir las dosis de peginterferón y ribavirina.

Un único pero raro efecto secundario es el empeoramiento de la propia enfermedad, causado probablemente por inducción de una hepatitis autoinmune aunque la etiología es realmente desconocida. Si los niveles de transaminasas aumentan dos veces por encima del valor basal se debe suspender el tratamiento.

Selección de pacientes para tratamiento

Las características de los pacientes en los que estaría indicado el tratamiento combinado con peginterferón y ribavirina son: presencia de antiVHC y RNA-VHC detectable en suero, mayores de 18 años y menores de 60-65 años, cirrosis hepática compensada (Bt < 1.5 gr/dl, INR < 1.5, albúmina > 3.4 gr/dl, plaquetas > 75000, sin evidencia de encefalopatía hepática o ascitis), hemograma y bioquímica aceptables (Hb>13gr/dl para hombres y >12gr/dl para mujeres, neutrófilos >1500, creatinina <1.5mg/dl), no tratados previamente para la infección VHC, historia de depresión bien controlada, manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas como crioglobulinemia o glomerulonefritis, querer ser tratados y estar de acuerdo con los requerimientos del tratamiento. Los criterios de transaminasas elevadas o evidencia de hepatitis crónica con fibrosis sig-

nificativa en la biopsia ya no se consideran necesarios para indicar el tratamiento.

El tratamiento está contraindicado en aquellos pacientes con depresión mayor no controlada, trasplante reciente de pulmón, riñón o corazón, hepatitis autoinmune u otra patología conocida que pueda ser exacerbada por el tratamiento con peginterferón y ribavirina, hipertiroidismo no tratado, embarazo o imposibilidad de anticoncepción adecuada, enfermedades graves asociadas (HTA grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria significativa, diabetes mal controlada, enfermedad pulmonar obstructiva), menores de 3 años, hipersensibilidad o contraindicación para el uso de peginterferón o ribavirina.

Existen situaciones clínicas en las que la decisión de tratamiento se debe individualizar en cada caso. Estas situaciones son: pacientes con transaminasas persistentemente normales, fracaso en tratamientos previos (no respondedores o recaedores) con interferón solo o combinado con ribavirina o peginterferón solo, consumo de drogas o alcohol pero que quieran participar en programas de deshabituación de sustancias (ej;metadona), hepatitis aguda C, coinfección con el VIH, menores de 18 años, insuficiencia renal crónica, cirrosis descompensada, trasplante reciente de hígado.

Retratamiento en personas en las que fallaron tratamientos previos

El fracaso inicial del tratamiento depende de la naturaleza de la respuesta inicial, de la potencia del tratamiento inicial y de factores del huésped. Existen dos categorías de pacientes: no respondedores y recidivantes.

- A) No respondedores o respondedores parciales: se puede obtener una RVS con el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en el 25-40% de personas que no respondieron a interferón alfa en monoterapia y en un 10% de personas que no respondieron a interferón alfa más ribavirina. Esta RVS solo se obtiene en los que fueron parcialmente respondedores, no obteniéndose en los no respondedores.
- B) Recidivantes: en un estudio realizado, los pacientes que recayeron tras un régimen terapéutico de interferón sin ribavirina, al menos la mitad lograron una RVS con un retratamiento con interferón alfa y ribavirina durante 24 semanas.
- C) Terapia de mantenimiento: mientras que la erradicación del RNA-VHC es el objetivo principal del tratamiento de las personas con hepatitis crónica C, éste podría tener un bene-

ficio secundario que sería reducir la progresión de la fibrosis. Algunos estudios han demostrado que, en ausencia de una respuesta virológica al tratamiento puede existir una respuesta histológica. Los estudios han demostrado que, en pacientes tratados en los que no se consiguió el aclaramiento del virus, el índice de progresión a cirrosis puede disminuir y puede disminuir la frecuencia de hepatocarcinoma. Aunque hacen falta más estudios.

Medidas generales

Existen una serie de medidas, independientes del tratamiento, que podrían ayudar a reducir e incluso a prevenir la progresión de la fibrosis. La más importante es el consumo de alcohol. Hay numerosos estudios que evidencian una fuerte asociación entre el exceso en el consumo de alcohol y la progresión de la fibrosis hepática e incluso el desarrollo de hepatocarcinoma. También el exceso de alcohol puede aumentar la replicación viral e interferir con la respuesta al tratamiento. Parece razonable recomendar la suspensión completa del alcohol durante el tratamiento. La obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica, desarrollan un papel importante en la progresión de la fibrosis en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Se recomienda a los pacientes con sobrepeso (IMC >25%) que pierdan peso. La sobreinfección por una hepatitis A en pacientes con hepatopatía crónica, fundamentalmente aquellos con hepatitis crónica C, se asocia con una hepatitis fulminante, por lo que se recomienda a éstas personas la vacunación contra la hepatitis A, si no tienen anticuerpos. Las personas coinfectadas con el virus de la hepatitis B tienen peor pronóstico que aquellas infectadas con el virus C solamente, por lo que sería recomendable la vacunación de la hepatitis B en aquellas personas que carecieran de anticuerpos.

HEPATITIS DELTA (HD)

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus con genoma ARN y una sola proteína estructu-

ral que es el antígeno delta (HDAg), no se parece a ningún agente transmisible conocido de animales, pero comparte similitudes con viroides y virusoides de las plantas. La asociación clínica al VHB es debida a que el VHD es un virus defectivo que requiere una función auxiliadora proporcionada por el VHB u otro hepadnavirus.

La infección VHD tiene una distribución mundial con diferencias geográficas que no reflejan el completamente el predominio de infección del VHB. Se ha estimado que un 5% de los portadores del VHB lo son también para VHD.

La infección por VHD se contrae por contacto parenteral con sangre o productos sanguíneos, por vía sexual y por el contacto familiar estrecho (dentro de las familias). Es posible que la infección por VHB y VHD se produzca al mismo tiempo (coinfección) o que la infección por VHD incida sobre un paciente ya infectado por VHB (sobreinfección); con el advenimiento del transplante hepático ha sido posible reconocer un tercer tipo de infección (infección latente) que se puede desarrollar floridamente en el injerto hepático. Las personas anti-HBs no son susceptibles a la infección por VHD.

La cronicidad depende del tipo de infección, así en la coinfección es rara la evolución a la cronicidad y ésta depende del estado inmunitario del paciente, mientras que en la sobreinfección la cronificación es prácticamente universal y está más aumentado el riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma.

El interferón alfa es actualmente el único tratamiento eficaz para la hepatitis crónica D. Debe administrarse a altas dosis (9 MU 3 veces por semana o 5 MU diariamente) durante al menos 1 año. En los respondedores debe mantenerse el tratamiento para intentar eliminar el ARN VHD y en lo posible el HBsAg (se recomienda individualizar en cada paciente).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853.
2. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Long version). *J Hepatol* 2003; 39:S3-S25.
3. Anna S.F. Lok and Brian J. McMahon. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guide-lines. 2003. www.aasld.org.
4. Anna S.F. Lok and Brian J. McMahon. Chronic Hepatitis B: Update of recommendations. AASLD Practice Guidelines. 2004. www.aasld.org.
5. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:90-103.
6. Liaw Y.-F., Sung J. J.Y., Chow W.C., et al., the cirrhosis Asian lamivudine multicentre study group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
7. Marcellin P., Lau G. K.K., Bonino F., Farsi P., Hadziyannis S., Jin R., Lu Z. M., Piratvisuth T., Germanidis G., Yurdaydin C., Diago M., Gurel S., Lai M.-Y., Button P., Pluck N., the Peginterferon alfa-2a HBeAg-negative chronic hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
8. Strader Doris B, Wright Teresa, Thomas David L and Seeff Leonard B. Diagnosis, management, and treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-1171.
9. Alberti Alfredo, Benvegnú Luisa. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38:104-118.
10. Zeuzem Stefan, Diago Moisés, Gane Edward, Reddy K. Rajender, Pockros Paul, Prati Daniele, Shiffman Mitchell, Farci Patricia, Gitlin Norman, O'Brien Christopher B, Lamour François, Lardelli Pilar for de Pegasys study NR16071 investigator group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-1732.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL jr, Häussinger d, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Hoffman J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
12. Laurer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
13. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;104:346-355.
14. Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon a2b plus ribavirin compared with interferon a2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

CAPÍTULO 43

HEPATITIS CRÓNICAS AUTOINMUNES Y COLANGITIS AUTOINMUNE

Autores

Jorge Mendoza
Isabel Castel
Jesús Legido
Laura Martín
Saioa Rubio
Sandra Sánchez

Hospital La Princesa, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Hepatitis autoinmune, colangitis autoinmune, síndromes de solapamiento, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos anti-LKM1, anticuerpos anti-músculo liso, corticoides, azatioprina, tiopurina-metil-transferasa (TPMT), ácido ursodesoxicólico.*

HEPATITIS CRÓNICAS AUTOINMUNES Y COLANGITIS AUTOINMUNE

HEPATITIS CRÓNICAS AUTOINMUNES

INTRODUCCIÓN

Desde que se describió en 1953, esta enfermedad ha dado lugar a muchas confusiones, ya que se le han aplicado diversos nombres, como son hepatitis crónica activa, hepatitis lupoide, hepatitis de células plasmáticas, etc. Finalmente, en 1992 el Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune recomendó el término *hepatitis autoinmune* como el más apropiado.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía crónica de etiología desconocida, que se caracteriza por fenómenos de autoinmunidad y en la cual hay una reacción frente a autoantígenos hepatocelulares.

PATOGENIA

En el origen de la HAI hay una alteración de la autotolerancia inmunológica, que permite la reacción frente a antígenos hepatocitarios propios. En una persona sana hay mecanismos que evitan la autorreactividad contra estos antígenos. Así, los linfocitos cooperadores (Th) necesarios para que se lleve a cabo la respuesta inmunitaria y que reaccionan frente a antígenos propios, o son eliminados durante su maduración mediante aborto clonal, o bien son inhibidos por los linfocitos T supresores (Ts).

En los pacientes con HAI estos mecanismos faltan y se activa la respuesta inmunitaria, en la cual los linfocitos T efectores dañan las células hepatocitarias y los linfocitos B producen autoanticuerpos. Estos últimos son marcadores diagnósticos de la enfermedad, aunque no parece que participen en la lesión hepatocelular (Figura 1).

Se ha demostrado en diversos estudios¹ una asociación entre determinados haplotipos del HLA y el desarrollo de hepatitis autoinmune, de modo que el poseerlos supone un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Algunos de estos son el HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-B8, HLA-DR52a y HLA-DW3. También se ha postu-

lado que variaciones en los genes de factores del complemento, inmunoglobulinas y receptores de células T pudieran influir en la predisposición de determinados individuos a desarrollar HAI.

Además de los factores genéticos, se han propuesto en varios estudios diversos factores ambientales como desencadenantes de la enfermedad en personas predispuestas. Estos podrían ser virus como el virus de Epstein-Barr, el virus herpes simplex tipo 1, el virus del sarampión o los virus de las hepatitis (VHA, VHC)².

Los mecanismos por los que estos virus pueden desencadenar una HAI son múltiples:

- Inducción de autoantígenos.
- Alteración de los mecanismos implicados en el control de la autorreactividad (por destrucción de células T o por activación policlonal de linfocitos B y T).
- Imitación molecular entre antígenos (epítopos) virales y del paciente.

También se ha encontrado que algunos fármacos, como metildopa, nitrofurantoína, diclofenaco y minociclina, pueden desencadenar alteraciones hepáticas idénticas a las de la HAI, aunque su papel como desencadenantes de esta enfermedad aún no está muy claro.

Todavía no se conocen con seguridad los autoantígenos diana de la reacción autoinmune en esta enfermedad. Hay varios candidatos, de los cuales el que destaca con más fuerza es el receptor de las asialoglicoproteínas (ASGP-R), presente en la membrana de los hepatocitos periportales, frente al cual se encuentran autoanticuerpos en todos los tipos de hepatitis autoinmune y cuyos títulos se correlacionan con la actividad histológica de la enfermedad. Se trata además del antígeno diana de la hepatitis de la interfase, típica de la HAI. Otros autoantígenos que se han propuesto son el citocromo P450-DB1 (contra el cual se dirigen los autoanticuerpos anti-LKM-1, típicos de la HAI tipo 2) o el antígeno soluble hepático/antígeno hepatopancreático (SLA/LP).

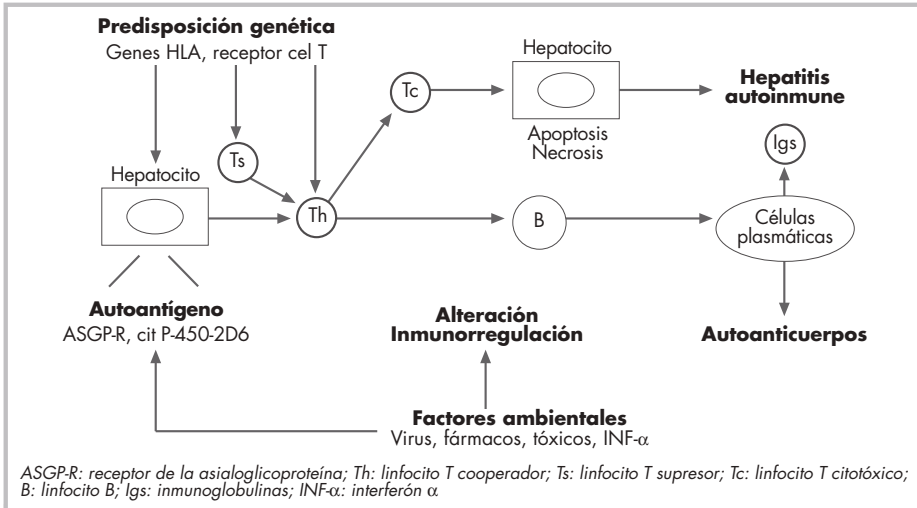


Figura 1. Etiopatogenia de la hepatitis autoinmune

CLASIFICACIÓN

La HAI es una enfermedad muy heterogénea, con diversas presentaciones clínicas, varios autoanticuerpos circulantes y alteraciones histológicas también distintas.

La clasificación actual se basa en los subgrupos serológicos (Tabla 1), ya que se ha visto que la aparición de determinados autoanticuerpos define dos grupos con una forma de presentación clínica y un pronóstico definidos. Hay que recalcar que, como se ha dicho antes, no se ha demostrado que estos autoanticuerpos desempeñen un papel en la patogenia de la enfermedad.

Se distinguen dos tipos en la HAI:

- **Tipo 1:** Se conoce con *HAI clásica*. Es la más prevalente. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos contra el músculo liso (ASMA). También aparecen en un 10% de los casos anticuerpos anti-antígeno soluble hepático/anti-proteína hepatopancreática (SLA/LP) y anti-DNA. Con cierta frecuencia se encuentran p-ANCA, que no se dan en la HAI tipo 2. Unidos a los autoanticuerpos típicos de la HAI tipo 1 (ANA, SLA/LP, ASMA), en algunos casos aparecen anticuerpos antimitocondriales (AMA), que caracterizan a la CBP y que, de aparecer aisladamente, definirían una entidad patológica distinta, parte de los síndromes de

superposición, de los que se hablará más adelante.

- **Tipo 2:** Es la que tiene un peor pronóstico. Se define por la presencia de anticuerpos contra microsomas del hígado y del riñón (ALKM-1) y/o autoanticuerpos contra un antígeno del citosol hepático (LC1).

Así mismo se han detectado en un número elevado de pacientes con HAI anticuerpos contra el receptor de la asialoglicoproteína, aunque estos últimos no se utilizan en clínica.

En un principio se dividió a la HAI tipo 2 en dos subtipos, al observarse que en pacientes con hepatitis crónica por VHC aparecían con gran frecuencia anti-LKM-1. Esto se debe a que hay un epítipo contra el que se dirige dicho anticuerpo (parte del citocromo P450), que presenta similitud con un péptido propio del VHC. Se denominó durante un tiempo HAI tipo 2b a aquella en la que aparecían anticuerpos anti-LKM-1 en pacientes con hepatopatía crónica por VHC. Posteriormente se descubrió que sólo se trataba de una hepatitis crónica C en la que como fenómeno casual aparecían anti-LKM-1. La distinción entre ambos tipos es importante a la hora de adoptar una decisión terapéutica, ya que la HAI puede agravarse con el interferón (utilizado en el tratamiento de la hepatitis crónica C) y, de otro lado, los corticoides, parte fundamental del tratamiento de la HAI, pueden aumentar la replicación del VHC².

Tabla 1. Autoanticuerpos que definen los distintos tipos de hepatitis autoinmune

Autoanticuerpos	Autoantígenos diana	Hepatitis autoinmune
Antinucleares (ANA)	Centrómero, histonas, ribonucleoproteínas	Tipo 1
Antimúsculo liso (ASMA)	Actina, tubulina, filamentos intermedios	Tipo 1
Antimitosomales hepáticos y renales-1 (LKM-1)	Citocromo monooxigenasa P-450 (IID6)	Tipo 2
Anticitosol hepático-1 (LC-1)	Proteína citosólica hepática	Tipo 2
Antirreceptor de la asialoglicoproteína (ASGP-R)	Glicoproteína transmembranosa	Todos los tipos

Durante un tiempo se distinguió un tercer tipo de HAI (HAI tipo 3), caracterizado por la presencia de anticuerpos anti-SLA/LP. Hoy se considera que estos anticuerpos pueden aparecer en las dos formas de HAI, asociados a otros autoanticuerpos y que no definen una entidad patológica determinada.

CLÍNICA

La HAI ocurre con más frecuencia en mujeres. La tipo 1 aparece en todos los grupos de edad, mientras que la tipo 2 se limita generalmente a mujeres jóvenes.

La clínica es muy variable y fluctuante. Puede manifestarse de forma asintomática, como un proceso crónico y también hay casos de presentación como hepatitis fulminante. En algunos casos el diagnóstico surge al estudiar otros procesos autoinmunes extrahepáticos.

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso e inespecífico, con malestar general, cansancio, astenia, anorexia y artralgias. No son infrecuentes las alteraciones menstruales. En algunos casos los pacientes aquejan malestar en el hipocondrio derecho.

La exploración física puede ser anodina o manifestar hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y estigmas de hepatopatía crónica.

El curso suele ser gradual y lento, aunque con brotes recurrentes de hepatitis aguda en algunos casos. Estos episodios son más raros en los pacientes que reciben tratamiento.

En el extremo del espectro clínico está la hepatitis fulminante, más frecuente en la HAI tipo 2. En estos casos aparece ictericia intensa, elevadas cifras de transaminasas, alteración de la coagulación y encefalopatía.

Habitualmente la enfermedad está confinada al hígado, pero no es rara la asociación con otros

fenómenos autoinmunes extrahepáticos. En la HAI tipo 1, las enfermedades extrahepáticas más frecuentemente asociadas son la tiroiditis, la enfermedad de Graves, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide. En la HAI tipo 2, los trastornos más comunes son la diabetes mellitus tipo 1, las enfermedades tiroideas autoinmunes y el vitíligo. Se ha asociado también a la HAI tipo 2 con el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (hipoparatiroidismo, candidiasis, insuficiencia suprarrenal y esterilidad).

La enfermedad, sea cual sea el tipo, puede evolucionar como cualquier otro tipo de hepatopatía crónica, incluso hasta alcanzar el estadio cirrótico y, por lo tanto, desarrollar todas las complicaciones propias de la cirrosis. Esto último ocurre en pacientes no tratados y en aquellos resistentes al tratamiento. La progresión a hepatocarcinoma es menos frecuente que en las hepatitis crónicas virales.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico tenemos que tener en cuenta los aspectos clínicos, de laboratorio, histológicos y pruebas radiológicas. Es esencial descartar todas las demás causas de hepatopatía. Para ello deberemos realizar determinaciones para serologías de virus hepatotropos, buscar alteraciones genéticas que producen afectación hepática (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina) y realizar pruebas de imagen que descarten alteraciones del árbol biliar.

Como se ha comentado anteriormente, la HAI puede aparecer de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, y la exploración física puede ser anodina o reflejar únicamente signos característicos de cualquier hepatopatía, por eso nos serán de gran utilidad los datos del laboratorio.

En la mayoría de las HAI aparece elevación de las transaminasas más que de enzimas de colestasis y bilirrubina. En casos en que predomine

mine la colestasis es obligado descartar una obstrucción biliar, así como otras patologías autoinmunes con patrón colestásico (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndromes de solapamiento).

Una característica de las HAI es la elevación de las globulinas séricas, especialmente las inmunoglobulinas. También aparecen autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos específicos que nos pueden ayudar, no sólo a diagnosticar una hepatitis autoinmune, sino también a clasificarla.

Es fundamental realizar una biopsia hepática en el proceso diagnóstico de una HAI. En la hepatitis autoinmune aparecen algunas alteraciones histológicas características aunque no específicas de esta enfermedad:

- Infiltrado linfocitario portal que sobrepasa el límite del espacio porta, invadiendo el tejido lobulillar circundante (infiltrado periportal) (Figura 2).
- Lesión hepatocitaria periportal, conocida como necrosis en sacabocados (*piecemeal*

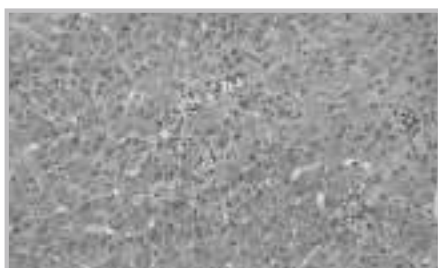


Figura 2. Hepatitis lobulillar. Se observa un infiltrado inflamatorio en los espacios sinusoidales, junto con cambios degenerativos en los hepatocitos.



Figura 3. Hepatitis de la interfase. Se aprecia un intenso infiltrado inflamatorio que sobrepasa los límites del espacio portal (flecha).

necrosis) o hepatitis de la interfase (Figura 3). Esta lesión respeta el árbol biliar, a diferencia de lo que ocurre en las colangiopatías autoinmunes.

- Lesiones de los canaliculos biliares, presentes en un 25% de los casos.
- Infiltrado plasmocitario intenso, rosetas hepatocitarias y células gigantes multinucleadas (Figura 4).
- Fibrosis y, en casos evolucionados puentes que conectan el centro del lobulillo y los espacios portales, que en último caso, conducen a la aparición de nódulos de regeneración y cirrosis (Figura 5).

Una herramienta fundamental en el diagnóstico de la HAI es la determinación de autoanticuerpos, presentes en la gran mayoría de los pacientes. En el caso de la HAI tipo 1 detectaremos ANA, ASMA y, en algunos casos, anticuerpos antimitocondriales y p-ANCA (ante los cuales habría que hacer el diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante primaria). En la HAI tipo 2 encontraremos ALKM-1 y en algunos casos ALC-1.

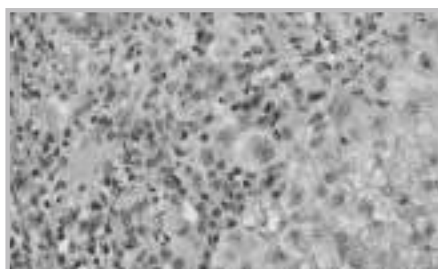


Figura 4. Infiltrado plasmocitario intenso y células gigantes.

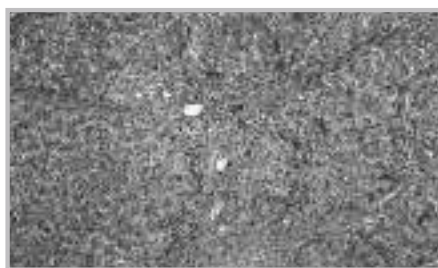


Figura 5. Cirrosis. Se observa una prominente fibrosis en el tejido hepatocitario (tinción de Masson).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune, emitidos por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado

Requisitos	HAI definitiva	HAI probable
Ausencia de enfermedad hepática genética	Fenotipo α -1 antitripsina normal. Concentraciones normales de hierro, ferritina, cobre y ceruloplasmina plasmáticos	Déficit parcial de α -1 antitripsina Alteraciones inespecíficas de hierro, ferritina, cobre o ceruloplasmina plasmáticos
Ausencia de enfermedad hepática viral	Ausencia de marcadores de infección activa por los virus de la hepatitis A, B o C	Ausencia de marcadores de infección activa por los virus de la hepatitis A, B o C
Ausencia de signos de toxicidad alcohólica o farmacológica	Consumo de alcohol inferior a 25 g/día Ausencia de empleo reciente de fármacos hepatotóxicos	Consumo de alcohol inferior a 50 g/día Ausencia de empleo reciente de fármacos hepatotóxicos
Alteraciones de laboratorio	Anormalidad predominante: elevación de transaminasas Gammaglobulina o IgG > 1.5 veces el límite normal	Anormalidad predominante: elevación de transaminasas Hipergammaglobulinemia
Autoanticuerpos	Antinucleares (ANA), antimusculo liso (AML) o anti-LKM >1/80 Ausencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA)	Antinucleares (ANA), antimusculo liso (AML) o anti-LKM >1/40 o presencia de otros autoanticuerpos
Hallazgos histológicos	Necrosis erosiva Ausencia de lesión biliar, granulomas u otros hallazgos sugestivos de otras enfermedades	Necrosis erosiva Ausencia de lesión biliar, granulomas u otros hallazgos sugestivos de otras enfermedades

Para facilitar el diagnóstico de la HAI, difícil en algunos casos, la Asociación Americana para el Estudio del Hígado ha desarrollado unos criterios diagnósticos y un sistema de puntuación para aplicar en casos dudosos (Tablas 2 y 3).

TRATAMIENTO (Tabla 4)

La HAI, raramente presenta una regresión espontánea, siendo el principal objetivo del tratamiento modificar su historia natural, modificando su clínica y mejorando el daño histológico. Hasta el momento existen tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedad severa que han demostrado una mejora tanto en la clínica, como en la histología y la supervivencia². Se ha visto además que los pacientes con cirrosis responden igualmente bien al tratamiento con esteroides, si bien con una mayor tasa de efectos secundarios. La esperanza de vida de los pacientes tratados excede el 80% a los 20 años, igualándose a los sujetos de su sexo y edad³, por lo que todos los pacientes deberían ser tratados, independientemente del tipo de HAI o de su forma de presentación. Sin embargo no existen estudios que valoren a aquellos pacientes con enfermedad leve o moderada. En estos pacientes el tratamiento debe ser individualizado.

El tratamiento de elección para los pacientes con HAI son los glucocorticoides en monoterapia o asociados a Azatioprina (AZA)⁴. Este tratamiento ha demostrado reducir la mortalidad de la enfermedad y la incidencia de cirrosis, sobre todo en los pacientes con necrosis en puentes o necrosis multilobular. Sin embargo se ha visto que hasta un 37% de los pacientes a los 5 años y un 47% a los 10 años acaban desarrollando cirrosis a pesar del tratamiento².

Se distinguen dos pautas de tratamiento, una pauta de inducción de la remisión y una de mantenimiento.

Inducción a la remisión (Tabla 5)

El tratamiento de elección son los glucocorticoides asociados a AZA⁴. Se pueden usar la Prednisolona, o Metilprednisolona. La Prednisolona es el metabolito activo de la Prednisona, se sintetiza en hígado, de forma que en pacientes con afectación grave de la función hepática, pueden no alcanzar niveles terapéuticos, lo que justificaría el uso de Prednisolona. Los Glucocorticoides actúan interfiriendo el proceso de reconocimiento de autoantígenos por los linfocitos T, el reclutamiento intrahepático de linfocitos y la proliferación de linfocitos T. También interfieren con la producción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas y

Tabla 3. Sistema de puntuación para casos dudosos de hepatitis autoinmune, también obtenida de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado

Categoría	Factor	Puntos
Sexo	Femenino	+2
Relación fosfatasa alcalina/AST	>3 <1.5	-2 +2
Grado de elevación de la gammaglobulina o de la IgG	>2 1.5-2 1-1.5 <1	+3 +2 +1 0
Autoanticuerpos ANA, AML o anti-LKM	>1/80 1/80 1/40 <1/40	+3 +2 +1 0
Marcadores virales de infección activa	Positivos Negativos	-3 +3
Fármacos hepatotóxicos	Presentes Ausentes	-4 +1
Consumo de alcohol	<25 g/día >60 g/día	+2 -2
Enfermedades autoinmunes extrahepáticas	Presentes	+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, p-ANCA	+2
Hallazgos histológicos	Necrosis erosiva Células plasmáticas Rosetas Ninguna de las anteriores Alteraciones biliares Hallazgos atípicos	+3 +1 +1 -5 -3 -3
HLA	DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	Remisión Remisión y recidiva	+2 +3
Diagnóstico definitivo	Puntuación pretratamiento Puntuación postratamiento	>15 >17
Diagnóstico probable	Puntuación pretratamiento Puntuación postratamiento	10-15 12-17

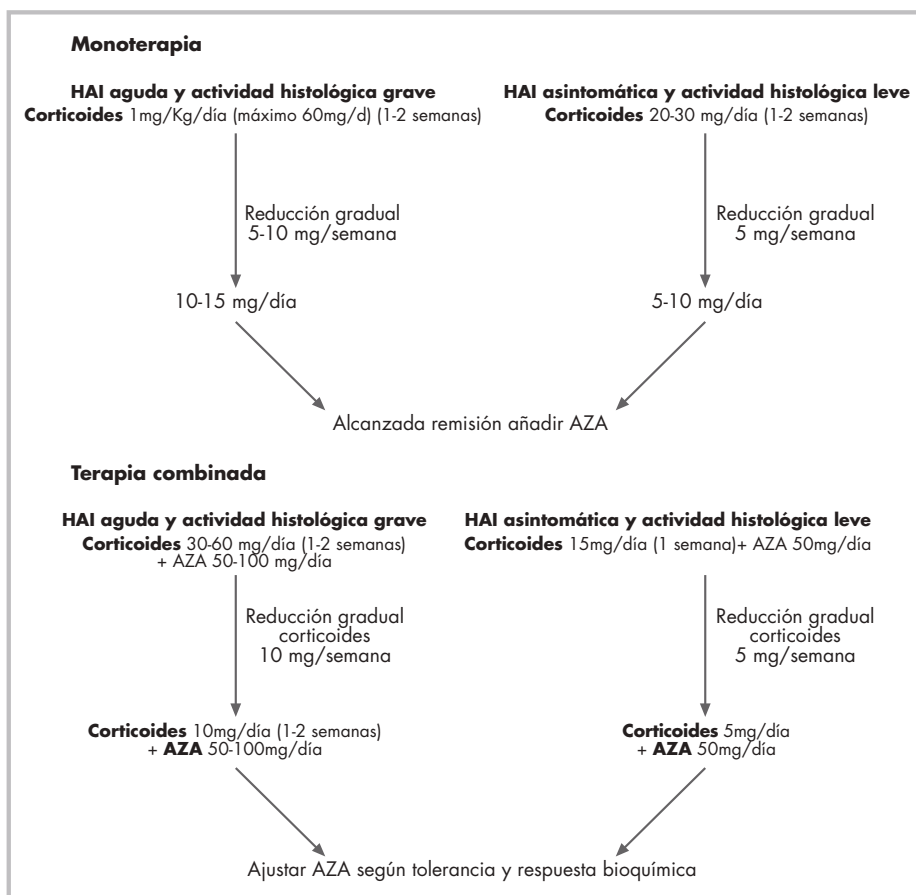
Tabla 4. Indicaciones de tratamiento de la HAI ⁽¹⁵⁾

Absolutas	Relativas
GOT >10 veces límite normal	Síntomas (fatiga, artralgias, ictericia)
GOT ≥ 5 veces límite normal y γ -globulina ≥ 2 veces límite normal	GOT o γ -globulina elevados sin cumplir criterios absolutos
Necrosis en puentes o necrosis multiacinar	Hepatitis de la interfase

favorecen la acción de células T supresoras no específicas de antígeno.

La AZA es un análogo de las purinas que actúa inhibiendo la proliferación de células T, al interferir en el metabolismo de los ácidos nucleicos. No es eficaz como monoterapia en la inducción de la remisión. La combinación con corticoesteroides, permite disminuir la dosis de estos, minimizando así la aparición de efectos secundarios. Existe controversia sobre el momento en el que debe administrarse AZA. Dado que su objetivo es redu-

cir la dosis de esteroides, y disminuir sus efectos secundarios, algunos autores recomiendan la introducción de AZA una vez conseguida la remisión con monoterapia. Sin embargo, ya que su efecto puede tardar varias semanas en instaurarse, algunos autores recomiendan su uso desde el primer momento. (Tabla 5). En ambos casos se reduce la dosis de corticoides tanto en el caso de HAI leve o moderada como en pacientes con cirrosis. La pauta combinada, debido a su menor dosis de corticoides estaría especialmente indicada en pacientes con diabetes, osteoporosis o

Tabla 5. Pautas de inducción a la remisión ²


mujeres posmenopáusicas. Esta terapia es igualmente eficaz en inducir la remisión que la terapia con altas dosis de corticosteroides ².

Sólo un 13% de los pacientes no responden, responden incompletamente o presentan efectos secundarios que requieren la retirada del tratamiento.

Terapia de mantenimiento (Tabla 6)

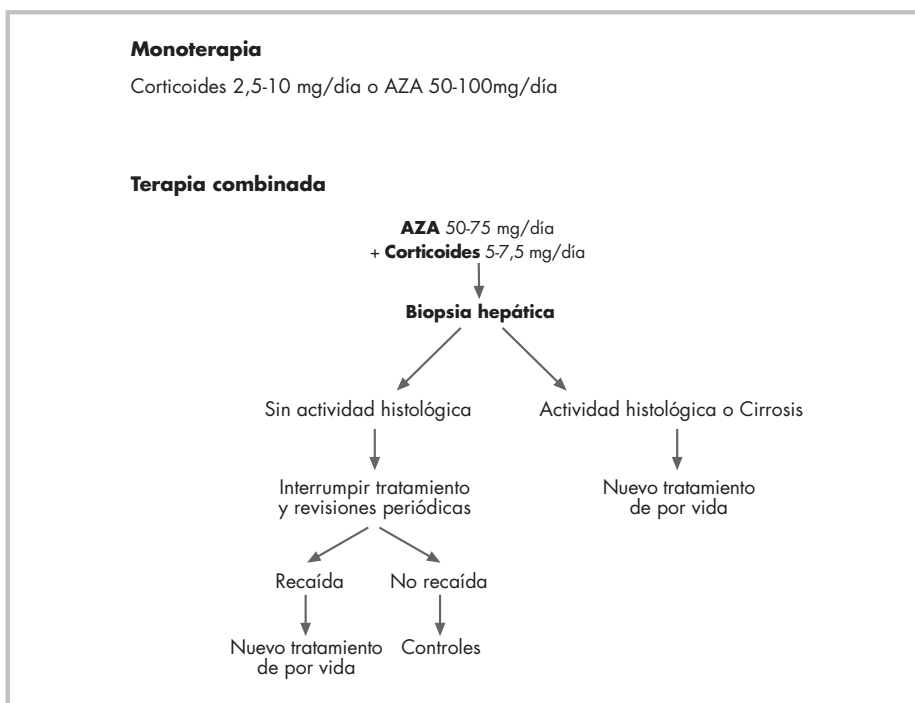
El objetivo de esta terapia es prevenir las recaídas manteniendo al mínimo los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora.

Los pacientes que presentan una recaída deben ser tratados de por vida con dosis bajas de corticoides y/o AZA ⁵. La mejor manera de controlar la respuesta al tratamiento es la vigilancia de los niveles de transami-

nasas. Estos deberían mantenerse dentro de los límites normales o menos de 2 veces el límite alto de la normalidad.

La mayor parte de los pacientes pueden controlarse con corticoides a dosis bajas (2,5-10mg/día), si bien para evitar sus efectos secundarios a largo plazo es preferible el uso de AZA en monoterapia (50-75mg). Puede usarse dosis mayores de hasta 2 mg/Kg de AZA. Si esta dosis de AZA no es capaz de mantener la remisión, es preferible la terapia combinada con dosis bajas de corticosteroides (Prednisona 5-7,5mg), que el doblar la dosis de AZA. De cualquier forma la dosis de AZA debe ajustarse según los niveles de transaminasas ².

El tratamiento debería mantenerse entre 2 y 4 años antes de su retirada, y siempre de mane-

Tabla 6. Pautas de mantenimiento ²

ra progresiva. Debe evitarse siempre la retirada brusca, ya que puede provocar una exacerbación de la enfermedad. Como regla se acepta que la retirada del tratamiento debe realizarse con niveles normales de transaminasas, de inmunoglobulinas y en ausencia de actividad en la biopsia hepática. Aunque las recaídas suelen ocurrir tras el primer año después de la retirada, es posible la recaída muchos años después, por lo que se recomienda el seguimiento estrecho de estos pacientes. Existe controversia sobre la necesidad o no de biopsia hepática antes del final del tratamiento en aquellos pacientes que han obtenido la remisión. Hasta un 55% de los pacientes con buena respuesta clínica y analítica presentan hepatitis de la interfase en la biopsia, y estos pacientes recaen tras el cese del tratamiento. Por lo tanto una biopsia nos permitiría reconocer a estos pacientes y limitar estas recaídas.

La curación completa tanto clínica, como bioquímica e histológica sólo se observa en un 10% a los 5 años, si bien un 21% de los pacientes tratados presentaría remisión durante más de 6 meses y mostrarían una actividad residual sin necesitar retratamiento ².

Efectos secundarios

Corticoides: Son bien conocidos sus efectos secundarios, tales como aumento de peso, hirsutismo, síndrome de Cushing, hiperglucemia, glaucoma, cataratas, osteonecrosis, pancreatitis y retraso del crecimiento en niños. Especial interés tiene la osteoporosis, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. El uso prolongado puede producir también atrofia muscular y facilitar las infecciones. No existe evidencia de su teratogenicidad u oncogenicidad, aunque se ha visto un pequeño aumento en la incidencia de tumores no hepáticos, probablemente secundarios a la inmunosupresión ⁶. Los efectos secundarios de la Prednisona son directamente proporcionales a la cantidad de metabolito activo libre, no unido a albúmina. Los pacientes con niveles bajos de albúmina y niveles altos de bilirrubina (que desplaza a la prednisolona de la albúmina) deben ser cuidadosamente controlados. Esta situación es frecuente en los pacientes con cirrosis, que son lógicamente, los que más incidencia de efectos secundarios presentan.

La AZA presenta efectos secundarios por afectación de la médula ósea, incluyendo trombopenia y leucopenia. Suelen ser dosis depen-

diente y reversible, por lo que es indispensable realizar controles periódicos de hematología. Otras complicaciones incluyen pancreatitis aguda, hepatotoxicidad, hiperplasia nodular regenerativa hepática y una mayor susceptibilidad a las infecciones. Aunque por su mecanismo de acción el fármaco podría tener efectos oncogénicos, no existen datos al respecto a las dosis utilizadas en HAI⁷.

No existen datos que apoyen la utilización de rutina de los niveles de tiopurina-metil-transferasa (TPMT) en pacientes con HAI, pero según los últimos datos parece recomendable medir la actividad de esta enzima, con vistas a detectar aquellos pacientes con actividad baja, que serían susceptibles de presentar efectos secundarios. Así en pacientes con actividad normal de TPMT podrían recibir dosis de 2mg/Kg. de AZA, aquellos con actividad intermedia deberían recibir dosis menores (1mg/Kg) y deberían ser vigilados estrechamente, mientras que aquellos pacientes sin actividad para la TPMT u homocigotos para actividad reducida, sólo deberían ser tratados con bajas dosis de AZA o no ser tratados².

HAI Y EMBARAZO

La fertilidad parece reducida en los pacientes con HAI, pero no es infrecuente encontrar embarazos. El control adecuado de la enfermedad con inmunosupresores, disminuye la posibilidad de complicaciones tanto en la enfermedad hepática como en el propio embarazo. Se ha descrito ocasionalmente remisiones de la HAI durante el embarazo. Los efectos teratogénicos de los inmunodepresores no han sido consistentemente demostrados, de cualquier forma se recomienda el uso de la menor dosis posible, tanto de corticoides como de AZA. Además está contraindicada la lactancia, dado que estos fármacos se excretan en la leche materna.

HAI Y NIÑOS

La forma de presentación en niños es distinta a la forma en adultos. Hasta un 38% presentan anti LKM-1, frente a un 3-4% en adultos⁸. Además también es frecuente la presentación aguda, e incluso fulminante en niños con HAI tipo 1 y hasta en un 38% de las tipo 2, se encuentran cambios correspondientes al estadio cirrótico. Además en niños, la respuesta a corticoides es habitualmente mala. Existen datos, sin embargo que demuestran la utilidad de la Ciclosporina en el tratamiento de estos pacientes.

OTROS TRATAMIENTOS

Ciclosporina (5-6mg/Kg./día)

Se ha usado ocasionalmente en pacientes resistentes a corticoides o intolerantes, así como en niños que no habían recibido tratamiento previamente⁹. La ciclosporina no ha sido comparada con los tratamientos habituales en estudios controlados. Su principal problema radica en la aparición de efectos secundarios como hipertensión arterial y nefrotoxicidad lo que requiere una vigilancia estrecha de los niveles de fármaco, así como de la tensión arterial y la función renal del paciente.

Budesonida (6-8mg/día)

En un pequeño estudio abierto con 13 pacientes, se observó una mejoría en los índices analíticos y fue bien tolerada. Sin embargo, este efecto no ha sido comprobado en pacientes corticodependientes. En estos pacientes, se observó una recaída, un empeoramiento o fueron intolerantes a los fármacos tras la retirada de los corticoides². El papel de este fármaco podría encontrarse en aquellos pacientes con formas más leves de HAI.

Tacrolimus (3mg dos veces al día)

El Tacrolimus actúa impidiendo la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos, así como la producción de anticuerpos. Se ha encontrado mejoría en los niveles de transaminasas y de bilirrubina tras 3 meses de tratamiento, si bien no se tiene experiencia suficiente con este fármaco. Muchos pacientes desarrollan efectos secundarios, presentando insuficiencia renal e hiperkalemia². La dosis debe ajustarse en cada paciente, según su peso, función renal y hepática. La terapia con Tacrolimus no ha sido comparada frente a corticoides, sin conocerse aún su riesgo-beneficio.

Micofenolato Mofetil (1 gr dos veces al día)

Se ha visto que mejora la función hepática en 5 de 7 pacientes tratados, que presentaban una mala respuesta al tratamiento convencional o mala tolerancia al mismo. También se ha visto mejoría en la histología hepática a los 7 meses de tratamiento². Al igual que en otros casos son necesarios más estudios para conocer su verdadero papel en el tratamiento de la HAI.

Ácido Ursodesoxicólico (13-15mg/Kg./día)

Este fármaco disminuye la producción de ácidos biliares hidrofóbicos y tiene efectos citoprotectores. Se ha encontrado mejoría en una pequeña serie de pacientes tratados en Japón, encontran-

do una mejoría en las biopsias hepáticas en aquellos pacientes que no presentaban cambios fibróticos. Estos hallazgos, no han sido refutados en un estudio controlado frente a placebo en pacientes no respondedores a corticoides¹⁰.

El tratamiento con ácido Ursodesoxicólico no permite una reducción de la dosis de corticoides y tampoco tiene efecto sobre la actividad clínica o histológica de la enfermedad.

Metotrexate

Sólo existen datos de mejoría en un caso aislado, en un paciente tratado con 7,5mg/semana, que no respondió a terapia convencional².

Ciclofosfamida

Se ha utilizado como alternativa a la AZA, tanto en inducción como en mantenimiento, pero siempre en combinación con corticoides. Por lo tanto podría ser una alternativa a los pacientes que no toleran la AZA.

Mercaptopurina

La mercaptopurina es un metabolito de la AZA, que ha demostrado su eficacia en pacientes con hipersensibilidad a AZA, utilizándose también en combinación con corticoides.

Deflazacort

Es un derivado de la Prednisolona con menos efectos secundarios sobre la mineralización ósea y el metabolismo hidrocarbonado, podría ser de utilidad en el mantenimiento de los pacientes con HAI.

"Scavengers" de radicales libres

Los resultados de estudios en laboratorio, demuestran el probable papel del estrés oxidativo en el daño producido en la HAI. Sin embargo los escasos estudios al respecto no han presentado éxito ninguno².

Transplante hepático

Estaría indicado en aquellos pacientes refractarios al tratamiento convencional. La tasa de supervivencia son buenas, entre un 82 a 92% a los 5 años. A pesar de la terapia inmunosupresora intensa que reciben estos pacientes es posible encontrar recaídas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce esta reactivación, su reconocimiento podría ayudar a desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.

Aparece recurrencia en un 17% de los pacientes tras 4,6+/- 1 años y suele manejarse satisfactoriamente con ajustes en la dosis de inmunosupresores.

También se ha encontrado una incidencia incrementada de rechazo en los pacientes con HAI. En una serie con 32 pacientes se encontró que el 75% tenían una media de 1,7 episodios de rechazo y 39% requirieron tratamiento con OKT3².

SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO Y COLANGITIS AUTOINMUNE (CAI)

El espectro de presentación de la hepatopatía autoinmune, puede manifestarse de diversas formas, sin limitarse únicamente a una lesión o expresión serológica. De manera que las lesiones de base inmune pueden afectar principalmente al tejido hepático, pero además presentarse junto a otras lesiones características de colangiopatías autoinmunes. Así mismo, la expresión serológica también puede variar, por ejemplo, presentando características serológicas de hepatitis autoinmune y una clínica y una lesión histológica de cirrosis biliar primaria (CBP). Son los denominados síndromes de solapamiento u "overlap" en su terminología anglosajona.

La CAI, se definiría como una enfermedad colestásica crónica que compartiría características de CBP y HAI. Si bien se ha incluido dentro del espectro de la HAI, posteriormente ha sido clasificada como un subgrupo diferenciado AMA negativo dentro de la CBP¹¹. Actualmente la opinión más generalizada considera que los aspectos clínicos y patogénicos de la CAI son idénticos a los de la CBP clásica, de forma que ambas entidades sólo pueden distinguirse por su perfil serológico.

Solapamiento HAI/CBP

En estos casos podemos encontrarnos con dos posibilidades:

- Pacientes con características histológicas de HAI, pero con serología compatible con CBP (AMA positivos). El curso clínico es casi idéntico a la HAI tipo 1.
- O bien, pacientes con una histología característica de CBP, pero seronegativos para AMA, con positividad para ANA y/o anti músculo liso. En esta categoría incluiríamos la CAI. Como hemos explicado anteriormente, existe controversia en considerarla dentro del espectro de la HAI.

Solapamiento HAI/Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Estos pacientes presentarían las características serológicas de una HAI, pero presentarían

anormalidades en los estudios colangiográficos correspondientes a CEP.

Se debe sospechar la existencia de este síndrome de solapamiento en aquellos pacientes con características clínicas y serológicas de HAI y además: prurito, colitis ulcerosa (hasta un 16% de los pacientes con HAI), alteraciones en la histología de los conductos biliares en la biopsia, colestasis, respuesta pobre al tratamiento corticoideo y alteraciones en el colangiograma (hasta un 42% de los pacientes con HAI y colitis ulcerosa).

Igualmente, se debe sospechar en aquellos pacientes diagnosticados de CEP que presenten niveles elevados de IgG, ANA o anti-músculo liso y hepatitis de la interfase en la biopsia hepática¹².

TRATAMIENTO

HAI/CBP AMA positivo

Se comporta clínicamente como una HAI tipo 1, y suelen responder adecuadamente a tratamiento corticoideo. El objetivo es obtener unos niveles normales de transaminasas y una mejora histológica. Esto suele ocurrir rápidamente, entre 1 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Una vez conseguido, estos pacientes se deben mantener con la dosis menor de esteroides necesaria para mantener la normalidad de los

valores de laboratorio. Es recomendable la realización de una biopsia para asegurarse de que la normalización analítica se acompaña de una normalización de la lesión histológica.

La AZA es útil como terapia de mantenimiento en monoterapia, si bien habitualmente a dosis mayores que las usadas en la HAI tipo 1.

HAI/CBP ANA y/o anti-músculo liso positivo (CAI)

En estos casos la respuesta a corticoide suele ser pobre. El tratamiento, será por lo tanto similar al de la CBP. Se ha utilizado la combinación de corticoides y ácido ursodesoxicólico, así como ácido ursodesoxicólico sólo. En ambos casos se ha encontrado una mejoría de los síntomas y de los parámetros de laboratorio. No queda claro si el ácido ursodesoxicólico actúa sobre el proceso necroinflamatorio o retarda la progresión de la enfermedad¹³.

Solapamiento HAI/CEP

La experiencia en el tratamiento de estos pacientes es muy limitada. Los datos de pequeñas series de casos indican que responden mal al tratamiento. La respuesta al tratamiento corticoideo en monoterapia es pobre (solo 2 de 9 pacientes tratados¹⁴). Los tratamientos combinados con AZA, o con AZA y ácido ursodesoxicólico parecen ser más efectivos, si bien los datos son escasos, y serán necesarios estudios más amplios para poder sacar conclusiones adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:317-23.
2. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1-16.
3. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848-57.
4. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57:49-68.
5. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11:1044-9.
6. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39-43.
7. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-63.
8. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
9. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-8.
10. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30:1381-6.
11. Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:91-9.
12. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393-9.
13. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
14. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-5.
15. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.

MRA

CAPÍTULO 44

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO HEPÁTICO

Autores

S. Sáenz-López Pérez
D. Rodríguez Alcalde
M. Barreales Valbuena
J.A. Solís Herruzo

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Enfermedad por depósito, hemocromatosis, proteína HFE, sobrecarga de hierro, saturación de transferrina, ferritina sérica, flebotomía, desferoxamina, enfermedad de Wilson, cobre, ceruloplasmina, anillo Kayser-Fleischner, D-penicilamina, sales de cinc, alfa-1 antitripsina, enfisema pulmonar, hepatocarcinoma, amiloidosis, amiloide sérico, transtiretina, Rojo Congo, polineuropatía amiloide familiar.*

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO HEPÁTICO

HEMOCROMATOSIS IDIOPÁTICA PRIMARIA

INTRODUCCIÓN

La cantidad de hierro total del organismo se mantiene dentro de unos límites (2-4 gramos) gracias a que la absorción intestinal se encuentra sometida a un estrecho control y adaptada a las necesidades del organismo. No se conoce el mecanismo exacto por el que los tejidos, especialmente el eritropoyético, informan al intestino de sus necesidades de hierro y cómo la célula intestinal adapta la absorción del mismo a estos requerimientos. Sin embargo, en los últimos años se ha identificado una serie de proteínas implicadas en la homeostasis férrica: (a) Dcytb, un citocromo b duodenal que reduce el Fe^{3+} a Fe^{2+} , en el borde apical del enterocito; (b) el DMT-1 (Nramp-2 o CDT-2), un transportador de metales divalentes a través de las membranas que se expresa en el borde en cepillo de las células intestinales y en los endosomas de las células somáticas; (c) la apoferritina que se une al Fe^{2+} para formar ferritina; (d) la ferroportina 1 (FP-1, Ireg-1 o MTP-1), transportador que participa en la salida del hierro de las células; (e) la hafenina, una ferroxidasa emparentada con la ceruloplasmina que oxida el Fe^{2+} en Fe^{3+} y (f) la apotransferrina que se fija al Fe^{3+} que sale de las células, forma transferrina y transporta el hierro hasta las células.

En 1996, se identificó una nueva proteína, denominada HFE, que juega un papel decisivo en el control del paso del hierro transportado por la transferrina a las células. Se trata de una glicoproteína transmembrana de 343 aminoácidos, que posee tres dominios extracelulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), una porción transmembrana y otra intracitoplásmica (Figura 1). A través del asa $\alpha 3$ establece contacto en el citoplasma con la $\beta 2$ -microglobulina y emigra a la superficie celular. Aquí la proteína HFE interacciona con el receptor de la transferrina e impide que a él se una la transferrina portadora del hierro y que éste pase a las células.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad autosómica recesiva con baja penetrancia, originada por un trastorno en el control de la absorción intestinal del hierro que conduce a que se depositen cantidades excesivas de hierro en el hígado, páncreas, corazón y otros órganos. En 1996 se identificaron dos mutaciones en el gen de la proteína HFE: (a) la C282Y en la que una cisteína de la posición 282 es sustituida por una tirosina, lo que lleva a una malformación en el asa $\alpha 3$ que impide su unión con la $\beta 2$ -microglobulina y por lo tanto su expresión en la superficie celular y (b) la H63D en la que una histidina de la posición 63 es sustituida por un ácido aspártico, lo que lleva a una alteración en el asa $\alpha 1$, desconociéndose el papel exacto que juega en la patogenia de la enfermedad. En Europa y países con población de procedencia europea, el 60%-100% de los pacientes son homocigóticos C282Y +/- o dobles heterocigóticos C282Y/H63D. No todos los portadores del error genético desarrollan la enfermedad. Los heterocigóticos C282Y +/- pueden tener cierta sobrecarga de hierro pero raramente origina lesiones. Los heterocigóticos u homocigóticos H63D no desarrollan la enfermedad. La prevalencia en la población caucasiana de la HH es de entre 1/200 a 1/500. En Italia se han descrito otras mutaciones en el gen de la proteína HFE (G168T, G169A) que, en combinación con la mutación C282Y, son responsables de algunos casos de HH. También se ha descrito la mutación S65C (una cisteína reemplaza a una serina en la posición 65) cuyo significado clínico en combinación con las mutaciones C282Y o H63D es controvertido. En países con población no procedente de Europa, la mutación C282Y es muy rara y los casos de HH se deben a mutaciones en los genes de otras proteínas implicadas en el metabolismo del hierro, como el del receptor de la transferrina 2 (Y250X). La HH se considera actualmente una enfermedad poligénica, estableciéndose cuatro tipos según la clasificación de la OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (Tabla 1).

El hierro almacenado en los tejidos altera su función y provoca lesiones por distintos mecanismos. Induce la peroxidación de los lípidos de

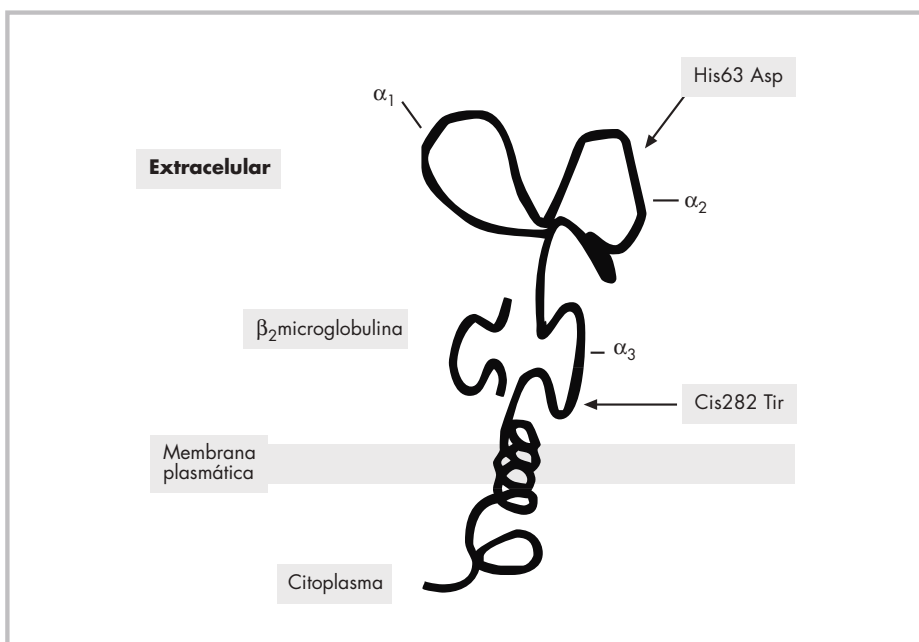


Figura 1. La proteína HFE en su componente extracelular está compuesta por 3 dominios α , uno de los cuales (el α_3) se acopla a la β_2 -microglobulina; también consta de una región transmembrana y una corta cola citoplasmática

Tabla 1. Causas de sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditarias
• Ligada a la proteína HFE (mutación C282Y, otras mutaciones) (tipo 1 según la clasificación de la OMIM). • No ligadas a la proteína HFE: hemocromatosis hereditaria relacionada con el receptor de la transferrina tipo 2 (tipo 3 de la OMIM), sobrecarga de hierro relacionada con la ferroportina (tipo 4 de la OMIM). • Hemocromatosis juvenil (tipo 2 de la OMIM, con dos subtipos: A, en el que está implicado el gen HJV y B, implicado el gen HAMP; ambos relacionados con la proteína Hpcidina que tiene un papel importante en la regulación del metabolismo férrico). • Hemocromatosis autosómica dominante de las Islas Salomón. • Atransferrinemia congénita. • Aceruloplasminemia congénita.
Sobrecargas de hierro secundarias
• Alteraciones de la eritropoyesis. • Eritropoyesis ineficaz (β-talasemia mayor, anemias sideroblásticas). • Hiperactividad medular (anemias hemolíticas; hipoxia de las alturas). • Ingesta oral excesiva de hierro (ferroterapia oral incontrolada; siderosis de los bantúes, enfermedad de Cachin-Beck). • Sobrecarga parenteral de hierro (ferroterapia parenteral, transfusiones repetidas). • Hepatopatías crónicas (alcohólica, porfiria cutánea tarda, víricas, anastomosis porto-cava). • Síndrome dismetabólico o síndrome X.
Otras
• Hemocromatosis neonatal.

las membranas celulares (plasmática, mitocondrias, lisosomas, núcleos) y determina su degeneración y muerte. Además, productos de las lipoperoxidaciones (malonaldehído, 4-hidroxinonenal) activan la fibrogénesis hepática.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica de la enfermedad es tardía (entre 40-60 años de edad, incluso más tardía en las mujeres), cursando de forma asintomática hasta que el hierro almacenado alcanza niveles excesivamente elevados (el umbral de toxicidad se ha situado en la HH en los 22 mg/g de hígado seco). La tríada clásica de cirrosis, hiperpigmentación y diabetes es ahora muy rara. Las manifestaciones más frecuentes son: (a) hepáticas: hepatomegalia, hipertransaminasemia, ascitis, hipertensión portal, hepatocarcinoma en el 30% de los pacientes cirróticos; (b) articulares: artralgias, artritis de grandes y pequeñas articulaciones, crisis de pseudogota. Esta artropatía suele comenzar en las articulaciones metacarpofalángicas y radiológicamente aparece como una artritis degenerativa con condrocalcinosis; (c) cardíacas: insuficiencia cardíaca, arritmias, bloqueos. Las extrasístoles ventriculares son la arritmia más frecuente; (d) endocrinológicas: diabetes mellitus, impotencia, descenso de la libido, atrofia testicular, amenorrea, hipotiroidismo; (e) hiperpigmentación de la piel y (f) propensión a infecciones por *Listeria* y *Yersinia*. Muchas de estas manifestaciones están relacionadas con la presencia de lesiones graves e irreversibles, por lo que el diagnóstico se debe hacer antes de que aparezcan estos síntomas. Se debe buscar la sobrecarga de hierro ante manifestaciones clínicas poco específicas: astenia (la más frecuente) o artralgias inexplicables, hipertransaminasemia, hepatomegalia, platoniquia o coiloniquia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico puede basarse en las manifestaciones clínicas, pruebas serológicas, estudio genético y biopsia hepática (Figura 2).

PRUEBAS SEROLÓGICAS

a) Saturación de transferrina (ST): es la primera prueba que debe realizarse ante la sospecha de sobrecarga de hierro, ya que es la manifestación fenotípica más temprana de la

HH. En la sobrecarga de hierro, supera el 45%, siendo mayor del 60% en los hombres y mujeres postmenopáusicas con HH y mayor del 50% en las mujeres premenopáusicas con HH. Sólo el 5-8% de los pacientes con HH tienen una ST menor del 45% y, generalmente, son pacientes muy jóvenes. Para confirmar el resultado elevado habrá que repetir el estudio y determinar la tasa de ferritina sérica, asegurando que los estudios se realicen en ayunas y sin tomar preparados de hierro oral o vitaminas (sobre todo vitamina C).

b) Ferritina sérica (FS): es un buen reflejo de los depósitos de hierro del organismo, pero no se eleva hasta que hay un aumento neto de los depósitos, lo que no ocurre hasta transcurridas las primeras décadas de la vida. Se considera elevada y compatible con sobrecarga de hierro por encima de 300 µg/l en el hombre y la mujer postmenopáusica y por encima de 200 µg/l en la mujer premenopáusica. Otras causas de elevación de la ferritina sérica son: procesos inflamatorios, infecciosos, necrosis hepatocelulares, tumores, linfomas o síndrome dismetabólico. En todos estos casos no se eleva la ST.

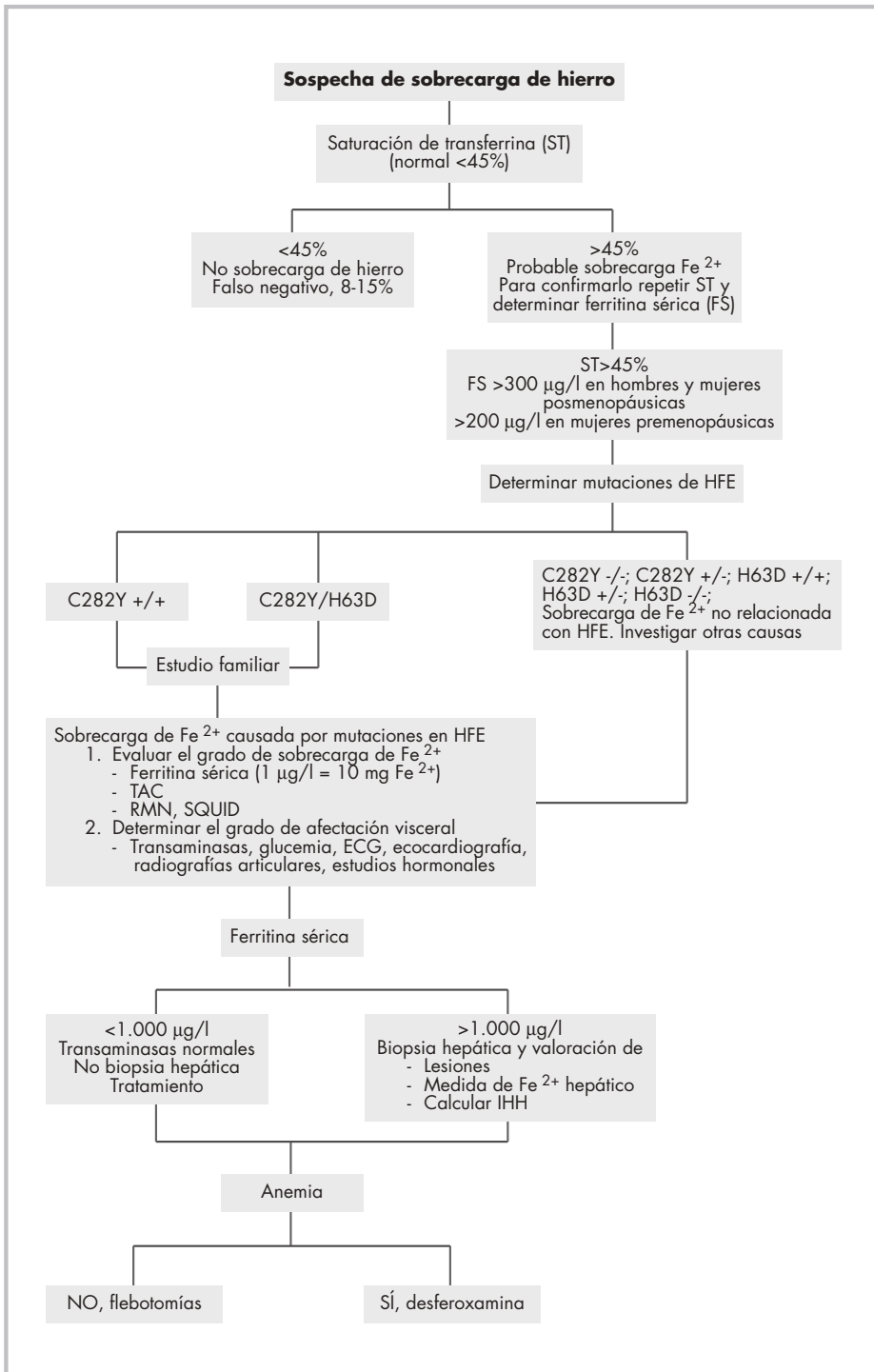
ESTUDIO GENÉTICO

Una vez establecido el diagnóstico de sobrecarga de hierro debemos confirmar que se trata de una HH estableciendo si existe relación con las mutaciones en el gen de la proteína HFE. Existen tres resultados diferentes:

a) Homocigótico C282Y +/- o doble heterocigótico C282Y/H63D: en este caso se puede establecer el diagnóstico de HH. La investigación debe entonces proseguir en los siguientes aspectos:

I. Grado de sobrecarga de hierro: así podremos predecir la presencia de lesiones y la duración del tratamiento. La prueba más utilizada es la FS, pero existen otros métodos: capacidad de fijación del hierro libre, TAC, RMN y SQUID.

II. Grado de afectación visceral: puede deducirse de los niveles de transaminasas, glucemia, niveles hormonales, ECG, ecocardiografía, radiografías articulares. O bien realizando una biopsia hepática que nos informará de la gravedad de las lesiones, el grado de siderosis histológica y permite cuantificar el hierro hepático. En la HH la concentración de hierro supera los 10 mg/g peso seco y los 20 mg/g peso seco cuando hay cirrosis estableci-

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante la sospecha de sobrecarga férrica

da. Se puede calcular el índice hepático de hierro (IHH = hierro hepático / edad) que supera en la HH el umbral de 1.9 (sin embargo, hasta en un 15% de los homocigóticos es <1.9, por lo que apoya el diagnóstico pero no es necesario para establecerlo). En la sobrecarga de hierro asociada a hepatopatías el IHH es menor de 1.9. La distribución del hierro en el hígado en la HH cumple una serie de características histológicas que permiten diferenciarla de otros estados de sobrecarga de hierro: en la HH el depósito de hierro ocurre en los hepatocitos (sin embargo, en el caso del hierro proveniente de transfusiones, suplementos dietéticos o hemólisis se deposita en las células de Kupffer) y hay un gradiente de mayor a menor concentración de hierro desde la región periportal a la región centrolobulillar. La biopsia hepática no está indicada cuando las transaminasas son normales, no existe hepatomegalia y la FS es menor de 1000 µg/l, ya que en estos casos es muy improbable que existan lesiones hepáticas.

- III. Estudio familiar: para ello se determinarán las mutaciones del gen de la proteína HFE en los familiares de primera línea del paciente (padres, hermanos e hijos). Si algún familiar es homocigótico C282Y o doble heterocigótico C282Y/H63D podría desarrollar la enfermedad. Se debe determinar en ellos la ST y la FS y si están elevadas se valorará el inicio del tratamiento según la FS y la sospecha de lesiones orgánicas. Si son normales se deben repetir periódicamente.
- b) Genotipo HFE diferente de los anteriores: se deben buscar otras causas de sobrecarga de hierro, bien hereditarias no relacionadas con las mutaciones del gen de la proteína HFE o bien causas secundarias (Tabla 1). En estos casos está indicado realizar biopsia hepática para determinar el grado de siderosis, determinar la distribución del hierro y conocer el grado de lesión.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Flebotomías (Tabla 2)

Es el tratamiento de elección de la HH. Detiene la progresión de la enfermedad y mejora el pronóstico. Debe comenzarse con una sangría semanal de 450-500 ml con lo que se pierden unos 200-250 mg de hierro. Este régimen se debe mantener hasta que la ST sea menor del 30% y la FS de 50 mg/l, pero cuidando que la Hb no descienda de 11 g/dl. La Hb debe determinarse semanalmente y la ST y la FS cada 2 ó 3 meses. Cuando los depósitos de hierro son importantes y hay afectación visceral grave, pueden realizarse dos flebotomías semanales para acelerar la depleción de hierro. Sin embargo, cuando la sobrecarga es moderada o existe una cirrosis hepática avanzada (al disminuir la proteinemia podría inducirse una descompensación hidrópica), las sangrías deben aplicarse con precaución. En un niño asintomático, el tratamiento con flebotomías no debe iniciarse antes de los 18-20 años porque el hierro es necesario para el crecimiento.

Una vez conseguida la depleción de hierro se deben mantener las sangrías cada 2 a 6 meses, determinando anualmente la ST y la FS.

La respuesta clínica no es homogénea en el caso de las artralgias, artritis, consumo de insulina, manifestaciones cardíacas y pronóstico de la hepatopatía. Existen pocas probabilidades de mejoría de los síntomas de hipogonadismo, artritis destructiva, cirrosis hepática, diabetes mellitus y riesgo de hepatocarcinoma si ya existe una cirrosis hepática.

Las restricciones dietéticas estrictas no son necesarias en pacientes que siguen tratamiento con flebotomías, aunque reducir la ingesta de alimentos ricos en hierro es recomendable, así como evitar los suplementos de vitamina C. Los pacientes son susceptibles de infección por *Vibrio vulnificus* y por lo tanto deben evitar el consumo de pescado crudo.

Tabla 2. Tratamiento de hemocromatosis hereditaria establecida

- Flebotomías: 450-500 ml semanales
- La Hb no debe bajar de 11 g/dl. Debe determinarse semanalmente
- La ST y FS deben determinarse cada 2 ó 3 meses
- El objetivo es lograr una ST < 30% y una FS <50 µg/l
- Una vez logrado el objetivo (la depleción del Fe) las flebotomías se realizarán cada 2-6 meses, determinando anualmente la ST y la FS
- Probablemente las flebotomías sean necesarias toda la vida para mantener la FS <50 µg/l

Agentes quelantes

Son menos eficaces y seguros que las flebotomías, por lo que sólo deben utilizarse cuando están contraindicadas éstas: anemia (es el caso de las sobrecargas de hierro secundarias a trastornos de la eritropoyesis), hipoproteinemia o insuficiencia cardíaca graves.

a) Desferoxamina (DFO): su administración debe ser parenteral. Se une al hierro libre formando un compuesto estable (la ferroxamina) en el que el hierro permanece inactivo y que difunde lentamente fuera de las células. Debe administrarse en perfusión lenta continua para que sea eficaz, ya que el hierro libre que existe en un momento determinado es escaso. La forma de administración más recomendable y empleada es la subcutánea continua a dosis de 40-50 mg/kg/día, durante 8-12 horas (generalmente nocturnas), cinco días a la semana y manteniéndolo durante años. Si la sobrecarga es muy importante o existen signos de compromiso miocárdico se puede recurrir a la administración continua intravenosa mediante catéter venoso central. A las dosis indicadas generalmente es bien tolerada, pero con dosis más altas puede aparecer toxicidad retiniana (visión borrosa, pérdida de la visión central, neuropatía óptica, ceguera nocturna), acústica, retraso del crecimiento, raquitismo e infecciones (Yersinia). Generalmente son efectos reversibles. Los problemas principales de este tratamiento se deben a la dificultad de un correcto cumplimiento, la irritación de la piel próxima a la inyección y la obstrucción o desplazamiento del catéter. Esto ha llevado a buscar alternativas a la forma de administración: la inyección intramuscular de DFO cada 12 horas (es insuficiente para lograr la depleción), la administración subcutánea cada 12 horas (provoca una pérdida de hierro similar a la lograda con la inyección subcutánea prolongada), la administración de DFO tras las transfusiones sanguíneas (no previene la sobrecarga de hierro) y los quelantes orales.

b) Quelantes orales: el más empleado es la desferiprona, moviliza el hierro libre, pero también el unido a proteínas (ferritina, hemosiderina, lactoferrina). Se utiliza a dosis de 50-100 mg/kg/día. Su administración no parece suficiente para crear un balance negativo de hierro y para disminuir el hierro almacenado a niveles seguros.

Es más tóxica que la DFO, destacando entre sus efectos secundarios: neutropenia, agranulocitosis, artralgias, artritis, teratogenicidad y embriotoxicidad. Se están evaluando en la actualidad otras alternativas como la combinación de la desferiprona con la DFO y un nuevo quelante oral, el ICL670A.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Pueden emplearse los tratamientos correspondientes a las diversas manifestaciones clínicas: antiinflamatorios, insulina, hipoglucemiantes orales, antiarrítmicos, digitálicos, etc. No es conveniente el uso de andrógenos porque puede aumentar el riesgo de hepatocarcinoma.

TRASPLANTE HEPÁTICO

En las cirrosis hepáticas muy evolucionadas puede estar indicado el trasplante hepático, sin embargo, la supervivencia es menor que en los realizados por otras causas. Esta alta mortalidad se atribuye a la afectación cardíaca concomitante, las complicaciones infecciosas (principalmente fúngicas) y la presencia de hepatocarcinoma. Parece que la pauta de flebotomías antes del trasplante mejoran la supervivencia.

CRIBADO POBLACIONAL

La HH cumple teóricamente los requisitos para realizar un programa de cribado poblacional: es un trastorno con alta prevalencia y potencialmente fatal sin tratamiento, un tratamiento seguro, efectivo y relativamente de bajo coste es posible y por último puede ser detectada mediante un método sencillo y barato como es la medición de la ST, seguida de estudio genético si el valor es mayor del 45%. Sin embargo, podría tener repercusiones negativas psicológicas, sociales y legales. Por otro lado, la penetrancia de las mutaciones genéticas parece ser más baja de lo que inicialmente se pensaba, por lo que en realidad el cribado poblacional únicamente conseguiría prevenir el desarrollo de enfermedad grave en un pequeño porcentaje de la población. Actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar el cribado poblacional, sin embargo, sí tiene más valor realizar un cribado basado en la medición de la ST en población seleccionada con enfermedad hepática crónica, diabetes tipo 2, artritis o impotencia.

ENFERMEDAD DE WILSON

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre, heredado de forma autosómica recesiva, originado por la disfunción de una ATPasa (ATP7B) implicada en la excreción biliar de cobre. Consecuencia de ello es la acumulación de cantidades tóxicas de este metal, primero en el hígado y más tarde en otros órganos como el sistema nervioso central, el riñón y la cornea. La EW tiene una distribución mundial, con una prevalencia de heterocigotos no enfermos de 1/90 habitantes y de enfermos homocigotos o dobles heterocigotos de 1/30.000 habitantes. Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen de la ATP7B responsables de la EW, pero la más frecuente es la H1069Q.

CUADRO CLÍNICO

La EW rara vez se manifiesta clínicamente antes de los 5 años de edad. Entre los 5 y los 10 años, su expresión es predominantemente (83%) hepática. Entre los 10 y los 20 años, la frecuencia de las presentaciones hepática y neurológica es similar. A partir de los 20 años, predomina la presentación neuropsiquiátrica (74%). En estos casos suele existir afectación renal, ósea, oftalmológica o hematológica.

Presentación hepática: Es raro que existan manifestaciones clínicas hepáticas antes de los 5 años de edad, pero es frecuente que exista hepatomegalia o hipertransaminasemia. A lo largo de la segunda y tercera década de la vida, la EW se presenta con uno de los siguientes síndromes:

- a) En el 25% de los casos, la EW se presenta como una **hepatitis aguda** en la que faltan los marcadores virales. En estos casos, se debe considerar la EW, especialmente si existe anemia hemolítica o descenso del ácido úrico en sangre.
- b) El **fracaso hepático agudo** es más raro. El cuadro de hepatitis aguda evoluciona en

pocos días o semanas a insuficiencia hepática grave, ictericia intensa, insuficiencia renal y muerte si antes no se realiza un trasplante hepático. La presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa, el relativamente escaso ascenso de las transaminasas (2-10 veces el límite superior normal) y las tasas bajas de fosfatasa alcalina (<40 UI/L) deben sugerir que la causa del fracaso hepático sea una EW. Aunque no confirmado por todos, se ha señalado que cocientes de GOT/GPT mayor de 4 (lesión mitocondrial) y de fosfatasa alcalina (UI/L)/bilirrubina (mg/dl) menor de 2 debe sugerir el diagnóstico de EW (Tabla 3). El anillo de Kayser-Fleischer (AK-F) falta en los adolescentes en ausencia de síntomas neurológicos. El pronóstico de estos pacientes es muy grave, ya que suelen fallecer si antes no se realiza un trasplante hepático. Un cuadro similar puede surgir en pacientes asintomáticos que abandonan el tratamiento durante unos pocos meses. Por ello, se debe recordar continuamente a estos pacientes la importancia de continuar el tratamiento aunque se encuentren asintomáticos.

- c) La forma de presentación más frecuente es como una **hepatitis crónica activa**. En ausencia de síntomas neurológicos, el anillo de Kayser-Fleischer (AK-F) suele faltar en el 50% de los casos. En ocasiones, los pacientes presentan hipergammaglobulinemia y positividad de los autoanticuerpos inespecíficos, por lo que la enfermedad puede ser confundida con una hepatitis autoinmune. El diagnóstico de EW debe ser sugerido cuando la respuesta a la inmunosupresión no sea satisfactoria.
- d) También es frecuente que la EW se presente, incluso en la infancia o adolescencia, en fase de **cirrosis hepática**, compensada o descompensada. Algunos pacientes cursan con esplenomegalia aislada secundaria a cirrosis hepática asintomática con hipertensión portal. No son raros los episodios de ictericia por hemólisis. La presencia de hemólisis, AK-F, historia familiar o síntomas neuropsiquiátricos obligan a considerar el diagnóstico de EW.

Tabla 3. Sospechar enfermedad de Wilson en insuficiencia hepática fulminante si:

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Transaminasas < 2000 UI/L
- Fosfatasa alcalina descendida (<40 UI/L)
- Cociente fosfatasa alcalina/bilirrubina total <2
- Presencia de anillo de Keyser-Fleischer
- Ceruloplasmina descendida
- Cobre urinario > 100 µg/24 horas
- Cobre sérico libre > 25 µg/dl

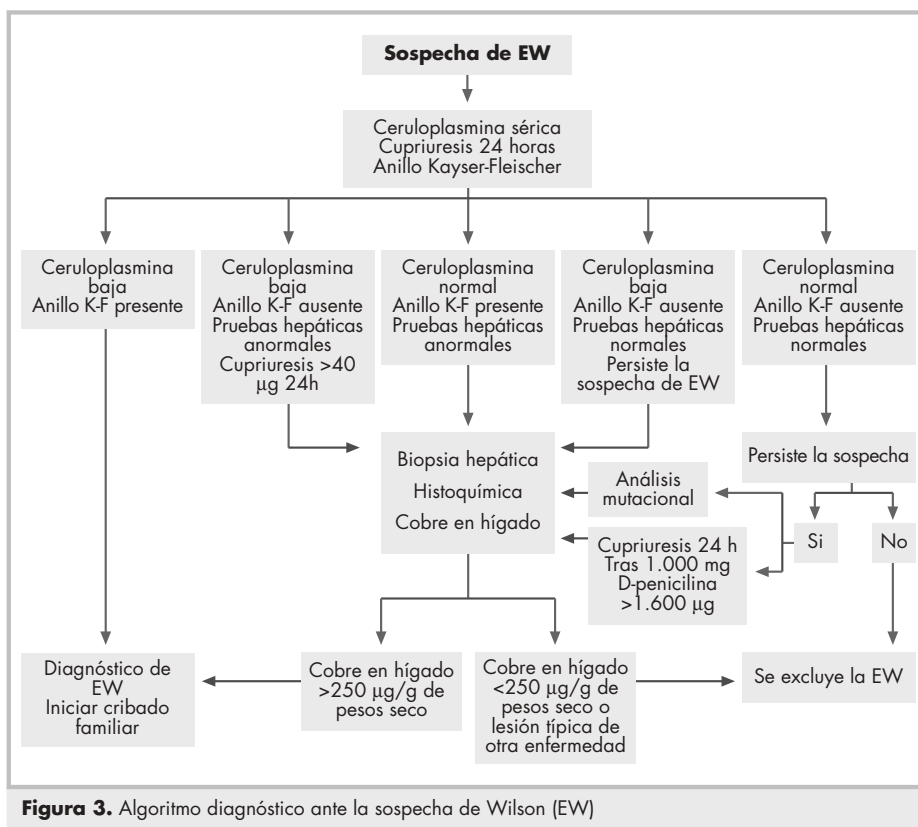


Figura 3. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de Wilson (EW)

e) La **colecistitis** es frecuente en estos enfermos debido a la presencia de cirrosis hepática y de hemólisis, pero el **hepatocarcinoma** es raro en los pacientes con cirrosis hepática.

La **biopsia hepática** muestra las características de las lesiones mencionadas. El diagnóstico de EW se puede sugerir si se encuentra esteatosis micro o macrovesicular periportal, núcleos glucogénicos, hialina de Mallory o depósitos de cobre o de proteínas ligadas al cobre mediante tinciones especiales (rodanina, ácido rubeánico, orceína, plata Timm, etc). La negatividad de estas tinciones no excluye el diagnóstico de EW, mientras que pueden ser positivas en los casos de colestasis crónica. Se considera muy característico de la EW la presencia de lesiones mitocondriales.

Presentación neuropsiquiátrica: En el 40-45% de los pacientes con EW, los primeros síntomas son neurológicos originados por lesiones en los núcleos de la base o en el cerebelo. En

estas zonas hay pérdida de neuronas, astrocitosis y astrocitos anormales. Los síntomas son preferentemente motores extrapiramidales o cerebelosos y se presentan preferentemente durante la segunda o tercera década de la vida. Inicialmente puede consistir en cambios del comportamiento, bajo rendimiento escolar, dificultad para la escritura, micrografía o cualquier otro síntoma neurológico aislado (temblor, hipersalivación, babeo, incoordinación vista-mano, disartria, corea, distonía, atetosis, ataxia, migraña, convulsiones), pero con el tiempo progresa hasta desarrollar cuadros más complejos. Los estudios con resonancia nuclear han permitido diferenciar tres grupos anatómicos: (a) la dilatación del tercer ventrículo se asociaba al síndrome pseudoparkinsoniano (bradicinesia, rigidez, alteraciones cognoscitivas); (b) las lesiones talámicas con la pseudoesclerosis (ataxia, temblor, distonía, disartria, disfonía, disfagia) y (c) las lesiones en el pálido y putamen con las discinesias. La sensibilidad y la capacidad intelectual habitualmente se conservan intactas.

En el 10-15% de los pacientes, los primeros síntomas son psiquiátricos (ciclotimia, esquizofrenia, demencia, neurosis, agresividad, etc.).

El empleo de la tomografía computarizada o de la resonancia nuclear magnética en el estudio de los pacientes con síndromes neuropsiquiátricos muestra dilatación ventricular, atrofia cortical, del tronco del encéfalo y del cerebelo y áreas hipodensas en los ganglios basales. Aunque ninguno de esos cambios es específico de la EW, si lo es la combinación de todos ellos.

Manifestaciones oftalmológicas. En más del 95% de los pacientes con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas y en el 50-60% de los que únicamente tenían manifestaciones hepáticas se descubre el AK-F mediante exploración oftalmológica con lámpara de hendidura. Este anillo consiste en una banda de color marrón amarillenta situada en la periferia de la cornea, más marcada en los bordes superior a inferior, que está originada por el depósito de cobre en la membrana de Descemet de la córnea. Suele faltar en los niños con afectación exclusiva hepática y excepcionalmente puede estar presente en los síndromes colestásicos crónicos. Su ausencia no excluye el diagnóstico de EW, aún en los pacientes con manifestaciones neurológicas. La exploración oftalmológica puede descubrir también la presencia de una catarata central, en girasol, asintomática, provocada por el depósito de cobre en el cristalino. Tanto el AK-F como la catarata central desaparecen de forma gradual con el tratamiento farmacológico efectivo o con el trasplante hepático. La reaparición de los mismos en un paciente tratado sugiere incumplimiento terapéutico.

Otras manifestaciones: Aunque es muy raro que las **lesiones renales** sean las primeras en manifestarse, es muy frecuente que existan cuando la enfermedad está bien establecida. Es habitual que se manifiesten por un síndrome tubular (aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, proteinuria, hematuria, acidosis tubular) o nefrolitiasis. También es frecuente la desmineralización ósea consecuencia de la hipercalcemia e hiperfosfatemia que provoca la disfunción tubular. Otras manifestaciones extrahepáticas que pueden aparecer en estos pacientes son: artritis, miocardiopatía, arritmias, pancreatitis, hipoparatiroidismo, alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad o abortos de repetición.

DIAGNÓSTICO

PRESENTACIÓN HEPÁTICA

Ante cualquier niño, joven o adulto de edad media con enfermedad hepática inexplicada se debe sospechar la EW. Esto mismo se debe sospechar en cualquier caso de hepatitis autoinmune que no responde adecuadamente a los corticoides. En estos casos se debe determinar la tasa sérica de ceruloplasmina, la cupremia, el cobre en suero no unido a la ceruloplasmina (cobre libre), la cupriuresis de 24 horas y se debe buscar el AK-F. Si cualquiera de estas pruebas es anormal se refuerza la sospecha de EW. No obstante, para todas ellas existen falsos positivos y falsos negativos (Tabla 4).

El AK-F puede ocasionalmente estar presente en las colestasis crónicas y en los neonatos con colestasis.

La **ceruloplasmina sérica** medida por el método clásico enzimático es inferior a 20 mg/dl en la EW, pero en el 5-15% de los casos tienen tasas de ceruloplasmina superiores a ese

Tabla 4. Falsos positivos de las pruebas de laboratorio

Ceruloplasmina en plasma <20 mg/dl

- Desnutrición (Kwashiorkor)
- Pérdida proteica renal o digestiva
- Deficiencia de cobre
- Hepatitis fulminantes
- Aceruloplasmina hereditaria
- Síndrome de Menke
- Heterocigotos de EW
- Recién nacidos (<6 meses)
- Nutrición parenteral total

Excreción de cobre elevada por orina >100 µg/24 horas

- Hepatitis crónica activa
- Colestasis crónica
- Insuficiencia hepática
- Toma de quelantes de cobre
- Contaminación por cobre de los recipientes de recogida de orina
- Heterocigotos de EW

Concentración hepática de cobre >250 µg/g peso seco

- Colestasis crónica
- Cirrosis infantil de la India
- Síndrome de Alagille
- Tumores hepáticos
- Recién nacido

nivel. Esto es posible principalmente cuando existe una inflamación aguda, embarazo o toma de estrógenos o de anovulatorios. Si la determinación se realiza por radioinmunoanálisis, inmunodifusión o nefelometría, el porcentaje de falsos positivos asciende a más del 40%. Una tasa de ceruloplasmina menor de 5 mg/dl es prácticamente diagnóstica de EW. También lo es la asociación de ceruloplasminemia menor de 20 mg/dl con la presencia de AK-F.

La **excreción urinaria normal de cobre** es menor de 40 µg/24 horas. En la EW supera los 100 µg/24 horas, pero esto también puede ocurrir en otras circunstancias (Tabla 4). Por otro lado, el 15-25% de los pacientes con EW excretan por orina menos de 100 µg/24 horas.

En la EW, el **cobre sérico total** está descendido en la misma proporción a como lo está la ceruloplasmina sérica. Por el contrario, el **cobre libre** [cobre total (µg/dl) – 3x (ceruloplasmina en mg/dl)] supera los 25 µg/dl. Su valor diagnóstico disminuye por el hecho de que también puede estar elevado en casos de insuficiencia hepática grave, colestasis crónica e intoxicación por cobre.

Cuando cualquiera de estas pruebas es anormal, está justificado realizar una **biopsia hepática** con aguja carente de cobre. En ella se deben buscar lesiones histológicas y ultraestructurales de EW, descartar otras enfermedades hepáticas, depósitos de cobre y medir el contenido hepático de cobre. Si éste es menor de 100 µg/g tejido seco y el paciente no ha sido tratado con quelantes de cobre, se puede descartar la EW. En esta enfermedad, la concentración hepática de cobre supera los 250 µg/g peso seco, sin embargo, cuando existe una cirrosis hepática y la biopsia es pequeña, pueden no alcanzarse esos niveles, ya que el cobre en los nódulos cirróticos se distribuye de forma heterogénea.

En los casos en que se sospeche una EW, pero la ceruloplasmina sérica es normal, se puede recurrir a la medición de la incorporación de ^{64}Cu o de ^{65}Cu a la ceruloplasmina, pero se trata de pruebas muy poco utilizadas en la actualidad.

Si persiste la sospecha de EW, pero la ceruloplasmina sérica y la cupriuresis son normales y falta el AK-F, se debe determinar la eliminación urinaria de cobre en 24 horas tras administrar D-penicilamina o bien realizar un estudio mutacional del gen ATP7B. En la EW, la cupriuresis tras D-penicilamina supera en los niños los 1600

µg/24 horas. El análisis genético es de gran utilidad, ya que permite detectar los heterocigotos, dobles heterocigotos y los normales y se puede realizar en fase prenatal. El problema radica en el gran número de mutaciones identificadas, en la dificultad existente para analizar todas ellas y en la alta frecuencia de pacientes con dobles mutaciones. Por ello, estos estudios se realizan para identificar los portadores de mutaciones en familias o comunidades con mutaciones dominantes conocidas (H1069Q en europeos).

PRESENTACIÓN NEUROLÓGICA

En los pacientes con presentación clínica neuropsiquiátrica, la ausencia de AK-F prácticamente excluye a EW. No obstante, algún estudio ha referido un 20% de falsos negativos para esta prueba. En los enfermos con síntomas neurológicos, la evaluación diagnóstica se debe completar con las pruebas indicadas más arriba y con un estudio de resonancia nuclear magnética.

CRIBADO DE FAMILIARES

Todos los familiares de primer grado de un paciente con EW deben ser estudiados para detectar la presencia de una enfermedad subclínica. Para ello se deben determinar la ceruloplasmina sérica, la excreción urinaria de cobre en 24 horas, las pruebas de función hepática y se debe buscar el AK-F. Si todo ello es normal, es improbable la EW. Si persiste la sospecha, se debe realizar el análisis genético. Si alguna de las pruebas es anormal, se debe realizar una biopsia hepática y medir en ella el cobre hepático. Si éste es menor de 100 µg/g peso seco, el diagnóstico de EW es muy improbable. Si es mayor de 250 µg/g peso seco, se puede aceptar el diagnóstico de EW e iniciar el tratamiento.

Si se dispone de medios y se conocen los haplotipos o mutaciones presentes en la familia, se debe realizar el estudio genético en todos los familiares de primer grado. Los homocigotos deben recibir consejo genético y eventualmente deben ser sometidos a biopsia hepática.

TRATAMIENTO

A los pacientes diagnosticados de EW se les debe recomendar una dieta pobre en cobre (retirar las nueces, chocolate, setas, legumbres, mariscos, hígado), asociada con algún quelante de cobre (D-penicilamina, trientina) o sales de cinc.

D-Penicilamina se absorbe bien por vía digestiva, forma complejos inactivos con el cobre, aumenta la excreción de éste por vía urinaria y la síntesis de metaloproteína. La dosis habitual es de 1 g/día (20 mg/kg/día en niños) repartidos en cuatro tomas, media hora antes o dos horas después de las comidas. Se recomienda empezar con 250 mg/día e ir aumentando la dosis paulatinamente hasta llegar a la dosis plena. Con este tratamiento debe producirse una mejoría de las manifestaciones hepáticas en los primeros 2 a 6 meses de tratamiento e incluso una lenta regresión de las lesiones histológicas. El cobre hepático suele descender de forma llamativa, si bien tras años de tratamiento puede persistir elevado. En el 10-50% de los pacientes se produce un empeoramiento de la sintomatología neurológica. En estos casos se recomienda reducir la dosis a 250 mg/día e ir aumentándola lentamente cada 4-7 días, hasta que la cupriuresis supere los 2000 µg/24 horas. Deben administrarse 25-50 mg/día de piridoxina, ya que la D-penicilamina produce su depleción. Inicialmente los pacientes deben ser vigilados cada semana con el fin de reconocer la aparición de urticaria, fiebre, adenopatías o toxicidad medular o renal. En estos casos, se debe suspender la medicación y continuar con trientina. Si los pacientes toleran la D-penicilamina, los controles se harán cada 3 meses y, a partir del segundo año, cada 6-12 meses. En cada control se recordará al paciente que el tratamiento debe seguirlo, sin interrupción, durante toda la vida y que no puede suspenderlo ante la posibilidad de que se presente un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave mortal. Se debe sospechar que el paciente no está haciendo correctamente el tratamiento cuando la cupriuresis es menor de 300 µg/día o excesivamente elevada, el cobre libre en suero es mayor de 20 µg/dl, no desaparece el AKF o reaparece tras haber desaparecido. Tras años de tratamiento, se puede reducir la dosis de D-penicilamina a 0,75 g/día si el paciente se encuentra estable. En el 3-7% de los pacientes aparecen signos de toxicidad tras años de tratamiento (proteinuria, síndrome nefrótico, S. Goodpasture, neuritis óptica, retinitis, polimiositis, hepatotoxicidad, agranulocitosis, trombopenia, miastenia gravis, dermatitis, pénfigo, miastenia, déficit de IgA, siderosis hepática por déficit de cobre). En estos casos se debe suspender la D-penicilamina y sustituirla por trientina. En mujeres embarazadas se debe mantener el tratamiento, siendo preciso disminuir 25-50% la dosis durante 3er trimestre con el fin de evitar problemas con la cicatrización de las heridas.

Tan eficaz como la D-penicilamina pero menos tóxica que ella, es el **dihidrocloruro de trietilen-tetramina** (trientina), fármaco no comercializado en España, por lo que su empleo se reserva para cuando ha fracasado o no se tolera la D-penicilamina. Las dosis recomendadas son de 750-1500 mg/día repartidas a lo largo del día, media hora antes o dos horas después de las comidas. Puede presentar toxicidad medular, renal, mucocutánea, anemia sideroblástica por déficit de cobre y sideropenia. Se debe evitar la coadministración de hierro y trientina por formación de complejos tóxicos.

El **tetrahimolobdato amónico** tomado por boca forma complejos con el cobre de los alimentos e impide su absorción. También lo forma con el cobre circulante e impide su paso a las células. Se ha empleado con éxito y buena tolerancia preferentemente en el tratamiento de pacientes con sintomatología neurológica. A pesar de ello sigue siendo un fármaco experimental.

Las **sales de cinc** impiden la absorción intestinal de cobre y aumentan la síntesis de metaloproteína intestinal (quelante celular de cobre). Su efecto terapéutico no es tan rápido como el de los quelantes, por lo que está indicado preferentemente en familiares asintomáticos, como tratamiento de mantenimiento en pacientes ya tratados previamente con quelantes o cuando no toleran otros fármacos. Constituye el tratamiento de primera línea en niños menores de 5 años asintomáticos y hermanos de enfermo conocido (a dosis de 1 mg/kg/día). Se ha considerado su empleo combinado con un quelante e incluso como tratamiento de primera línea. La dosis empleada es de 50 mg de cinc elemental, tres veces al día, tomado entre las comidas. En los pacientes tratados, la cupriuresis debe ser inferior a 75 µg en 24 horas. Además, con el tratamiento efectivo se consigue la normalización de los niveles de ceruloplasmina libre. Se puede medir la excreción urinaria de cinc para comprobar el cumplimiento terapéutico. Tiene escasos efectos secundarios (gastrointestinales, inmunosupresión). En mujeres embarazadas no es preciso disminuir la dosis en el tercer trimestre de gestación.

El **trasplante hepático** está indicado en casos de hepatopatía descompensada que no responde a tratamiento médico o de fracaso hepático agudo. Este tratamiento corrige el defecto metabólico e inicia la normalización del cobre del organismo. La supervivencia al año es

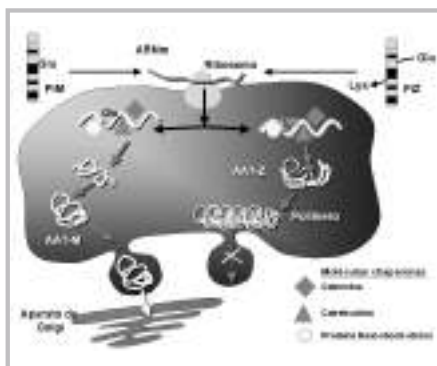


Figura 4. Metabolismo intracelular de la α 1-antitripsina (AAT). Una vez traducida la secuencia del ARN mensajero de la Pi^*Z , el polipéptido resultante sufre una serie de plegamientos para lo que una serie de moléculas acompañantes (chaperonas) juegan un papel decisivo. Al finalizar este proceso, la molécula de AAT se encuentra formando un ovillo que sale del retículo endoplásmico rugoso en vesículas para pasar al aparato de Golgi y, posteriormente, se secreta. El polipéptido resultante de la expresión del alelo Pi^*Z , también sufre los plegamientos de la proteína PiM no mutada, pero su morfología es diferente. En la superficie del ovillo resultante existe una depresión en la que se puede engazar un asa de la molécula vecina y dar lugar a la formación de grandes polímeros que no pueden salir del retículo endoplásmico rugoso y quedan retenidos en él.

del 79-87%, manteniéndose a largo plazo. Se han conseguido buenos resultados con donante vivo familiar, incluso heterocigoto. La enfermedad neurológica puede mejorar con el trasplante pero no se considera indicación de THX si no está justificado por la insuficiencia hepática.

DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA

El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) es una enfermedad genética, autosómica codominante, que se manifiesta con concentraciones séricas de AAT muy bajas, enfermedad hepática y enfisema pulmonar. La AAT es una glicoproteína inhibidora de las serina proteasas, entre las que se encuentran la elastasa de los neutrófilos, la

tripsina, etc. La producen fundamentalmente los hepatocitos y en menor cuantía los monocitos sanguíneos y los neutrófilos broncoalveolares. En condiciones fisiológicas, el hígado libera unos 34 mg/kg/día, cantidad que puede multiplicarse en caso de inflamación o lesión tisular, embarazo o uso de anticonceptivos orales.

El gen de la AAT se sitúa en el brazo largo del cromosoma 14 (14q32.19) y la mayoría de las más de 100 variantes alélicas descritas carecen de relevancia clínica. Sin embargo, las "variantes alélicas nulas" (Pi^*Null) determinan una ausencia de AAT en sangre, lo que suele causar enfisema pulmonar a edades muy tempranas. También existen las llamadas "variantes alélicas deficientes" (Pi^*Z , Pi^*S), caracterizadas por concentraciones séricas de AAT muy bajas, algunas de las cuales se asocian con enfisema pulmonar o hepatopatía crónica. Por último encontramos las "variantes alélicas disfuncionales", donde la actividad enzimática está disminuida.

La AAT normal es la M, AAT-M. La variante alélica Pi^*Z se debe a la mutación Glu342Lys y los homocigotos de ésta, $PiZZ$, presentan tasas séricas de AAT entre el 10% y el 15% de las normales. Otras mutaciones pueden presentar una AAT en suero entre el 0 y el 15% de lo normal. La variante Pi^*S es debida a la mutación Glu264Val, presenta una tasa de AAT en suero del 60% de lo normal y no tiene relevancia clínica.

La AAT protege a los alvéolos de su destrucción por la elastasa de los neutrófilos; si su concentración sérica disminuye se produce un enfisema panlobulillar temprano, asma y bronquiectasias. El tabaco aumenta claramente el riesgo de dichas complicaciones, posiblemente por inactivación oxidativa de la AAT.

Algunas mutaciones Pi determinan un cambio en la morfología de la molécula de AAT (Figura 4), favoreciendo la creación de polímeros que no pueden ser secretados por los hepatocitos. La acumulación intracelular de estos polímeros se supone que es tóxica para los hepatocitos y se manifiesta por la presencia de globos que se tiñen de rojo con el PAS. Existe relación entre la cantidad de proteína acumulada y la gravedad de la lesión hepática y se postula que la causa puede ser la formación de vacuolas autofágicas y la liberación de enzimas lisosomales. Sin embargo, sólo el 10-15% de los sujetos $PiZZ$ muestran hepatopatía clínica antes de los 20 años. La fiebre, la coincidencia con infecciones

Tabla 5. Frecuencia de combinaciones alélicas deficientes en el mundo

	Frecuencia de alelos deficientes (1/Habitantes)					Frecuencia de alelos Pi^*S y Pi^*Z	
	Pi^*MS	Pi^*MZ	Pi^*SS	Pi^*SZ	Pi^*ZZ	Pi^*S (%)	Pi^*Z (%)
Norte de Europa	1/29	1/31	1/2937	1/1496	1/2733	1.76	1.53
Europa Central	1/30	1/82	1/2700	1/3747	1/18325	2.15	0.92
Europa del Sur	1/8	1/45	1/194	1/676	1/6455	5.64	1.25
España	1/5	1/54	1/80	1/426	1/9069	11.16	1.05
Norte de África y Oriente próximo	1/25	1/47	1/1657	1/1315	1/3983	1.33	0.56
África Subsahariana	1/15	1/188	1/434	1/3473	1/41162	3.10	0.48
Asia Central	1/139	1/279	1/54049	1/30844	1/61398	0.39	0.44
Lejano Oriente	1/751	1/2363	1/639863	1/40414	1/810758	0.70	0.40
Sudeste asiático	1/116	1/295	1/10602	1/12496	1/44236	1.59	0.36
Australia/Nueva Zelanda	1/12	1/36	1/548	1/808	1/4169	3.95	1.51
EEUU y Canadá	1/17	1/44	1/907	1/1218	1/5902	3.28	0.92
Inglaterra/Irlanda	1/12	1/42	1/494	1/879	1/6239	4.51	1.28
Total	1/50	1/161	1/1948	1/4741	1/25132	2.95	1.07

o ciertos factores genéticos podrían favorecer la aparición de dichas lesiones hepáticas.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit de AAT es una de las enfermedades hereditarias graves más frecuente en el mundo. En la raza caucásica es la causa genética más común de hepatopatía y trasplante hepático en la infancia. A nivel global, 116 millones de personas son portadores de Pi^*MS y Pi^*MZ y 3,4 millones poseen alelos deficientes (Pi^*SS , Pi^*SZ , Pi^*ZZ). El alelo Pi^*S se encuentra en el 11% de la población española y el Pi^*Z en el 1% (Tabla 5). El homocigoto Pi^*Z se halla en uno de cada 9069 españoles y el doble heterocigoto, Pi^*SZ , en uno de cada 426.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los recién nacidos se observan tres tipos de lesiones:

- Necrosis hepatocelular, acompañada de algunos hepatocitos gigantes multinucleares, trombos biliares e intensa infiltración por linfocitos y neutrófilos.
- Proliferación de ductos biliares, similar a la que se produce en una obstrucción biliar extrahepática. Los neoductos se forman en los puentes fibrosos y la periferia de los espacios porta. Algunos pacientes han sido confundidos con atresia biliar extrahepática.

- Pobreza de ductos biliares en los espacios porta, que puede recordar a la enfermedad de Alagille.

Tras unos años de evolución, las lesiones que se aprecian en los pacientes Pi^*ZZ son:

- Fibrosis portal. Suelen estar asintomáticos y presentar sólo leve hipertransaminasemia.
- Fibrosis interlobular. La clínica es escasa y las alteraciones analíticas se corrigen en la adolescencia.
- Cirrosis hepática de tipo biliar, con o sin clínica previa (Figura 5).

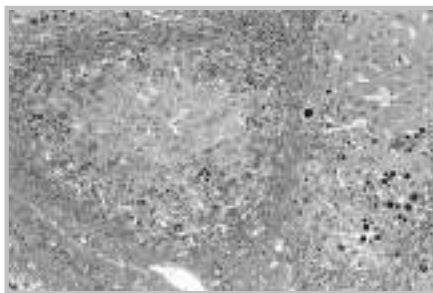


Figura 5. Cirrosis hepática. Se observa un nódulo de regeneración rodeado de septos fibrosos. En los hepatocitos próximos a los septos se reconocen numerosos globos redondeados, de tamaño variable, teñidos en oscuro.

Finalmente, el tejido hepático de adultos PiZZ suele mostrar fibrosis leve, hepatitis crónica activa o cirrosis hepática.

Los característicos glóbulos eosinófilos que se tiñen con el PAS están formados por la AAT retenida en los hepatocitos. Se suelen localizar en las regiones periportales y a pesar de ser típicos del déficit de AAT, se han descrito también en hepatitis virales, alcohólica, etc. En la primera infancia suelen estar ausentes y van aumentando en número y tamaño a lo largo de la vida.

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones hepáticas: Más del 50% de los recién nacidos PiZZ muestran elevación de transaminasas, aunque sólo en el 10% hay lesión clínicamente evidente. Lo más frecuente es que se trate de hepatitis colestásica con hiperbilirrubinemia conjugada, aunque se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda fulminante e incluso cirrosis hepática neonatal. En el 10% de los niños estas alteraciones se acompañan de ascitis o hepatomegalia.

En el 85% de los casos la sintomatología y las alteraciones analíticas desaparecen. Sin embargo, el 60% de los pacientes con pseudoobstrucción biliar e ictericia prolongada acaban falleciendo a una edad temprana por cirrosis hepática. En otros casos los signos de hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas, etc.) son la forma de debut en la infancia tardía.

En los adultos PiZZ, la clínica dominante es pulmonar y sólo el 10% muestra signos de hepatopatía crónica. El hepatocarcinoma se ha descrito incluso en pacientes sin cirrosis y en personas *Pi*SZ*, mientras que los sujetos *Pi*MZ* no parecen tener este riesgo.

En un pequeño porcentaje de recién nacidos PiMZ, las transaminasas están elevadas, pero en la mayoría de los casos se normalizan rápidamente. No se ha confirmado que los adultos PiMZ sean más susceptibles a padecer hepatopatía de otras etiologías. Los heterocigotos PiSZ pueden desarrollar hepatopatía, pero su frecuencia y gravedad es menor.

Manifestaciones respiratorias: Predomina el enfisema pulmonar, seguido por el asma (34%) y las bronquiectasias (2%). El enfisema aparece

antes de los 50 años, pero es muy raro en la infancia. La afectación es más frecuente en las bases pulmonares y tiene carácter panacinar. Clínicamente se manifiesta con disnea progresiva (70-100%) a partir de la tercera o cuarta década de la vida en pacientes fumadores, acompañada de sibilancias (44%), expectoración (38%), tos crónica (37%) e infecciones pulmonares recidivantes. Los sujetos fumadores tienen una pérdida de FEV1 cuatro veces más rápida que los no fumadores y su supervivencia se acorta en 20 años.

Otras: *Paniculitis necrosante* con lesiones similares a las de la paniculitis de Weber-Christian, que acaba provocando una colagenolisis localizada. *Síndromes vasculíticos*, de patogenia desconocida.

DIAGNÓSTICO

El déficit de AAT debe buscarse en todo recién nacido, niño o adolescente con enfermedad hepática, así como en adultos con hepatopatía crónica de etiología no filiada, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una AAT sérica inferior a 120 mg/dl apoya el diagnóstico, aunque puede deberse también a insuficiencia hepática grave o a un síndrome pierde proteínas. Las concentraciones menores de 40 mg/dl de AAT orientan hacia un genotipo PiZZ, un PiZO o un PiNull. Sin embargo, la AAT sérica puede ser normal, incluso en pacientes PiZZ, en presencia de embarazo, toma de anovuladores, inflamación o infección. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar una electroforesis en gel de agarosa (pH 4,2-4,9) y una PCR del ADN para identificar las mutaciones.

TRATAMIENTO

La abstención del tabaco puede retrasar la aparición de la enfermedad pulmonar en los individuos PiZZ. Una vez instalada ésta, el tratamiento no difiere del que se emplea en enfisemas de otro origen. La administración intravenosa de AAT aumenta las concentraciones séricas y en esputo de AAT y enlentece el deterioro del FEV1, pero estos beneficios no han sido confirmados en estudios controlados. La eficacia del AAT en aerosol no ha sido probada.

Desde el punto de vista hepático, clásicamente se ha recomendado la lactancia materna y se han empleado colchicina y ácido ursodesoxicólico

lico, a pesar de que las evidencias científicas son escasas. En caso de cirrosis descompensada está indicado el trasplante hepático, con una supervivencia al año del 90% y a los 5 años del 80%. Con respecto a nuevas líneas de investigación, se ha observado en modelos animales que el glicerol y el 4-fenilbutirato aumentan la secreción celular de AAT hasta el 25% y 17% respectivamente, lo que se refleja en un aumento de las concentraciones séricas del 20% al 50%. La experiencia con la terapia génica es muy limitada y los ensayos con el gen *Pi*M* insertado en vectores virales o en liposomas catiónicos no han conseguido corregir el problema hepático.

AMILOIDOSIS HEPÁTICA

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA

Se conoce como amiloidosis un grupo heterogéneo de entidades clínicas caracterizado por la acumulación extracelular de un material proteico insoluble formado por: (a) un componente no fibrilar denominado *amiloido sérico P* (SAP), (b) una proteína fibrilar que varía según el tipo de amiloidosis, y (c) glucosaminoglicanos. El amiloide se puede depositar en uno o varios órganos en una cuantía variable, dependiendo las manifestaciones clínicas de los órganos afectos y de la cantidad de parénquima comprometido.

La amiloidosis se clasifica en función de su etiología en *primaria* (AL), *secundaria* (AA), *familiar*, *localizada*, *asociada a hemodiálisis* y *senil*.

Amiloidosis primaria: se asocia al mieloma múltiple (puede complicar más del 15% de estos) o a otras gammopatías, pero hasta en un 14% de los casos no se demuestra ninguna patología subyacente. El amiloide AL deriva de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, con predominio de las cadenas λ sobre las κ .

Amiloidosis secundaria o reactiva: se relaciona fundamentalmente con procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (Tabla 6). Las causas más frecuentes en el mundo desarrollado son las enfermedades reumatológicas, destacando la artritis reumatoide, seguida por la artritis crónica juvenil. En los países en vías de desarrollo la principal causa son las infecciones crónicas

Tabla 6. Enfermedades asociadas a amiloidosis AA

Inflamación crónica
Artritis reumatoide
Artritis crónica juvenil
Espondilitis anquilosante
Psoriasis y atrofia psoriásica
Síndrome de Reiter
Enfermedad de Still del adulto
Síndrome de Behçet
Enfermedad de Crohn
Infecciones crónicas
Lepa
Tuberculosis
Bronquiectasias
Úlceras por decúbito
Pielonefritis crónica
Osteomielitis
Enfermedad de Whipple
Neoplasias
Enfermedad de Hodgkin
Carcinoma renal, pulmonar, intestinal, urogenital
Leucemia de células peludas
Carcinoma basocelular

como la tuberculosis o la lepra. La proteína fibrilar en la amiloidosis secundaria es el *amiloido sérico A* (SAA). Se trata de un reactante de fase aguda, sintetizado por el hígado, que puede aumentar hasta 100 veces su concentración sérica tras un estímulo inflamatorio.

Amiloidosis familiar o hereditaria: muy poco frecuente. La mayor parte de ellas se transmite de forma autosómica dominante, causando un cuadro denominado polineuropatía amiloidótica familiar. Dentro de éstas, la más prevalente es la amiloidosis por transtiretina (TTR). Hasta el momento se han descrito más de 70 mutaciones amiloidogénicas de la TTR, siendo la Val30Met la más frecuente. Se han descrito casos en Portugal, Suecia, Japón, Italia, Estados Unidos, etc. Otras mutaciones tienen una repercusión predominantemente cardíaca o renal. Un tipo especial es la amiloidosis secundaria a la fiebre mediterránea familiar, enfermedad autosómica recesiva que afecta a judíos sefardíes, armenios y con menor frecuencia a árabes.

El típico carácter progresivo de la amiloidosis se debe al curso habitualmente continuo de la patología subyacente y no a una irreversibilidad del proceso, ya que se han descrito numerosos casos de regresión de los depósitos tras reducir el aporte de proteínas precursoras de amiloide.

EPIDEMIOLOGÍA

La amiloidosis se presenta, en general, con una media de 65 años en las primarias y en torno a los 50 años en las secundarias. La distribución por sexos es equilibrada o algo más frecuente en varones.

Por la distinta patología subyacente, la amiloidosis AL es más común en los países desarrollados y la AA más frecuente en países en vías de desarrollo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El amiloide aparece al microscopio óptico como un material eosinófilo, homogéneo y amorfo; si se tiñe con Rojo Congo y se observa con luz polarizada produce birrefringencia verde. Al microscopio electrónico se aprecia una estructura rígida y no ramificada que se organiza en láminas antiparalelas con plegamiento β . Las fibrillas de amiloide son insolubles y resisten la digestión proteolítica.

En la amiloidosis hepática se observan tres patrones histológicos:

- a) El más frecuente consiste en una acumulación de amiloide en los espacios de Disse, con atrofia secundaria de los hepatocitos y compromiso sinusoidal. Se suele asociar con hepatomegalia y raramente produce hipertensión portal.
- b) Depósito en las paredes vasculares, fundamentalmente de arterias y arteriolas, sin afectación del parénquima.
- c) Raras veces el amiloide forma racimos globulares en los espacios de Disse.

CUADRO CLÍNICO

Como se ha reseñado, la clínica depende de los órganos infiltrados y de su grado de afectación, encontrando diferencias en función del tipo de amiloidosis.

La amiloidosis AL suele debutar con proteinuria (88%) e insuficiencia renal (25-36%), pérdida de peso (50%), insuficiencia cardiaca congestiva (15-35%), astenia, etc. Son muy característicos el síndrome del túnel carpiano (40%), la púrpura facial (15-20%) y la macroglosia (10%). Ocasionalmente se producen complicaciones hemorrágicas por déficit de factores IX y X de la coagulación. Desde el punto de vista analítico destacan la hipoalbuminemia secundaria a la

proteinuria, el alargamiento del tiempo de trombina en el 40% y la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (25%). Hasta en el 86-90% de pacientes con AL existe un componente monoclonal en la orina. La afectación hepática en la amiloidosis AL (en el 54%) no parece empeorar la supervivencia, aunque una bilirrubina sérica aumentada es un factor de mal pronóstico. La muerte se debe a causas cardíacas en el 50%.

En el caso de la amiloidosis AA, con frecuencia la proteinuria y la insuficiencia renal representan el debut y la clínica más frecuente. Las glándulas suprarrenales se afectan en al menos un tercio de los casos y el hígado en el 18-25%. El depósito hepático, que podría ocurrir tarde en la historia natural de la AA, implica un peor pronóstico (supervivencia del 43% frente al 72% a los 5 años en pacientes con y sin afectación hepática). Se produce diarrea o malabsorción en el 20%. La causa de muerte en el 40-60% de los casos se debe a insuficiencia renal terminal.

En la polineuropatía amiloidótica familiar, la clínica aparece habitualmente a partir de la tercera o cuarta década, en forma de neuropatía sensitivo-motora que se inicia en las extremidades inferiores y progresa hasta las superiores. Asocia afectación del Sistema Nervioso Autónomo, incluyendo la alteración de la motilidad digestiva, hipotensión ortostática e incluso arritmias. También se produce daño renal, cardíaco y ocular, pero es excepcional la afectación hepática.

La amiloidosis asociada a *Fiebre mediterránea familiar* se manifiesta como hipertensión arterial e insuficiencia renal rápidamente progresiva.

La afectación hepática por amiloidosis no suele ser clínicamente relevante, incluso en casos de infiltración masiva, y son excepcionales el fallo hepático o la hipertensión portal. Habitualmente produce hepatomegalia, presente en el 25-33% de los afectados, que puede ser dolorosa. Suele haber elevación leve-moderada de la fosfatasa alcalina y, ocasionalmente, de la gamma-glutamyl-transferasa, con transaminasas y bilirrubina normales o mínimamente elevadas. Sin embargo, la presencia de ictericia y de colestasis (5%) conlleva un peor pronóstico. Existe escasa correlación entre la alteración de la bioquímica hepática y el grado de infiltración. Cuando hay afectación hepática, tanto en AL como en AA, hay infiltración esplénica en casi el 100% de los casos y renal en más de la mitad de los enfermos. Se han descrito algunos casos de rotura hepática y esplénica.

DIAGNÓSTICO

Es necesario un alto índice de sospecha clínica ante una elevación leve de la fosfatasa alcalina acompañada de una historia o una clínica compatible con amiloidosis. El electrocardiograma puede mostrar bajo voltaje o una onda Q patológica que simule una cardiopatía isquémica en la cara anterior. Los estudios de imagen pueden mostrar infiltración en algunos casos, pero en general son de poca utilidad. El diagnóstico de amiloidosis requiere la demostración histológica, siendo muy rentables y seguras la biopsia rectal (incluyendo submucosa) y la aspiración de la grasa abdominal, con una sensibilidad superior al 80%. La biopsia hepática demuestra infiltración en torno al 70% de los casos, pero se prefiere evitarla (al menos el acceso percutáneo) en ausencia de una indicación clara, debido al 5% de complicaciones hemorrágicas. En todo caso, se puede realizar con cierta seguridad si el paciente no tiene coagulopatía ni antecedentes hemorrágicos.

Las muestras deben ser teñidas con Rojo Congo, considerado el "Gold Standard", aunque puede ser difícil de realizar por factores como el pH, el grosor de la muestra, etc. Esta tinción debe seguirse de un estudio inmunohistoquímico para determinar el tipo de amiloide. Si el Rojo Congo no es eficaz se pueden emplear otras tinciones como la Tioflavina T o el violeta de metilo. El microscopio electrónico es de momento insuficiente para el diagnóstico.

La gammagrafía con SAP marcado permite el estudio de los depósitos de amiloide, siendo útil no sólo para el diagnóstico sino también como control evolutivo. Tiene una sensibilidad cercana al 100% en AA y al 90% en AL. Sin embargo, es una técnica que no está disponible en la mayoría de los centros.

TRATAMIENTO

El tratamiento idóneo sería aquel que moviliza los depósitos de amiloide. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado y por tanto el objetivo terapéutico actualmente es reducir el aporte de precursores del amiloide tratando el proceso de base.

En el caso de la amiloidosis AL, la colchicina no ha demostrado utilidad, mientras que la combinación de melfalán y prednisona logra unos resultados aceptables. Estudios iniciales con la 4-yodo-4-deoxidoxorrubicina (I-DOX) han mostrado resultados esperanzadores que están aún pendientes de confirmación. Puede ser necesaria la esplenectomía si existen alteraciones de la coagulación. Una opción es el trasplante de médula ósea, pero el pronóstico es malo en cualquier caso.

En la amiloidosis AA el objetivo es tratar la respuesta inflamatoria crónica con antibióticos, antiinflamatorios, inmunosupresores, etc. Los escasos estudios sobre agentes alquilantes en la AA asociada a enfermedades reumáticas han demostrado mejoría de la supervivencia. Se ha observado reabsorción del amiloide tras tratamiento en la artritis reumatoide, la fiebre mediterránea familiar, la osteomielitis, etc.

El trasplante hepático es el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar, ya que más del 95% de la transtiretina se sintetiza en el hígado. El primero se realizó en Suecia, en 1990, y hasta el momento se han trasplantado más de 350 pacientes con mejoría de la clínica, sobre todo la neuropatía autonómica. Hasta el momento las mutaciones distintas de la Val30Met no han respondido bien al trasplante hepático.

En la fiebre mediterránea familiar, la colchicina (0,6 mg/8h v.o.) se ha demostrado eficaz en la prevención de los brotes y en la reducción de los depósitos de amiloide.

Aparte del tratamiento específico, son necesarias medidas de soporte como la hemodiálisis (la amiloidosis es la causa de entrada en hemodiálisis del 1-2% de pacientes en Europa) e incluso, en determinados casos, el trasplante cardiaco o renal.

El peor pronóstico lo tiene la amiloidosis AL, sobre todo si se asocia con mieloma múltiple, seguido por la amiloidosis AA. La amiloidosis familiar presenta en general un curso menos agresivo que las anteriores. En todo caso, la morbimortalidad raramente se debe al compromiso hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001; 154:193-200.
2. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. Part II. Expert Document. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
3. Lyon E, Frank EL. Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. *Clin Chem* 2001; 47:1147-1156.
4. Brandhagen DJ, Álvarez W, Therneau TM, et al. Iron overload in cirrhosis: HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31:456-460.
5. Porter JP. Secondary Iron Overload: Pharmacokinetics, metabolism and toxicity of deferoxamine and other iron chelators. *Hematology* 2001; 47:52.
6. Galanello R. Iron chelation: new therapies. *Semin Hematol* 2001; 38:360-366.
7. Bacon BR. Hemochromatosis: Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2001; 120:718-725.
8. Pérez-Aguilar F. Hemocromatosis hereditaria: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(3): 103-110.
9. Limdi JK, Crampton JR. Hereditary haemochromatosis. *Q J Med* 2004; 97: 315-324.
10. Pietrangelo A. Hereditary haemochromatosis - A New Look at an Old Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2283-2397.
11. Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J Membrane Biol* 2002; 191:1-12.
12. Mercer JFB, Llanos RM. Molecular and cellular aspects of copper transport in developing mammals. *J Nutr* 2003; 133: 1481S-1484S.
13. Roberts EA, Schilsky ML. A practical guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-1492.
14. Solís JA. Enfermedad de Wilson. *GH continua* 2004, 3: 193-199.
15. Parmar JS, Lomas DA. Alpha-1-antitrypsin deficiency, the serpinopathies and conformational diseases. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:295-300.
16. Dafforn TR, Mahadeva R, Elliott PR, Sivasothy P, Lomas DA. A kinetic mechanism for the polymerization of α 1-antitrypsin. *J Biol Chem* 1999;274:9548-9555.
17. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001;85:2-5.
18. Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin Z (alpha 1-AT): a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1796-1801.
19. Zahng G, Song YK, Liu D. Long-term expression of human alpha 1-antitrypsin gene in mouse liver achieved by intravenous administration of plasmid DNA using a hydrodynamics-based procedure. *Gene Ther* 2000;7:1344-1349.
- 20- Gillmore JD, Lovat LB, Hawkins PN. Amyloidosis and the liver. *J Hepatol* 1999; 30 (S1): 17-33.
- 21- Obici L, Palladini G, Giorgetti S, Bellotti V, Gregorini G, Arbustini E et al. Liver biopsy discloses a new apolipoprotein A-I hereditary amyloidosis in several unrelated italian families. *Gastroenterology* 2004; 126: 1416-1422.
- 22- Zeldenrust S, Gertz M, Uemichi T, Björnsson J, Wiesner R, Schwab T et al. Orthotopic liver transplantation for hereditary fibrinogen amyloidosis. *Transplantation* 2003; 75: 560-561.
- 23- Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000; 6: 263-276.

MRA

CAPÍTULO 45

CIRROSIS HEPÁTICA: GENERALIDADES

Autores

Carmen Julia Gómez Ruiz
Natividad Sánchez-Manjavacas Muñoz
Jesús García-Cano Lizcano
Ángel Pérez Sola

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca

Sección de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Cirrosis, hepatopatía crónica, insuficiencia hepática, hipertensión portal.*

CIRROSIS HEPÁTICA: GENERALIDADES

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

El concepto de cirrosis hepática es fundamentalmente morfológico. Se define como una alteración difusa de la arquitectura del hígado caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración. Estos cambios condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional del hígado, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal y la aparición de insuficiencia hepática, respectivamente.

ETIOPATOGENIA

Etiología (Tabla 1)

En la edad adulta la mayoría de las cirrosis hepáticas (casi un 90%) son causadas por el consumo excesivo de **alcohol** (30%) y por la infección crónica por los **virus de la hepatitis B y de la hepatitis C** (10% y 50%, respectivamente). En el 15-20% de los casos no se llega al diagnóstico etiológico.

Sólo el 20% de pacientes alcohólicos desarrollan cirrosis, mientras que el resto presentan datos de esteatosis o esteatohepatitis. El 50-80% de los infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollan hepatopatía crónica, aunque sólo el 20-35% de éstos desarrollan cirrosis hepática. En el caso del virus de la hepatitis B (VHB) el 10-15% de infectados se cronifican y un 15-30% de éstos desarrollan cirrosis, siendo el resto portadores asintomáticos.

La cirrosis de origen **alcohólico** se produce en aquellos pacientes con un consumo excesivo y prolongado de alcohol. Existe controversia acerca de la cantidad de alcohol diaria necesaria para que ésta sea considerada como causa de la cirrosis. Se han comunicado cifras que varían entre 40 y 80 g/día, aunque es posible que en mujeres un consumo menor pueda dar lugar a lesión hepática significativa. Desde el punto de vista de la exploración física determinados hallazgos pueden sugerir un consumo significativo de alcohol, como son la presencia de enfermedad de Dupuytren y la hipertrofia parotídea. En el estudio bioquímico el

hallazgo de un cociente GOT/GPT mayor de 2, con elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y del volumen corpuscular medio (VCM) eritrocitario deben hacer sospechar el consumo de alcohol. En la cirrosis de **origen vírico** es importante la valoración de la posible vía de transmisión (por vía parenteral o vertical), así como el intervalo entre la exposición y el diagnóstico, que se basará en las determinaciones serológicas y virológicas.

En la **hemocromatosis** hereditaria es muy importante valorar los antecedentes de la enfermedad, así como la presencia de las otras manifestaciones sistémicas (cardíacas, articulares, endocrinológicas). La determinación de los parámetros del metabolismo del hierro, fundamentalmente el índice de saturación de transferrina, es esencial para el diagnóstico. La valoración de las mutaciones del gen HFE también desempeñan un papel diagnóstico relevante. El diagnóstico de **enfermedad de Wilson** puede sospecharse por la presencia de las alteraciones neurológicas características en pacientes jóvenes, así como los antecedentes familiares. La valoración de los niveles de ceruloplasmina, cupremia y cupruria sugiere el diagnóstico, que en caso necesario se puede confirmar con la cuantificación del cobre en la biopsia hepática. La presencia del anillo de Kayser-Fleischer puede ser de gran ayuda diagnóstica. El origen **autoinmune** de la cirrosis se basa en una sospecha clínica ante la presencia de una evolución episódica de la enfermedad, sobre todo en mujeres, asociada con cierta frecuencia a otras manifestaciones de autoinmunidad. Los hallazgos analíticos (hipergammaglobulinemia), serológicos (positividad de autoanticuerpos) e histológicos (infiltrado de células plasmáticas) permiten confirmar el diagnóstico. El papel de la **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)** como causa de cirrosis hepática es cada vez más evidente. Si bien se desconoce en gran medida la historia natural de la EHNA, diversos estudios sugieren que esta enfermedad es responsable de numerosos casos de cirrosis criptogénica fundamentalmente en países occidentales, donde la prevalencia de alteraciones metabólicas asociadas a sobrepeso es frecuente. Los escasos estudios epidemiológicos disponibles

Tabla 1. Etiología de la Cirrosis

- ALCOHOL
- VIRUS
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - Hepatitis D
 - Otros virus hepatotropos
- HEPATITIS AUTOINMUNE
- TRASTORNOS METABÓLICOS
 - Esteatohepatitis no alcohólica
 - Hemocromatosis
 - Enf. De Wilson
 - Déficit de alfa 1 antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Glucogenosis
 - Tirosinemia
 - Galactosemia
 - Intolerancia a la fructosa
 - Abetalipoproteinemia
 - Enf. De Byler
 - Protoporfiria eritropoyética
 - Bypass intestinal
- ENFERMEDADES BILIARES
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante
 - Atresia de vías biliares
 - Obstrucción biliar intrahepática
 - Obstrucción biliar extrahepática
- OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO VENOSO
 - Insuficiencia cardíaca
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Enfermedad venooclusiva
- FÁRMACOS Y TOXINAS
 - Amiodarona
 - Metotrexate
- MISCELÁNEA
 - Sarcoidosis
 - Teleangiectasia hemorrágica hereditaria
- IDIOPÁTICA
 - Cirrosis criptogénica
 - Cirrosis infantil de la india

parecen evidenciar que la presencia de cirrosis es más frecuente en los pacientes con EHNA asociada a sobrepeso marcado y a diabetes.

Patogenia

Aunque no existen evidencias definitivas en la literatura, los estudios recientes han sugerido que independientemente de la etiología de la cirrosis, la respuesta hepática frente al agente causal en último término es similar. La respu-

ta inflamatoria a sustancias tóxicas o como consecuencia de la respuesta inmune del organismo frente a los virus hepatotropos da lugar a una inflamación de la íntima de endotelio y estasis en las venas centrales y los sinusoides, cambios que se pueden extender a las vénulas portales produciendo fenómenos de isquemia acinar. Estos fenómenos dan lugar al desarrollo de apoptosis, atrofia e hiperplasia nodular regenerativa y por último fibrosis (Figura 1).

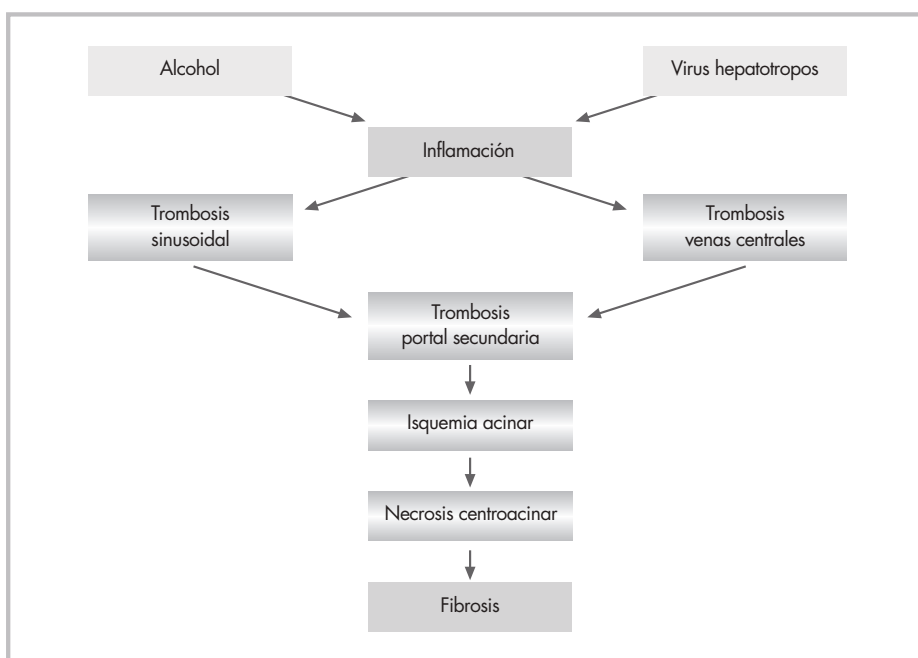
**Figura 1.** Mecanismo patogénico



Figura 2. Cirrosis micronodular



Figura 3. Cirrosis macronodular

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Clásicamente se han diferenciado tres tipos anatómicos de cirrosis: micronodular, macronodular y mixta.

La cirrosis micronodular se caracteriza por presentar nódulos menores de 3 mm de diámetro en vías de regeneración y afectación de todos los lobulillos. Se ha atribuido como factor etiológico el alcohol, hemocromatosis, cirrosis colestásica, enfermedad venooclusiva.

La cirrosis macronodular se caracteriza por presentar nódulos de tamaños variables mayores de 3mm. Este tipo de cirrosis es típico de la hepatitis viral crónica.

Esta clasificación tiene un gran número de limitaciones por lo que está siendo abandonada. En primer lugar no es específica de ninguna etiología, en segundo lugar la apariencia morfológica del hígado puede variar en el transcurso de la enfermedad (la cirrosis micronodular habitualmente progresa a macronodular), y en tercer lugar los marcadores serológicos disponibles son mas específicos que la morfología del hígado para determinar la etiología de la cirrosis. No debemos olvidar que esta clasificación requiere procedimientos invasivos (biopsia hepática) que hoy en día no son necesarios para determinar el diagnóstico etiológico. (Figuras 2 y 3).

CUADRO CLÍNICO

SÍNTOMAS

Los signos y síntomas que pueden acompañar a la cirrosis son múltiples y muy variados, si bien no todos se presentan ni tienen un carácter patognomónico.

- **Síntomas constitucionales:** Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, fatiga.

- **Signos cutáneo-ungueales:**

- **Arañas vasculares** en el territorio de la vena cava superior. Se aduce que su número y tamaño guardan relación con la gravedad de la enfermedad hepática y con la probabilidad de presentar una hemorragia digestiva por varices esofágicas. (Figura 4).
- **Teleangiectasias.**
- **Ictericia:** Es la coloración amarillenta de piel y mucosas como resultado de un incremento de la bilirrubina sérica. Normalmente no se detecta hasta que la bilirrubina es mayor de 2-3mg/dl y traducen una insuficiencia hepática importante.
- **Eritema palmar y contractura palmar de Dupuytren.** Ambos son mas frecuentes en la cirrosis alcohólica. Estos sig-



Figura 4. Ascitis y circulación colateral

nos se conocen como estigmas cutáneos de hepatopatía crónica.

- **Acropaquias.**
- **Hipertrofia parotídea.**
- **Uñas en vidrio de reloj.**
- **Leuconiquia.**
- **Equimosis, gingivorragias y epixtasis.**
- **Exploración abdominal:**
 - **Hepatomegalia:** El hígado cirrótico puede estar aumentado de tamaño, normal o disminuido. Mientras que la presencia de hepatomegalia palpable indica enfermedad hepática, su ausencia no la excluye. Cuando se palpa, el hígado cirrótico suele presentar una consistencia firme y nodular. La hepatomegalia está presente en el 80% de los casos.
 - **Esplenomegalia:** Es especialmente común en pacientes con cirrosis no alcohólica. El tamaño esplénico no se correlaciona bien con la presión portal sugiriendo que debe haber otros factores que influyen en el desarrollo de hipertensión portal (HTP).
 - **Cabeza de medusa:** dilataciones varicosas cutáneas en la piel del abdomen que sugieren circulación colateral por la HTP.
 - **Colelitiasis, coledocolitiasis:** La ecografía muestra que un 18,5% de los hombres y un 31,2% de las mujeres con enfermedad hepática crónica tienen cálculos, sobre todo pigmentarios. Si la coledocolitiasis no es sintomática debe evitarse la cirugía, especialmente en la insuficiencia hepática avanzada.
- **Alteraciones Endocrinas:**

No se ha podido correlacionar bien el incremento de hormonas sexuales circulantes y los posibles trastornos que estos causan, con la producción y eliminación de dichas hormonas en el paciente cirrótico. Es frecuente observar:

 - **Atrofia testicular.**
 - **Ginecomastia.**
 - **Disminución de la libido.**
 - **Impotencia coeundi.**
 - **Alteraciones del ritmo menstrual** (incluyendo amenorrea) **y esterilidad en mujeres.**
 - **Distribución anormal del vello con disminución en las axilas y pubis en ambos sexos.**
 - **Diabetes mellitus:** Se presenta en un 15-20% de pacientes con cirrosis. Entre los mecanismos implicados en su patogenia están la resistencia a la insulina así como una inadecuada secreción de insulina por parte de las células Beta del páncreas.

• **Manifestaciones gastrointestinales:**

- **Varices esofágicas:** que indican circulación colateral por HTP. La endoscopia es el mejor método de diagnóstico por que puede predecir, además, la probabilidad de presentar hemorragia.
- **Úlcera péptica:** frecuente en la cirrosis alcohólica.
- **Esteatorrea:** Es frecuente incluso en ausencia de pancreatitis o alcoholismo. Puede ser debida a la disminución de la secreción de sales biliares por el hígado.
- **Alteraciones renales:** Los cambios en la circulación intrarrenal, y particularmente la redistribución de flujo sanguíneo fuera de la corteza, se encuentran en todas las formas de cirrosis. Esto predispone al **síndrome hepatorenal.**
- **Alteraciones cardiovasculares:** Los cirróticos son menos propensos que el resto de la población a la formación de placas de ateroma en las coronarias y en la aorta.

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LA CIRROSIS

Cirrosis Compensada

El curso clínico de la cirrosis compensada no está definido de forma precisa debido al carácter oligosintomático de esta situación. No se conoce con exactitud el tiempo que los pacientes se mantienen en esta fase, cuál es su tasa de supervivencia ni qué factores identificados en el momento del diagnóstico influyen en el pronóstico. Sin embargo, el conocimiento preciso de la historia natural es de una gran importancia, puesto que permitiría tanto planificar adecuadamente las intervenciones profilácticas como conocer su impacto. Durante la fase de la cirrosis compensada aproximadamente el 40% de los pacientes puede presentar síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, pérdida de peso o molestias en el hipocondrio derecho. En la exploración física se puede intuir la presencia de enfermedad hepática avanzada por la presencia de hepatomegalia (que aparece en el 80% de los casos), esplenomegalia (aproximadamente 30%) o estigmas cutáneos de hepatopatía crónica (entre 30-40%) como arañas vasculares, telangiectasias o eritema palmar.

Los factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática compensada se relacionan con signos indirectos de enfermedad avanzada (presencia de estigmas cutáneos y volumen

hepático) con indicadores de deterioro de la función hepática (albúmina, bilirrubina sérica y colesterol) o con la presencia de datos de hipertensión portal (presencia de varices esofágicas o de trombopenia) por otra parte la edad, probablemente como reflejo de un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, y la función renal (creatinina) se han asociado también al pronóstico.

Cirrosis Descompensada

La fase de cirrosis descompensada se caracteriza por ser clínicamente evidente con síntomas y signos propios de las complicaciones de la enfermedad hepática, principalmente: ascitis, ictericia, encefalopatía hepática y desnutrición. Aunque la hemorragia por varices esofágicas no está relacionada con la masa hepática funcionante, sino con la HTP, su gravedad hace que también pueda considerarse una descompensación de la cirrosis. En muchos hígados cirróticos de larga evolución se desarrollan carcinomas hepatocelulares.

Una vez alcanzada esta fase el pronóstico empeora ostensiblemente con una supervivencia al año y a los dos años de 61% y 50%, respectivamente, y a los 10 años del 7%. La complicación que marca la progresión a la fase descompensada es, por orden de frecuencia: la aparición de ascitis (probabilidad 0,12/año), la hemorragia por varices (probabilidad 0,08/año), la encefalopatía hepática (probabilidad 0,047/año) y el carcinoma hepatocelular

(probabilidad 0,02/año). En un estudio reciente se han podido identificar cuatro estadios pronósticos en función de los antecedentes de varices, la historia de hemorragia por varices y la presencia de ascitis. El mejor pronóstico corresponde a aquellos pacientes que no tienen antecedentes de ascitis ni varices esofágicas.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

- **Ascitis:** Consiste en la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Es la complicación mas frecuente de la cirrosis. Su aparición se asocia a mal pronóstico, con una supervivencia a los dos años en torno al 50%, por lo que ante el primer episodio de ascitis en un paciente cirrótico se debe comenzar la evaluación para trasplante hepático (Figura 5).
- **Síndrome hepatorenal:** Se trata de una insuficiencia renal funcional que se presenta en los pacientes cirróticos con ascitis indicando la fase terminal de la enfermedad. Se caracteriza por oliguria (con retención grave de sodio y agua) y azoemia (elevación de la urea sanguínea) en ausencia de otras causas de insuficiencia renal y de lesiones histológicas renales. Existe marcada vasoconstricción renal que origina disminución del flujo sanguíneo en el riñón y del filtrado glomerular, mientras en la circulación sistémica se produce vasodilatación generalizada e hipotensión arterial. La probabilidad de desarrollar el síndrome hepatorenal tras la aparición de ascitis es del 20% al año y del 40% a los cinco años. La probabilidad es mayor en aquellos enfermos con retención de sodio y agua mas marcada.
- **Peritonitis bacteriana espontánea:** Se define como la infección del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso abdominal. Suele ser monomicrobiana, causada por organismos entéricos gram negativos. Es una complicación frecuente en enfermos cirróticos con ascitis que ingresan en el hospital, siendo excepcional en caso de ascitis de origen no cirrótico. Siempre se debe descartar esta complicación ante cualquier deterioro de la situación previa del enfermo.
- **Carcinoma hepatocelular:** La cirrosis hepática representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de éste tumor, siendo las etiologías viral y etílica las de mayor riesgo.



Figura 5. Arañas Vasculares

- **Encefalopatía hepática:** Es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que se manifiesta como un deterioro cognitivo, por lo general reversible y de magnitud variable, secundario a disfunción hepatocelular (aguda o crónica) y/o shunts porto-sistémicos. Se trata de un trastorno de la función cerebral, por lo que no tiene traducción anatomopatológica reconocible. Es una complicación frecuente, presente en mas del 50% de los cirróticos. Su aparición obliga a considerar al paciente como un candidato potencial al trasplante hepático.
- **Síndrome hepatopulmonar:** Se define como la triada compuesta por enfermedad hepática crónica, hipoxemia intensa y evidencia de dilataciones vasculares intrapulmonares. Suele presentarse en pacientes cirróticos con importante disfunción hepatocelular, aunque también puede producirse en cirróticos compensados con buena función hepática.
- **Hidrotorax hepático:** Consiste en el acúmulo de líquido en la cavidad pleural. Aparece en el 1-5% de los enfermos cirróticos, por el paso de ascitis a la cavidad pleural a través de microperforaciones diafragmáticas, debido a que la presión intratorácica es negativa y absorbe el líquido abdominal. A veces, en el hidrotórax del cirrótico no se observa líquido ascítico porque todo el fluido pasa a la cavidad torácica.
- **Varices esofágicas:** La importancia del incremento de la presión portal en la historia natural de la enfermedad hepática avanzada queda demostrada cuando se considera la influencia del desarrollo de varices esofágicas sobre el pronóstico de la cirrosis. Así, tras el desarrollo de varices, la tasa de transición

de la fase compensada a la fase descompensada de la cirrosis se duplica. Además, la presencia de varices se asocia a un mayor riesgo de muerte en la cirrosis compensada. Aproximadamente un 30% de los pacientes con cirrosis compensada presentan varices.

DIAGNÓSTICO

La prueba más fidedigna para el diagnóstico de la cirrosis consiste en el examen visual de la arquitectura macroscópica y microscópica del hígado. En la práctica clínica la cirrosis se diagnostica mediante la realización de una biopsia hepática, cuya sensibilidad está entre el 80-100% según el método utilizado para su realización, el número y el tamaño de las muestras obtenidas.

La **biopsia hepática** no sólo sirve para demostrar la presencia de cirrosis sino que en muchas ocasiones puede sugerir la etiología como es el caso de cirrosis de causa metabólica (hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina).

Sin embargo, la biopsia hepática no es necesaria si la clínica, los hallazgos de laboratorio y radiológicos sugieren firmemente la presencia de cirrosis hepática.

El sistema de Child-Pugh modificado proporciona una forma fácil para valorar la gravedad de la hepatopatía y seguir a los pacientes longitudinalmente. La progresión a una puntuación de Child-Pugh de 7 o superior indica descompensación temprana y debe motivar la derivación para trasplante hepático en candidatos adecuados (Figura 6).

	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Encefalopatía	→ NO	→ I - II	→ III - IV
Ascitis	→ AUSENCIA	→ BUENA A DIURÉTICOS	→ NULA A DIURÉTICOS
Albúmina (g/dl)	→ > 3,5	→ 2,8 - 3,5	→ < 2,8
Bilirrubina	→ < 2	→ 2 - 3	→ > 3
T. protrombina	> 50 %	50 - 30 %	< 30 %

Figura 6. Clasificación de Child-Pugh

HALLAZGOS DE LABORATORIO

• Hematología:

- Bicitopenia o pancitopenia por hiperesplenismo.
- Microcitosis: sugiere pérdida de sangre oculta en las heces.
- Macrocitosis: sugiere déficit de ácido fólico por alcohol.
- Tiempo de protrombina: sus niveles reflejan con precisión la función hepatocelular, el TP está alargado y no se normaliza con el tratamiento con vitamina K.

• Bioquímica:

- GOT/GPT (También denominadas AST/ALT): las enzimas de citólisis traducen el grado de daño necroinflamatorio, ordinariamente están moderadamente elevadas. Una elevación significativa sugiere agresión tóxica por fármacos o alcohol, hepatitis vírica o isquemia hepática por colapso cardiovascular o shock. El predominio de GOT debe sugerir etiología alcohólica. En fases avanzadas no deben sorprender valores normales por la progresiva destrucción de los hepatocitos.
- Fosfatasa Alcalina: normalmente esta discretamente elevada. Una elevación significativa (x3) debe sugerir cirrosis de origen biliar (primaria o secundaria) o malignidad sobre la hepatopatía subyacente.
- GGT: Su elevación es inespecífica. Cuando existe un componente colestásico, su incremento se asocia a una elevación simultánea de la F. Alcalina. Una elevación aislada, sostenida y significativa debe sugerir alcoholismo activo o inducción enzimática por fármacos.
- Bilirrubina: Su elevación sugiere una fase avanzada de la enfermedad. Su incremento asociado a una elevación de la F. Alcalina y de la GGT debe ser interpretado en el contexto de un componente colestásico de la enfermedad.
- Albúmina: Un descenso en sus niveles sugiere insuficiencia hepatocelular.
- Colesterol: Un descenso progresivo de sus niveles implica mal pronóstico.
- Glucemia: Usualmente existe una moderada hiperglucemia.
- Sodio Sérico: La hiponatremia es común en los pacientes cirróticos con ascitis. Esta hiponatremia se ve además aumentada por el tratamiento diurético.
- Potasio: la hiperpotasemia debe sugerir fallo renal progresivo o tratamiento con espironolactona. La hipopotasemia suele

hallarse vinculada al tratamiento con diuréticos del asa.

- Alfafetoproteína: Su negatividad no excluye el diagnóstico de hepatocarcinoma, pero un incremento significativo y progresivo debe alertar sobre su presencia.

• **Sedimento urinario:** Su análisis sirve de ayuda para discernir el origen funcional o parenquimatoso de un fallo renal.

• **Proteinograma:** La hipergammaglobulinemia constituye un marcador indirecto del grado de circulación colateral (shunt) portosistémico, si es muy marcada debe sugerir un origen autoinmune de la enfermedad.

• **Inmunoglobulinas:** En la cirrosis biliar primaria se elevan de forma significativa los niveles de IgM. La elevación de IgA es común en la hepatopatía alcohólica. La elevación de IgG es un hecho inespecífico que acompaña a la hepatopatía crónica (sobre todo las virales y autoinmunes).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Las pruebas diagnósticas radiológicas no presentan una gran sensibilidad ni especificidad, su mayor utilidad en la valoración del paciente cirrótico consiste en la detección de complicaciones como ascitis, trombosis de la vena porta, hepatocarcinoma, etc.

Una de las pruebas mas utilizadas en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes cirróticos es la **ecografía abdominal** esta prueba es poco invasiva, bien tolerada por el paciente, de bajo coste y aporta información valiosa. En la cirrosis avanzada el hígado puede aparecer pequeño y nódular, con alteración difusa de la ecogenicidad, atrofia del lóbulo hepático derecho e hipertrofia del lóbulo caudado e izquierdo. En ocasiones se puede observar repermobilización de la vena umbilical debido a la hipertensión portal así como un flujo hepatofábo en la vena Porta.

La ecografía puede ser usada como prueba de cribado (screening) para el carcinoma hepatocelular y la hipertensión portal. Además es útil para detectar esplenomegalia, ascitis y trombosis de la porta.

La Tomografía computerizada (TC) no se utiliza de rutina en el diagnóstico y evaluación de la cirrosis, ya que la información que aporta es

similar a la de la ecografía con el inconveniente de someter al paciente a radiación, inyección de contraste y elevado coste. Es útil en la caracterización de lesiones focales hepáticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la cirrosis compensada se basa en medidas generales dirigidas al mantenimiento de una dieta equilibrada evitando el consumo de sustancias hepatotóxicas, incluyendo el alcohol, a la prevención de la hemorragia digestiva por varices esofágicas, a la detección precoz del carcinoma hepatocelular y a la vigilancia de la aparición de complicaciones de la cirrosis.

Los requerimientos nutricionales de un paciente con cirrosis compensada son similares a los de una persona normal (25-35 kcal/kg de peso/día) aunque se ha sugerido la necesidad de un mayor requerimiento de aporte proteico (1-1,2 g/kg de peso/día). En situaciones de malnutrición se debe aumentar el aporte energético y proteico.

La abstinencia alcohólica es una medida fundamental tanto en pacientes con cirrosis de origen etílico como en los de otra etiología, puesto que el alcohol frecuentemente potencia los efectos nocivos de otros agentes responsables del daño hepático. En los pacientes con cirrosis alcohólica la abstinencia de bebidas con etanol puede dar lugar a una importante mejora de la función hepática, por lo cual es esencial insistir en la importancia del abandono del consumo de alcohol.

La presencia de deterioro de la coagulación, manifestado por una prolongación del tiempo de protrombina, indica mayor insuficiencia hepatocelular. Sin embargo, las alteraciones de la coagulación deben revertirse solamente en caso de hemorragia o ante la necesidad de efectuar maniobras invasivas (exodoncias, cirugía).

PROFILAXIS DE LAS COMPLICACIONES

La posibilidad de que aparezca alguna de las complicaciones de la cirrosis hepática, como ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía, aumenta en relación a la duración de la enfermedad. La adopción de algunas medidas puede retrasar su aparición.

Ascitis

La retención de agua y sal es más probable que ocurra en pacientes con cifras bajas de presión arterial. Una dieta pobre en sal puede ser útil en estos casos, así como la administración de pequeñas dosis de espironolactona (50 o 100 mg/día) que al mismo tiempo pueden ejercer un efecto suplementario de reducción de la presión portal.

Hemorragia digestiva

El tratamiento de elección de los pacientes con varices moderadas o grandes son los betabloqueantes no selectivos (propranolol, nadolol), en dosis ajustadas para disminuir la frecuencia cardíaca en reposo en un 25% o a un mínimo de 55 latidos por minuto. El uso de betabloqueantes profilácticos para prevenir la hemorragia por varices se asocia a reducción significativa de la hemorragia y tendencia hacia una menor mortalidad.

Puntuación Child-Pugh	→ Cada 6-12 meses
Vacunas Hepatitis A y B	→ Al establecer el diagnóstico
Vacuna para el virus Influenza	→ Anual
Vacuna Neumocócica	→ Al diagnóstico y cada 5 años
Examen dental	→ Cada 6 a 12 meses
Endoscopia Digestiva Alta	→ Bianaual si no presenta varices → Anual si presenta varices
Anamnesis y Exploración Física	→ Cada 6 meses
Hemorragia, Bioquímica con Alfafetoproteína y Coagulación	→ Cada 6 meses
Ecografía	→ Cada 6 meses

Figura 7. Seguimiento del paciente cirrótico

La ligadura endoscópica profiláctica con bandas debe considerarse en pacientes con alto riesgo de hemorragia por varices con contraindicación para recibir betabloqueantes.

Encefalopatía hepática

Es conveniente investigar la existencia de una encefalopatía latente (subclínica) mediante la prueba de conexión numérica o pruebas psicométricas, con objeto de recomendar no conducir automóviles y seguir tratamiento dietético (régimen pobre en proteínas), y farmacológico (lactulosa o lactitol para evitar el estreñimiento).

Otras medidas

Empleo de medicamentos

En los pacientes cirróticos debe evitarse la administración de AINES por el riesgo de que provoque una retención hidrosalina en forma de edema y ascitis. Esta acción está en relación con la inhibición que ejercen sobre la secreción de prostaglandinas renales, impidiendo así su efecto vasodilatador que protege de la vasoconstricción renal propia de los pacientes cirróticos. Tampoco es recomendable el uso de AAS en parte por la similitud con los AINES y, en parte por su acción antiagregante plaquetaria que puede facilitar la aparición de hemorragias. En lugar de estos analgésicos es preferible el uso del paracetamol, siempre que no sobrepase la dosis de 3 gr./día. La codeína no está contraindicada, pero debe evitarse por su efecto favorecedor del estreñimiento.

Es conveniente disuadir a los pacientes cirróticos del uso de sedantes, ya que existe el riesgo de que provoquen un efecto excesivo debido a su menor metabolización.

Embarazo

Las pacientes con cirrosis tienen menos probabilidades de quedar embarazadas, en parte por razones de edad y en parte porque la propia enfermedad es causa de esterilidad. No obstante el embarazo es posible en pacientes jóvenes con cirrosis compensada. El embarazo comporta el riesgo de desencadenar una hemorragia digestiva debido al incremento de presión portal en relación con el aumento de la volemia propia de la gestación y, consiguientemente, precipitar la descompensación de la enfermedad.

Para evitar el embarazo es preferible la utilización de métodos barrera, ya que los anticonceptivos orales pueden causar ictericia y los dispositivos intrauterinos hemorragias.

Cirugía

La cirrosis incrementa la morbilidad y mortalidad de cualquier intervención quirúrgica, especialmente cuando se efectúa sobre la cavidad abdominal, siendo este riesgo tanto mayor cuanto peor es la función hepática.

Incluso en pacientes compensados se debe ser muy prudente a la hora de indicar una intervención quirúrgica, y sólo hacerlo cuando la causa que justifica la cirugía comporte un riesgo mortal. Si se interviene, debe recomendarse el empleo de desmopresina y minimizar las pérdidas hemáticas.

SEGUIMIENTO

Existen una serie de medidas preventivas que deben seguirse en los pacientes para retrasar o prevenir las complicaciones graves de la cirrosis (Figura 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Cano Lizcano J, Morillas Ariño MJ, López García J, Ferreiro Fernández L, Pérez Sola A, González Martín JA. Derrame pleural como principal manifestación de descompensación hidrópica en la cirrosis hepática. *Revista de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo* 1994; 10.
2. Sherlock S, Dooley J. Hepatic encephalopathy. En: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. 11 ed. Oxford, MA: Blackwell Science 2002; 93-109.
3. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. En: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. 11 ed. Oxford, MA: Blackwell Science 2002; 365-80.
4. Simonovsky V. The diagnosis of cirrosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999;72:29-34.
5. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function test? An old question revisited. *J Hepatol* 2001; 35:290-4.
6. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Thorneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3206-10.
7. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195-9.
8. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.

CAPÍTULO 46

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Autores

Gloria María Borrego Rodríguez
Ángel Ponferrada Díaz
Oscar Nogales Rincón

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Hipertensión portal, varices esófago-gástricas, betabloqueantes, derivación porto-sistémica percutánea intrahepática (DPPI).*

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

INTRODUCCIÓN

El sistema venoso portal esta constituido por la confluencia de las venas esplénica, mesentéricas superior e inferior, a partir de la segunda vértebra lumbar, comenzando en los capilares intestinales y terminando en los sinusoides hepáticos. La sangre de los sinusoides drena en las venas hepáticas centrolobulillares que terminan confluyendo generalmente en las tres venas suprahepáticas que desembocan en la cava inferior por debajo del diafragma. El flujo sanguíneo hepático es de 1500 ml/min aproximadamente. En condiciones normales, la circulación intrahepática recibe un doble aporte: arterial y venoso portal, caracterizándose por su baja resistencia al flujo sanguíneo. Ello permite mantener una presión sinusoidal estable a pesar de cambios en el flujo sanguíneo. La presión portal normal es de 7 a 12 mmHg, y el gradiente de presión entre la vena porta y la cava inferior entre 1 y 4 mmHg. Las enfermedades que causan un aumento en la resistencia al flujo sanguíneo originan hipertensión portal, siendo la causa más importante la cirrosis hepática y su consecuencia más grave, la hemorragia por varices esofágicas. La mejor comprensión de los acontecimientos fisiopatológicos de este síndrome ha supuesto una mejora significativa en el manejo de las complicaciones que derivan de ella.

CONCEPTO Y PATOGENIA

La hipertensión portal es un síndrome caracterizado por el aumento crónico de la presión a nivel del sistema venoso portal. Surge cuando el gradiente de presión entre la vena porta y el territorio de la vena cava inferior es superior a 5 mmHg o si la presión portal es mayor de 12 mmHg. Esta hipertensión provoca el desarrollo de vasos colaterales a partir de la dilatación de conductos vasculares preformados, lo que facilita la derivación de la sangre portal al territorio sistémico sin pasar por el lecho hepático.

El gradiente de presión portal es el producto del flujo sanguíneo por la resistencia vascular que se opone a él. Es evidente que la presión

portal se encuentra influida por el aumento de la resistencia a nivel del territorio portal (intrahepática y portodistal) y por el incremento del flujo sanguíneo.

El incremento de la resistencia vascular intrahepática (RVIH) se establece principalmente en el sinusoide, en relación a las alteraciones arquitecturales producidas por la fibrosis, cicatrices y nódulos existentes en el parénquima hepático. Este incremento de la RVIH es el mecanismo patogénico inicial de la hipertensión portal, que se mantiene y agrava por el aumento del flujo sanguíneo esplácnico, secundario a vasodilatación arteriolar. Inicialmente se consideró que el incremento de la RVIH era irreversible, ocasionado por cambios estructurales en la arquitectura hepática. En la actualidad se conoce que este aumento no sólo se debe a lo anteriormente citado, sino también en un 20-30% a un componente dinámico reversible por incremento del tono sinusoidal, al contraerse los miofibroblastos portales y septales, las células estrelladas y las vénulas portales¹, todo ello resultado de un desequilibrio entre los estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores. Estudios recientes han demostrado que existe un déficit en la producción del óxido nítrico (NO) en el hígado cirrótico y éste parece ser el principal factor responsable en el desarrollo de hipertensión portal la cirrosis^{2,3}. En el hígado sano, las células del endotelio sinusoidal aumentan la producción basal de NO en condiciones basales y en respuesta al aumento de flujo portal para producir vasodilatación. En la cirrosis, en cambio, estas células no son capaces de llevar a cabo esta inducción por unión de la isoforma constitutiva (eNOS), productora de NO a nivel endotelial, a la proteína inhibitoria caveolina-1⁴. Además existen una disminución en la actividad de la proteinkinasa B, la cual fosforila e incrementa la actividad de eNOS⁵. Otras sustancias vasoactivas que parecen influir en el tono vascular intrahepático y que contribuyen al incremento de la presión portal, son el aumento de vasoconstrictores como endotelina-1⁶, noradrenalina⁷, angiotensina II⁸, leucotrienos^{9,10} y tromboxano A¹¹ y el déficit de vasodilatadores como monóxido de carbono y prostaciclina.

El segundo factor que contribuye al síndrome de hipertensión portal es el estado de hiperemia esplácnica que contribuye y perpetúa la hipertensión del sistema. Su mecanismo de producción es multifactorial. Por un lado, el desarrollo de cortocircuitos portosistémicos y de derivaciones intrahepáticas, hace que sustancias vasodilatadoras como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, adenosina, neuropéptidos y hormonas gastrointestinales que se metabolizan en parte en el hígado y cuya producción esta aumentada en la hipertensión portal, lleguen en niveles elevados a la circulación sistémica. Por otro lado, está incrementada en el territorio esplácnico la producción de vasodilatadores derivados del endotelio como el óxido nítrico y la prostaciclina, que aumentan ese hiperflujo. Por último, existe una disminución de la sensibilidad vascular a estímulos vasoconstrictores endógenos como la vasopresina, angiotensina II y noradrenalina. En esto se basa la teoría más aceptada para explicar el desarrollo de las alteraciones circulatorias es la teoría de la vasodilatación arterial^{12,13}. La hipertensión portal, induciría un aumento de la síntesis de factores vasodilatadores en el territorio esplácnico, por un mecanismo no del todo conocido, que produciría una vasodilatación arteriolar a éste nivel. En las etapas iniciales de la cirrosis las resistencias vasculares periféricas en otros territorios (riñón, cerebro, músculo y piel) son normales pero con la progresión de la enfermedad se observa una vasodilatación arterial periférica que produce una disminución del volumen arterial efectivo. De forma compensadora, se desencadena un aumento de actividad de los mecanismos presores centrales: sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y sistema arginina-vasopresina que agrava el componente dinámico de la hipertensión portal.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

La medición de la presión portal es el procedimiento clave para su diagnóstico. Puede obtenerse mediante la medición directa de la presión portal o, más frecuentemente, mediante la cateterización de las venas suprahepáticas. Con ello, podemos medir el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), definido como la diferencia entre la presión suprahepática enclavada (PSHE) y la presión suprahepática libre (PSHL). La determinación del GPVH permite establecer el nivel anatómico de la obstrucción al flujo portal¹⁴ (Fig 1).

Hipertensión portal prehepática

La obstrucción se produce en el eje esplenoportal previo al hígado. La función hepática suele ser normal y no es frecuente la esplenomegalia y el hiperesplenismo. En el estudio hemodinámico, el gradiente de presión venoso hepático es normal, al igual que la presión venosa suprahepática enclavada y la libre. Las causas más frecuentes son la trombosis esplácnica o portal secundarias a diátesis trombótica o por compresión extrínseca de origen tumoral.

Hipertensión portal hepática presinusoidal

La obstrucción se produce a nivel del espacio porta siendo el GPVH normal o aumentado en algunas ocasiones en la hipertensión portal idiopática.

Las causas más frecuentes son la esquistosomiasis (causa más frecuente de este tipo de hipertensión en los países en vías de desarrollo), esclerosis hepatoportal, fibrosis hepática congénita, sarcoidosis y menos frecuentemente, cirrosis biliar primaria en sus estadios iniciales.

Hipertensión portal hepática sinusoidal

Se produce por capilarización de los sinusoides y por compresión por los nódulos de regeneración, detectándose aumento del GPVH en el estudio hemodinámico.

La cirrosis es responsable del 90% de los casos, aunque también se asocia a la hepatitis aguda alcohólica e intoxicación por vitamina A.

Hipertensión portal hepática postsinusoidal

La obstrucción se produce a nivel de la vena centrolobulillar por alteraciones intravasculares como en la enfermedad veno-oclusiva o la esclerosis hialina centrolobulillar (alcohólica) o por compresión como en la transformación nodular parcial, siendo el GPVH también aumentado.

Hipertensión portal posthepática

Se produce por alteraciones en el drenaje venoso procedente del hígado comprendido por las venas suprahepáticas y la cava inferior. En el estudio hemodinámico, el gradiente de presión venosa hepática es normal pero con la presión venosa libre y enclavada elevadas.

Aunque el caso típico de este tipo de hipertensión es el Síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas), la causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca. Otras causas son las membranas, tumores y trombosis de la cava y la pericarditis constrictiva.

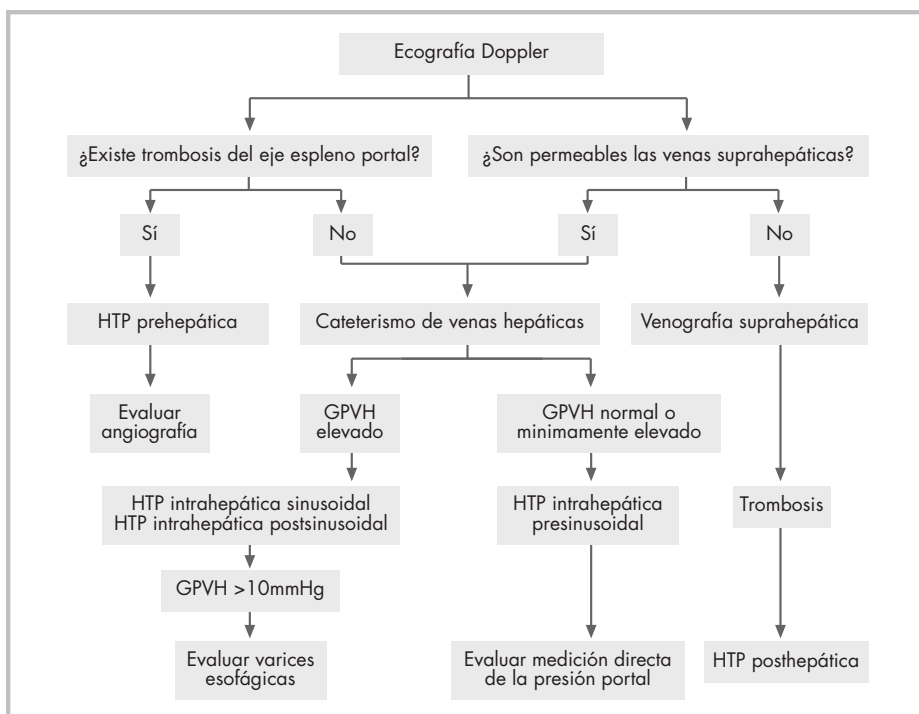


Figura 1. Diagnóstico de Hipertensión portal

HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Uno de los avances más importantes en el conocimiento del síndrome de hipertensión portal es la demostración de la estrecha correlación que existe entre los cambios de la presión portal y los acontecimientos clínicos. El incremento de la presión portal es seguido del desarrollo y dilatación de varices que pueden romperse y producir se una hemorragia. El incremento progresivo del gradiente de presión venosa hepática supone el inicio de la circulación colateral en un intento de descomprimir el territorio portal, siendo las varices esófago-gástricas la más relevante clínicamente. Junto a la aparición de varices, se produce una retención de sodio por hiperactivación del ya mencionado sistema renina-angiotensina-aldosterona, que facilita la aparición de ascitis y el desarrollo de hipersplenismo.

El umbral que indica que el gradiente de presión portal puede producir la rotura de las varices se fija en 10-12 mmHg, siendo 10 mmHg el suficiente para que aparezcan. El riesgo de

hemorragia por varices viene determinado por dicho gradiente, el grado de función hepática determinado por la clasificación de Child-Pugh, el tamaño y la existencia de signos de riesgo sobre la pared la variz (manchas rojas), recogidos en el índice NIEC¹⁵, estableciendo una incidencia de hemorragia del 69% en pacientes de alto riesgo.

Las varices sangran cuando la tensión ejercida sobre su pared consigue romperla¹⁶, siendo el factor influyente más importante, el nivel de presión portal. Así, incrementos en la presión portal, determinan un aumento del tamaño y una disminución del grosor de la pared, que determinan incrementos muy superiores de la tensión de la variz. Cabe destacar que los niveles de hipertensión portal varían con el ritmo circadiano, la ingestión de alimentos, el ejercicio físico, relacionados con un aumento de la incidencia de hemorragia en estas situaciones. Estudios longitudinales han demostrado, además, que la reducción del GPVH reduce el riesgo de hemorragia¹⁷, de otras complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal) y de muerte¹⁸.

Otros factores relacionados con riesgo de hemorragia son el antecedente de una hemorragia previa, la existencia de hepatocarcinoma, hepatitis alcohólica, sepsis, acitis e insuficiencia renal funcional pacientes¹⁹.

La prevalencia de varices esofágicas varía entre un 30-80% de los pacientes. La incidencia anual de aparición de varices es del 8%, encontrándose presentes al diagnóstico en el 40% de los casos. La tasa anual de progresión de varices pequeñas a grandes es de un 12% siendo la tasa de hemorragia del 10% en varices pequeñas y del 30% en varices grandes a los 2 años¹⁴.

La mortalidad relacionada con el episodio hemorrágico es del 20-30%, siendo mayor en los primeros días y se iguala a las 6 semanas al previo a la hemorragia²⁰. La tasa de recidiva entre los supervivientes es del 20-54% en los primeros 10 días, ocurriendo en el 50% de los pacientes durante la primera semana²¹ y del 63% en los 2 primeros años con una mortalidad del 33%²².

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA HEMORRAGIA POR VARICES

La presión portal, de acuerdo con las leyes físicas, va a depender del flujo portal, de la resistencia vascular portal-hepática o de la combinación de ambos. Se puede disminuir la hipertensión portal con actuaciones dirigidas a reducir el flujo sanguíneo portal (fármacos vasoconstrictores), disminuir la resistencia (fármacos vasodilatadores) o mediante la combinación de ambos²³. Además, existen tratamientos no farmacológicos que actúan directamente sobre las varices (tratamiento endoscópico).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los betabloqueantes no cardiosselectivos son la base del tratamiento farmacológico. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la presión portal mediante la disminución del flujo portal. Por un lado provoca un descenso del gasto cardíaco (bloqueo $\alpha 1$) y por otro vasoconstricción esplácnica (bloqueo $\alpha 2$). El metaanálisis de los ensayos controlados demuestra que la administración continuada de betabloqueantes disminuye en un 50% la probabilidad de primer sangrado y de la mortalidad atribuida a esta causa. El número de pacientes a tratar para evitar un episodio hemorrágico es de

11. En un estudio reciente se sugiere que el Nadolol (respecto a placebo) previene la progresión de varices de pequeño tamaño a varices grandes²⁴. Asimismo existe una tendencia a disminuir la mortalidad global²⁵ aunque no llega a la significación estadística.

La dosis debe ser individualizada hasta conseguir una reducción del GPVH por debajo de 12 mmHg (respuesta óptima) o, al menos, una reducción superior al 20% de su valor basal. Esta respuesta óptima se consigue sólo en un 30-50% de los pacientes que reciben betabloqueantes no cardiosselectivos²⁶. La eficacia de la dosis se valora bien mediante su efecto sobre la frecuencia cardíaca, considerándose óptima la disminución de un 25% de la frecuencia basal o situándola entre los 50-55 lpm. Puede evaluarse igualmente mediante la demostración de la reducción anteriormente indicada del GPVH. El efecto beneficioso de los betabloqueantes se produce durante su administración, por lo que debe mantenerse de forma indefinida, no debiendo interrumpirse dado que se ha sugerido un efecto de rebote en la presión portal. Las contraindicaciones para su administración aparecen en el 15% de los pacientes, siendo las más frecuentes la hiperreactividad bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los bloqueos auriculoventriculares, las valvulopatías aórticas, la claudicación intermitente y la diabetes insulino dependiente con episodios de hipoglucemia.

Con la intención de incrementar el número de respondedores se han realizado ensayos encaminados a determinar si la adición de mononitrato a los betabloqueantes disminuye de forma significativa el primer episodio de hemorragia^{27,28,29}. En el momento actual no existe evidencia suficiente que demuestre el beneficio que se obtiene con el tratamiento combinado en la prevención del primer episodio de hemorragia digestiva por varices esofágicas, siendo necesarios nuevos estudios que valoren su eficacia.

En pacientes con contraindicación al tratamiento betabloqueante, el uso de nitratos aisladamente no ha demostrado ser eficaz en la profilaxis del sangrado; incluso se observa una tendencia a un aumento de la mortalidad en mayores de 50 años, por lo que el tratamiento aislado con nitratos en estos pacientes no está justificado. En estos pacientes el tratamiento endoscópico puede ser una opción razonable³⁰.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La utilización de escleroterapia endoscópica como profilaxis de hemorragia por varices ha sido investigado en diferentes estudios. Inicialmente se han obtenido buenos resultados que no han sido confirmados posteriormente. Tras 4-5 sesiones, a intervalos semanales, se consigue erradicarlas en el 70% de los pacientes, aunque reaparecen en la mayoría. En algún estudio se ha obtenido un incremento en la frecuencia de hemorragia y disminución de la supervivencia al realizar esclerosis.

La ligadura endoscópica ha demostrado mayor eficacia y seguridad que la escleroterapia en la prevención de la recidiva hemorrágica, por lo que se han realizado estudios para comprobar su posible eficacia en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices. Con la realización de ligadura se disminuye, en los estudios publicados, la incidencia de primera hemorragia, la mortalidad relacionada con la hemorragia por varices y la mortalidad global. En el estudio realizado por *Sarim y colaboradores* se compara la ligadura endoscópica con la administración de propanolol en la profilaxis primaria, observándose mejores resultados con el primero y con la misma mortalidad. Estas conclusiones no pueden generalizarse ya que las dosis usadas de propanolol eran inferiores a las habitualmente empleadas y la incidencia del primer episodio hemorrágico por varices era mayor de la esperada.

TRATAMIENTO DERIVATIVO

En la actualidad no hay evidencia que permita recomendar estas técnicas como profilaxis primaria salvo que exista indicación por otra causa.

En conclusión, los betabloqueantes no cardioselectivos son la primera opción terapéutica en los pacientes cirróticos para la profilaxis primaria de hemorragia por varices, debiendo reservarse la ligadura endoscópica profiláctica para los pacientes con contraindicación o intolerancia al tratamiento farmacológico.

El paciente diagnosticado o con alta sospecha de cirrosis hepática debe realizarse una endoscopia para valorar la existencia de varices esofago-gástricas. Si no existen varices, debe realizarse seguimiento endoscópico cada 2-3 años. Si existen varices, la actitud dependerá del tamaño de éstas. Si son pequeñas, se debe repetir la endoscopia en 1-2 años. En caso de

que se observen varices de tamaño medio-grande en la primera o en sucesivas endoscopias, se debe iniciar tratamiento de por vida con betabloqueantes no cardioselectivos (propanolol o nadolol). En caso de haber contraindicaciones o intolerancia, se puede realizar ligadura endoscópica profiláctica en pacientes con varices de alto riesgo.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS

La hemorragia por rotura de las varices esofagogástricas es la principal complicación de la hipertensión portal, desencadenando la muerte en el 20-30% de los casos en el primer episodio.

La hemorragia por varices cesa espontáneamente en el 40-50%, probablemente ya que la hipovolemia provoca una vasoconstricción esplácnica lo que reduce la presión portal.

La mortalidad inmediata es de aproximadamente 8% y a las 6 semanas es del 30%, siendo el principal indicador el grado de Child-Pugh y otros el tamaño de las varices, la edad, el abuso de alcohol, hemorragia activa durante la endoscopia, recidiva precoz, la infección bacteriana, la insuficiencia renal, GPVH mayor de 20 mmHg y la presencia de enfermedad crónica concomitante.

La recidiva se presenta en el 40% de los pacientes en las primeras 6 semanas (el 50% de estos episodios ocurren en los 7 días (recidiva precoz), lo cual empeora el pronóstico^{32,33}).

Los factores que apoyan una recidiva precoz son la hemorragia por varices gástricas, hemorragia activa durante la endoscopia, descenso de la albúmina sérica y un GPVH superior a 20 mmHg.

Durante un episodio de hemorragia por varices esofagogástricas debemos atender varios frentes de manera preferente. Debemos vigilar principalmente al paciente durante los primeros 5 días, dado el elevado riesgo de recidiva.

MEDIDAS GENERALES

La hemorragia digestiva por varices esofágicas, se trata de una urgencia médica que debe ser tratada por personal cualificado y entrenado convenientemente, si es posible en una unidad de vigilancia intensiva.

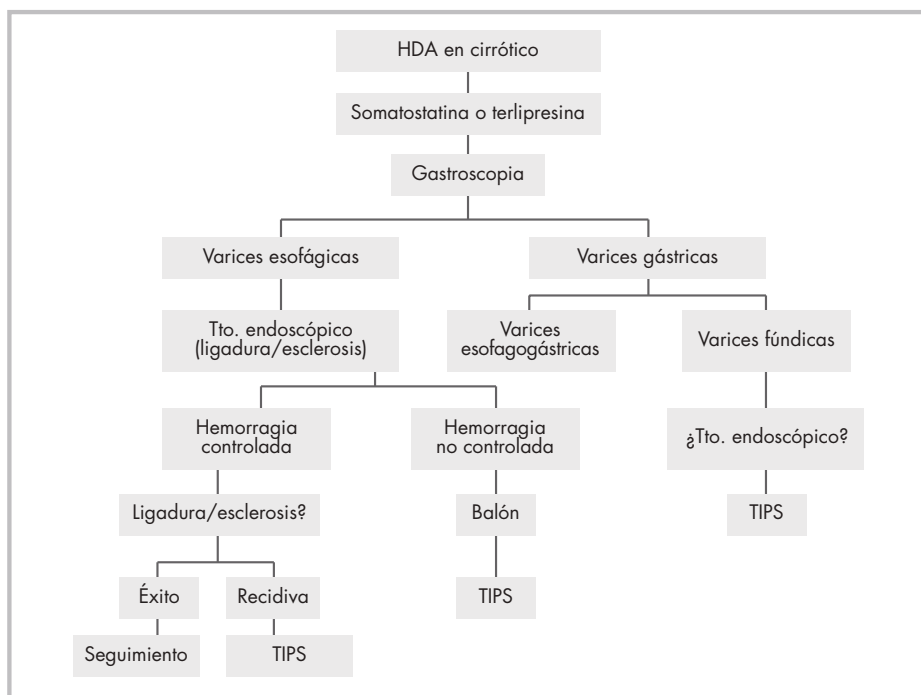


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hemorragia digestiva alta por varices esofagogástricas

Inicialmente se debe realizar una valoración clínico-analítica de la gravedad del sangrado y de la enfermedad hepática concomitante.

Reposición de la volemia y control hemodinámico: exige actuación inmediata. Debe de disponerse de accesos venosos adecuados por si es necesario la reposición rápida de la volemia.

Se realiza con expansores plasmáticos (manteniendo la tensión arterial sistólica por encima de 90 mmHg y la frecuencia cardiaca por debajo de 100 lpm) y transfusiones de concentrados de hematíes (manteniendo una hemoglobina de unos 9 g/dl o hematocrito entre 25-30%).

Se debe evitar la sobretransfusión ya que puede precipitar el sangrado al elevar la presión portal.

DIAGNÓSTICO

Tras estabilizar hemodinámicamente al paciente, se debe realizar una endoscopia digestiva en las primeras 6 horas del comienzo del cuadro. En alrededor del 90% de los casos se trata de hemorragia por varices esofagogástricas y

en los restantes de sangrado por gastropatía hipertensiva. Durante la endoscopia se puede observar sangrado babeante, en jet, así como estigmas de hemostasia reciente.

Siempre que exista sangre reciente en cavidad gástrica, aunque no se evidencie ningún signo de hemostasia ni lesión potencialmente sangrante, debe asumirse que la hemorragia evidenciada procede de las varices.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

Las complicaciones principales son:

- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia renal
- Infecciones bacterianas
- Broncoaspiración

Principalmente cuando se encuentra disminuido el nivel de conciencia en estos pacientes, la broncoaspiración se puede prevenir semiinclinando al paciente, colocando sonda nasogástrica e intubación orotraqueal en caso de coma profundo.

Encefalopatía hepática: se debe administrar lactulosa o lactitol vía oral y en enemas.

La insuficiencia renal es un factor independiente de supervivencia, apareciendo en aproximadamente el 10% de los casos (en relación con la gravedad de la hemorragia y con el grado de función hepática). Se deben evitar los fármacos nefrotóxicos y reponer adecuadamente líquidos (mantener la diuresis por encima de 40-50 ml/h).

Existe una elevada incidencia de infección bacteriana en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, que oscila entre 30-60% (dependiendo del grado de función hepática)³⁴, y que es un factor independiente de recidiva de la hemorragia y de mortalidad³⁵. Se produce principalmente por gérmenes gram negativos aerobios.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El *tratamiento combinado, endoscópico y farmacológico*, es el de elección, ya que disminuye los requerimientos transfusionales y mejora el control inicial del episodio, aunque no disminuye la mortalidad³⁶.

Diversos estudios han demostrado la eficacia del **tratamiento farmacológico** (vasoconstrictores espláncnicos)³⁷. Los más utilizados son la somatostatina y la terlipresina que han demostrado un buen control inicial del episodio (superior al 80%) y una disminución de la recidiva precoz cuando son utilizados durante 5 días, con eficacia similar a la escleroterapia y con menos efectos secundarios^{38,39}. Se debe iniciar tan pronto como sea posible en el momento del ingreso de un paciente hepatópata con hemorragia digestiva.

La somatostatina se administra inicialmente en bolo y posteriormente en perfusión continua para conseguir la máxima eficacia. Es un fármaco seguro con escasos efectos secundarios (tendencia a hiperglucemia, náuseas cuando se administra en bolo..) y prácticamente sin efectos secundarios graves.

La terlipresina, por el contrario, está contraindicada en pacientes con cardiopatía, ya que sus efectos secundarios son similares aunque más leves a los de la vasopresina.

En el **tratamiento endoscópico** las técnicas más empleadas son la esclerosis y la ligadura con bandas.

En el episodio agudo hasta el momento, lo más empleado es la *escleroterapia*. Ha demostrado

un buen control inicial de la hemorragia (80-90%) y disminuye la recidiva precoz. Puede provocar efectos adversos locales (úlceras esofágicas, estenosis esofágica..) y sistémicas (bacteriemia..), mucho más frecuentes en la escleroterapia de urgencia que en la electiva.

La *ligadura endoscópica* con bandas elásticas ha demostrado un mejor control del episodio con menos complicaciones (menor incidencia de úlceras esofágicas, estenosis...) ^{40,41}. Su uso generalizado es controvertido dada la mayor complejidad técnica por la presencia de sangre que entorpece la visión y requiere un personal técnico entrenado. La técnica urgente es similar a la electiva, comenzando la ligadura por los cordones situados por encima de la unión esofagogástrica y continuando proximalmente.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

En caso de fracaso del tratamiento, un segundo intento endoscópico es una alternativa válida. Realizar tratamiento endoscópico de repetición aumenta el número de complicaciones sin aumentar la eficacia.

En caso de hemorragia refractaria (15% a pesar de tratamiento adecuado), debe recurrirse a una *técnica derivativa* (dispositivo portocava transyugular (DDPI). Su utilización ha demostrado un buen control de la hemorragia pero con una elevada mortalidad, de hasta el 30%, debida a deterioro de la función hepática e infección bacteriana⁴². Produce menor mortalidad que las técnicas quirúrgicas.

La eficacia del DDPI se consigue cuando el GPVH es menor de 12 mmHg. Sus efectos secundarios más importantes son la encefalopatía hepática, que aparece en el 30% de los pacientes, principalmente si existe deterioro importante de la función hepática y episodios de encefalopatía previos. Puede llegar a ser de difícil control en un 25% de los pacientes. Puede producirse igualmente disfunción, principalmente estenosis del DDPI, que precisa de control ecográfico e incluso angiográfico ^{43,44}.

Ante una hemorragia masiva refractaria al tratamiento farmacológico y endoscópico se realizará **taponamiento esofágico** como paso previo a otro tratamiento posterior. Su eficacia es del 80-90%, con una recidiva de hasta el 50% de los casos. Puede tener efectos secundarios graves, principalmente aspiración pulmonar y necrosis esofágica.

El balón a utilizar dependerá del origen de la hemorragia. Si procede de las gástricas se utilizará el de Linton, mientras que si procede de las esofágicas, el de Sengstaken-Blakemore.

Una nueva posibilidad terapéutica aún en evaluación es la utilización del factor VII recombinante en un intento de mejorar el estado de coagulación de estos pacientes¹⁴.

La **hemorragia por varices gástricas** (10% de las hemorragias por hipertensión portal), tiende a ser menor que en las esofágicas, aunque el sangrado en ellas es de mayor gravedad⁴⁵. El tratamiento es similar al de las varices esofágicas, aunque quizá en la esclerosis es más efectivo el cianoacrilato que la etanolamida y la ligadura es menos efectiva que la esclerosis^{46,47}. En España el uso del cianoacrilato no está extendido, por lo que a estos pacientes se les suele realizar tratamiento derivativo (derivación porto-sistémica percutánea intrahepática o DPPI). La DPPI en estos pacientes tiene una eficacia similar a la comentada para las varices esofágicas, aunque frecuentemente es necesario embolizar las varices, ya que no suelen desaparecer con la derivación.

La **gastropatía hipertensiva** aparece en aproximadamente el 50% de cirróticos, y afecta el fundus fundamentalmente; es asintomática en la mayoría de los casos. Se distingue entre gastropatía hipertensiva leve (patrón en mosaico), la más frecuente; y la grave, cuando aparecen lesiones rojas. Aparece con más frecuencia en los pacientes con mayor deterioro de función hepática y cuando existen varices esofagogástricas de gran tamaño (no existe una clara relación con el grado de presión portal), así como tras la esclerosis de varices esofágicas.

La hemorragia de la gastropatía es poco frecuente y ocurre casi exclusivamente en las formas graves, si bien es muy frecuente la recidiva⁴⁸. El tratamiento no difiere del indicado para las varices esofágicas: los fármacos vasoactivos constituyen la primera línea de tratamiento (con eficacia del 70-100%) y en los casos refractarios, está indicado la DPPI.

PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA POR VARICES

El riesgo de recidiva hemorrágica tras un primer episodio es elevado (63% en los dos primeros años en pacientes no tratados), por lo que es necesario un tratamiento para prevenir esta

grave complicación. En la actualidad se dispone de diversos tratamientos: farmacológicos, endoscópicos, la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) y quirúrgicos.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

El tratamiento farmacológico con propranolol y/o nadolol ha demostrado en diversos estudios una reducción de forma significativa del riesgo de recidiva hemorrágica, lo que se asocia con un aumento de la supervivencia. Un metaanálisis de estos estudios demostró que los betabloqueantes disminuyen la recidiva del 63% al 42% y la mortalidad del 27% al 20%. La administración combinada de betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide ha evidenciado una reducción mayor del GPVH frente a betabloqueantes usados de forma aislada³¹. Por lo tanto, el tratamiento combinado (betabloqueantes y 5-mononitrato de isosorbide) es de elección en la recidiva hemorrágica.

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

En los estudios que comparan el propranolol y la escleroterapia se aprecia una eficacia similar en la profilaxis de recidiva con una supervivencia de los pacientes comparable. Sin embargo, la esclerosis ocasiona un número significativamente mayor de complicaciones.

La ligadura endoscópica con bandas es más eficaz que la escleroterapia, produce una más rápida erradicación con menos complicaciones y una incidencia menor de recidiva hemorrágica³².

Una vez erradicadas las varices debe realizarse una endoscopia de control cada 6 meses, ya que la recidiva es frecuente. La tasa de reaparición de varices tras la erradicación es significativamente mayor con la ligadura con bandas que con la escleroterapia, debido, probablemente, a la obliteración de las venas perforantes submucosas con la esclerosis, no con la ligadura. Por ello se han realizado estudios que combinan ambas técnicas endoscópicas. Los resultados han sido contradictorios, aunque parece que la erradicación de las varices con ligadura seguido de esclerosis puede reducir la reaparición de éstas y la recidiva hemorrágica.

TÉCNICAS DERIVATIVAS

Se dispone de técnicas derivativas quirúrgicas y realizadas mediante radiología intervencionista (DPPI).

Las técnicas quirúrgicas basadas en anastomosis porto-sistémicas para reducir la presión portal tienen mayor morbimortalidad y han quedado relegadas a casos con trombosis del eje esplenoportal que hacen imposible la colocación de DPPI o en casos seleccionados en estadios iniciales de la clasificación de Child-Pugh.

La colocación de una DPPI tiene como objetivo lograr una disminución de la presión portal mediante la creación de una anastomosis portocava a través de parénquima hepático. El problema principal de la DPPI es la alta tasa de estenosis de la prótesis, que requiere intervenciones radiológicas (77% en el primer año) y seguimiento periódico. Se han realizado estudios que comparan la DPPI con el tratamiento farmacológico o endoscópico. A pesar de la mayor eficacia en el control de la hemorragia, la DPPI se asoció a un incremento de la encefalopatía sin mejora en la supervivencia. Actualmente se considera una técnica de rescate si fracasan el resto de las técnicas profilácticas.

En conclusión, el tratamiento de los pacientes con recidiva hemorrágica puede ser el siguiente³³:

- En pacientes con tratamiento farmacológico y que presentan hemorragia por varices se debe realizar ligadura endoscópica con bandas elásticas junto con tratamiento farmacológico, preferiblemente, combinado.
- Si se decide realizar exclusivamente tratamiento farmacológico debe determinarse la variación del GPHV tras la administración. Si es favorable se mantendrá, pero si no es así se debe realizar ligadura endoscópica.
- La DPPI se utiliza de rescate tras hemorragias importantes o recidivas frecuentes a pesar de haber instaurado un tratamiento adecuado, o ante hemorragia por varices gástricas.
- Los pacientes con malfunción hepática grave deben ser evaluados para trasplante hepático independientemente de su respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver* 2000;20:3-7.
2. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, Carayon A, Vallee P, Rey C et al. Cellular localization of endo-

thelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27:472-80.

3. Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:233-5.

4. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetroulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.

5. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003; 125:522-31.

6. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996;24: 233-40.

7. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Bañares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257-65.

8. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003;125:117-25.

9. Titos E, Claria J, Bataller R, Bosch-Marce M, Gines P, Jimenez W, et al. Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:794-805.

10. Graupera M, García-Pagán JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, Rodes J. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 2002;122:387-93.

11. Graupera M, García-Pagán JC, González-Abraldes J, Peralta C, Gómez G, Bragulat M, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003;37:172-81.

12. Schrier RW, Arroyo W, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.

13. Schrier RW, Niederbeger M, Weigert A, et al. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:14-22.

14. Bañares R, et al. Hipertensión portal. *Gastroenterología integrada* 2002;3:290-302.

15. The north italian endoscopic club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrho-

- sis of the liver and esophageal varices. *N Eng J Med* 1988;319:983-9.
16. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;6:318-331.
 17. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
 18. Jimenez W, Serradeilhe Gal C, Ros J et al. Long term aquaretic efficacy off a selective nonpeptide V(2) vasopressin receptor antagonist, SR 121463 in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:83-90.
 19. Albillos A, Bosch J, García JC, Moitinho E, Ruiz L. Hipertensión portal: Historia natural. En: Berenguer J, Berenguer M, Ponce J, Prieto M, Sala T, eds. *Gastroenterología y Hepatología*. Harcourt 2002;745-61.
 20. De Francis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-852.
 21. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
 22. Moitinho E, García JC, Bosch J. Prevención de la hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. En: Berenguer J, Berenguer M, Ponce J, Prieto M, Sala T, eds. *Gastroenterología y Hepatología*. Harcourt 2002;761-67.
 23. García-Pagán JC, Bosch J. Pharmacological prevention of variceal bleeding. New developments. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 271- 287.
 24. Merkel C, Marin R, Angeli P et al. A Placebo-controlled clinical trial of Nadolol in the Prophylaxis of growth of small esophageal varices in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
 25. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin 2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:561-70.
 26. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059.
 27. Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Lancet* 1996; 348(9043):1677-81.
 28. García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1991;114:869-73.
 29. Grupo Español para el estudio de la hipertensión portal. Propranolol más placebo Vs propranolol más 5-mononitrato de isosorbide en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices esofágicas. *Gastroenterología y hepatología* 1999;22 Suppl 1:39A.
 30. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila LC, Albillos A, Genesca J, Ruiz del Arbol L, Planas R, Rodríguez M, Calleja JL, Gonzalez A, Sola R, Balanzo J, Bosch J. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;12:908-14.
 31. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with esclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Eng J Med* 1996;334:1624-9.
 32. Laine L, El-Newihi HM, Migikowsky B, Sloane R, García F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Int Med* 1993;119:1-7.
 33. Moitinho E, García JC, Bosch J, Berenguer J, Ed. Prevención de la hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. En: *Gastroenterología y Hepatología*. Ed. Harcourt 2002;765-766.

CAPÍTULO 47

ASCITIS HEPÁTICA Y PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Autores

M.D. Vinuesa Guerrero
M.P. Martínez Tirado
J. Guilarte López-Mañas

Hospital Comarcal de Baza, Granada

Unidad de Aparato Digestivo

Palabras clave: Ascitis, hipertensión portal, shunt de Le Veen, insuficiencia renal funcional, paracentesis evacuadora, derivación percutánea porto-sistémica intrahepática (DPPI), peritonitis bacteriana espontánea, translocación

ASCITIS HEPÁTICA Y PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

ASCITIS HEPÁTICA

La ascitis es una de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis hepática y es un signo de enfermedad hepática avanzada, condicionando de forma importante, a partir del momento de su aparición, el pronóstico vital del paciente. Este mal pronóstico se ve refrendado al presentar una supervivencia del 50% a los 5 años, desde el diagnóstico de la ascitis.

La ascitis, cuando existe en cuantía superior a los 2 litros, es fácilmente detectable en la exploración física, al evidenciarse un abdomen distendido, con matidez cambiante y oleada ascítica. Cantidades inferiores a 500 cc solo pueden detectarse mediante la ecografía abdominal. A veces la ascitis se asocia a la presencia de hidrotórax, generalmente derecho, e incluso puede existir éste sin la presencia de ascitis. Ello es consecuencia del paso del líquido ascítico a la cavidad pleural a través de pequeños fallos de continuidad en el diafragma, favorecido por la presión positiva relativa de la cavidad abdominal.

La ascitis del enfermo cirrótico es de color amarillento claro (parecido a la orina), transparente y con una concentración baja de proteínas (exudado: < 3 g/dl), aunque en un 20% puede ser un trasudado (> 3 g/dl de proteínas). Las concentraciones de albúmina-globulinas son 45%-55%, indicando esta estrecha correlación que las proteínas de la ascitis provienen de capilares con grandes fenestraciones o de los sinusoides. Las concentraciones totales de albúmina, globulinas y proteínas en la ascitis se correlacionan directamente con las del plasma e inversamente con la presión portal. El líquido ascítico posee una importante capacidad opsonizante y bactericida que depende de las concentraciones de proteínas totales y, en especial, de fibronectina y complemento y, así, cuando la cantidad de proteínas en la ascitis es < 1 g/dl es muy fácil que el líquido ascítico se infecte (peritonitis bacteriana espontánea). La ascitis apreciada en la hipertensión portal postsinusoidal (p.e. insuficiencia cardíaca congestiva o Síndrome de Budd-Chiari) suele ser un trasudado. En la ascitis existen menos de 500 leucoci-

tos/mm³ y rara vez se superan esta cifra siendo, el 70% leucocitos mononucleares. Cuando existe una infección espontánea del líquido ascítico aumenta por encima de 500 el número de leucocitos y son, en más del 70%, polimorfonucleares. Además, en este caso, la cifras de lactato y pH – habitualmente similares a las del plasma – aumentan y disminuyen, respectivamente. Por otra parte, el número de hemafíes es inferior a 1000/mm³ pero, en un 2-3% de los cirróticos, se puede apreciar una ascitis francamente hemorrágica (> 50.000 /mm³). Este hallazgo tiene gran importancia pues en uno de cada tres enfermos es debido a la existencia subyacente de un carcinoma hepatocelular. En raras ocasiones se puede apreciar un líquido de aspecto quiloso por rotura de vasos linfáticos que dejan caer su contenido a la cavidad abdominal, lo que explica que la elevada concentración de quilomicrones rica en triglicéridos sea similar a la de la linfa. De forma excepcional será por la presencia de un linfoma que obstruye el flujo linfático.

FACTORES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DE LA ASCITIS DEL CIRRÓTICO

Son dos, la hipertensión portal y las alteraciones en la función renal.

HIPERTENSIÓN PORTAL (HTP)

Para que haya ascitis, el hígado debe de encontrarse en un área de hipertensión, siendo ello más frecuente en la intrahepática sinusoidal. Ello explica que no suele encontrarse ascitis en la hipertensión portal presinusoidal.

- a) **La HTP y el intercambio líquido a través de los sinusoides:** Los sinusoides hepáticos no tienen membrana basal y se encuentran recubiertos por células endoteliales con grandes fenestraciones que son permeables a las grandes moléculas. Por ello, el gradiente oncótico sinusoide-espacio intersticial a ese nivel es casi cero. La linfa así formada en el espacio de Disse se drena en los linfáticos del espacio porta,

vía conducto torácico y vena subclavia izquierda o vena yugular interna izquierda. Por lo tanto, la presión en el sinusoides depende no de la presión oncótica sino de la hidrostática. Por todo ello, el aumento de la presión hidrostática en el sinusoides (por la HPT) da lugar a un importante aumento en la presión intersticial y, en consecuencia, en la producción de linfa con aumento de su volumen en los conductos linfáticos hepáticos y conducto torácico y rezumar de linfa a través de estos conductos linfáticos saturados, "chorreando" la linfa por la superficie hepática hacia la cavidad peritoneal libre (ascitis).

- b) **La HTP y la microcirculación esplácnica.** La microcirculación esplácnica es muy diferente a la hepática, ya que sus capilares son mucho menos permeables a las proteínas que los sinusoides (la linfa intestinal contiene la quinta parte de proteínas que la del plasma), por lo que cualquier cambio en la filtración es contrarrestado por el gradiente de la presión oncótica capilar-intersticio. Otras dos características hacen que el intestino esté protegido contra el edema ante elevaciones en la presión portal, explicando la casi ausencia de ascitis en la HTP presinusoidal: el control de la presión y filtración capilar por medio de contracción de la musculatura arteriolar y esfínteres precapilares, y la gran eficacia de los linfáticos intestinales en eliminar el edema.

La HTP no solo aumenta la producción de linfa en el hígado y área esplácnica, sino que también induce una vasodilatación arteriolar que contribuye a aumentar aún más la presión portal. Este aumento contribuye al mantenimiento de la HTP a pesar de la descarga a través de las colaterales. Esta vasodilatación se debe al paso – a través de las colaterales – de sustancias vasoactivas de origen esplácnico hacia la circulación general (p.e. glucagon) y es responsable de la circulación hiperdinámica caracterizada por: hipotensión arterial, hipervolemia, aumento del gasto cardíaco y descenso en las resistencias vasculares periféricas.

- c) **Origen de la ascitis del cirrótico.** Así pues, la ascitis comienza a formarse ante la gran producción de linfa y su difícil drenaje en la microcirculación hepática, ante la elevación de la presión portal. Ello tiene su máxima representación en la HTP post-sinusoidal. Sin embargo, en la HPT sinu-

soidal propia de la cirrosis hepática también suceden otros acontecimientos, como la capilarización de los sinusoides por el depósito de colágeno en el espacio Disse, con lo que disminuye drásticamente su permeabilidad a las proteínas. Todo ello conduce a un marcado aumento en el flujo de linfa – con baja concentración de proteínas – en el conducto torácico de hasta 10 veces su valor normal (1 litro/día).

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL

- a) **Retención renal del sodio.** Se da en el 100% de los cirróticos con ascitis y no depende del nivel del filtrado glomerular, que puede ser normal. Se debe a la reabsorción a nivel del túbulo colector o distal por la existencia de un hiperaldosteronismo secundario por la activación del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sin embargo, en un 30% de los cirróticos con ascitis las cifras de aldosterona son normales y, en este caso, la retención renal de sodio es debida a un efecto del sistema nervioso simpático sobre el túbulo proximal que conduce a la reabsorción de sodio a ese nivel.
- b) **Retención renal de agua libre.** Se aprecia en dos tercios de los cirróticos con ascitis y se debe a varios factores. En un caso es debido al descenso en el aporte de sodio a la rama ascendente del asa de Henle (también llamada segmento diluidor): normalmente, el sodio atrae desde el espacio intersticial y retiene al agua en el asa descendente de Henle, después el sodio pasa al espacio intersticial en la ascendente, la cual es impermeable al agua, con lo que la orina originada se diluye mucho. En caso de que no haya mucho sodio en el asa descendente de sodio (por ser reabsorbido en el túbulo proximal), este mecanismo no puede tener lugar y la orina tendrá poco agua, la cual quedará retenida en el espacio intersticial. Un segundo mecanismo – y el más importante – que da lugar a la retención de agua es la hipersecreción de hormona antidiurética (ADH) pero de forma no osmótica; es decir, sin tener en cuenta la osmolaridad plasmática; no se inhibe tras sobrecargas acuosas y bajada de la osmolaridad plasmática (normalmente si ésta es elevada, se activa la ADH en el túbulo colector y se retiene agua, si es baja, se

inhibe y se elimina agua por la orina, con el fin de mantener la osmolaridad plasmática estable). El tercer mecanismo es el déficit en la síntesis renal de prostaglandinas, las cuales inhiben la ADH y si hay un déficit de ellas disminuye la excreción renal de agua (el mismo efecto se obtiene al dar AINE a un cirrótico con ascitis: aumentará la ascitis). La retención de agua dará lugar a la hiponatremia dilucional que es por exceso de retención de agua pero no por defecto de sodio.

- 3) **Insuficiencia renal funcional.** Afecta aproximadamente al 15-17% de los cirróticos con ascitis y se debe a una vasoconstricción de la arteria renal por un desequilibrio entre los factores vasodilatadores (prostaglandinas y sistema Bradiquinina-Kalicroína) y vasoconstrictores (SRAA, SN Simpático y leucotrienos), a favor de éstos últimos; dando lugar a una disminución del flujo renal y del filtrado glomerular.

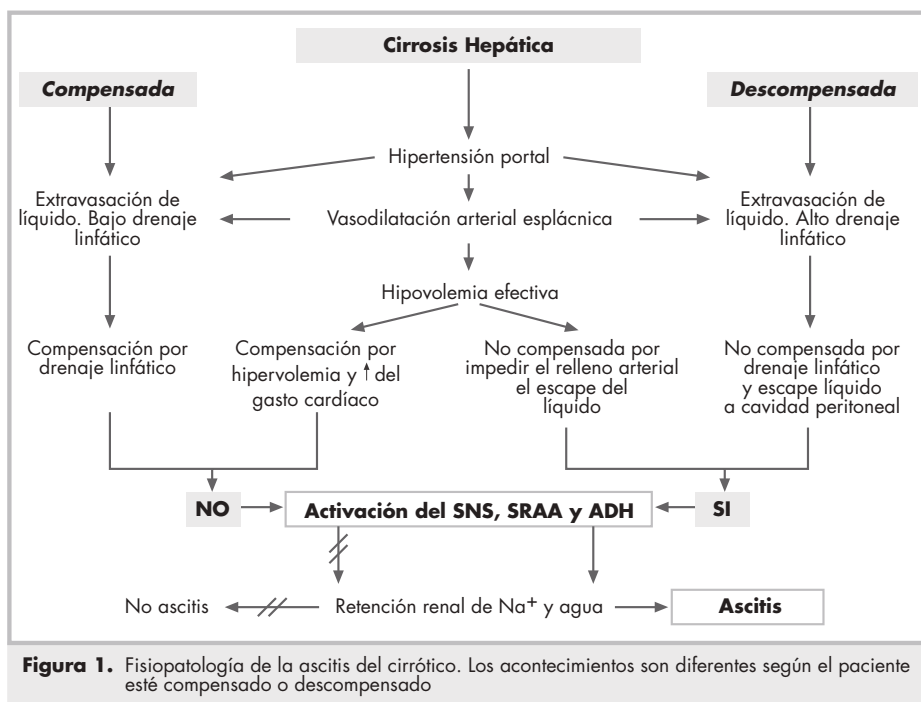
PATOGENIA DE LAS ASCITIS DEL CIRRÓTICO

Para entender la patogenia de la ascitis del cirrótico se deben de hacer una serie de consideraciones previas:

- La HTP y la retención renal de sodio y agua son condiciones indispensables para el desarrollo de ascitis
- El grado de HTP se relaciona directamente con el nivel de activación del SRAA y SN Simpático
- Los enfermos con HTP sin ascitis tiene un gasto cardíaco y volemia circulante elevados, pero la tensión arterial no lo está debido a una disminución en las resistencias periféricas (tienen normales los niveles de renina, norepinefrina y ADH)
- Cuando aparece la ascitis, la tensión arterial suele estar baja, el gasto cardíaco está elevado y las resistencias periféricas bajas, con hipervolemia. Sin embargo, muestran elevados valores de renina, norepinefrina y ADH que, de ser normales, harían que la tensión arterial fuera aún más baja.
- Las alteraciones en la función renal dependen de los niveles de renina, norepinefrina, aldosterona y ADH.

Existen tres teorías que tratan de explicar cómo se forma la ascitis en el paciente con cirrosis hepática:

- a. **Teoría clásica o del bajo llenado (*underfilling*).** Esta teoría afirma que la ascitis es una consecuencia de la ruptura del equilibrio de Starling en la circulación esplácnica y hepática lo que favorece el paso de la linfa que "rezuma" por la superficie hepática hacia la cavidad peritoneal, fenómeno favorecido por la hiperproducción de linfa al aumentar la presión portal. Este hecho junto a la dilatación del sistema esplácnico, con el consiguiente secuestro de sangre a ese nivel, dan lugar a un descenso en el volumen circulatorio y en el volumen efectivo, disminuyendo el flujo renal y activando los mecanismos que retiene sodio (SRAA) y, consecuentemente, agua, que se acumularía en la cavidad peritoneal. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que lo que primero sucede es la retención renal de sodio y agua y después la formación de la ascitis, además de apreciarse que los cirróticos con ascitis son hipotensos e hiperkinéticos (elevado volumen plasmático circulante, gasto cardíaco aumentado y resistencias vasculares periféricas disminuidas); es decir tiene una elevada volemia circulante; todo lo cual contradice esta teoría. Por ello se enunció la:
- b. **Teoría del sobreflujo (*overflow*).** Propone que lo primero es la retención renal de sodio y agua, lo que produce una expansión del volumen circulante que se acumula en la cavidad peritoneal por el efecto de la HTP. Sin embargo, este volumen aumentado no se distribuye en la circulación sistémica, ya que en ésta existe un bajo llenado por la vasodilatación esplácnica.
- c. **Teoría de la vasodilatación arterial periférica.** La HTP induce una serie de alteraciones hemodinámicas (vasodilatación esplácnica) que dan lugar a una caída en la tensión arterial, lo que trata de ser compensado con la activación de los mecanismos correctores (SRAA, SN Simpático, Leucotrienos y ADH) los que producen una vasoconstricción en la arteria renal y retención de sodio y agua que hacen que se eleve la tensión arterial. Es en esta fase cuando ya se podría apreciar el estado hiperdinámico del paciente. Al progresar la enfermedad se produce más HTP, más vasodilatación esplácnica y mayor infrallenado arterial que no se puede corregir con más activación de los sistemas vasoconstrictores, lo que conduce



a la extravasación de líquido en la cavidad peritoneal. Sin embargo, mientras estén activados los sistemas vasodilatadores seguirá normal el flujo renal y el filtrado glomerular. La insuficiencia renal funcional sería el grado extremo de infralleñado de la circulación arterial (Figura 1).

TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL CIRRÓTICO

- Insuficiencia renal funcional. Se caracteriza por la aparición de oliguria (< 500 ml/24h), aumento de la uremia/creatinina y disminución de las concentraciones de sodio en plasma y orina, con sedimento urinario normal y sin alteraciones histológicas renales. Existen dos tipos, una estable y lentamente progresiva, que da lugar a la ascitis refractaria y otra rápidamente progresiva (Síndrome hepatorenal) que no responde a ningún tipo de terapia médica y que conduce a la muerte en un período de pocos días o semanas, teniendo como única solución el trasplante hepático.
- Insuficiencia renal por AINE. Debida a la inhibición en la síntesis de prostaglandinas renales (vasodilatadores renales y anti-ADH), lo que conduce a un descenso en el flujo renal filtrado glomerular
- Insuficiencia renal por diuréticos. Suele aparecer en el 20-25% de los cirróticos con ascitis tratados con altas dosis de diuréticos y se caracteriza por diuresis normales o elevadas, natremia normal y aumento en la natriuria y los valores plasmáticos de urea/creatinina, con sedimento normal. Es reversible y se debe a que los elevados volúmenes de líquido perdidos por orina no pueden ser compensados por el paso de líquido ascítico hacia la circulación general, produciéndose una caída en el volumen plasmático y la insuficiencia renal por hipovolemia. Es más frecuente en los cirróticos sin edemas en extremidades inferiores, ya que éstos actuarían como “válvulas de escape” que servirían para rellenar el volumen plasmático descendido.
- Necrosis tubular aguda. Aparece cuando existen complicaciones como sepsis, infecciones, hemorragias digestivas o nefrotoxicidad por fármacos. Se caracteriza por oligoanuria, aumento de la urea, creatinina y potasio plasmáticos, descenso en la natriuresis y sedimento patológico: microhematuria y cilindruuria, con cifras elevadas de β_2 -microglobulina (marcador de lesión tubular).

- e. Insuficiencia renal por glomerulonefritis mesangiocapilar por depósitos de IgA. Puede ser latente pero, otras veces produce proteinuria, hematuria e hipertensión arterial. Se debe al depósito de inmuno-complejos circulantes.
- b. Los llamados **agua intolerantes** son aquellos con insuficiencia renal funcional y portadores, por lo tanto, de una ascitis refractaria a las medidas anteriores. En ello, junto las medidas practicadas en el grupo anterior es preciso restringir la ingesta de agua, para evitar la Hiponatremia dilucional (< 130 mEq/l de sodio), a unos 500-700 ml más las pérdidas por diuresis. En el caso de que existan edemas periféricos en extremidades se puede intentar conseguir una pérdida de 2 Kg/24 h, al ser una válvula de escape que evitaría la insuficiencia renal por diuréticos. En caso de que no existan edema periféricos la pérdida debe de ser menor: 0.75 Kg/24h. El uso de diurético está lastrado con múltiples efectos secundarios (10-70%); sobre todo, cuando se utilizan dosis elevadas: insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiperglucemia, hiponatremia, hipopotasemia (diuréticos de asa), hiperpotasemia (diuréticos distales) y ginecomastia (espironolactona).

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS DEL CIRRÓTICO

Desde la aparición de la ascitis, el pronóstico vital del cirrótico se ve notablemente reducido y, por lo tanto, deben de poder ser incluidos en lista de espera para trasplante hepático. La única opción válida farmacológica va dirigida hacia solo un trastorno de la función renal: la retención renal de sodio. Los enfermos con ascitis pueden ser clasificados en 2 grandes grupos:

- a. Los llamados **agua tolerantes** (representan algo más del 80% de los cirróticos con ascitis); es decir, aquellos que tienen un filtrado glomerular normal y una buena excreción de una sobrecarga acuosa, por lo que no tienen insuficiencia renal funcional. En ellos, la retención de sodio y agua depende, sobre todo, del hiperaldosteronismo secundario. A su vez, pueden ser subclasificados como:

1. **Sal tolerantes.** Cuando mantienen Natriuresis elevadas (> 10 mEq/d y la relación Na^+/K^+ es > 1). En estos enfermos bastaría con dos medidas: reposo, que conduce a la reducción en los niveles plasmáticos de norepinefrina, renina y aldosterona, mejora la respuesta de los diuréticos y moviliza los edema periféricos, y dieta hiposódica (< 40 mEq/d). Con estas medidas un 20% de los pacientes tendrán una respuesta diurética adecuada.

2. **Sal intolerantes.** Son aquellos que tienen espontáneamente Natriuresis bajas y es preciso añadir – a las medidas anteriores – diuréticos distales para conseguir la diuresis de la ascitis y un balance negativo de sodio. Se utilizará preferentemente la espironolactona (150-500 mg/d), inhibidor de la aldosterona o la amilorida (10-20 mg/d). Con estas medidas responderán el 80% de los enfermos, aunque su efecto se puede retrasar unos 2-4 días; precisando, el restante 20%, la adición de diuréticos de asa como la furosemida (40-160 mg/d) para conseguir una diuresis adecuada. Las dosis respectivas se puede ir aumentando progresivamente, cada 4-5 días, en caso de no obtener una respuesta diurética adecuada para eliminar la ascitis.

En caso de ascitis refractaria se ha utilizado la *comunicación peritoneo-venosa de Le Veen*, que consiste en un tubo multiperforado e intrabdominal, con una válvula unidireccional, que desde la cavidad peritoneal se dirigía, a través del tejido celular subcutáneo del abdomen y tórax, hacia el cuello, vena yugular interna y vena cava superior. Así el líquido ascítico, a mayor presión que en la aurícula derecha, drenaba en ella, consiguiendo una expansión del volumen plasmático, aumentando el gasto cardíaco e inhibiendo la renina, norepinefrina, aldosterona y ADH, por lo que aumentaba la diuresis y la excreción de sodio y agua. En caso de insuficiencia renal funcional aumentaba el flujo renal y el filtrado glomerular; sin embargo, actualmente se ha abandonado por la presencia de frecuentes complicaciones: infecciones por *Staphylococcus*, coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva, edema pulmonar, obstrucción del tubo, trombosis venosas o fibrosis peritoneal. Una medida más reciente y eficaz en el tratamiento de la ascitis refractaria ha sido la práctica de la paracentesis evacuadora en forma de extracción de 4-6 l/día hasta la evacuación completa de la ascitis (también se puede hacer en una única sesión de un día); siendo preciso para evitar problemas hemodinámicos la infusión de albúmina (6-8 g/litro de ascitis) o su sucedáneo más económico dextrano-70 (100-130 ml/l de ascitis). Ello no exime de la necesidad de seguir con el

tratamiento diurético para retrasar la formación de nueva ascitis. La paracentesis evacuadora es la medida de elección actual en el tratamiento de la ascitis refractaria y de la ascitis a tensión que puede producir disnea y aparición de herniaciones abdominales, siendo un método rápido, seguro y eficaz, abaratando notablemente el coste sanitario. Últimamente se ha comprobado que la *derivación percutánea porto-sistémica intrahepática (DPPI o TIPS)* también podría ser útil en el tratamiento de la ascitis refractaria, además de la hemorragia digestiva alta por varices esofágica, al conseguir reducir la presión portal.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección del líquido ascítico sin foco de infección aparente, dentro o fuera del abdomen. Generalmente solo infecta una bacteria, que suele ser Gram negativa y procede del intestino mediante una translocación, por aumento de la permeabilidad intestinal y déficit de las defensas locales de la ascitis (potencial opsonizante). Suele afectar a menos del 10% de los cirróticos hospitalizados. Las bacterias intestinales pasan de la luz, atravesando la mucosa, a los vasos linfáticos, conducto torácico y sangre. La bacteriemia se ve favorecida por la reducida capaci-

dad fagocítica del SER (células de Kupffer) en la cirrosis hepática. Posteriormente se contamina el líquido ascítico y tiene lugar un rápido crecimiento ante la baja capacidad opsonizante del mismo (sobre todo cuando la concentración de proteínas es $< 1\text{g/dl}$), que está en relación con la concentración de proteínas. Los gérmenes que, por orden de frecuencia, infectan la ascitis son la *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*; los cuales están presentes en muy baja concentración (< 1 germen/ml) lo que explica la elevada proporción de falsos negativos en los hemocultivos (hasta el 50%). Sin embargo, tanto la tinción de Gram como, sobre todo, el recuento de polimorfonucleares son de gran importancia diagnóstica, por su gran sensibilidad, especificidad y rapidez. En la ascitis infectada la concentración de polimorfonucleares es $> 250/\text{mm}^3$ (Figura 2).

Las manifestaciones clínicas de la PBE oscilan de forma importante entre casos asintomáticos a verdaderos cuadros de abdomen agudo. Lo más característico es la presencia de fiebre/febrícula, con o sin leucocitosis, y dolor abdominal espontáneo y al presionar-descomprimir el abdomen (signo de Blumberg); aunque otras muchas veces solo se aprecia un deterioro de la función hepato-renal en un paciente con ascitis, una súbita falta de respuesta a los diuréticos o una descompensación (encefalopatía, hemorragia o insufi-

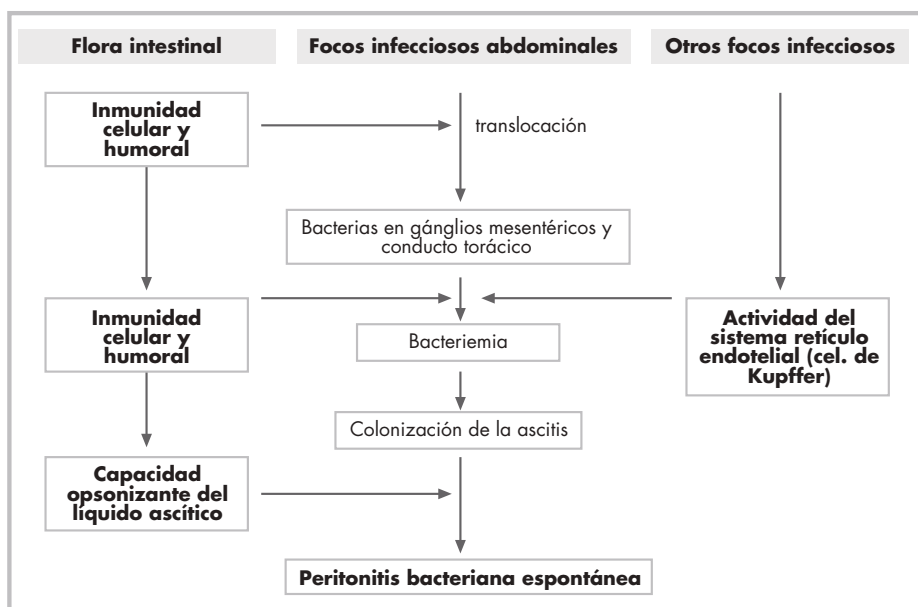


Figura 2. Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea

ciencia renal). Muy excepcionalmente aparece un íleo paralítico o *shock séptico*. Por todo ello, es recomendable a todo cirrótico con ascitis efectuarle una paracentesis diagnóstica y hacer una tinción de Gram y un recuento de leucocitos polimorfonucleares. Al igual que la ascitis, la PBE es un signo de mal pronóstico vital, consecuencia del déficit inmunitario (humoral y celular) del cirrótico y siendo candidatos a trasplante hepático; por lo que – según la historia natural del proceso – hasta un 60% pueden fallecer al año de presentar un episodio de PBE. Antes de la instauración de las medidas actuales, la mortalidad de un episodio de PBE podía ser de hasta el 80%; sin embargo, el diagnóstico precoz ha permitido la instauración rápida de un tratamiento antibiótico que ha demostrado una gran eficacia. Las cefalosporinas de tercera generación son el fármaco de elección y nunca deben de administrarse aminoglucósidos por su nefrotoxicidad. Aún así, incluso cuando se controla la infección, la mortalidad puede ser del 20-30% por deterioro de la función renal y/o hepática.

Dado que es un proceso recidivante (> 50% al año), una vez resuelto el episodio agudo se debe de realizar un tratamiento de mantenimiento con quinolonas (400 mg/d de norfloxacino) de forma indefinida; lo cual es muy eficaz para evitar recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Rodés J. A rational approach to the treatment of ascites. *Posgrad J Med* 1975;51:558-62
2. Jiménez W, Martín-Pardo A, Arroyo V, et al. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. Effect of spironolactone. *Hepatology* 1985;5:245-50

3. Epstein M, Berk DP, Hollengerg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-85
4. Pérez Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-8
5. Planas R, Arroyo V, Rimola A, et al. Acetylsalicylic acid suppresses the renal hemodynamic effect and reduces the diuretic action of furosemide in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983;84:247-52
6. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41
7. Tito LI, Ginés P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin in the management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-52
8. Planas R, Gines P, Arroyo V, et al. Dextran 70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotics patients with tense ascites treated with local paracentesis. Results of randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-45
9. Runyon BA. Low protein concentration ascetic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-6
10. Reynolds TB. Rapid presumptive diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;90:1294-7
11. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:32-35
12. Ginés P, Rimola A, Planas P, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24

CAPÍTULO 48

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Autores

Elena Hoyas Pablos
Diego Sánchez Muñoz
Lourdes Grande Santamaría
Emilio Suárez García
Manuel Romero Gómez
Manuel Castro Fernández

Hospital Universitario de Valme, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

DEFINICIÓN Y NOMENCLATURA

Podemos definir la encefalopatía hepática (EH), como el conjunto de manifestaciones neuropsiquiátricas observadas en pacientes con disfunción hepática o, en su ausencia, con comunicaciones porto-sistémicas, habiéndose descartado otras posibles etiologías de afectación cerebral.

Recientemente se ha consensuado una clasificación de la EH en función de su etiopatogenia (Tabla 1):

- Tipo A: EH que se produce en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave.
- Tipo B: EH que acontece en pacientes sin disfunción hepática pero que presentan comunicaciones porto-sistémicas
- Tipo C: EH presente en pacientes con cirrosis hepática con hipertensión portal y comunicaciones porto-sistémicas.

Este último tipo de encefalopatía puede ser subdividida a su vez en episódica o persistente. Mención aparte merece un subtipo de EH tipo C, denominada encefalopatía hepática mínima (EHM), de la que, dadas sus peculiares características, nos ocuparemos con más detalle en cada apartado.

FISIOPATOLOGÍA

Se considera que el principal mecanismo fisiopatológico de la EH es la derivación de sangre del sistema portal hacia la circulación sistémica, lo cual expone al SNC a sustancias no depuradas por el hígado. Son múltiples las sustancias implicadas en el desarrollo de esta patología, aunque las mejor estudiadas son el amonio, el manganeso y las benzodiacepinas endógenas. La principal diana intracerebral de estas sustancias serían los astrocitos, que verían alterada su neurotransmisión y serían los causantes de las manifestaciones clínicas. Por otra parte, los efectos de estos mediadores varían en función de que la exposición a ellos sea aguda o crónica.

No se conoce cuál es el mecanismo exacto por el que el amonio se eleva en sangre, aunque han sido implicados el aumento de la actividad glutaminasa del enterocito, que incrementaría la concentración de amonio en territorio portal, la capacidad disminuida del hígado en la detoxificación del amonio por la disfunción hepática que provoca una reducción de la actividad del ciclo de la urea y por las comunicaciones porto-sistémicas que impiden el paso por el hígado. Experimentalmente, en ratas sometidas a shunt porto-cava, se ha demostrado una mayor concentración de amonio junto a un 57% más de actividad glutaminasa respecto a controles. Esto es indicativo del papel principal que juega la actividad glutaminasa del enterocito en cirróticos, y que sería motivo de la persistencia de la hiperamonemia y la clínica de EH una vez tratado el desencadenante del episodio.

El amonio se forma en la luz intestinal por dos mecanismos: 1) a partir de las bacterias por degradación de aminoácidos y 2) por la desaminación de la glutamina por parte de la glutaminasa del enterocito.

Existen dos tipos de glutaminasa: la fosfato-dependiente, de localización tisular, sobre todo en hígado, riñón, cerebro e intestino, y la independiente del fosfato, localizada en hígado y riñón, y que representa un pequeño porcentaje del total. Dentro de las fosfato-dependientes, existen dos isoformas, la hepática, de localización exclusivamente hepática, inhibida por glutamato y estimulada en acidosis metabólica, y la extrahepática o renal, ampliamente distribuida, y que es activada por fosfato y amoniaco, y estimulada por el glucagón y todas aquellas situaciones que impliquen la elevación de éste. El 84% de la actividad glutaminasa del tracto gastrointestinal se encuentra en el intestino delgado proximal, jugando éste un papel principal en el metabolismo nitrogenado.

En cirróticos con hipertensión portal, el flujo portal está aumentado por vasodilatación del territorio esplénico. El glucagón es el principal factor implicado en la vasodilatación, así como factores endoteliales como el NO, que también

Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hepática

Tipos EH	Nomenclatura		
A	Encefalopatía en la insuficiencia hepática aguda grave.	Categorías	Subtipos
B	Encefalopatía en pacientes con comunicaciones portosistémicas sin disfunción hepática.		
C	Encefalopatía en la cirrosis hepática con hipertensión portal y comunicaciones portosistémicas.	EH Episódica	Con factor precipitante
			Espontánea
			Recurrente
		EH Persistente	Leve
			Grave
			Tratamiento-dependiente
		EH incipiente	

Según Ferenci et al. *Hepatology* 2002; 35 [3]: 716-72

podría estar implicado en la regulación de la actividad glutaminasa, aunque este último hecho todavía no ha sido bien establecido.

Hace más de 50 años ya se demostró como la administración de sales amónicas a cirróticos conducía a la aparición de alteraciones neurológicas. La teoría de la toxicidad neurológica del amonio hoy en día se encuentra con varios elementos a su favor:

- 1) El 90% de los pacientes con EH presentan niveles elevados de amonio en sangre. Sin embargo, el 10% de los pacientes con EH presentan amoniemia normal y otros muchos, a pesar de amoniemia elevada, no presentan encefalopatía hepática. Por otra parte, los niveles de amonio no correlacionan con el grado de encefalopatía.
- 2) Las medidas terapéuticas que disminuyen la amoniemia mejoran la clínica de EH.
- 3) Muchos factores precipitantes median su acción a través de una elevación de amonio en sangre.

El amonio llega en gran cantidad a la barrera hematoencefálica, produciendo daño cerebral. En primer lugar, interfiere en el metabolismo energético cerebral, estimulando la glucólisis, inhibiendo el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la ruta malato-aspartato. El ciclo aeróbico queda interrumpido cuando el ácido alfa-ceto-glutarico es metabolizado hacia ácido glutámico e incorpora una molécula de amonio por acción de la glutamina sintetasa, produciéndose glutamina. De hecho, los valores de glutami-

na en líquido cefalorraquídeo son representativos de la exposición cerebral a amonio, y guardan relación con el grado de EH. Se han encontrado también concentraciones elevadas de lactato en LCR de pacientes con EH.

En segundo lugar el amonio altera el transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica. Como ya hemos comentado, la concentración de glutamina aumenta por la detoxificación del amonio, y un mecanismo de eliminación de ésta es su intercambio activo con aminoácidos neutros (isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina, leucina y triptófano), lo que llevaría a su aumento intracerebral. Por otra parte, el glutamato también es utilizado para la detoxificación de amonio en el astrocito. Este aminoácido tiene una actividad neuroexcitadora muy potente, y en este caso sería depleccionado dentro de la neurona.

En tercer lugar, el amonio causa alteraciones en la transmisión. Inhibe la formación del potencial de acción excitador, afectando al tránsito de glutamato y monoaminas entre neurona y astrocito, y del potencial postsináptico inhibitor con efectos agonistas sobre la transmisión gabaérgica.

En cuarto lugar, estimula la captación de L-arginina, que es el aminoácido precursor de la síntesis de óxido nítrico (NO).

En quinto lugar, cuando se encuentra en exceso, el amonio produce una alteración del estado redox intracelular, ya que el glutathione es uno de los principales protectores contra los efectos

nocivos de los radicales libres, y la síntesis de este antioxidante disminuye por la alteración del cociente glutamina / glutamato.

Se ha demostrado la existencia de concentraciones elevadas de manganeso en plasma y en tejido cerebral de pacientes con cirrosis hepática fallecidos en EH. Este hecho podría ser el resultado de la existencia de comunicaciones porto-sistémicas y del deterioro de la función hepática que disminuiría el flujo biliar, que es por donde se excreta parte del manganeso corporal. La acumulación de este metal parece ser la responsable de la señal hiperintensa en ganglios basales en RMN cerebral en T1. Imágenes similares se han descrito en la intoxicación crónica por manganeso y en la enfermedad de Parkinson, por lo que, aunque el manganeso no se relaciona directamente con las manifestaciones de encefalopatía, si que estaría íntimamente relacionado con los síntomas extrapiramidales que presentan algunos pacientes en la evolución de su enfermedad hepática. No hay que olvidar que el manganeso es uno de los principales cofactores para enzimas tan importantes como la glutamina-sintetasa, que a su vez es esencial para la detoxificación del amonio.

Las benzodiazepinas endógenas han sido propuestas como mediador fisiopatológico en la EH. Tanto en modelos experimentales como en tejido cerebral de pacientes con insuficiencia hepática, se ha descrito la presencia de sustancias, no bien caracterizadas, que se unen a receptor GABA, tanto a nivel plasmático como cerebral. Estas sustancias, al unirse a este receptor, incrementarían la apertura del canal iónico del complejo GABA, produciendo efectos sedantes. El mecanismo por el que estas sustancias aparecen aumentadas sería por un incremento de la síntesis cerebral, favorecida por precursores de la flora intestinal. Alternativamente, este aumento de la síntesis podría deberse al acumulo de sustancias derivadas de la hemoglobina. Por otro lado se ha postulado que los neuroesteroides, sustancias agonistas del receptor GABA neuronal, serían otras sustancias favorecedoras de la aparición de EH, ya que su síntesis está aumentada por la activación de los receptores periféricos de benzodiazepinas de los astrocitos, por parte de las benzodiazepinas o sustancias de estructura similar.

Cuando se han estudiado biopsias de cerebros de pacientes que habían fallecido por EH se han encontrado células tipo Alzheimer II, que son astrocitos degenerados que no podrían cumplir

su misión de regular la homeostasis del compartimento intersticial cerebral y que serían en parte los causantes del acúmulo de agua y de la aparición del edema cerebral. Este edema, en grado leve, ha sido detectado en técnicas de imagen en pacientes cirróticos. La principal causa del edema sería la hiperamoniemia, ya que tras la síntesis de glutamina dentro del astrocito se produciría un aumento de la osmolaridad a ese nivel. Otras sustancias, como las citoquinas y las benzodiazepinas endógenas, también podrían estar implicadas en su desarrollo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Como argumentamos al principio de este capítulo, la EH es una entidad conformada por una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas que acontecen en pacientes con disfunción hepática, o bien, con comunicaciones porto-sistémicas. Estos síntomas pueden ser de lo más variado. No obstante, entre un 15 y un 30% de los pacientes con cirrosis hepática padecen un subtipo de encefalopatía denominada últimamente EHM, la cual se considera que constituye, en la mayoría de los casos, la antesala y la primera manifestación clínica de la EH. Se trata de pacientes que aparecen normales a la exploración rutinaria de las funciones superiores y de la esfera neuropsiquiátrica, pero que presentan alteraciones neurofisiológicas cuantificables mediante pruebas diagnósticas de las que trataremos posteriormente. Su nomenclatura ha ido variando desde la década de los 70, habiéndose llamado encefalopatía hepática latente, subclínica e incipiente, hasta llegar a la actual denominación de EHM. Se ha postulado que hasta el 84% de los pacientes cirróticos que habían desarrollado EH durante el periodo de seguimiento, presentaban datos de EHM en el estudio basal. Este hecho condiciona que la detección precoz de EHM podría ser fundamental a la hora del manejo del paciente cirrótico. Además de esto, se ha demostrado que la presencia de esta entidad conlleva un deterioro de la calidad de vida cuantificado mediante escalas, provocando alteración en distintas esferas de la vida cotidiana como gestión del hogar, sueño, tiempo libre, y quizá la más importante, a nivel laboral. Además, y no exento de controversia, se ha postulado que la EHM disminuye la capacidad de conducir vehículos, llegándose incluso a recomendar un cribado para su detección precoz en pacientes con cirrosis hepática.

Como hemos comentado, la EHM, aunque altera las pruebas diagnósticas para ella, se caracteriza por la ausencia de sintomatología en la exploración clínica rutinaria. Sin embargo, cuando se desarrolla EH establecida, pueden aparecer manifestaciones psiquiátricas variadas, entre las que se encuentran alteraciones de la conducta, trastornos del humor e incluso episodios de esquizofrenia paranoide, manifestaciones todas ellas que pueden oscilar en un espectro desde leves hasta trastornos serios.

Estos pacientes, desde un punto de vista neurológico, suelen presentar alteraciones a nivel de las áreas mental y motora. No obstante, la parcela sensitiva parece quedar respetada hasta grados severos de EH. Característicamente, aparecen manifestaciones neuromusculares, como temblor aleteante (flapping o asterixis), que pueden progresar hacia hipertonía, ataxia e incluso hiperreflexia profunda. La conciencia, personalidad, habla y capacidad intelectual están alteradas en grado variable. Así, la afectación del grado de conciencia es inicialmente notada como hipersomnia e inversión del ciclo sueño-vigilia, progresando en fases posteriores hacia apatía, somnolencia, obnubilación, delirio y coma. En cuanto a la personalidad, el paciente con EH se manifiesta inicialmente irritable, aunque posteriormente va tornando hacia la bradipsiquia. Por otro lado, el habla se vuelve lenta y perseverante, mientras que intelectualmente el paciente presenta apraxia construccional. Característicamente, y secundario a la emisión con el aire espirado de mercaptanos, los pacientes con EH emiten un olor característico, denominado feto hepático.

Todas estas manifestaciones neuropsiquiátricas se resumen en una escala de gradación clínica de la EH, que valora el estado de encefalopatía en cuatro grados en función de la presencia de estos síntomas (Tabla 2).

Asimismo, aunque de forma menos frecuente que los síntomas anteriormente descritos, pueden aparecer otra serie de signos y síntomas en los pacientes con EH. La llamada mielopatía hepática comprende un conjunto de síntomas como paraparesia espástica progresiva, hiperreflexia, reflejo cutáneo plantar extensor y dificultades en la deambulación, con sensibilidad preservada. Esta entidad parece haber sido relacionada con la existencia de comunicaciones porto-sistémicas. Por otro lado, los pacientes con EH pueden sufrir de forma poco frecuente, síntomas parkinsonianos, como distonías, síndrome rígido-acinético, temblores posturales y

Tabla 2. Gradación de la encefalopatía hepática

Grado	Manifestaciones neurológicas
0	Sin alteraciones en el grado de conciencia, la función intelectual, la personalidad y la conducta.
1	Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad, falta de concentración y atención, cambios en el ritmo sueño-vigilia.
2	Letargia, desorientación, cambios de personalidad, conducta inapropiada.
3	Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos.
4	Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos.

Clasificación de West Haven

deterioro precoz de la postura y la marcha. Por último, aunque raros, los episodios convulsivos pueden aparecer en los pacientes con EH. No obstante, se ha postulado que hasta el 14% de los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático presentan focos epileptógenos en el electroencefalograma.

DIAGNÓSTICO

Cuando la EH se presenta con síntomas típicos de esta entidad (asterixis, desorientación, somnolencia,...), el diagnóstico suele ser fácil para el clínico, aunque pueden presentarse problemas para diferenciarla de otras entidades como la degeneración hepatocerebral o la meningoencefalitis por VHC, soslayándose el problema si se sigue un adecuado algoritmo diagnóstico.

En primer lugar debe realizarse la evaluación del estado mental del paciente. En los grados avanzados encontraremos algunas de las alteraciones típicas, como el flapping, la asterixis, la desorientación témporo-espacial y la agitación psicomotriz. No podemos olvidar que pueden aparecer otras alteraciones como los signos parkinsonianos, y que la existencia de localización neurológica debe hacernos pensar en otras causas de encefalopatía. Todos estos aspectos ya han sido tratados con más amplitud en el apartado de manifestaciones clínicas, pero por último debemos señalar que siempre ha de investigarse la toma de diuréticos y que ante la aparición de fiebre debe descartarse una meningoencefalitis y deben realizarse TC y RM.

El índice de encefalopatía porto-sistémica en un método diagnóstico en el que se combinan varios ítems: el estado mental del paciente, la

amoniemia, el grado de asterixis, los hallazgos electroencefalográficos y la puntuación obtenida en el test de conexión numérica. Tras varias investigaciones este índice no ha resultado ser más rentable que la exploración clínica en el diagnóstico de EH.

Como ya comentamos en la introducción, dentro de la encefalopatía hepática tipo C se halla la encefalopatía hepática mínima (EHM). Su identificación precoz es vital, ya que su aparición implica una supervivencia del 25% a los tres años del primer episodio, y sin embargo es la que más problemas diagnósticos presenta. Además, en otros estudios se ha estimado que el 84% de los pacientes que desarrollaron EH tenían previamente EHM. La presencia de esta entidad supone un deterioro importante en la calidad de vida del paciente con cirrosis hepática. En un cuestionario de perfil de enfermedad (la escala SIP), se valora la calidad de vida del paciente, y en el cirrótico con EHM aparecían principalmente alteradas las áreas de tiempo libre, alerta, sueño y descanso, interacción social, gestión del hogar, comportamiento emocional y trabajo.

En la cirrosis hepática compensada, la EHM se define como la presencia de una serie de defec-

tos neuropsicológicos y nerofisiológicos a pesar de un estado mental y neurológico normal en la exploración clínica rutinaria detallada.

TESTS PSICOMÉTRICOS (Figura 1)

Los tests psicométricos, a pesar de tener cierto grado de subjetividad y estar limitados por la necesidad de ser comparados con controles sanos de similar nivel de instrucción y edad, han sido uno de los métodos más usados. Existen pruebas neurofisiológicas, que si bien son más objetivas, tienen el inconveniente de estar poco disponibles en la práctica habitual y el tener una menor sensibilidad. También se están aplicando al estudio de la EHM pruebas ya usadas en otras patologías, como la frecuencia crítica de parpadeo. En general se considera que los tests psicométricos (TP), son suficientes para el cribado de EHM.

Se han utilizado distintas baterías de pruebas, en las cuales se evalúan principalmente la habilidad motora fina y la atención. La más usada en la actualidad consta de 5 tests que se realizan con papel y lápiz en un tiempo relativamente corto de tiempo. Incluye el test de clave de números (a los números del 1 al 9 se les adjudica un símbolo a cada uno, y el

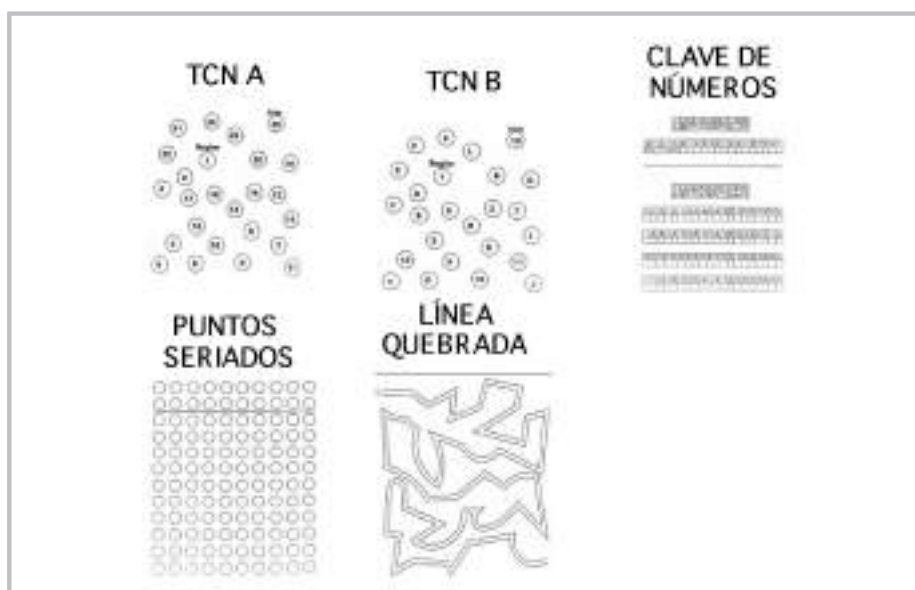


Figura 1. Test psicométricos para el diagnóstico de EHM: Test conexión numérica A, test conexión numérica B, test clave de números, test serie de puntos y test de la línea quebrada (de izquierda a derecha).

paciente debe repetirlos en una serie de números colocados de forma aleatoria), el test de conexión numérica tipo A (consistente en relacionar 25 números de forma correlativa), el test de conexión numérica tipo B (intercalando los números con las letras del alfabeto), el test de puntos seriados (debe colocar un punto en el centro de círculos alineados, lo más centrado y lo más rápidamente posible) y el test de línea quebrada (el paciente tiene que dibujar una línea en varias direcciones entre otras dos previamente dibujadas). Se considera que existe EHM cuando la puntuación obtenida es menor o igual a -4.

Asimismo, existen TP computarizados que guardan una buena correlación con la existencia de EH. Otros métodos, como el tiempo de reacción a la luz y al sonido son poco específicos en el diagnóstico, aunque presentan una alta sensibilidad.

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

La medición del porcentaje de actividad theta dominante en el electroencefalograma (EEG) se relacionan con el grado de EH, aunque es un método poco sensible. El EEG espectral parece guardar mayor relación.

Los potenciales evocados (visuales, auditivos de tronco y somatosensoriales), parecen ser útiles por separado, aunque todavía no se sabe cuál va a ser más útil por ser más sensible y afectarse menos por el consumo de alcohol. Otro tipo de potenciales, los endógenos, como el P300 sí serían objetivos en el diagnóstico de EHM.

En general podemos asumir que los tests neurofisiológicos son un complemento a los neuropsicológicos cuando existe gran sospecha de EHM. No debemos obviar el inconveniente de su poca disponibilidad en la clínica diaria.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) (Figura 2)

En imágenes potenciadas en T1 de RM se ha detectado una señal hiperintensa, bilateral y simétrica en ganglios basales en pacientes con cirrosis hepática. Es detectada en un 52-100% de los pacientes estudiados y podría ser marcador de EH o de EHM (cuando los tests psicométricos estuvieran alterados).

Se ha demostrado correlación entre esta señal y la función hepática (desaparece tras el trasplante hepático), y el grado de colaterales



Figura 2. Resonancia magnética potenciada en T1 en la que se observa un incremento bilateral y simétrico de la intensidad de la señal en el globo pálido.

porto-sistémicas valorado por angiorradiología. Además se ha relacionado con el depósito anormal de manganeso que está en relación con la aparición de signos parkinsonianos y que a su vez depende del grado de colaterales y de la función hepática.

La detección de la concentración de metabolitos cerebrales mediante RM espectroscópica (RMs) ha sido utilizada para el estudio de la alteración de la neurotransmisión en la EH. Existen dos tipos de estudios, los realizados con fósforo-31 y los llevados a cabo con hidrógeno-1. En el primero las alteraciones consisten en un aumento del fósforo inorgánico y disminución de ADP y fosfocreatina. En la RMs realizada con hidrógeno-1 se detecta una disminución del mioinositol y la colina y un aumento del cociente glutamina/glutamato (Figura 3). La disminución del mioinositol presenta una sensibilidad del 90% en el diagnóstico de EH, está implicado en la aparición del edema cerebral y está inversamente relacionado con los niveles de amonio en sangre. El mioinositol y la colina están implicados en la osmorregulación a nivel intracerebral a nivel de los astrocitos, y disminuyen a causa del acúmulo de glutamina que a su vez es debido al aumento de la actividad glutamina sintetasa astrocitaria para la detoxificación del amonio. Este mecanismo sería contrarrestado por la liberación de mioinositol y colina intracelulares.

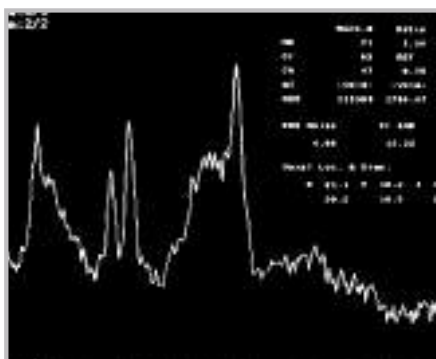


Figura 3. Resonancia magnética espectroscópica de globo pálido. El espectro de los pacientes con EHM muestra una disminución de mioinositol y colina y un incremento de glutamina.

En el diagnóstico de EHM la RM^s tiene una sensibilidad y especificidad el 90%, siendo un método precoz al verse alterada antes que los TP.

PRUEBA DE SOBRECARGA ORAL DE GLUTAMINA

Esta prueba se desarrolló para el estudio del metabolismo del amonio en los pacientes cirróticos, en los que los TP están alterados en un porcentaje mucho mayor del que con posterioridad desarrolla EH. Consiste en la administración de 10 gramos de L-glutamina disueltos en 100 ml de agua en ayunas, y en la medición de la amoniemia basal y a los 60 minutos de la ingesta. Por otra parte se calcula el área que queda bajo la curva que se produce al unir estos dos puntos representados en una gráfica. En pacientes cirróticos se produce un incremento de amonio que no se observa en los controles sanos. Esta

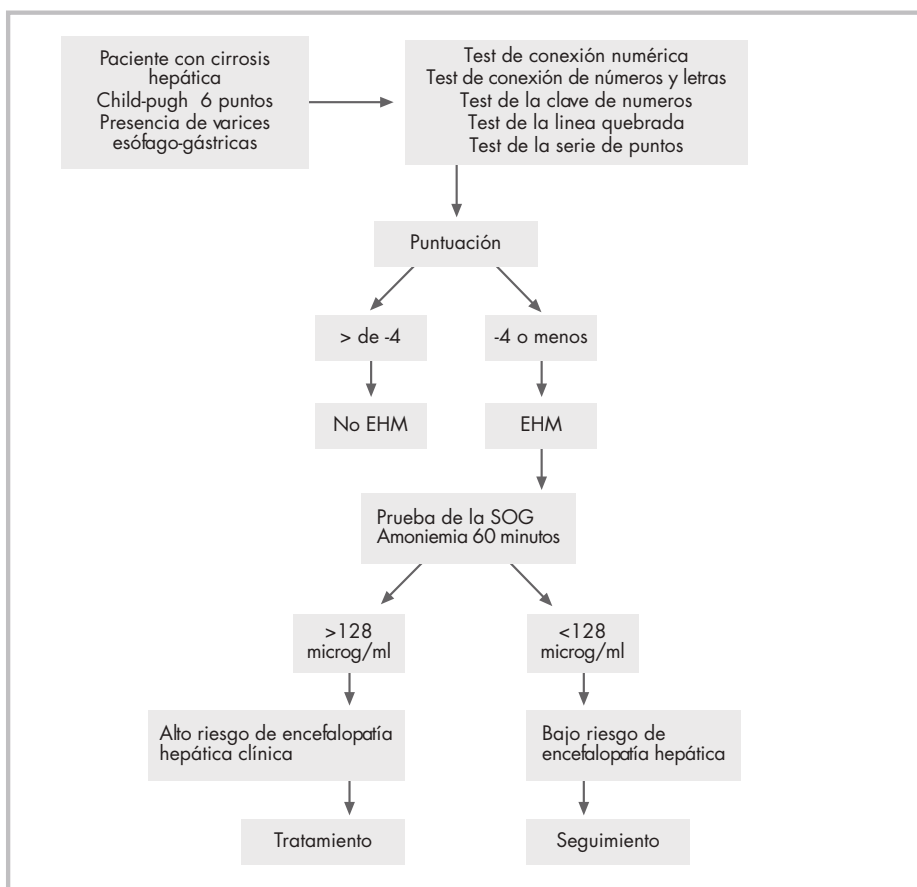


Figura 4. Propuesta de seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima.

prueba ha demostrado su seguridad y no se relaciona con la aparición de ninguna complicación de la encefalopatía hepática.

Por tanto, la prueba de la SOG seleccionaría dentro de los pacientes con TP alterados a aquellos con mayor riesgo de desarrollar EH en el seguimiento a corto plazo, que a su vez son los pacientes con una menor supervivencia (Figura 4).

TRATAMIENTO

El deterioro neurológico que se produce en los pacientes con enfermedad hepática crónica parece estar causado por el edema cerebral de bajo grado. Tras la inserción de una derivación cutánea porto-sistémica (DPPI), se ha observado un aumento de presión intracraneal en cirróticos.

En los últimos años se han desarrollado nuevos conceptos en relación a la implicación del amonio en la fisiopatología de la EH, como son el edema cerebral de bajo grado y la respuesta inflamatoria sistémica. Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la hiperamonemia en el cirrótico sería principalmente consecuencia de la producción intestinal por aumento de la actividad de la glutaminasa intestinal, mientras que el papel de la degradación de productos nitrogenados por las bacterias colónicas sería secundario. Últimamente se ha demostrado que la producción renal de amonio también puede representar un papel importante en determinadas ocasiones. En condiciones normales el amonio se detoxifica en su mayor parte en el hígado por el ciclo de la urea y en caso de alteración funcional hepática mediante la síntesis de glutamina en el músculo por la glutamina sintetasa. Por todos estos nuevos hallazgos es por lo que el enfoque terapéutico debe ser diferente hoy en día.

MEDIDAS GENERALES

La primera medida ha de ser identificar y corregir las causas precipitantes, la estabilización de constantes vitales y función renal y el asegurar la vía aérea. Será beneficioso el retirar y evitar fármacos como hipnóticos, sedantes y diuréticos, que pueden influir en el curso de la enfermedad.

Respecto a la restricción de proteínas de la dieta, ésta puede reducir la producción intestinal de amonio, pero no hay que olvidar que,

para mantener el metabolismo nitrogenado el paciente cirrótico necesita diariamente de 0,8 a 1 gr/Kg de peso al día, por lo que la dieta hiperproteica debe mantenerse durante el menor tiempo posible, incrementando cada 3-5 días en 10 gr la ingesta diaria de proteínas.

PAPEL DE LOS AMINOÁCIDOS CLÁSICOS EN LA DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE AMONIO

Históricamente se ha pensado que la mayor parte del amonio provenía del desdoblamiento por parte de las bacterias colónicas de productos nitrogenados, por lo que en un principio la base del tratamiento consistía en antibióticos no absorbibles como la neomicina (dosis de 6 gr/día). Con posterioridad se introdujo la lactulosa por su efecto catártico y acidificador de las heces (efectos estos compartidos con el lactitol), tras ser metabolizada por las bacterias intestinales, al ser considerada una alternativa segura. Otros antibióticos como la paramomicina, vancomicina, tetraciclina, metronidazol (800 mg/día) y rifaximina (1200 mg/día), también han sido considerados alternativa al tratamiento con disacáridos no absorbibles, que desde los años 80 constituían el tratamiento de elección. Se puede conseguir una reducción de pH colónico (pH<6) con la administración de 30-60 gr de lactulosa ó 35-45 gr de lactitol, como resultado de la producción de ácidos orgánicos por la fermentación de bacterias productoras de ureasa y promoción del crecimiento de lactobacilli no productores de ureasa, lo que disminuiría la producción de amonio.

En la actualidad es conocido que el amonio proviene principalmente del intestino delgado, y que el colon contribuye en un 10-15%. Se han revisado sistemáticamente 22 ensayos clínicos sobre el papel de los disacáridos no absorbibles en el tratamiento de la EH, demostrándose que no la mejoran, son incluso inferiores a antibióticos y no tienen efecto sobre la mortalidad. Tanto los disacáridos no absorbibles como los antibióticos no fueron superiores a placebo. Sin embargo la neomicina podría ser útil, ya que ha demostrado inhibir la actividad glutaminasa intestinal en ratas sometidas a derivación porto-cava.

La producción renal e intestinal de amonio es mediada por la actividad glutaminasa mitocondrial dependiente de fosfato, que sería la nueva diana terapéutica. Sin embargo todavía no conocemos cuáles serían las consecuencias derivadas de la inhibición de esta enzima.

TRATAMIENTO DE LA AMONIOGÉNESIS RENAL

La amoniogénesis renal depende de la actividad glutaminasa y está mediada por ésta. Otros factores de los que depende son la concentración de glutamina, el equilibrio ácido-base, la angiotensina II y el flujo renal. En situaciones de hiperamonemia y acidosis el 70% del amonio es eliminado por la orina y el 30% pasa a la circulación sistémica, siendo inverso el cociente en situaciones normales.

Se ha demostrado un aumento de 6 veces de la producción renal de amonio en hemorragia digestiva por varices gástricas o en la simulación de ésta mediante la administración de un preparado de aminoácidos similar a la hemoglobina y en cuadros de EH producida por diuréticos. Del mismo modo se observó que la expansión de volumen en el cirrótico en estas situaciones mediante la administración de 1000 cc de suero salino fisiológico al 0,9% en una hora disminuía la producción de amonio renal, aumentaba su excreción, mejoraba el flujo plasmático renal, el filtrado glomerular y los niveles de actividad de angiotensina II y renina plasmática.

TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

En un estudio reciente se indujo hiperamonemia en pacientes con cirrosis, con datos de sospecha de infección, mediante la administración de una solución de aminoácidos, en las primeras 24 horas de estancia en la unidad de hospitalización y tras la resolución del cuadro infeccioso con antibióticos, comprobando que, a pesar de que los niveles de amonio alcanzados fueron similares, las alteraciones neuropsicológicas inducidas en el estudio basal por la elevación de la amoniemia no se repitieron tras resolver la infección, lo que se puso en relación a la disminución de niveles de citoquinas proinflamatorias como IL6, IL1 y TNF.

Con esto quedaba propuesto que los mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y las citoquinas aumentarían la toxicidad neurológica del amonio, todo ello potenciado probablemente por el edema cerebral de bajo grado.

Por tanto, si en nuestro paciente con EH aparecen datos de SIRS, éste debe ser tratado con antibióticos de amplio espectro, aunque carezcamos de datos objetivos de infección, consiguiéndose en muchos casos la resolución del caso.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE BENZODIACEPINAS

El flumazenilo es efectivo en el tratamiento de la EH asociada al consumo de benzodiazepinas, pero también ha resultado ser útil en un tercio de los pacientes con EH de otras causas, por su capacidad antagonista de benzodiazepinas endógenas que actúan sobre el receptor GABA, resultando seguro y superior a placebo a dosis de 5 mg.

L-ORNITINA-L-ASPARTATO (LOLA)

Tanto administrada por vía oral como intravenosa, la LOLA ha demostrado ser capaz de reducir la amoniemia y mejorar la realización de los TP en pacientes con EH e hiperamonemia. Los mecanismos por los cuales aumenta la excreción de amonio son la estimulación del ciclo de la urea y la síntesis de glutamina, ya que tanto la ornitina como el aspartato se convierten a glutamato, con lo que aumenta el sustrato para la glutamina sintetasa, con lo que aumenta la síntesis de glutamina y mejorándose la síntesis muscular.

En un estudio realizado con LOLA intravenosa y con placebo se incluyeron a 126 cirróticos, encontrándose mejoría en la realización de TP y en la amoniemia respecto a placebo, por lo que esta molécula debería ser propuesta como tratamiento de elección en el momento actual.

TRATAMIENTO DEL EDEMA CEREBRAL

Hasta ahora se ha intentado controlar con Manitol (en bolos de 0,5 gr/Kg cada 10 minutos) y diuréticos, no resultando beneficiosos ninguno de ellos.

La acetilcisteína en infusión en pacientes con EH grado 4 mejoraría el flujo sanguíneo cerebral, mientras que la Pg 1 (epoprostenol), mejoraría el metabolismo cerebral de oxígeno.

Debe realizarse monitorización de glucemias cada 4 horas ya que la hipoglucemia puede ser letal en el fallo hepático agudo.

Se está investigando sobre el uso de fármacos bloqueantes de receptores de TNF, como el infliximab o la pentoxifilina, y sobre inhibidores de la recaptación de serotonina.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Es el tratamiento definitivo a los pacientes con EH y otras complicaciones que los sitúan en esta

díos de la cirrosis con baja supervivencia. Se indica en pacientes con EH grave o refractaria con demencia, paraparesia espástica, patología extrapiramidal y degeneración cerebelosa.

BIBLIOGRAFÍA

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT et al. Hepatic encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis and Quantification: Final report of the working party at the 11 World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35(3):716-721.

Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:939-43.

Córdoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrosis is supported by evolution of 1H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35:598-604.

Vaquero J, Cheng C, Cahill ME, Bleir AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Sem Liver Dis* 2003; 23:259-268.

Romero Gomez M, Bautista JD, Grande L, Ramos Guerrero RM, Sánchez Muñoz D. New concepts in the physiopathology of hepatic encephalopathy and therapeutic prospects. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27 (Suppl 1):40-8.

Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I, Benitez S, Irls JA, Castro M. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002;37:781-7.

Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.

Bustamante J, Rimola A, Ventura P, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD002798.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD003044.

CAPÍTULO 49

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Autores

Rocío Temiño López-Jurado
Sonia Alonso López
Conrado Fernández Rodríguez

Fundación Hospital de Alcorcón

Unidad de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Cirrosis biliar primaria, anticuerpos antimitocondriales (AMA), ácido ursodeoxicólico, pronóstico, trasplante hepático.*

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

INTRODUCCIÓN

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía colestásica crónica y progresiva de etiología desconocida. Se caracteriza por la presencia de una colangitis linfocítica que afecta a los conductos biliares pequeños intralobulillares. El daño hepático es causado inicialmente por linfocitos T activados contra los conductos biliares, y secundariamente por la hepatotoxicidad producida por la retención de ácidos biliares tóxicos debido a la colestasis y pérdida de conductos biliares.

El término cirrosis biliar primaria fue adoptado por Ahrens en 1950, siendo poco acertado, ya que la mayoría de los pacientes no se encuentran en un estadio de cirrosis. Un término más apropiado sería colangitis crónica destructiva no supurativa.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha observado en todos los países y etnias del mundo, aunque existe variabilidad según el área geográfica. Habitualmente afecta a mujeres de mediana edad (40-60 años), con una relación mujer - hombre de 9 a 1. La incidencia es de 2-24 casos por millón de habitantes, y la prevalencia de 19-240 casos por millón. En Europa occidental la prevalencia es de 22 por millón de habitantes, y en España varía entre 5 y 75 casos por millón.

La gran variabilidad mundial sugiere la existencia de factores ambientales para el desarrollo fenotípico de la enfermedad. Se han asociado con la enfermedad el tabaco, la presencia de alteraciones autoinmunes extrahepáticas, y una mayor prevalencia de infecciones urinarias.

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La causa de la cirrosis biliar primaria se desconoce. La existencia de diversas alteraciones inmunológicas, su predominio en mujeres y su asociación con otras enfermedades autoinmunes sugiere que la CBP es una enfermedad de naturaleza autoinmune.

Algunas de las alteraciones en la inmunidad humoral incluyen la presencia de anticuerpos antimitocondriales, antinucleares (10-20%), el aumento de la inmunoglobulina M (respuesta hiperinmune), la incapacidad para convertir los anticuerpos IgM a IgG, la hipocomplementemia, la presencia de inmunocomplejos circulantes, el fallo en el sistema de autorreconocimiento de los antígenos del sistema HLA y aumento en la sensibilización de los linfocitos T. La presencia de granulomas y agregados linfoides en el hígado y un descenso de células T en sangre periférica son algunas de las alteraciones de la inmunidad celular descritas en esta enfermedad.

Se cree que existen factores genéticos y ambientales que inducen a células del sistema inmune (linfocitos T) de individuos genéticamente predispuestos a atacar los conductos biliares intrahepáticos, llevando a su destrucción progresiva. Esto produce una acumulación de sustancias tóxicas en el hígado, particularmente los ácidos biliares, que producen daño en las células hepáticas, seguido del desarrollo de inflamación, fibrosis y eventualmente cirrosis e insuficiencia hepática.

Una de las hipótesis propuestas, es la posibilidad de que un agente infeccioso pueda precipitar la enfermedad. La similitud entre los anticuerpos antimitocondriales y algunos antígenos de microorganismos como *Clamidia pneumoniae*, *Propionibacterium acnes* y algunos retrovirus apoya esta hipótesis. Además un estudio reciente encontró concentraciones elevadas de un anticuerpo contra un betaretrovirus (HBRV) en pacientes con CBP¹. Esto ha conducido a la realización de estudios que utilizan antirretrovirales en el tratamiento de la enfermedad.

El componente genético está apoyado en el hecho de que existe una mayor incidencia de anomalías inmunológicas en familiares de pacientes con CBP y en que éstos desarrollan más frecuentemente la enfermedad (3-6%). Se ha observado una asociación entre la CBP y los haplotipos DR2, DR3, DR4 y DR8. Asimismo existen diferencias en la susceptibilidad según la raza, predominando en europeos el alelo DRβ1*0801, y en japoneses DRβ1*0803.

Por otro lado, se han encontrado muchas coincidencias entre la enfermedad injerto contra huésped y la CBP, lo que hace pensar en la citotoxicidad mediada por células como posible mecanismo de patogenicidad.

Por último, el microquimerismo fetal, es decir, la persistencia de células fetales en la madre después del embarazo, también se ha relacionado con el desarrollo de la cirrosis biliar primaria.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

La CBP es la consecuencia de una destrucción lenta y progresiva del epitelio biliar de los conductos intrahepáticos, con la consecuente disminución del número de conductos biliares, colestasis, fibrosis, cirrosis y en algunas ocasiones fallo hepático.

Se pueden diferenciar 4 estadios evolutivos (tabla 1):

Estadio 1: "Colangitis destructiva no supurativa crónica". La inflamación está confinada al espacio porta. Se caracteriza por alteración de las células epiteliales de los conductos biliares producidas por linfocitos CD8. Este estadio también es conocido como lesión ductal florida, en donde hay una destrucción focal de los conductos biliares interlobulillares y septales por una inflamación granulomatosa.

Estadio 2: Colangitis granulomatosa. Existe una extensión de la inflamación del espacio porta al parénquima hepático periportal, conductos biliares tortuosos y atípicos por proliferación ductal y hepatocitos periportales vacuolados y rodeados por macrófagos espumosos.

Estadio 3: Fibrosis septal. Los signos de inflamación aún están presentes y se acompañan de tabiques fibrosos conectando espacios porta, pérdida de conductos biliares de pequeño tamaño y colestasis periportal.

Estadio 4: Nódulos de regeneración. Cirrosis establecida.

Los estadios pueden superponerse en las distintas partes del hígado y evolucionar a distintas velocidades.

Otros hallazgos histológicos son la presencia de hialina intracelular en los hepatocitos periportales y depósitos de cobre (que se correlacionan con el nivel de bilirrubina sérica).

Tabla 1. Estadios histológicos en la CBP

Estadio	Scheuer (1967)	Ludwig (1978)
I	Lesión ductal florida	Hepatitis portal
II	Proliferación ductular	Hepatitis periportal
III	Fibrosis	Puentes de necrosis y fibrosis
IV	Cirrosis	Cirrosis

CUADRO CLÍNICO

Entre el 48-60% de los pacientes están **asintomáticos** al diagnóstico, y la enfermedad es detectada de manera casual por la elevación de la fosfatasa alcalina y GGT en pruebas de laboratorio.

El inicio de la enfermedad es variable, siendo los síntomas más frecuentes al diagnóstico la astenia y el prurito, especialmente en mujeres. El comienzo es insidioso, como sucede en otras hepatopatías crónicas, aunque existen manifestaciones clínicas floridas con la progresión de la enfermedad.

En ocasiones puede manifestarse durante el transcurso de un embarazo como prurito e ictericia y confundirse con la colestasis gravídica, o tras la ingesta de anovulatórios.

Las manifestaciones más características de la enfermedad son las siguientes:

Prurito (55-73%). Es más frecuente en mujeres que en hombres. Se inicia en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y posteriormente se extiende a todo el cuerpo. Es preferentemente nocturno y la intensidad es variable, disminuyendo con la progresión de la enfermedad. En ocasiones puede llegar a ser tan intenso que produzca privación de sueño y trastornos emocionales, siendo incluso indicación de trasplante hepático, si resulta intratable con otras medidas.

La patogénesis es desconocida. Algunos estudios muestran que existe un ritmo circadiano del prurito en relación con la colestasis² y que no se correlaciona con la concentración de sales biliares en suero y piel.

Astenia. Es uno de los síntomas más frecuentes de esta enfermedad (hasta el 71% según las series³). En ocasiones es muy incapacitante, pudiendo incluso derivar en el trasplante hepá-

tico. Existen cuestionarios de calidad de vida que nos permiten cuantificar la astenia⁴.

Su etiología es desconocida. Se postula que citoquinas o endotoxinas producidas en esta enfermedad podrían estar implicadas en la estimulación de vías nerviosas vagales aferentes, o actuarían directamente sobre estructuras centrales, produciendo alteraciones en el sistema de neurotransmisión. Tanto el sistema corticotropo como el serotoninérgico se han visto implicados en la fatiga relacionada con la colestasis.

Ictericia (35%) Inicialmente ocurre en un 25% de los casos, pero lo más frecuente es que aparezca entre los 6 meses y los 2 años tras el prurito, aunque puede incluso no presentarse nunca.

Lesiones cutáneas. Son características zonas de rascado y de hiperpigmentación, siendo muy típico el signo de la mariposa, que consiste en la presencia de una zona de color más claro en el centro de la espalda en forma de alas de mariposa, alrededor de la cual la piel aparece hiperpigmentada por efecto del rascado.

Los xantelasmas y xantomas planos y tuberosos son más frecuentes en la CBP que en el resto de enfermedades colestásicas, y suelen asociarse con el incremento del colesterol, pudiendo desaparecer con la progresión de la enfermedad. Pueden producirse dolores neuríticos por invasión xantomatosa de la vaina de los nervios sobre todo en dedos de las manos y de los pies.

Esteatorrea. Está producida por déficit en la secreción de ácidos biliares al intestino, con la consiguiente reducción de peso y malabsorción de vitaminas liposolubles:

- La ceguera nocturna por déficit de vitamina A es rara.
- La vitamina E suele estar disminuida aunque sin correlación clínica.
- El tiempo de protrombina puede estar alargado por déficit de vitamina K.
- La malabsorción de vitamina D y el calcio condicionan alteraciones óseas importantes, como la **osteoporosis**, que puede agravarse con la menopausia. La osteomalacia sólo se observa en situaciones de colestasis y malnutrición extremas.

Dolor abdominal. Aproximadamente el 15% de los pacientes presenta dolor en HCD, sin que exista una clara explicación.

En fases más avanzadas podemos encontrar **hepatomegalia** (70%) y **esplenomegalia** (35%).

En el estadio de cirrosis pueden aparecer todas las complicaciones derivadas de la **hipertensión portal**, como la hemorragia por varices esofágicas y la aparición de ascitis y encefalopatía hepática.

Debido a la asociación de la CBP con otras enfermedades autoinmunes pueden estar presentes manifestaciones clínicas derivadas de éstas:

- **Síndrome de Sjögren:** caracterizado por falta de producción de lágrimas y/o saliva, generando boca seca e irritación conjuntival.
- **Síndrome CREST:** es una forma de esclerodermia localizada caracterizada entre otras cosas por trastornos de la motilidad esofágica y por fenómeno de Raynaud (cambio de coloración de las manos al exponerlas al frío).
- El **hipotiroidismo** es frecuente hasta en un **20%** de los pacientes.
- Artritis reumatoidea (5-10%).
- Vasculitis 5%.
- Dermatomiositis (5%).
- Fibrosis pulmonar.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad son las derivadas de la progresión de la hepatopatía y la aparición de hipertensión portal con sus manifestaciones en forma de hemorragia por varices y ascitis e insuficiencia hepatocelular.

En estudios iniciales se describió un aumento de cáncer de mama en mujeres con CBP⁵⁻⁶, aunque esto no ha sido confirmado en estudios posteriores⁷⁻⁸.

El riesgo de hepatocarcinoma está aumentando en estos pacientes en los estadios finales de la enfermedad, aunque este riesgo es similar al de otros pacientes con cirrosis⁹⁻¹⁰. Algún estudio sugiere que esta complicación es mayor en hombres que en mujeres¹⁰.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la enfermedad en mujeres en la 4ª década de la vida con prurito, aste-

nia, aumento de la fosfatasa alcalina y/o cifras de colesterol elevado.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Son típicas las alteraciones crónicas de las pruebas de función hepática con patrón colestásico: aumento de fosfatasa alcalina, GGT, 5-nucleotidasa, con o sin elevación de la bilirrubina.

La elevación de la fosfatasa alcalina (confirmando el origen hepático mediante la GGT) es la alteración bioquímica más frecuente, encontrándose elevaciones de hasta 2 a 10 veces su valor normal.

Las transaminasas son normales o están ligeramente elevadas.

La bilirrubina al diagnóstico suele ser normal, y aumenta (a expensas de la fracción conjugada) a medida que la enfermedad progresa, siendo el principal factor pronóstico de la enfermedad.

La albúmina y el tiempo de protrombina se alteran con el deterioro de la función hepática. El aumento del tiempo de protrombina es indicativo del déficit de vitamina K, que a su vez traduce malabsorción, y ésta enfermedad avanzada.

Como en toda colestasis crónica las cifras de colesterol suelen estar elevadas inicialmente (hasta en el 85% de los pacientes al diagnóstico), por inhibición de la lipasa hepática y descendidas en fases más avanzadas, por disminución de la esterificación del colesterol, siendo estas cifras de muy difícil control. Si bien no se asocia con aumento del riesgo cardiovascular.

En el 70-80% de los casos se observa un aumento de los niveles de inmunoglobulinas, sobre todo del tipo IgM aunque también puede estar elevada la IgG.

ALTERACIONES SEROLÓGICAS

La prueba de laboratorio más importante es la determinación de los anticuerpos antimitocondriales (AMA). Aunque la positividad de este anticuerpo no es específica de esta enfermedad, el 90-95% de las personas con AMA en suero a títulos superiores 1/40 tienen CBP. Los AMA se encuentran también en el 20% de los pacientes con hepatitis crónica activa y en el 2% de los casos de ictericia obstructiva extrahepática. Son anticuerpos inespecíficos que reaccionan frente a componentes lipoproteicos de la membrana

interna de las mitocondrias. Se han descrito 9 tipos de AMA. Los pacientes con CBP reaccionan con los subtipos M2, M4, M8 y M9, siendo el más frecuente el M2. Estos anticuerpos se buscan mediante Inmunofluorescencia indirecta (IFI), por técnicas de ELISA e Immunoblotting.

En el 95% de los pacientes con CBP están presentes anticuerpos antimitocondriales AMA-M2 (especificidad del 97%), aunque si se examinaran todas las fracciones de las Inmunoglobulinas para anticuerpos de los distintos miembros de las enzimas mitocondriales, el 100% serían positivos. El título de AMA no se correlaciona con la progresión ni con la gravedad de la enfermedad.

Existe un subgrupo de pacientes, aproximadamente un 12%, que siendo AMA negativo, presentan características clínicas, bioquímicas e histológicas típicas de CBP. Aunque estos pacientes han sido englobados clásicamente dentro del grupo de las colangitis autoinmunes, parece que no existe diferencia en la historia de la enfermedad ni en la respuesta al AUDC en estos pacientes comparado con aquellos que padecen CBP con AMA positivos, por lo que en la actualidad son considerados como un subgrupo dentro de la CBP.

Anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso se encuentran en el 35% y 66% de los pacientes con CBP respectivamente, existiendo un síndrome de solapamiento entre la CBP y las hepatitis autoinmunes, que se da en menos del 10% de los pacientes. En ellos pueden coexistir en mayor o menor medida características clínicas e histológicas de ambas entidades, englobándose bajo el término de colangitis autoinmune.

Anticuerpos anticentrómero en pacientes afectados del síndrome de CREST se encuentran en el 10-15%.

Otros autoanticuerpos en relación con la enfermedad incluyen el factor reumatoide (70%) y los anticuerpos antitiroideos (40%).

ALTERACIONES RADIOLÓGICAS

Las técnicas de imagen son necesarias para descartar la presencia de obstrucción extrahepática de las vías biliares, siendo la ecografía abdominal la más empleada. La tomografía axial computerizada (TAC) o la Resonancia nuclear magnética (RNM), pueden aportar información adicional, como signos indirectos de hipertensión

portal. Otras técnicas incluyen la colangiografía retrógrada endoscópica y la colangiografía resonancia, de elección en hombres para descartar la colangitis esclerosante primaria.

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

La biopsia hepática confirma el diagnóstico de CBP. Aunque su realización no es imprescindible para el diagnóstico en un paciente con elevación de la fosfatasa alcalina y AMA positivos, es necesaria para establecer la gravedad según el estadio histológico. La presencia de cirrosis establecida, necrosis y ductopenia se asocian a un peor pronóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la CBP ha de realizarse con otras entidades que cursen con un patrón de colestasis en las pruebas analíticas de función hepática (figura 1):

- Obstrucciones extrahepáticas de la vía biliar: coledocolitiasis, pancreatitis crónica, colangiocarcinomas.
- Colangitis esclerosante primaria (CEP) (tabla 2).
- Colangitis autoinmune.
- Hepatitis colestásica inducida por fármacos.
- Sarcoidosis hepática.
- Hepatitis crónica activa colestásica.
- Ductopenia idiopática del adulto.

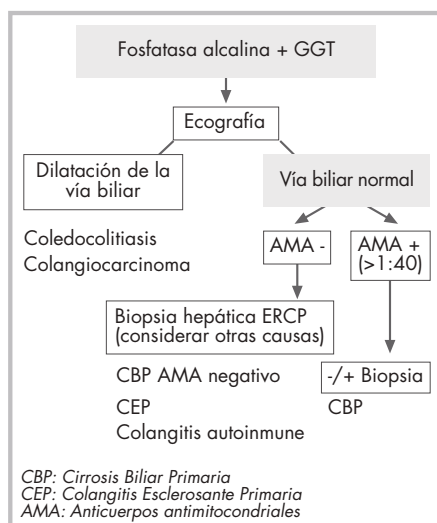


Figura 1

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria

	CBP	CEP
Sexo predominante	Mujeres	Varones
Calibre Vía Biliar	Pequeño calibre	Pequeño y gran calibre
Anticuerpos Antimitocondriales	Positivos	Negativos
Predisposición a Colangiocarcinoma	No	Si
Asociación más frecuente	S. Sjögren	Enfermedad Inflamatoria Intestinal

TRATAMIENTO

El tratamiento ideal de la cirrosis biliar primaria debería ser capaz de controlar el proceso inflamatorio y destructivo de los conductos biliares y además tratar los síntomas derivados de la colestasis crónica. Desgraciadamente, el tratamiento disponible en la actualidad, no es capaz de lograr el primer objetivo.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Entre los fármacos más utilizados para el tratamiento del principal síntoma de la CBP, que es el **prurito**, se encuentra la **resincolestiramina**, a dosis de 12 g al día, que es una resina de intercambio iónico que liga las sales biliares y otras sustancias en la luz intestinal bloqueando su absorción. Otro fármaco utilizado es el **fenobarbital** que tiene acción colerética e inductora enzimática cuya eficacia es más variable en estos pacientes. También la **rifampicina**, a dosis de 150 mg día, por su acción inductora enzimática, es mucho más eficaz que el fenobarbital. Otras drogas utilizadas son la naltrexona y la naloxona, antagonistas opiáceos, cuya eficacia se basa en el aumento de los opioides endógenos en la CBP. También se utilizan otros procedimientos como la **fototerapia con rayos ultravioletas y la plasmaféresis**. Y cuando todo esto falla el único tratamiento es el trasplante hepático.

También los xantomas pueden tratarse mediante plasmaféresis si provocan neuropatía periférica.

Debido a la **malabsorción** se aconseja administrar vitaminas liposolubles (por vía parenteral) y suplementos de calcio, este último junto a la vitamina D también sirven en el tratamiento y profilaxis de la osteoporosis. La vitamina A debe administrarse a dosis de 100.000 UI por

mes. La vitamina K (10 mg/semana intramuscular) previene el alargamiento del tiempo de protrombina. Si el paciente presenta malnutrición grave o esteatorrea están indicados los suplementos de triglicéridos de cadena media.

Aunque la astenia es común a otras enfermedades crónicas hepáticas, no se conoce con exactitud si es causa o efecto de la depresión asociada, por lo que puede iniciarse tratamiento con antidepressivos para tratar de mejorar ambos síntomas.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En el momento actual, ninguna de las terapias utilizadas en la CBP, consigue la regresión de la enfermedad, aunque sí pueden enlentecer su progresión.

El tratamiento de primera elección en los pacientes con CBP es el ácido urso desoxicólico (AUDC). Este es un ácido biliar no tóxico, hidrofílico, que disminuye la toxicidad de los ácidos biliares retenidos en los pacientes con colestasis. Produce un aumento del transporte de los ácidos biliares al canalículo biliar, disminuyendo los niveles de ácidos biliares hidrofóbicos, protegiendo así las membranas celulares.

La dosis que se ha demostrado eficaz para disminuir la progresión de la enfermedad es de 13 -15 mg por Kg de peso al día, repartido en tres tomas¹¹. Aunque es muy bien tolerado, puede producir inicialmente diarrea.

Mejora el prurito, la astenia y los parámetros bioquímicos de colestasis, con una normalización completa de la bioquímica en un 25% en dos años, y un 35% en 5 años.

Varios estudios multicéntricos aleatorizados han mostrado que el AUDC es eficaz para hacer más lenta la progresión de la CBP en la mayoría de los pacientes^{3,11}.

Contrastando estudios y resultados de últimos trabajos se considera eficaz en la CBP, y probablemente su mayor beneficio se da en la enfermedad leve o moderada. Es posible que a los pacientes con enfermedad muy avanzada no se deba administrar este tratamiento por la posibilidad de exacerbar el prurito y las pruebas de función hepática. Por otra parte el AUDC puede disminuir la hiperbilirrubinemia en estos pacientes sin mejorar la supervivencia, y por lo tanto, puede conllevar retraso en el trasplante hepático. Además algunos

pacientes parecen tener una respuesta marginal al AUDC, por lo que es necesario el uso de tratamientos adicionales. Actualmente se está evaluando la eficacia del metotrexato en combinación con AUDC en un estudio multicéntrico.

Considerando la CBP como secundaria a un proceso autoinmune, muchos tratamientos se han centrado en la utilización de agentes inmunosupresores. Se han utilizado corticoides, azatioprina, colchicina, ciclosporina y metotrexato sin claro beneficio¹²⁻¹⁷.

La D-penicilamina se utilizó ante la hipótesis de que el acúmulo de cobre intrahepático pudiera haber contribuido a la hepatotoxicidad, lo cual no ha sido demostrado¹⁸.

La utilización de corticoides en el tratamiento de la CBP se asocia a una mejoría en las pruebas bioquímicas y en la histología, pero tiene una tasa inaceptablemente elevada de pérdida ósea, que lleva a osteoporosis acelerada, por lo que su uso no se recomienda.

Se ha probado también a inducir tolerancia oral a la piruvato deshidrogenasa, el antígeno reconocido por los AMA, pero en los estudios que se han realizado hasta el momento no se han observado cambios en las enzimas hepáticas o en los títulos de AMA¹⁹.

Las nuevas hipótesis patogénicas han derivado en el estudio de agentes antirretrovirales²⁰ para el tratamiento de la CBP, con resultados prometedores. Algunos antibióticos como la tetraciclina han sido utilizados sin resultados concluyentes²¹.

El benzofibrato, usado normalmente en el tratamiento de la hiperlipemia, ha demostrado un efecto similar o incluso superior en la mejoría de los parámetros bioquímicos comparado con AUDC²²⁻²³.

El micofenolato-mofetil ha conseguido mejorar los parámetros hepáticos en un estudio, y curiosamente se ha observado una mayor eficacia y una menor tasa de efectos secundarios en los pacientes más graves²⁴.

El tamoxifeno se ha planteando como posible tratamiento por su efecto sobre los receptores estrogénicos del hígado, pero aun no existen estudios que confirmen su eficacia.

El **trasplante hepático** es la única alternativa en fase terminal o ante complicaciones graves

sin otra opción terapéutica. La CBP puede reaparecer en el hígado trasplantado pero en raras ocasiones se asocia a pérdida temprana del trasplante, dado que el curso natural de la enfermedad es lentamente progresivo.

La supervivencia es del 75% al año del trasplante. La distinción histológica entre la recidiva de la cirrosis y el rechazo del injerto crónico puede ser difícil.

Las indicaciones de trasplante hepático en la CBP son las siguientes:

- Bilirrubina superior a 10 mg/dl
- Estadio B/C de la clasificación de Child-Pugh.
- Hemorragia digestiva por varices esofágicas, ascitis o encefalopatía
- Prurito y/o astenia intratable
- Enfermedad ósea intensa.

A día de hoy el único tratamiento aprobado para el tratamiento de la CBP es el AUDC, que puede retrasar la progresión de la enfermedad. La utilización de inmunosupresores no se reco-

mienda fuera de ensayos clínicos controlados, debido a que su eficacia y seguridad aun no han sido probadas.

PRONÓSTICO

No todo paciente con CBP progresará a cirrosis y fallo hepático. Sería de interés poder predecir cuales desarrollarán una enfermedad progresiva.

El modelo de la Clínica Mayo, utiliza parámetros clínicos (edad, edema) y analíticos (bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina), y predice el tiempo hasta el trasplante hepático²⁵, aunque no tiene utilidad en pacientes asintomáticos.

Parece que en enfermos sintomáticos las cifras de bilirrubina predicen de forma fiable el desenlace inmediato.

La biopsia hepática es importante para la supervivencia ya que la presencia de cirrosis establecida, la necrosis linfocítica, y la ductopenia marcada tienen peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mason AL, Xu L, Guo L, Munoz S y cols. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 1998;351 (9116):1620-1624
2. Bergasa NV, Alling DN, Talbot L, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:161-167
3. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of the Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000 Apr; 31 (4): 1005-1013
4. Bergasa NV, Mason A, Floreani A, Heathcote J, Swain MG, Jones DE, Lindor KM, Bassendine MF, Worman HJ. Primary biliary cirrhosis: report of a focus study group. *Hepatology* 2004 Oct; 40(4):1013-20
5. Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B, Sacks HS. Malignancy in primary biliary cirrhosis: high incidence of breast cancer in affected woman. *Am J Med* 1984;76:1075-1078.
6. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR, Gillis CR, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1985; 291: 1597-1598.
7. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, Milner R, et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology* 1990;12:98-105
8. Lööf L, Adami HO, Sørensen P, Danielsson A, Eriksson LS, Hultcrantz R, Lindgren S, et al. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a population based study from Sweden. *Hepatology* 1994;20:101-104.
9. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999;29:1396-1398.
10. Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138-1142.
11. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
12. Leuschner M, Gultutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25: 49-57
13. Wolfhagen FHJ, van Hooghanstraten HJF, van Buuren HR et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, prednisone, and azathioprine in primary biliary cirrhosis: a 1-year, randomized placebo-controlled study. *J Hepatol* 1998;29:736-742
14. Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnard AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24:1098-1103.
15. Almasio PL, Floreani A, Chiaramonte M et al.. Multicenter randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 1645-1652.
16. Lombard M, Portmann B, Neuberger J. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results on a long term-placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 104:519-526.
17. Gonzales-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143-149.
18. Gong Y, Frederiksen S, Gluud C. D-Penicillamine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18(4): CD004789.
19. Suzuki A, Van de Water J, Gershwin ME, Jorgensen R, Angulo P, Lindor K. Oral tolerance and pyruvate dehydrogenase in patients with primary biliary cirrhosis. *Dev Immunol* 2002;9:55-61.
20. Mason A, Nair S. Primary biliary cirrhosis: new thoughts on pathophysiology and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:45-51.
21. Maddala YK, Jorgensen RA, Angulo P, Lindor KD. Open-label pilot study of tetracycline in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:566-567.
22. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Benzoate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol* 2003;38:573-578.
23. Jayant A Talwalkar and Keith D Lindorm, Primary Biliary Cirrhosis, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic and Foundation, July 2003.
24. Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2003;124:A784.
25. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: a model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7.

MRA

CAPÍTULO 50

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Autores

Diego Sánchez Muñoz
David Nuñez Hospital
Rocío Gómez Herreros
Marta Ramírez
Manuel Romero Gómez

Hospital Universitario de Valme, Sevilla

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Hepato carcinoma, aflatoxina, fibrolamelar, alfa-fetoproteína.*

CARCINOMA HEPATOCELULAR

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente y constituye el 90% de los mismos. En el año 2002, según datos obtenidos de registros poblacionales de cáncer y del banco de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud, ocupaba el 5º lugar en el mundo, el 5.6% de todos los casos de cáncer, siendo el 5º más frecuente en el hombre y el 8º en la mujer; en Europa ocupaba el decimotercero y decimocuarto lugar, respectivamente, lo que supone el 1.8% de todos los casos de cáncer. Aproximadamente se diagnostican 600.000-700.000 casos nuevos/año. Dos problemas fundamentales hacen difícil conocer su verdadera incidencia: la falta de estudios epidemiológicos en muchos países y las dificultades en el diagnóstico, al ser el hígado un lugar frecuente de metástasis y al atribuirse generalmente la muerte debida al CHC a la cirrosis subyacente.

La incidencia de CHC varía según las diferentes áreas geográficas. En los países en vías de desarrollo, las tasas de incidencia son 2-3 veces mayores que en los países desarrollados. Las áreas con mayor concentración de casos (75%) se encuentran en el este y sudeste asiático, especialmente China, Corea y Japón, en África central y en las islas del Pacífico. La incidencia es menor en América central y del norte, norte de Europa, Asia central y del sur, Australia, Nueva Zelanda. Áreas geográficas con tasas intermedias son Europa del sur, este y oeste, África del sur y del norte, Caribe y Asia occidental. En Europa existe, por tanto, un gradiente de norte a sur aumentando la incidencia en los países de la cuenca mediterránea, como Portugal y España, con tasas de 10 casos/año por 100.000 habitantes, probablemente en relación con el hábito etílico, que afecta al 10% de la población, y la infección por VHC (1%-2%). En resumen, se acepta una incidencia de 2-10 casos/año por 10⁵ habitantes en Europa Occidental, Australia y EEUU, 20-30/10⁵ en Japón y más de 60 casos/10⁵ en algunas áreas de Asia y África. La tasa de incidencia varía entre los distintos grupos étnicos dentro de un mismo país o región.

Individuos de África o de Asia Occidental que emigran a países con baja incidencia de CHC, como Europa y EEUU, tienen una menor incidencia de este tumor en relación con las personas que quedaron en su país de origen. Sin embargo, los que emigran de áreas de baja incidencia a áreas de alta incidencia mantienen las tasas bajas originales. Esto se explicaría por la adaptación a un mejor y nuevo estilo de vida en el primer grupo, mientras que en el segundo existe la tendencia de mantener los hábitos y las costumbres previos. Estos datos sugieren que los factores ambientales, especialmente la situación socioeconómica juega un papel fundamental en la patogénesis del CHC, superando el efecto de los factores genéticos (susceptibilidad individual) o los raciales.

En las poblaciones más desarrolladas, la incidencia de CHC antes de los 40 años es baja, aumentando progresivamente con la edad (edad media al diagnóstico de 53-59 años). Esto podría explicarse porque la exposición a factores de riesgo como el alcohol o los anticonceptivos orales ocurre normalmente a edades adultas. Sin embargo en los países de alta incidencia el CHC se detecta en personas más jóvenes (30-40 años), probablemente en relación con la exposición precoz a factores de riesgo, como la transmisión vertical del VHB o el consumo de aflatoxinas.

El CHC es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 1.5 a 3 que varía según la edad de aparición del tumor y el área geográfica. Las diferencias son más evidentes en los casos de CHC en personas jóvenes (de 40 a 50 años) y en áreas de alta incidencia.

El CHC es un tumor con alta letalidad (cociente mortalidad/incidencia de 1), por lo que la supervivencia en la mayoría de los casos no llega al año a pesar de la mayor precocidad diagnóstica y de los avances en tratamiento.

Las tasas de mortalidad por esta neoplasia también están aumentando, probablemente por los mismos motivos que la incidencia. En cuanto a la edad, en Europa sí se han encontrado mayores tasas de supervivencia relativa en

pacientes jóvenes (<45 años), posiblemente porque se apliquen tratamientos más agresivos. Así también, se han comunicado tasas de mortalidad mayores entre los inmigrantes que proceden de países de alto riesgo para CHC que en la población autóctona.

Desde la década de los 80 se ha producido un incremento en el número de casos de CHC diagnosticados. Por un lado podría deberse a la mejora de la capacidad diagnóstica de las técnicas empleadas. No obstante, varias publicaciones apuntan a un incremento real e importante en los últimos años del número de casos en los países desarrollados, principalmente Japón, debido sobre todo al aumento de población expuesta al virus C, al aumento de la supervivencia de los pacientes con cirrosis alcohólica (podría llegar a ser incluso la primera causa de muerte en estos enfermos) y a la aparición de nuevos factores patogénicos (resistencia a la insulina, obesidad). Se estima que la incidencia de CHC continuará ascendiendo hasta 2020, momento a partir del cual disminuirá por un mejor control de la infección por virus C. Por el contrario, en áreas donde la hepatitis B y el consumo de aflatoxinas son los principales factores de riesgo, se está produciendo un descenso en la incidencia de esta neoplasia por un mejor control de ambos factores, por un lado la vacunación universal frente a la hepatitis B y por otro lado, la retirada de las aflatoxinas del consumo humano.

ETIOLOGÍA

La etiología del CHC es conocida en su mayor parte, identificándose factores de riesgo que explicarían más del 95% de los casos. En los países en vías de desarrollo los principales factores a considerar son la infección por VHB (80%) y la exposición a aflatoxinas, mientras que en los desarrollados tienen mayor relevancia la infección por VHC (60%), VHB (28%) y el consumo de alcohol (45%).

CIRROSIS HEPÁTICA

La prevalencia de cirrosis hepática en pacientes con CHC es del 80-90%. Se estima que entre el 7% y el 20% de los casos de CHC asientan sobre un hígado no cirrótico. No obstante, casi todos estos pacientes presentan alteraciones histológicas hepáticas, a veces bien definidas (hepatitis crónica y/o enfermedad hepática inducida por el alcohol) y otras veces

inespecíficas (esteatosis, acumulación de hierro, inflamación, fibrosis y/o displasia celular). Además, entre el 40-80% de los casos tienen uno o más factores de riesgo para el desarrollo de CHC, normalmente marcadores positivos para VHB y/o VHC, consumo excesivo de alcohol y tabaquismo. Todos estos datos avalan la hipótesis de que la enfermedad hepática crónica y el CHC se pueden desarrollar de forma paralela, debido a la exposición a los mismos agentes etiológicos.

El mayor riesgo de desarrollar un CHC lo presentan los pacientes con cirrosis por VHB y VHC (más del 80% de los casos) y hemocromatosis. En la cirrosis por virus C son importantes la edad de infección, la gravedad histológica al diagnóstico, el sexo masculino, la comorbilidad (importante en porfiria cutánea tarda, con evidencia creciente en esteatosis hepática y DM), coinfección por VHB (oculta o no) y VIH, y la ingesta de alcohol. Hay controversia sobre la importancia de la sobrecarga de hierro, el tabaco, el genotipo y la carga viral C. En la cirrosis por VHB tienen relevancia la edad, la lesión histológica, el sexo masculino, el estado de replicación viral, la coinfección por VHC y VHD, la ingesta de alcohol y las aflatoxinas en regiones con infección endémica por VHB. No se han comunicado datos concluyentes sobre el efecto del tabaco, ni el papel del genotipo viral C o de la coinfección VIH.

INFECCIÓN POR VHB

El aumento de riesgo de CHC en pacientes con hepatitis B está claramente demostrado. El AgHBs es más frecuente en pacientes con CHC que en pacientes sin CHC, con una positividad en 85-95% de los pacientes con CHC en China y Corea. El CHC en pacientes con hepatitis B suele asentar sobre un hígado cirrótico.

Factores importantes en la patogénesis de CHC por VHB son: la inflamación crónica y el efecto de citocinas que promueven el desarrollo de fibrosis y proliferación celular hepática. El ADN del virus B se integra en el ADN del hepatocito. En algunas situaciones este fenómeno interrumpe o activa la expresión de genes celulares importantes en el crecimiento y diferenciación celular. Así también, permite la expresión de proteínas del VHB que pudieran tener un efecto directo sobre las funciones celulares y favorecer su transformación a células neoplásicas. Algunos pacientes con CHC no presentan AgHBs detectable en suero pero sí

bajos niveles de ADN VHB sérico y moléculas de éste integradas en los tejidos. Este tipo de infección podría explicar algunos casos de CHC que ocurren en pacientes sin marcadores virales séricos y podría colaborar de manera sinérgica en el desarrollo de CHC en pacientes con infección crónica por VHC.

INFECCIÓN POR VHC

Identificado en 1989, este virus permitió aclarar la etiología de muchas hepatitis crónicas y cirrosis hasta entonces criptogénicas. Sin tratamiento, un 20% evoluciona a cirrosis hepática en 20 años y un 1.9-6.7% desarrolla CHC después de un período de incubación de 2 a 4 décadas, normalmente sobre hígado cirrótico.

Con el desarrollo de pruebas serológicas apropiadas, pronto se constató una fuerte asociación con el CHC. En muchos países desarrollados, la infección por VHC supone más de la mitad de los casos de CHC. La incidencia de CHC en cirrosis posthepatitis C está valorada en 7-11% al año, siendo superior en los casos de infección mixta con el VHB (19% al año). Los enfermos con CHC debido a VHC tienen una edad media superior a los enfermos con VHB, probablemente debido a la adquisición de la enfermedad en fases más tardías de la vida. El análisis de los mecanismos por los que el VHC conduce a CHC es difícil. Los estudios *in vitro* e *in vivo* (ratones transgénicos) realizados sugieren que el VHC tienen un potencial carcinogénico inherente. Sin embargo, el hecho de que el proceso oncogénico de la infección por este virus sea tan lento sugiere que probablemente sean necesarios múltiples pasos de alteraciones genéticas con complejas interacciones entre el virus, el huésped y el medio ambiente. Algunas hipótesis defienden que el VHC no posee un efecto oncogénico directo, lo que explicaría que la progresión a CHC se haga a través del desarrollo de cirrosis hepática, la cual presenta habitualmente una evolución lenta, sino un efecto indirecto mediado por su acción inmunomoduladora en el huésped (sobre todo evidente en el genotipo 1b) con coexistencia de otros factores carcinogénicos, como el alcoholismo crónico y la infección por VHB. Esto explicaría los casos de CHC en enfermos infectados de VHC sin cirrosis.

ALCOHOL

El abuso crónico de alcohol es conocido desde hace mucho tiempo como una causa importante de CHC. La ingesta superior a 80 g de alcohol

diarios durante más de 10 años aumenta el riesgo de CHC aproximadamente 5 veces. En menor cantidad no hay un aumento significativo del riesgo. El riesgo no disminuye con la abstinencia; de hecho, el interrumpir el consumo de alcohol tras el desarrollo de cirrosis se asocia a un aumento del riesgo de CHC. El riesgo en cirrosis alcohólica descompensada se acerca al 1% al año. El alcohol puede ser causa primaria de CHC en pacientes con enfermedad hepática inducida por alcohol sin que exista cirrosis. La asociación de alcohol con hepatitis C aumenta el riesgo de CHC al doble cuando se compara con pacientes con hepatitis C sin consumo de alcohol.

Los mecanismos por los que el alcohol induce la aparición de CHC no son aún bien comprendidos. Pérdidas cromosómicas, efecto inmunosupresor asociado a una carencia crónica de ácido fólico, estrés oxidativo, disminución de los niveles de ácido retinoico en el hígado, alteración de la metilación del DNA, susceptibilidad genética, episodios repetidos de agresión y regeneración de hepatocitos y desarrollo de cirrosis, acumulación de hierro en el hígado e interacción con otros factores, como VHB, VHC o diabetes son barajados.

AFLATOXINAS

Las aflatoxinas son sustancias producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *parasiticus* susceptibles de provocar lesiones tóxicas hepáticas agudas y tumores en animales de experimentación con exposición crónica. La ingesta continua por humanos de alimentos contaminados mal almacenados, como arroz, trigo, soja, cacahuetes, judías, ha sido asociada al desarrollo de CHC tras estudios epidemiológicos usando un biomarcador urinario de exposición a aflatoxinas, sobre todo en presencia de infección por VHB (sinergismo). Poblaciones altamente expuestas son las de África subsahariana y África del este y sudeste. Su desarrollo económico ha supuesto una disminución de la contaminación de los alimentos y una reducción de la incidencia de CHC.

SUSTANCIAS HORMONALES

Se ha demostrado en animales que tanto estrógenos como progestágenos pueden inducir tumores hepáticos. Varios estudios caso-control en EEUU y Europa apuntan a un aumento de riesgo (OR) de desarrollo de CHC en uso de anticonceptivos orales de 1.6 a 5.5, especialmente cuando es prolongado. No obstante, se necesitan más estudios para alcanzar conclusiones solventes.

TABACO

Varios estudios sugieren que el tabaquismo es un factor de riesgo para CHC porque muchos de sus componentes químicos son carcinógenos hepáticos en animales y aparecen en el DNA de tejidos hepáticos de sujetos estudiados con más riesgo de CHC. Sin embargo su frecuente asociación con ingesta de alcohol hace que los resultados no sean aún concluyentes. Una acción sinérgica entre el tabaco en los portadores de VHC y/o VHB ha sido documentada en algunos trabajos.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

La hemocromatosis hereditaria (HH) se asocia a un aumento de riesgo de CHC muy importante, con un RR, cuando se compara con población general, que oscila de 20 a 200 según distinto tipo de estudios, sobre todo en relación con la presencia o no de cirrosis en los pacientes incluidos. Es rara su aparición sobre hígado no cirrótico. La incidencia acumulada de CHC a los 5 años en pacientes con HH en estadio cirrótico es del 21%. El riesgo de CHC aumenta en pacientes con otras alteraciones del depósito del hierro asociadas, como la B-talasemia mayor.

Existen otras enfermedades metabólicas infrecuentes como el déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, porfiria cutánea tarda y tirosinemia, en las que el riesgo de desarrollar CHC está aumentado. En la enfermedad de Wilson la evolución a CHC es muy infrecuente.

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

La prevalencia de CHC en cirrosis biliar primaria (CBP) o en hepatitis autoinmune (HAI), enfermedades de predominio en mujeres, no está aún bien establecida. Investigaciones recientes apuntan a una mayor probabilidad de desarrollar CHC, principalmente en pacientes con cirrosis avanzada, con coexistencia de infección por VHB y/o VHC y sexo masculino.

DIABETES Y OBESIDAD

Diabetes y obesidad, muchas veces vinculadas, han sido reconocidas recientemente como factores de riesgo de CHC, pudiendo contribuir a su aumento en los próximos años. El mecanismo es desconocido, aunque la inflamación hepática (hígado graso no alcohólico) con estrés oxidativo y peroxidación lipídica, envejecimiento de hepa-

tocitos maduros e hiperplasia compensadora de células progenitoras, causando daño hepático, mutaciones del DNA de hepatocitos, fibrosis e incluso cirrosis es una posibilidad. Parece que la mayoría de los casos bien documentados asientan sobre esteatohepatitis con cirrosis.

CLÍNICA

Desde un punto de vista clínico, este tipo de tumores suelen permanecer asintomáticos en su mayoría o bien manifestarse de forma inespecífica hasta que se desarrolla insuficiencia hepatocelular. Por este motivo, las manifestaciones clínicas no deberían jugar un papel relevante para el diagnóstico, dado que cuando aparecen las posibilidades terapéuticas se reducen de una forma considerable.

Los tumores de gran tamaño pueden provocar dolor en hipocondrio derecho, irradiación a la articulación glenohumeral ipsilateral, síndrome febril, anorexia, diarrea o pérdida de peso. En otras ocasiones es frecuente la presentación como triada: dolor en hipocondrio derecho, masa palpable y pérdida de peso de varios meses de evolución. Puede debutar también como una descompensación hepática de una enfermedad crónica en forma de encefalopatía, ictericia, hemorragia digestiva o ascitis.

Aunque poco frecuente, el CHC puede presentarse en forma de ruptura espontánea (2%) asociando dolor abdominal y e inestabilidad hemodinámica.

Pueden distinguirse diferentes formas clínicas de presentación de este tipo de tumores. Como ya comentamos con anterioridad lo más frecuente es que se presente como complicaciones de la cirrosis en forma de ascitis (aproximadamente el 20% se presentan con ascitis hemorrágica), edemas o ictericia (la ictericia es rara a menos que exista un deterioro importante de la función hepática u obstrucción mecánica de las vías biliares). Pueden darse como síndrome febril de larga evolución, o incluso simulando procesos tales como un absceso hepático, una colecistitis o una colangitis. En un 20% de las ocasiones pueden debutar como síndrome diarreico de mecanismo no claro.

Por último, podemos encontrarlos como síndrome paraneoplásico: eritrocitosis, hipercalcemia, hipoglucemia, hiperlipidemia, porfiria hepatocutánea, disfibrirogenemia, crioglobulinemia o ginecomastia.

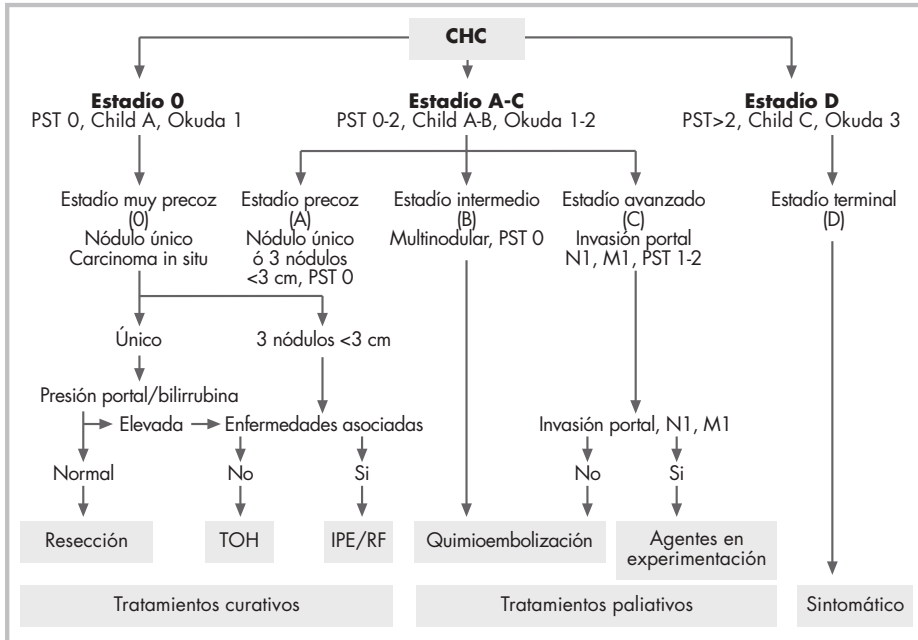


Figura 1. Clasificación BCLC del hepatocarcinoma y esquema de tratamiento

Los datos que podemos encontrar con más frecuencia en la exploración física en los pacientes afectos de un CHC son los estigmas de hepatopatía crónica, junto a ictericia, ascitis y hepatomegalia que compone la triada característica. También se puede detectar esplenomegalia o caquexia.

Pueden aparecer múltiples manifestaciones orgánicas en formas de síndromes paraneoplásicos que podríamos englobar en tres grupos: síndrome febril (sin foco y prolongada), manifestaciones hormonales y manifestaciones metabólicas. El síndrome paraneoplásico puede ser en ocasiones la primera manifestación clínica que nos lleve a un diagnóstico, si bien su papel es poco relevante, ya que nuestro objetivo es detectar el CHC en estadios tempranos o en el curso del seguimiento de pacientes con cirrosis hepática.

Dentro de las manifestaciones metabólicas destaca la hipoglucemia sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad y tumores de gran tamaño, siendo generalmente de muy difícil control. La hipoglucemia se ha relacionado con la utilización de glucosa por parte del tumor o la producción de sustancias "insulin-like". La hipercolesterolemia puede deberse a un aumento de producción del colesterol por el tejido tumoral. La

hipercalcemia puede aparecer en un 10% de los casos y se ha relacionado con la existencia de metástasis óseas que pudiesen activar los osteoclastos o por la secreción de sustancias PTH-like por parte del tumor. La poliglobulia o eritrocitosis se ha comunicado en un 3-10% de los casos y tiende a disminuir con la regresión del tumor. Otro síntoma paraneoplásico frecuente es la diarrea intensa que pueden padecerla a lo largo del desarrollo de la enfermedad entre el 30-50% de los casos. Se ha especulado que podría deberse a la síntesis de sustancias vasoactivas por el tumor. Se han descrito diferentes tipos de alteraciones sexuales en relación con el CHC: la pubertad precoz por producción de gonadotropina ectópica (es raro en tumores sin cirrosis), feminización por aumento de la actividad estrogénica (suele regresar con la resección del tumor) y ginecomastia. Otras manifestaciones menos frecuentes son el vitíligo, porfiria cutánea tarda y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

Clínicamente se ha intentado clasificar al CHC con muy diversos métodos, sin haber demostrado ninguno una clara superioridad sobre el resto. Actualmente, se utiliza la clasificación de Barcelona (BCLC), que orienta asimismo hacia el tipo de tratamiento a realizar. Esta clasificación divide al CHC en precoces (estadios 0 y A),

intermedios (estadio B), avanzado (estadio C) o pacientes con enfermedad terminal (estadio D), correlacionándose estos con estadios similares en otras escalas del CHC, como son PST (performance status test) u Okuda (Figura 1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CHC es un problema complejo. No existe una pauta establecida, sino que existen notables diferencias entre los grupos de trabajo que dependen de la disponibilidad y experiencia con los distintos métodos diagnósticos así como la variabilidad de presentación de la enfermedad en cada paciente.

La detección de CHC se suele realizar en pacientes asintomáticos desde el punto de vista de la neoplasia, en los que se realiza un seguimiento ecográfico por tratarse de población de riesgo (cirrosis hepática de cualquier etiología y hepatitis crónicas).

DIAGNÓSTICO MEDIANTE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

La alfafetoproteína (AFP) es una proteína presente en el suero durante la vida fetal y en el período post-natal precoz. Se mide por radioinmunoensayo y en el adulto su valor normal es inferior a 20 ng/ml. En algunos pacientes con CHC existen niveles elevados y progresivos de AFP. También ocurre esta elevación en tumores de células germinales. En situaciones de necrosis hepática y la regeneración subsiguiente de las células hepáticas pueden encontrarse cifras elevadas de AFP no tumoral. Pero, exceptuando estas circunstancias, podemos considerar que las elevaciones significativas de AFP son bastante específicas de CHC.

La determinación de esta proteína producidas por el tumor nos puede ser útil en tres circunstancias: el cribado de CHC en pacientes asintomáticos, como test diagnóstico en pacientes que presentan en pruebas de imagen una lesión sospechosa de tratarse de CHC y, finalmente, en el pronóstico y seguimiento de los pacientes tratados.

AFP COMO TEST DE CRIBADO DE CHC

Cuando se utiliza AFP como test de cribado en pacientes cirróticos, se obtienen valores de sensibilidad del 39 al 65% y especificidad del 76 al 91%, lo cual significa una pobre efectividad. Hasta el 30% de CHC en fases avanza-

das no elevan la AFP y este porcentaje aumenta si consideramos sólo CHC precoces. Es decir, aunque es una prueba con buena especificidad, adolece de baja sensibilidad.

Aún la combinación de la determinación de AFP y ecografía es de dudosa rentabilidad. En un estudio de cribado realizado en 20.000 pacientes durante cinco años, la tasa de falsos positivos de la ecografía fue del 3%, incrementándose al 7,5% con la combinación (ECO + AFP). Aunque la ganancia en sensibilidad fue del 8%, el VPP de ambas pruebas, ecografía sola o AFP sola, fue respectivamente del 3,6 y 3,3%. Dada la sensibilidad de los equipos de ultrasonidos disponibles, es muy infrecuente el diagnóstico de CHC por elevación de AFP.

En casos de elevaciones por encima de 20 ng/ml cuando previamente han sido normales y la ecografía no demuestra lesión, es recomendable realizar TAC helicoidal. Niveles elevados de AFP a la entrada del seguimiento se considera un factor de riesgo independiente para CHC en pacientes cirróticos. En general, se recomienda de forma empírica una vigilancia más cerrada en estos pacientes con AFP elevada y ecografía negativa.

AFP COMO TEST DIAGNÓSTICO

En la EASL del año 2000 se aceptaba como criterio diagnóstico no invasivo, entre otros, la asociación de una prueba de imagen positiva (tumor mayor de 2 cm con hipervascularización arterial) con niveles de AFP superiores a 400 ng/ml. Hasta el 30% de CHC en estadios avanzados son AFP-negativos; otros tumores no segregan niveles de AFP suficientes para considerarlos diagnósticos. En tumores pequeños, más del 60% de los pacientes tienen niveles inferiores a 200 ng/ml. La probabilidad de encontrar elevada la AFP no está influenciada por el estadio de la enfermedad hepática ni el tipo de infección vírica pero sí por las cifras de ALT, lo cual puede reflejar la actividad inflamatoria y consiguiente regeneración hepática. Por tanto, un valor de AFP superior a 200 ng/ml es altamente específico para CHC y, aunque presenta una baja sensibilidad, si se puede utilizar como test confirmatorio sobre todo cuando las transaminasas son normales o poco elevadas.

La AFP-L3 es una fracción de la AFP más específica del CHC y en muchos casos es positiva antes de la aparición del CHC en pruebas de imagen. La descarboxiprotrombina o PIVKA-II supera la sensibilidad de la AFP en tumores

mayores de 3 cms y es más específica aunque presenta una sensibilidad inferior al 25% para detectar CHC de poco tamaño. La Alpha-L-fucosidasa (AFU) está elevada en los pacientes con CHC con una sensibilidad del 75% incluso en tumores pequeños. En definitiva la determinación de estas enzimas mejora la eficacia diagnóstica de la AFP, aunque su uso no está extendido en la práctica clínica habitual.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Ecografía

En este momento la ecografía es el primer método de imagen para el diagnóstico del CHC tanto para su detección como para guiar una punción diagnóstica. La imagen obtenida en la ecografía convencional es heterogénea. La imagen más típicamente observada suele ser una lesión única, con ecogenidad variable y con halo localizada en lóbulo hepático derecho apreciándose además datos de cirrosis hepática con hipertensión portal. La ecografía presenta una sensibilidad variable de alrededor del 70-80% estando influenciada por las características de la lesión y del hígado sobre el que asientan. Las lesiones menores de 2 cm. se detectan en el 61% de los casos frente al 94% de las mayores de 5 cm. La capacidad de estadificación tumoral es inferior a la capacidad de detección dada la limitación para identificar los nódulos satélites. La ecografía también permite apreciar la trombosis de la vena porta o del resto de los vasos portales, que se produce como consecuencia de invasión tumoral en el 4-30% de los pacientes con CHC. La ecografía intraoperatoria permite diagnosticar lesiones de menos de 1cm con una sensibilidad cercana al 100%. La ecografía laparoscópica combina las ventajas de la visualización directa de la cavidad peritoneal con la alta resolución de la ecografía intraoperatoria. La angiografía ecográfica probablemente sea el método más sensible en el estudio de la vascularización arterial intratumoral, obteniendo en tumores menores de 3 cm una sensibilidad del 95%. La ultrasonografía endoscópica puede resultar de interés en la detección e incluso punción del CHC en determinadas circunstancias, como son las lesiones de reducido tamaño o no abordables mediante una punción convencional.

Tomografía Computarizada (TC)

La sensibilidad de la TAC para el diagnóstico del CHC es variable, entre un 53 y 91% con una especificidad cercana al 80%. La sensibilidad de la TAC helicoidal con contraste se encuentra alrededor del 60-70%. Con la finali-

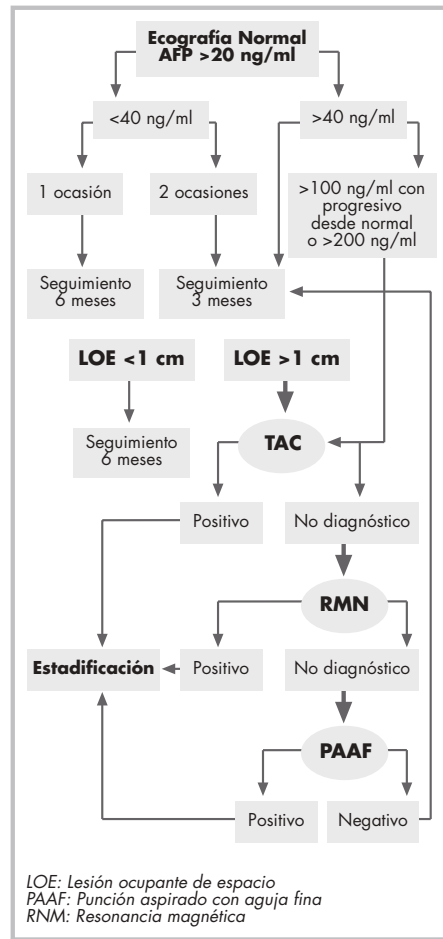


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática

dad de mejorar los resultados obtenidos con los estudios de la TAC convencional, se han propuesto tres modalidades: TAC – portografía arterial, TAC arteriografía hepática y TAC-lipiodol.

El estudio hepático sin contraste endovenoso ofrece el CHC como una imagen de menor densidad que el parénquima circundante. El estudio óptimo ha de realizarse usando la TAC helicoidal con contraste. El CHC se comporta durante la fase arterial como una lesión hipervascular, aunque en lesiones de pequeño tamaño, bien diferenciadas puede aparecer como una formación isodensa. Están descritos seis patrones en la fase arterial: realce en anillo periférico continuo (típico de metástasis hipovasculares) o discontinuo (hemangioma y metástasis hepáticas), realce globular disconti-

nuo, realce radial, realce heterogéneo difuso (patrón en mosaico), patrón de vasos internos anómalo y realce homogéneo difuso.

En cuanto al estadificación del hepatocarcinoma la TC helicoidal es precisa para detectar el número de lesiones, de segmentos afectados, la existencia de adenopatías regionales, de invasión tumoral de estructuras vasculares y de afectación metastásica intra o extrahepática. El CHC tiene la característica de producir lesiones nodulares satélite de pequeño tamaño que deben ser diferenciadas de pequeños hepatocarcinomas múltiples en caso de tumor multicéntrico. La identificación de trombosis portal constituye un factor crucial para el estadificación y evaluación pronóstico tumoral.

Resonancia Magnética

Es un método diagnóstico novedoso para la visualización del hígado permitiendo la detección de las lesiones focales y una valoración detallada de las estructuras vasculares. Entre sus ventajas destaca la ausencia de radiación y la excelente tolerancia al contraste más utilizado, el gadolinio. El CHC en T1 puede ser hiperintenso, iso o hipointenso, mientras que en T2, es hiperintenso salvo que exista necrosis tumoral. En los tumores de mayor tamaño en los que existen septos fibrosos en su interior, la imagen en T2 resulta heterogénea ya que muestran una menor intensidad.

La sensibilidad oscila entre el 50 y el 93% obteniéndose los peores resultados en los cirróticos sin sospecha previa de neoplasia y en las lesiones de tamaño menor de 2cm. Con el uso del gadolinio se alcanza una sensibilidad del 72-76% similares a los de la TC convencional. Las imágenes en T2 tras la administración de ferumóxido (Contraste compuesto por partículas de hierro) detectan nuevas lesiones en el 27% de los pacientes alcanzando una sensibilidad del 93-95% en la detección del CHC.

Arteriografía

Es un procedimiento que se emplea para la obtención de un mapa vascular con vistas a cirugía, embolización o infusión local de quimioterápicos. Muestra una tumoración hipervascularizada, con una arteria nutricia gruesa y vasos neoformados, comunicaciones arteriportales regurgitación portal y radiotransparencia capsular. Además permite el estudio del sistema venoso portal.

Medicina nuclear

Estas técnicas proporcionan imágenes de baja resolución. La gammagrafía con galio puede

ser de cierta utilidad diagnóstica en lesiones mayores de 2cm. y en la detección precoz de la recurrencia tras la resección quirúrgica.

El PET o tomografía con emisión de positrones tiene una sensibilidad para diagnosticar CHC del 50%. También se ha empleado para monitorizar la respuesta del tumor frente al tratamiento, permitiendo evaluar el metabolismo de los hepatocitos. Por todo ello puede contribuir al estadificación tumoral y evaluar la posibilidad de tratamiento en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO LAPAROSCÓPICO

El CHC aparece generalmente como una lesión única en cualquier área del hígado que puede alcanzar gran volumen sin umbilicación central a diferencia de las metástasis hepáticas de otras neoplasias que se umbilican precozmente por necrosis de su núcleo central. Ambas lesiones suelen ser de color blanquecino estando el CHC rodeado de finos vasos con una disposición anárquica. El CHC normalmente asienta sobre un hígado cirrótico.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El CHC es una neoplasia maligna derivada de los hepatocitos que se caracteriza por mostrar criterios morfológicos de malignidad asociados a una cierta semejanza arquitectural y citológica con el hígado normal. Las células del CHC suelen ser poligonales, con citoplasma finamente granular y núcleo vesicular con nucleolo prominente, y forman frecuentemente trabéculas parecidas a las trabéculas del parénquima hepático. En la gran mayoría de los casos existen al menos algunos canalículos biliares intratumorales y en un porcentaje elevado de casos puede observarse producción de bilis y esteatosis. En un porcentaje menor pueden observarse cuerpos de Mallory, glóbulos hialinos citoplasmáticos (que frecuentemente contienen alfa-1-antitripsina), cuerpos pálidos citoplasmáticos (que contienen fibrinógeno) y/o seudoinclusiones nucleares. Es muy frecuente observar invasión vascular y raras veces invasión de ductos biliares por parte de las células tumorales. En algunos casos los hepatocarcinomas presentan un infiltrado inflamatorio acompañante y ocasionalmente hematopoyesis extramedular.

La morfología del CHC incluye distintos patrones arquitecturales y variantes citológicas. También se han establecido diversos grados

de diferenciación. Esta variedad en su aspecto arquitectural y citológico es de gran interés diagnóstico pero tiene escasa o nula trascendencia clínica, exceptuando al hepatocarcinoma fibrolamelar. La clasificación morfológica del CHC adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aparece reflejada en la tabla 1.

El patrón trabecular es el más frecuente y consiste en cordones hepatocitarios similares a las trabéculas hepatocitarias pero habitualmente de mayor grosor. A diferencia del hígado normal, los espacios sinusoidales entre las trabéculas neoplásicas están capilarizados o endotelizados. El patrónseudoglandular o acinar se produce cuando los canalículos de las trabéculas se dilatan, dando lugar a cavidades o lucesseudoglandulares frecuentemente ocupadas por bilis. El patrón sólido o compacto se caracteriza por presentar trabéculas muy gruesas y compactas entre sí, de tal forma que se producen sábanas de células tumorales donde los espacios endotelizados son poco evidentes. Por último, muy infrecuentemente se describen CHC trabeculares que producen marcada fibrosis, constituyendo el patrón esirro. Exceptuando estos últimos y el CHC fibrolamelar, los restantes CHC carecen de reacción fibrosa o desmoplásica, siendo esta ausencia un rasgo diferencial con las metástasis hepáticas y los colangiocarcinomas.

Las variantes citológicas del CHC incluyen la célula pleomórfica, la célula clara y la célula sarcomatosa. Al igual que con los patrones histológicos, en un mismo tumor pueden coexistir diversas variantes citológicas. En la variante pleomórfica las células neoplásicas muestran una marcada variación en la forma y tamaño de sus citoplasmas (anisococitosis) y núcleos (anisocariosis), con núcleos bizarros y células gigantes multinucleadas. En la variante de células claras el citoplasma de las células neoplásicas contiene abundante glucógeno que desaparece con el procesamiento histológico habitual, quedando los citoplasmas "vacíos" y adoptando por ello un aspecto ópticamente claro. Por último, en la forma sarcomatosa las células tumorales son bizarras y/o fusocelulares.

Los CHC han sido clasificados tradicionalmente según el sistema propuesto por Edmonson y Steiner, que estableció 4 grados basados en el incremento gradual de la variabilidad nuclear y de la desproporción núcleo-citoplásmica, así como en la pérdida gradual del patrón trabecular. En el grado 1 las células forman trabéculas

Tabla 1. Clasificación morfológica del hepatocarcinoma

Patrones arquitecturales	Trabecular
	Seudoglandular y acinar
	Compacto
	Esirro
Variantes citológicas	Pleomórfica
	Células claras
	Sarcomatosa
Hepatocarcinoma fibrolamelar	

delgadas y a vecesseudoglandulas, y presentan mínima irregularidad nuclear sin desproporción núcleo-citoplásmica. La presencia de invasión vascular o metástasis es en algunos casos necesaria para distinguirlos de un adenoma hepático. En el grado 2 existe desproporción núcleo-citoplásmica y los núcleos muestran hiperchromatismo, nucleolo prominente y cierta irregularidad en los contornos de sus membranas nucleares. En el grado 3 la irregularidad del contorno nuclear aumenta siendo más manifiesto el pleomorfismo nuclear. En los grados 2 y 3, a los que pertenecen la mayoría de los CHC, predomina el patrón trabecular con o sin formación deseudoglándulas. Por último, en el grado 4 los núcleos muestran un pleomorfismo muy intenso con presencia de células gigantes anaplásicas; el citoplasma es escaso y se ha perdido el patrón trabecular.

La OMS establece cuatro grados histológicos de diferenciación: bien, moderadamente, pobremente diferenciado e indiferenciado. En el CHC bien diferenciado la atipia citológica es muy escasa y las células neoplásicas forman trabéculas no muy gruesas, frecuentemente en coexistencia con un patrónseudoglandular. En el CHC moderadamente diferenciado las trabéculas son más gruesas y la atipia celular es más manifiesta que en la forma bien diferenciada, coexistiendo también frecuentemente un patrónseudoglandular. En el CHC pobremente diferenciado suele predominar el patrón compacto y la atipia citológica es marcada, con frecuente pleomorfismo celular y células gigantes. La forma indiferenciada es la menos frecuente y no muestra signos de diferenciación hepatocitaria.

El *hepatocarcinoma fibrolamelar* es una variedad particular de CHC de mejor pronóstico que asienta habitualmente en hígados no cirróticos de adultos jóvenes. Las células tumorales se organizan formando trabéculas que se disponen en paralelo con bandas de tejido fibroso

o hialinizado, siendo dichas células de mayor tamaño que las del CHC convencional y muestran citoplasma muy eosinofílico y granular y núcleo con nucleolo prominente. Los cuerpos pálidos son especialmente frecuentes.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

Los extendidos citológicos del CHC suelen ser muy celulares. Las células neoplásicas se asemejan a los hepatocitos (son poligonales con núcleo central) y muestran criterios de malignidad (desproporción núcleo-citoplásmica, pleomorfismo nuclear, irregularidad de la membrana nuclear y nucleolo prominente). Pueden observarse también mitosis y necrosis. Las células tumorales se agrupan formando trabéculas celulares gruesas bien delimitadas que están revestidas y/o atravesadas por hileras de células endoteliales. Acompañan a estos grupos abundantes núcleos grandes atípicos que se han desprendido de sus respectivos citoplasmas y que se disponen sueltos por el extendido. La tríada formada por 1) células malignas adoptando un patrón trabecular, 2) endotelización y 3) núcleos atípicos desnudos, constituye los rasgos citológicos más definitorios del CHC. La presencia de bilis intra o intercelular es un dato indicativo de su origen hepatocitario que puede observarse en aproximadamente la mitad de los casos.

Con menor frecuencia las células del CHC se agrupan formando estructuras pseudoglandulares o pseudoacinares, que pueden constituir el único patrón celular en los extendidos citológicos o pueden coexistir junto a grupos trabeculares. Cuando constituyen el único patrón debe hacerse especial hincapié en la búsqueda de endotelización y núcleos desnudos atípicos para su correcta filiación como CHC.

Como rasgos compartidos con los hepatocitos no neoplásicos, es posible observar en algunos casos glucógeno, grasa, glóbulos hialinos o cuerpos de Mallory, en localización intracitoplasmática. También pueden observarse seudoinclusiones nucleares.

En términos generales, los *hepatocarcinomas moderadamente diferenciados* son los que presentan menos problemas diagnósticos porque combinan rasgos evidentes de malignidad citológica junto con rasgos suficientes que indican su origen hepatocitario. En los *hepatocarcinomas bien diferenciados* es fácil reconocer su origen hepatocitario, pero puede ser llegar a ser imposible establecer su naturaleza maligna. Las

células se asemejan a hepatocitos regenerativos y como rasgos de atipia suelen mostrar exclusivamente un discreto incremento en la relación núcleo-citoplásmica. En este contexto, el monomorfismo celular puede ser un rasgo distintivo frente a los hepatocitos reactivos. Debe hacerse hincapié en la identificación de núcleos atípicos desnudos y del patrón trabecular (trabéculas gruesas endotelizadas). Por el contrario, en los *hepatocarcinomas pobremente diferenciados* los criterios citológicos de malignidad son muy evidentes pero puede ser imposible establecer un origen hepatocitario. Los extendidos pueden mostrar grupos tridimensionales poco cohesivos de células malignas indistinguibles de los carcinomas metastásicos, siendo especialmente importante la identificación de bilis y, con menor grado de seguridad, glóbulos hialinos o hialina de Mallory, para poder realizar el diagnóstico de CHC.

Las variantes citológicas del CHC producen diferencias en el aspecto de sus extendidos citológicos. Los extendidos procedentes del *hepatocarcinoma pleomórfico* contienen grupos celulares y células sueltas con marcada variación en el tamaño y en la forma tanto del citoplasma (anisocitosis) como el núcleo (anisocariosis), con presencia de células gigantes y multinucleadas. Los citoplasmas muestran márgenes bien definidos y los núcleos suelen presentar nucleolo prominente. El patrón trabecular está ausente, por lo que el diagnóstico citológico puede ser realizado solo en los casos en los que se observan signos tales como bilis o glóbulos hialinos. El *hepatocarcinoma de células claras* muestra células con márgenes bien definidos y citoplasma claro y pueden presentar menor cohesividad que las del CHC convencional. Los extendidos pueden mostrar en otras áreas características más típicas del CHC que ayuden a realizar su diagnóstico.

El *hepatocarcinoma fibrolamelar* muestra células neoplásicas de mayor tamaño que las del CHC convencional, que son de tres a cuatro veces el tamaño de un hepatocito normal. Las células son poligonales con citoplasma bien definido, eosinofílico y granular, y contienen un núcleo grande y uniforme con gran nucleolo central. En ocasiones pueden observarse glóbulos hialinos, cuerpos pálidos o bilis. A diferencia del CHC convencional, las células del CHC fibrolamelar suelen disponerse sobre todo de forma aislada, aunque también pueden formar algunos agregados celulares. Los extendidos citológicos más típicos muestran además fragmentos sueltos de

tejido fibroso o hialinizado. A veces estos fragmentos de estroma se disponen en paralelo a los grupos celulares, tal y como se observarían en un corte histológico de este tipo de tumor.

TRATAMIENTO

Diversas técnicas son las disponibles para el tratamiento del CHC, dependiendo fundamentalmente, del tamaño tumoral, extensión del mismo y situación basal del paciente. De una forma didáctica, podemos separar las diferentes técnicas de tratamiento en técnicas con intención curativa o paliativa (Tabla 2). Dentro de las opciones curativas, disponemos de tratamientos quirúrgicos (resección, trasplante hepático (TOH)) y no quirúrgicos (inyección percutánea de etanol, ablación por radiofrecuencia). El resto de las opciones entrarían dentro del grupo de terapias paliativas, bien por su poco efecto sobre la curación real, bien por tratarse de técnicas aún en fase de experimentación.

OPCIONES QUIRÚRGICAS

Resección hepática

En líneas generales, la resección estaría indicada en todos los pacientes sin diseminación tumoral, con buen estado general y con reserva hepática suficiente. Esto depende tanto del tamaño del tumor y la invasión de estructuras, como del grado de función hepática. La bilateralidad de las lesiones no excluye a los pacientes para resección, siempre y cuando todos los tumores sean extirpables por márgenes sanos. La cirugía es en los enfermos cirróticos más compleja por múltiples factores, entre los que se puede incluir la hipertensión portal, la distorsión de la anatomía hepática y la mayor rigidez del parénquima que lo hace más difícil de manejar.

En cuanto al pronóstico a largo plazo, hay varios factores determinantes en la supervivencia y la aparición de recidivas, como resección con margen sano suficiente, el tamaño del tumor, el número de nódulos, y el grado histológico. La tasa de recurrencias suele ser elevada. Entre los factores que podrían influir en la aparición de recidivas se han incluido distintos parámetros, como presencia de cirrosis, la necesidad de transfusiones y cantidad transfundida, el margen de resección negativo y la presencia de invasión portal o metástasis intrahepáticas, en la primera intervención. La recidiva de la enfermedad sería responsable de más del 60% de la mortalidad que ocurre en los supervivientes a largo plazo

Tabla 2. Posibilidades terapéuticas en el carcinoma hepatocelular

Intención curativa
• Quirúrgicos: - Resección - TOH • Percutáneos: - Radiofrecuencia - Alcoholicación - Otros
Intención paliativa y opciones en experimentación
• Tratamiento transarterial: - Quimioembolización intrarterial - Embolización intrarterial - Infusión intrarterial de Lipiodol radiactivo - Quimioterapia intrarterial - Tratamiento combinado Lipiodol + quimioterapia intrarterial • Tratamiento médico: - Quimioterapia sistémica - Antagonistas receptores estrogénicos - Antagonistas receptores andrógenos - Antagonistas receptores somatostatina - Interferón alfa
Sin tratamiento específico por su escasa esperanza de vida
- Tratamiento sintomático

tras una primera resección por CHC. Si la extensión de la enfermedad lo permite, los pacientes con recurrencias, pueden ser tratados por medio de nuevas resecciones hepáticas.

TOH

En los pacientes con un CHC que asienta sobre una cirrosis hepática, el TOH es el único tratamiento capaz de curar al mismo tiempo tanto el propio hepatocarcinoma como la cirrosis subyacente. Además, este procedimiento puede ser aplicado a sujetos con una función hepática muy deteriorada. En la actualidad, y a pesar de la ausencia de unos criterios universalmente admitidos, la mayoría de los centros indican el TOH en sujetos con un CHC en los siguientes supuestos: a) CHC único con diámetro máximo inferior a 5 cm, o b) CHC multinodular, siempre y cuando el número de nódulos sea igual o inferior a 3 y el diámetro máximo del nódulo mayor sea inferior a 3 cm. La aplicación de estos criterios da lugar a supervivencias a los 3 y 5 años del 80 y 70% respectivamente y una probabilidad cercana al 80% de mantenerse libre de recidiva a los 5 años de seguimiento.

A pesar de que el TOH ha modificado sustancialmente la estrategia terapéutica del CHC, aún persisten numerosos problemas asociados al mismo que limitan tanto su aplicabilidad como

su eficacia. Además de los problemas comunes a todo paciente sometido a un TOH (efectos secundarios de la inmunosupresión, infecciones rechazo, etc), existen unos problemas específicos de este subgrupo de pacientes que entre los que se encuentran la posibilidad de recidiva del CHC, la posibilidad de recidiva de la enfermedad de base, el incremento del tiempo de permanencia en lista de espera y la ausencia de estudios controlados que permitan decidir acerca de la conveniencia o no de efectuar un tratamiento coadyuvante antes o después del TH.

El tamaño tumoral es el factor clave en la supervivencia libre de enfermedad después de efectuar el TH, pero la probabilidad de recidiva también se ha asociado a otros factores, fundamentalmente histológicos, que lamentablemente solemos obtener al analizar la pieza de hepatectomía. Entre estos destacan una distancia inferior a 1 cm de la cápsula de Glisson, invasión vascular, bajo grado de diferenciación del CHC, número de tumores y presencia de tumor en ambos lóbulos hepáticos.

Las excelentes expectativas del TH en estos pacientes se están viendo ensombrecidas en la actualidad por un problema cada día más frecuente, el alargamiento progresivo de la lista de espera. De hecho las posibilidades de curación del CHC analizándolas en función de la intención de tratamiento, se ven drásticamente reducidas. Se estima en aproximadamente un 30% el número de pacientes con un CHC en lista de espera que no serán subsidiarios de TH por el crecimiento tumoral experimentado durante dicho periodo de espera. Para paliar este problema, se han aplicado diferentes soluciones; unas que pretenden ofrecer la posibilidad de un TH más rápido al aumentar el número de donantes (trasplante en domino y trasplante de donante vivo) y otras que pretenden disminuir la probabilidad de progreso tumoral durante la estancia en lista de espera (tratamiento coadyuvante).

OPCIONES NO QUIRÚRGICAS

Inyección percutánea de etanol (IPE)

Se considera la técnica percutánea estándar en el tratamiento del CHC en pacientes con cirrosis no candidatos a cirugía. Entre sus ventajas destacan su efectividad terapéutica, bajo coste, seguridad y buena tolerancia incluso en pacientes con cirrosis avanzada. Los mejores resultados se obtienen en tumores solitarios de pequeño tamaño generalmente ≤ 3 cm de diámetro mayor y cuando el número de nódulos tumorales no excede de 3. La

técnica se realiza bajo control ecográfico, generalmente en varias sesiones. La inyección intratumoral del etanol produce necrosis por desnaturación proteica, deshidratación celular y trombosis de los vasos. En los tumores localizados muy superficialmente es difícil el tratamiento de los márgenes y es más frecuente la extravasación de alcohol a cavidad peritoneal.

La tasa de complicaciones y la mortalidad asociada con la IPE son inferiores al 5%. Las complicaciones más frecuentes son el dolor abdominal durante y después de la técnica, aumento de transaminasas y fiebre. La hemorragia peritoneal, la necrosis hepática, la trombosis de pequeños vasos portales o la destrucción de los conductos biliares son infrecuentes. En raras ocasiones se ha descrito diseminación del tumor a lo largo del tracto de la aguja.

La supervivencia y recurrencia del CHC parece ser similar con la IPE que con la resección quirúrgica, aunque existen estudios contradictorios en este sentido.

Radiofrecuencia (RFA)

Esta es una opción de tratamiento percutáneo más cara e invasiva que la IPE pero prometedora y que se ha propuesto como alternativa a esta última en CHC únicos sin indicación de cirugía o como terapia antes del trasplante. Estos sistemas de ablación son capaces de inducir necrosis coagulativa por medio del calor. La RFA es liberada a través de un electrodo introducido en el tumor con control de ecografía o TAC. Si se compara con la IPE, la RFA induce un área más homogénea de necrosis en el interior del tumor, más regular y predecible y con menos coagulación del tejido cirrótico circundante. Otra ventaja con respecto a la IPE es el escaso número de sesiones necesarias.

Una de las limitaciones de esta técnica es la presencia de grandes vasos próximos al tumor que provocarían un efecto de salida del calor por los mismos, con pérdida de efectividad terapéutica por enfriamiento. Las complicaciones son similares a las de la IPE aunque más frecuentes: hemorragia y diseminación del tumor a través del trayecto de la aguja debido a su mayor calibre y a la mayor duración de las sesiones.

Los resultados comunicados son contradictorios. Por lo tanto, en la actualidad, se puede concluir que la principal ventaja de RFA es el menor número de sesiones necesarias para conseguir un efecto antitumoral similar.

Criocirugía

La criocirugía induce destrucción del tumor aplicando ciclos de congelación y descongelación mediante la colocación de sondas en su interior, reduciéndose la temperatura a -196°C utilizando nitrógeno líquido. La hipotermia produce una pérdida rápida de energía celular, desnaturalización proteica, cambios osmóticos intracelulares y muerte celular. Además la trombosis microvascular produce anoxia y necrosis. Se realiza bajo anestesia general mediante laparotomía.

Este método está indicado en tumores solitarios menores de 6 cm como tratamiento adyuvante durante la resección hepática, para lesiones contralaterales o para las que están localizadas profundamente próximos a grandes vasos y que no pueden ser resecados.

Las complicaciones más frecuentes son la fiebre, elevación de transaminasas, hipotermia y trombocitopenia que se resuelven en pocos días. Durante su aplicación es necesario monitorizar al paciente, debido a la posibilidad de aparición del síndrome de "crioshock", caracterizado por fallo renal, respiratorio y hepático así como coagulación intravascular diseminada.

Coagulación por microondas

De forma similar a la criocirugía, el tratamiento con microondas emplea variaciones de temperatura para producir destrucción del tumor. Esta técnica utiliza sondas más pequeñas (1-2 mm) que en la criocirugía de manera que se pueden realizar varias punciones con menor riesgo. La experiencia con este método es limitada y parece no ofrecer más ventajas sobre otras formas de tratamiento locoregional.

Quimioembolización transarterial (QET)

Es una técnica ampliamente utilizada en el tratamiento del CHC irresecable, basada en que la vascularización del CHC ocurre a través de la arteria hepática en el 85% de los casos. El lipiodol es un medio de contraste oleoso que se concentra selectivamente dentro del tumor cuando es inyectado a través de la arteria y persiste en él durante varias semanas o meses. La administración de agentes quimioterápicos unidos a este medio, determina una mayor concentración del fármaco y un mayor tiempo de contacto con el tumor. Con la infusión selectiva regional de estos agentes evitamos sus efectos secundarios sistémicos.

Las complicaciones descritas son el absceso hepático, pancreatitis, infarto vesicular, isque-

mia intestinal y empeoramiento de la función hepática relacionadas con un pobre flujo sanguíneo y con la cirrosis avanzada. En estos casos la embolización de la arteria hepática puede precipitar el fallo hepático. El síndrome postembolización se caracteriza por dolor abdominal, vómitos, fiebre de varios días de duración. La isquemia del hígado no tumoral puede desembocar en un deterioro de la función hepática con ictericia, ascitis, encefalopatía.

La eficacia de la quimioembolización transarterial en el tratamiento del CHC no resecable es controvertida. Se ha evaluado este método fundamentalmente como tratamiento adyuvante de la resección quirúrgica en tumores grandes (>10 cm) o pretrasplante mientras el paciente se encuentra en lista activa.

Se ha intentado determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CHC tratados con QET encontrando que el grado de Child, el tamaño tumoral y la realización de oclusión arterial tras la quimioterapia intraarterial son factores predictivos independientes. La presencia de dos o tres factores define un grupo de pacientes con pronóstico desfavorable con respecto a aquellos con uno o ningún factor. Por otro lado, también se ha evaluado el efecto de la embolización de la vena porta en el pronóstico a largo plazo tras hepatectomía derecha por CHC, con el objeto de producir atrofia del hígado embolizado e hipertrofia compensadora del restante. Es decir, la embolización preoperatoria podría mejorar el pronóstico después de la hepatectomía derecha por CHC en pacientes con función hepática alterada pero no previene la recurrencia del tumor.

Radioterapia

La radioterapia externa posee un papel muy limitado en el tratamiento del CHC. La radioterapia intrahepática mediante lipiodol marcado con ^{131}I permite la administración de dosis más elevadas de radiación local que con la externa y con una vida media más larga. Los mejores resultados en cuanto a tolerancia y efectividad se obtienen en tumores menores de 5 cm. Su administración de forma adyuvante tras la resección curativa de CHC ha demostrado una disminución de la tasa de recurrencia, un aumento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad.

Tratamiento médico

Diversas opciones de tratamiento médico han sido barajadas como posibles candidatas a jugar su papel dentro del tratamiento del CHC.

Existen estudios evaluando a ciertos agentes quimioterápicos como la doxorubicina (adriamicina) y la mitomicina C, inmunoterapia, interferón, octeótrido e incluso agentes antiestrogénicos como el tamoxifeno, en el tratamiento del CHC. No obstante, ninguno de ellos ha mostrado tasas de eficacia y seguridad importantes como para que sean opciones a introducir en la práctica clínica diaria. Asimismo, la terapia génica es una opción terapéutica de futuro muy atractiva para el CHC pero no exenta de inconvenientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:153-6.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
3. Montalvo G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:13-20.
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
5. Kulesza P, Torbenson M, Sheth S, Erozan YS, Ali SZ. Cytopathologic grading of hepatocellular carcinoma on fine-needle aspiration. *Cancer* 2004;102:247-58.
6. Fung KT, Li FT, Raimondo ML, Maudgil D, Mancuso A, Tibballs JM et al. Systematic review of radiological imaging for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Br J Radiol* 2004;77:633-40.
7. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
8. Sherman M, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:671-91.
9. Nart D, Arikan C, Akyildiz M, Yuce G, Demirpolat G, Zeytinlu M et al. Hepatocellular carcinoma in liver transplant era: a clinicopathologic analysis. *Transplant Proc* 2003;35:2986-90.
10. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1535-8.

CAPÍTULO 51

AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PROCESOS NO DIGESTIVOS

Autores

Paola María Fradejas Salazar
Fátima Sánchez Martín
Antonio Velasco Guardado
Cristobal de la Coba Ortiz

Hospital Universitario de Salamanca

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Amiloidosis hepática, Sarcoidosis hepática, Artritis reumatoide y afectación hepática, Hepatitis lúpica, Vasculitis y hepatopatía, Crioglobulinemia mixta esencial y afectación hepática, Obesidad y hepatopatía, Diabetes y afectación hepática, Nutrición parenteral y complicaciones hepáticas, Enfermedades hematológicas y hepatopatía, Enfermedades tiroideas y afectación hepática, Enfermedades infecciosas y hepatopatía, Granulomas hepáticos.*

AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PROCESOS NO DIGESTIVOS

El hígado se encuentra comprometido en una gran variedad de procesos sistémicos debido a su localización anatómica, la diversidad de sus componentes celulares y su doble irrigación sanguínea. En muchos casos esta afectación tiene poca relevancia clínica, mientras que en otros adquiere un protagonismo fundamental. La afectación hepática puede deberse a lesiones características del proceso de base, al efecto de la terapéutica utilizada o a las infecciones asociadas.

ENFERMEDADES MULTIORGÁNICAS (COLAGENOSIS)

AMILOIDOSIS HEPÁTICA

La amiloidosis, entidad poco frecuente, es una alteración del metabolismo proteico que conduce a depósitos extracelulares, en uno o varios órganos, de un material proteico insoluble compuesto por tres sustancias: una glucoproteína no fibrilar o amiloide sérico P, presente en todas las formas de amiloidosis; una proteína fibrilar que define cada variedad de amiloidosis y ciertos glucosaminoglucanos, asociados en forma no covalente con las proteínas fibrilares^{1,3}. Al microscopio óptico el material amiloide presenta un aspecto homogéneo y amorfo, y típicamente se tiñe con rojo Congo produciendo una birrefringencia verde al microscopio de luz polarizada^{1,4}. Existen diferentes tipos de amiloidosis en función del tipo de proteína que predomine en el depósito celular³:

- Amiloidosis primaria (AL) o sistémica: no relacionada con enfermedad preexistente o concomitante, excepto diabetes sanguíneas (mieloma múltiple, macroglobulinemia o gammapatía monoclonal).
- Amiloidosis secundaria (AA) o reactiva: asociado a enfermedades inflamatorias crónicas, posee una clínica localizada en el sistema u órgano en el que se acumulen las proteínas. Existen otras formas más raras heredo-familiares, como la fiebre mediterránea familiar.
- También se ha descrito amiloidosis asociada a diálisis crónica, a tumores, a la enfermedad de Alzheimer, etc, así como formas de polineuropatía amiloidótica familiar autosómica dominante (ATTR).

El hígado se afecta, en mayor o menor medida, en ambos tipos de amiloidosis, AA y AL⁴, con porcentajes de positividad de la histología tanto en biopsia como en necropsia, que varían del 20 al 80% de los casos según las series. Macroscópicamente el hígado tiene un aspecto pálido y céreo, su consistencia es firme o elástica y suele estar aumentado de tamaño. La sustancia amiloide se dispone en forma de tres patrones: a) afectación sinusoidal intralobulillar o parenquimatosa, b) depósito vascular en los espacios porta, y c) patrones mixtos². Aunque se han descrito diferencias entre los patrones con depósito de sustancia amiloide AL y amiloide AA, el grado de superposición es tan alto que la caracterización histológica no permite atribuir una etiología determinada a casos individuales de amiloidosis hepática^{1,4}. Por este motivo en los últimos años vienen desarrollándose técnicas inmunohistoquímicas más específicas, que permitan identificar el tipo de proteína de la fibrilla amiloide^{1,2}.

La amiloidosis hepática suele debutar después de los 50 años, y es más frecuente en varones⁴. Los síntomas más frecuentes son pérdida de peso, astenia, anorexia, dolor abdominal, saciedad precoz y náuseas. Muchos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas de amiloidosis (parestias, hemorragia digestiva, diarrea o malabsorción, tos, disnea, hipotensión ortostática y síndrome del túnel carpiano), y la mayoría de ellos (82%) presentan amiloide en tejido extrahepático. La presentación con síntomas relacionados con la amiloidosis hepática es poco frecuente y suele caracterizarse por dolor en el hipocondrio derecho asociado con hepatomegalia, y con mucha menor frecuencia, encefalopatía hepática, colestasis o ascitis refractaria^{1,4}.

La exploración física en los pacientes con amiloidosis hepática permite detectar hepatomegalia (80%), púrpura (15%), esplenomegalia (10%), angiomas (7%), ictericia (5%)⁴, y ascitis (42%) sólo en estadios avanzados, interviniendo en su patogenia, aparte de la afectación hepática, el síndrome nefrótico y la insuficiencia cardíaca congestiva^{1,2}. En estos pacientes se observa con frecuencia hipoalbuminemia,

elevación moderada del nivel sérico de fosfatasa alcalina o prolongación del tiempo de protrombina, es poco frecuente las alteraciones en las transaminasas y muy raro la elevación de las cifras séricas de bilirrubina. Sin embargo, existe poca correlación entre el grado de alteración de las pruebas de función hepática (PFH) y la magnitud de los depósitos amiloidóticos; el exámen histológico puede revelar la presencia de compromiso hepático en pacientes sin hepatomegalia ni alteraciones de las PFH¹.

El diagnóstico de certeza precisa la identificación de la sustancia amiloide por medio de la tinción rojo Congo en muestras de tejidos². En pacientes con sospecha de amiloidosis sistémica o asociada a enfermedad inflamatoria crónica, que presenten hepatomegalia o alteraciones leves de las PFH, debe sospecharse una posible amiloidosis hepática, que deberá confirmarse mediante histología¹. Sin embargo, se han descrito complicaciones hemorrágicas, incluso casos de rotura hepática, después de la biopsia del hígado u otros órganos con depósitos de sustancia amiloide, en probable relación con infiltración amiloidótica de los vasos sanguíneos y anomalías en la coagulación, por lo que las biopsias diagnósticas deben limitarse a sitios accesibles para el control local de la hemorragia⁴. Por otra parte, la biopsia percutánea está descrita como una técnica segura en pacientes en los que no se sospechaba amiloidosis⁴. Como anteriormente se ha comentado, los pacientes con amiloidosis hepática casi siempre presentan depósitos amiloidóticos en otros órganos o tejidos que también pueden evaluarse mediante biopsias diagnósticas, siendo la aspiración con aguja del tejido celular subcutáneo abdominal y la biopsia rectal las de elección dado su alto rendimiento diagnóstico y su bajo riesgo de hemorragia potencialmente fatal. La disfunción hepática no suele causar morbilidad significativa en la amiloidosis sistémica y tampoco suele influir en las decisiones terapéuticas, por lo que rara vez es necesario confirmar la infiltración del hígado en pacientes con presencia documentada de depósitos amiloidóticos en otros órganos. En los casos de amiloidosis sistémica en los que con las biopsias extrahepáticas no se llega al diagnóstico o en los que los pacientes se presentan con hepatomegalia o alteraciones de las PFH sin otras manifestaciones que sugieran amiloidosis sistémica, en los que diagnóstico diferencial abarcaría numerosos trastornos que no pueden evaluarse con el diagnóstico histológico de los tejidos subcutáneos o rectales, la biopsia hepática

puede justificarse si los estudios de coagulación están dentro de valores aceptables y si no existen antecedentes de discrasias sanguíneas.

El pronóstico de la amiloidosis varía según la etiología y la distribución o extensión anatómica de la enfermedad². La amiloidosis sistémica generalmente es una enfermedad progresiva e incurable. La mortalidad suele relacionarse con el grado de afectación renal y/o miocárdica, y en los casos asociados a mieloma múltiple con la progresión de la enfermedad. Aunque la gravedad del proceso no suele relacionarse con el grado de afectación hepática, en un estudio reciente se ha demostrado un descenso de la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AA y afectación hepática comparado con los que no la presentaban, contrariamente a lo observado en los casos de amiloidosis AL, en los que la afectación hepática no determinó un descenso de la supervivencia¹.

En general, el tratamiento tiene como objetivo el control de las complicaciones cardíacas, renales o asociadas con otros órganos, y en la medida de lo posible, a reducir la cantidad de proteína precursora de sustancia amiloide. Excepcionalmente se ha llevado a cabo el trasplante hepático en casos de disfunción hepática importante con compromiso vital. En los pacientes con neuropatía amiloidótica familiar tipo I (ATTR) el trasplante hepático ha demostrado ser eficaz, ya que en esta enfermedad los depósitos de amiloide se producen en el hígado por una mutación en la transtirretina².

SARCOIDOSIS HEPÁTICA

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas en varios órganos. Si bien la afectación hepática no es causa significativa de morbilidad en la mayoría de los casos, en algunas series hasta el 80-95% de los pacientes con sarcoidosis presentan granulomas hepáticos en la biopsia de hígado. En la mayoría de los pacientes que se detectan granulomas hepáticos, presentan simultáneamente enfermedad primaria que afecta a los pulmones o a otros órganos⁸.

Los granulomas sarcoidóticos se distribuyen difusamente en los lobulillos del hígado, principalmente en los tractos portaes o las áreas periportaes. Estos granulomas están compuestos por células epitelioides, a veces asociadas con células gigantes multinucleadas, linfocitos, macrófa-

gos y en algunos casos área central de necrosis granular. Rara vez contienen concreciones laminadas (cuerpos de Schaumann), cuerpos asteroideos o cristales de oxalato cálcico. La biopsia hepática tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de esta enfermedad. Los pacientes con sarcoidosis hepática también tienen grados diversos de hiperplasia de las células de Kupffer e infiltrados de células mononucleadas en las triadas portales y los lobulillos hepáticos⁸.

Las manifestaciones clínicas en caso de compromiso hepático son muy variadas. La forma más frecuente de presentación consiste en el hallazgo de granulomas hepáticos en pacientes con enfermedad pulmonar, ocular o cutánea activas. También es frecuente el hallazgo de granulomas hepáticos, fiebre y pérdida de peso con enfermedad extrahepática asociada o sin ella, ésta última difícil de distinguir de los casos de hepatitis granulomatosa idiopática. Rara vez, se pueden presentar con ictericia o prurito como manifestación de colestasis intrahepática crónica, con complicaciones de hipertensión portal presinusoidal, o con oclusión trombótica portal, esplénica o de venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) por compresión venosa por los granulomas¹.

En la mayoría de los pacientes con granulomas hepáticos se detecta elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, y a veces incrementos menores de los niveles séricos de transaminasas.

Los granulomas hepáticos en general son de pequeño tamaño y no se visualizan en los estudios radiológicos, pero en ocasiones confluyen y forman conglomerados de gran tamaño rodeados de tejido fibrótico o inflamatorio, visibles en ocasiones en la ecografía, tomografía axial computarizada o en los estudios con resonancia magnética, en forma de nódulos de hasta 1.5 cm de diámetro⁸.

Es importante en la evaluación de estos enfermos descartar etiologías infecciosas u otras causas conocidas de granulomas.

El tratamiento es el de la enfermedad de base, con respuesta satisfactoria a los corticoides en la mayoría de las ocasiones^{1,8}.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoidea es una enfermedad sistémica de curso variable, con afectación articular de pequeñas articulaciones, que en cual-

quier momento de su evolución puede presentar manifestaciones extraarticulares. Es frecuente la aparición de alteración las PFH, sobre todo aumento moderado del nivel sérico de la fosfatasa alcalina de origen hepatobiliar, que se ha relacionado con la actividad de la enfermedad; también se ha observado presencia de hepatomegalia. Histológicamente se producen cambios inespecíficos como infiltrado mononuclear portal, degeneración grasa, hiperplasia de células de Kupffer... El diagnóstico se ve dificultado porque los nuevos tratamientos empleados para esta enfermedad tienen riesgo de toxicidad hepática.

La asociación más significativa de estas dos enfermedades (artritis reumatoide y enfermedad hepática) es la detectada en pacientes con síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia), observándose frecuentemente hepatomegalia y alteración de las PFH. La alteración histológica más característica es la hiperplasia nodular regenerativa, en estos casos puede observarse también desarrollo de hipertensión portal.

Menos frecuente, aunque posible, es la complicación de la artritis reumatoide de larga evolución con amiloidosis. La coexistencia de esta enfermedad con la hepatitis C crónica también es frecuente, incluso se ha demostrado la existencia de títulos detectables de factor reumatoide en pacientes con hepatitis C crónica¹.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica⁹. Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar a la práctica totalidad de los tejidos y órganos de la economía. Hasta el 50% de los pacientes con LES presentan hepatomegalia palpable. La ictericia es rara, y generalmente se debe a la presencia de hemólisis, más que a la presencia de hepatopatía¹⁰.

Las PFH pueden estar alteradas en pacientes con LES activo o que están recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y que se corrijan con el tratamiento del LES o tras el abandono de los AINES respectivamente¹⁰.

Numerosos estudios han demostrado lesiones en las biopsias hepáticas de pacientes con LES, no atribuibles a una etiología viral o farmacológica. Estas lesiones son relativamente frecuentes, y pueden ser graves así como progresivas: granu-

lomas, esteatosis, hepatitis crónica activa o persistente, colestasis, necrosis centrolobular, cirrosis biliar primaria, peliosis hepática, hepatopatía tóxica, hiperplasia nodular regenerativa⁹.

Además los pacientes con LES son especialmente susceptibles al efecto hepatotóxico de los salicilatos, dosis-dependiente y que regresa al suprimir el fármaco. Así mismo, la esteatosis por glucocorticoides es frecuente¹.

Hepatitis Lúpica: este término inicialmente se usó para describir un tipo de hepatitis autoinmune con manifestaciones clínicas y serológicas similares a LES. Sin embargo, las hepatitis autoinmunes pueden asociarse con numerosas manifestaciones extrahepáticas de igual forma que el lupus. Los autoanticuerpos pueden ayudar a distinguir entre hepatitis autoinmune y enfermedad hepática asociada a LES: los antinucleares pueden estar presentes en ambas situaciones, pero los antimúsculo liso y los antimitocondriales son raros en LES y su presencia sugiere la existencia de hepatitis autoinmune, en cambio, su ausencia y la presencia de anticuerpos anti-ribosomas P sugiere la existencia de LES¹⁰.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO PRIMARIO

El síndrome antifosfolipídico primario (SAP) se caracteriza por la aparición de trombosis de repetición, tanto venosas como arteriales como de pequeño vaso, asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (los más conocidos son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina). Las trombosis venosas ocurren con más frecuencia en las formas primarias de SAP que en las formas asociadas a LES, y pueden afectar a las venas cava y/o suprahepáticas produciendo síndrome de Budd-Chiari, o a la vena porta produciendo hipertensión portal¹¹.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome seco (xerofalmía y xerostomía) puede aparecer en la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria, en un tercio de los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis, con frecuencia subclínico, y recientemente se ha relacionado con la infección por el virus C de la hepatitis (VHC)¹¹.

VASCULITIS

La panarteritis nodosa (PAN) es el prototipo de las vasculitis necrosantes sistémicas¹¹. El hígado muestra lesiones arteríticas hasta en el 50% de

los casos. La mayoría de los casos no presentan síntomas, aunque se han descrito infartos hepáticos, colecistitis aguda isquémica e hiperplasia nodular regenerativa.

Por otro lado, el HBsAg del virus de la hepatitis B (VHB) resulta positivo en el 15-40% de los casos de PAN, asociado a lesiones de hepatitis crónica y a replicación vírica activa (HBeAg y DNA del VHB positivos). En los casos de PAN asociados a VHB con marcadores de replicación viral positivos, el tratamiento combinado de lamivudina y prednisona parece ser eficaz¹².

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

La crioglobulinemia mixta esencial (CME) es un trastorno linfoproliferativo que conduce al depósito de complejos inmunocirculantes en los vasos de pequeño y mediano tamaño¹¹. La infección por VHC parece jugar un papel etiológico fundamental en la mayoría de estos pacientes, en algunas series recientes hasta en el 95% de los pacientes. En estudios prospectivos se ha evaluado la prevalencia de crioglobulinas en los pacientes con enfermedad hepática crónica, y hasta el 54% de los pacientes con VHC tenían crioglobulinas. La presencia de virus y anticuerpos en los crioprecipitados puede reducir los niveles séricos de anti-VHC y de RNA VHC hasta cifras indetectables, por lo que se debe tener en cuenta cuando se quiere descartar la existencia de esta infección en los pacientes con CME¹³.

La asociación de infección por VHC y CME puede deberse a la habilidad del virus para unirse a los linfocitos B CD81, activándose así estas células y produciendo autoanticuerpos.

Desafortunadamente, no todos los pacientes con infección por VHC y CME responden a interferón, y además la reducción de los títulos de crioglobulinas no está directamente relacionado con el descenso sérico de ALT o de RNA VHC¹¹.

El tratamiento de los pacientes con CME debida a VHC debe basarse en la presencia de la sintomatología de esta entidad más que en los criterios utilizados habitualmente en el tratamiento de la hepatitis crónica aislada. De igual forma, la respuesta al tratamiento debe basarse en la mejoría sintomática de la CME, y en el incremento de los niveles de complemento. La respuesta completa ocurre más frecuentemente en los pacientes con bajos niveles de viremia pretratamiento y con altas dosis de interferón¹³.

TRASTORNOS METABÓLICOS

OBESIDAD

En las personas obesas, fundamentalmente en las mujeres, es frecuente la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o infiltración grasa en la que el hígado muestra un mayor incremento de sus depósitos en lípidos. El 70% de los pacientes con NASH son obesos¹⁴. Su etiopatogenia es multifactorial, la resistencia a la insulina que provoca movilización de ácidos grasos parece ser el principal mecanismo implicado; otros factores relacionados son el aumento de la síntesis de triglicéridos en el hígado y el aumento de los hidratos de carbono en la dieta en relación con las proteínas, que favorece la acumulación de triglicéridos¹⁵. En la biopsia hepática puede aparecer, además de esteatosis, necrosis celular, cuerpos acidófilos de Mallory, inflamación, fibrosis e incluso cirrosis. Estas lesiones son idénticas a las provocadas por alcohol. Clínicamente cursa con hepatomegalia e hipertransaminasemia¹⁴. La ecografía es la técnica más sensible para su diagnóstico, sobre todo en casos de infiltración moderada o grave⁷.

El desarrollo de NASH puede aparecer en pacientes obesos que se han sometido a cirugía bariátrica, fundamentalmente en los 12-18 meses siguientes a la cirugía, en los que la pérdida de peso es más rápida¹⁵.

DIABETES

En los pacientes diabéticos suele existir elevación de las enzimas hepáticas sin otra etiología aparente (sobre todo se encuentra alterada la fosfatasa alcalina), circunstancia que se da con mayor frecuencia si además estos enfermos presentan sobrepeso u obesidad.

En la mayoría de los casos, la lesión hepática anatomopatológica consiste en una esteatosis simple, con extensa glucogenización de los hepatocitos, así como lesiones análogas a las descritas en la obesidad.

La afectación hepática en muchos casos también puede ser debida al tratamiento con antidiabéticos orales, como en el caso de las sulfonilureas. Aunque los efectos secundarios de las sulfonilureas suelen ser raros, uno de los más importantes es el desarrollo de granulomas hepáticos.

En los pacientes diabéticos es más común la presencia de cirrosis hepática que en la población general⁵.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Las alteraciones hepatobiliares constituyen las complicaciones digestivas más frecuentes asociadas a la nutrición parenteral. En los niños, las alteraciones hepáticas son más frecuentes y graves que en los adultos. En éstos las alteraciones hepáticas son por lo general benignas y transitorias, aunque en un pequeño subgrupo de pacientes la enfermedad es más grave y progresiva, e incluso hay que considerar el trasplante hepático y de intestino. Las más frecuentes son la esteatosis hepática, la colestasis intrahepática y el barro biliar. La colestasis predomina en los niños, la esteatosis en los adultos y el barro biliar en ambos. Otras alteraciones menos frecuentes son la esteatohepatitis y la litiasis biliar^{16,17}.

La mayoría de las complicaciones hepáticas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al comienzo de la nutrición parenteral, mientras que las complicaciones más graves suelen manifestarse a las 16 semanas. Pueden consistir en alteraciones bioquímicas (elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina) o histológicas (esteatosis, esteatohepatitis, lipidosis, colestasis, fibrosis y cirrosis)¹⁸. Se han propuesto varios factores implicados en la patogenia de estas alteraciones, como:

1. Elementos asociados al tratamiento o al estado clínico del paciente (sepsis).
2. Factores relacionados con la solución de la nutrición parenteral total (excesivas calorías en forma de glucosa, exceso de lípidos, productos de degradación de aminoácidos, toxicidad del aluminio).
3. Deficiencias nutricionales (de ácidos grasos esenciales, de colina, de carnitina).
4. Factores intestinales (desplazamiento de endotoxinas o bacterias intestinales, sobrecrecimiento bacteriano, metabolismo bacteriano de los ácidos biliares, interrupción de la circulación enterohepática)^{16,18}.

Las complicaciones biliares son la colecistitis alitiásica, el barro biliar y colelitiasis. Suelen aparecer 4 semanas después del inicio de la nutrición. La patogenia del barro biliar y la litiasis se relacionan con la estasis producida por la ausencia de alimentación parenteral. La estimulación de la contracción y el vaciamiento de la vesícula biliar, ya sea con alimentos administrados por vía enteral o con inyección de colecistocinina, reduce o evita la formación de barro y cálculos biliares¹⁸.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

NEOPLASIAS

El hígado es un componente fundamental del sistema retículo-endotelial, por lo que las neoplasias hematológicas frecuentemente se asocian con infiltración maligna de este órgano (sobre todo alteraciones bioquímicas e histológicas). La frecuencia de esta afectación depende del tipo de neoplasia subyacente, así en la enfermedad de Hodgkin es de menos del 14%, en el linfoma no Hodgkin del 16 al 57%, en el mieloma múltiple del 40% y en las leucemias del 75 al 100% (dependiendo del tipo), estos porcentajes aumentan en la evaluación post-mortem¹.

A parte de estas alteraciones relacionadas con la infiltración maligna, existen otros trastornos hepáticos diversos relacionados con los tratamientos, transfusiones sanguíneas, radioterapia e infecciones oportunistas.

Lo más frecuente es que aparezcan alteraciones inespecíficas como esteatosis, fibrosis..., aunque también se pueden ver otras más específicas de ciertas neoplasias como colestasis intrahepática y granulomas en la Enfermedad de Hodgkin, depósitos de amiloide en el mieloma múltiple...¹.

LEUCEMIAS

Las leucemias agudas son enfermedades caracterizadas por la proliferación incontrolada de blastos que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos.

En pacientes con leucemia aguda activa en fase temprana, los siguientes factores contribuyen de forma relativa al desarrollo de hepatomegalia y a la alteración de las pruebas de función hepática:

- Los infiltrados leucémicos.
- La hematopoyesis extramedular
- Las complicaciones infecciosas o tóxicas
- El tratamiento asociado

En la *leucemia linfocítica aguda* la afectación hepática es del 95% y la hepatomegalia se observa en la mayoría de los pacientes. En la *leucemia mielocítica aguda* el compromiso hepático es del 75% y la existencia de hepatomegalia se da también en un amplio grupo.

En las leucemias crónicas la alteración hepática se detecta con más frecuencia durante el examen histológico. En la *leucemia linfocítica crónica* existe una infiltración leucémica del hígado, con predominio de infiltrados portales. En la *leucemia de linfocitos de células grades* y en la *leucemia de células vellosas* se ha encontrado una infiltración sinusoidal difusa o con patrón mixto¹.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es una gammapatía monoclonal maligna. Las manifestaciones se deben tanto a la proliferación tumoral plasmocelular con infiltración de diversos órganos y tejidos, como a la producción de una proteína monoclonal.

La hepatomegalia y las alteraciones de las PFH son hallazgos frecuentes en estos pacientes¹⁹. En la evaluación histológica lo más frecuente es la infiltración sinusoidal o portal difusa.

Clínicamente se ha observado ascitis y desarrollo de varices esofágicas hasta en un 30%, como complicación de la infiltración hepática masiva. En la mayoría de los casos la causa es la hipertensión portal secundaria a infiltración tumoral.

En cuanto al diagnóstico, los beneficios de la biopsia hepática deben valorarse frente al riesgo de complicaciones hemorrágicas.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin se trata de un proceso linfoproliferativo maligno caracterizado por la presencia en el tumor de células de Reed-Sternberg. La enfermedad comienza en los ganglios y se extiende a través del sistema linfático y después vía sanguínea.

La invasión hepática en el linfoma de Hodgkin es de aproximadamente el 3% en el momento del diagnóstico y tanto la hepatomegalia como la alteración de las pruebas de función hepática, no predicen su afectación²⁰. La infiltración masiva del hígado se observa en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad no tratada y su incidencia va aumentando a medida que va avanzando dicha enfermedad.

Histológicamente existe un infiltrado de células mononucleares inespecífico en los tractos portales y granulomas hepáticos no caseosos. Con frecuencia existe un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, sobre todo en pacientes con

enfermedad avanzada o fiebre, aunque no todos los pacientes con este aumento presentan infiltración neoplásica del hígado²¹.

Todos los pacientes con alteración hepática presentan afectación esplénica, aunque la presencia de infiltrado esplénico no condiciona compromiso hepático²⁰. Puede provocar obstrucción biliar extrahepática y colestasis intrahepática idiopática no relacionada con la infiltración hepática, aunque se ha visto remisión de la colestasis en pacientes que responden al tratamiento sistémico.

El compromiso hepático define los estadios III o IV de la enfermedad por lo que la correcta interpretación de estas alteraciones tiene gran importancia clínica para establecer el pronóstico y tratamiento²².

LINFOMA NO HODGKIN

El linfoma no Hodgkin es una neoplasia que se origina en las células constituyentes de los diversos estadios de la diferenciación linfocítica T ó B.

La frecuencia del compromiso hepático en la primera estadificación clínica es mayor que en los linfomas Hodgkin. La mayoría de las lesiones infiltrativas del hígado afectan a áreas portales²⁰.

La alteración más frecuente de las pruebas de función hepática es un aumento moderado del nivel sérico de la fosfatasa alcalina, aunque no posee valor predictivo de la presencia de infiltración linfomatosa del hígado. También se ha observado granulomas no caseosos en tractos portales de estos pacientes y se han dado casos de obstrucción extrahepática por el compromiso ganglionar linfático en el hilio del hígado.

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

La enfermedad de células falciformes cursa con obstrucción vascular de forma recurrente (ocasionando isquemia de tejidos distales) y anemia hemolítica, consecuencia de un trastorno hereditario de la hemoglobina.

En esta entidad la alteración a nivel hepático se produce por:

1. Alteración hepática por obstrucción extrahepática por cálculos vesiculares de bilirrubinato cálcico.

2. Hepatitis viral o sobrecarga de hierro en el hígado, como consecuencia de las transfusiones de sangre utilizadas en el tratamiento.
3. Lesiones hepáticas isquémicas en relación con la presencia de drepanocitos en los sinusoides hepáticos.

En cuanto a la anatomía patológica del hígado en esta enfermedad, la evaluación histológica del mismo evidencia la presencia de sinusoides dilatados, atrofia parenquimatosa en áreas centrales del hígado y eritrofagocitosis por células de Kupffer.

Las anomalías de laboratorio que sugieren enfermedad hepática (aumento de la bilirrubina conjugada, ALT y LDH) son frecuentes en pacientes con enfermedad de células falciformes evaluados durante una crisis aguda o de forma rutinaria⁵.

OTRAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

En las anemias hemolíticas crónicas y en la talasemia mayor, el hígado se afecta a menudo como consecuencia de la hemosiderosis.

En la hemoglobinuria paroxística nocturna, las trombosis venosas pueden afectar a venas suprahepáticas.

En el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa la hepatitis vírica puede desencadenar crisis hemolíticas⁵.

ENFERMEDADES DEL TIROIDES

En el hipertiroidismo puede existir elevación de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas y algunos casos de tirotoxicosis cursan con ictericia, pero la enfermedad del tiroides en la que se ve afectación hepática con más frecuencia es la enfermedad de Graves-Basedow.

Enfermedad de Graves-Basedow

La enfermedad de Graves-Basedow se trata de una afectación multisistémica que cursa característicamente con hiperplasia difusa de la glándula tiroides con hiperfunción, oftalmopatía infiltrativa y mixedema pretibial. No obstante se pueden encontrar afectados otros órganos o sistemas, entre ellos el hígado.

En las formas graves de esta enfermedad se producen alteraciones de las enzimas hepáticas

(hipertransaminasemia y elevación de la fosfatasa alcalina), así como hepatomegalia e ictericia⁵.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

(Tabla 1)

ABSCESO HEPÁTICO

Son muchos y variados los microorganismos encontrados en abscesos hepáticos y a menudo aportan información sobre el proceso infeccioso de origen. Los mecanismos más frecuentemente relacionados con la formación de un absceso hepático son diseminación local a partir de un foco contiguo o diseminación hematógena. Las etiologías más frecuentes son flora mixta y anaerobios. Cuando la vía biliar está implicada, predominan bacilos aeróbios gram negativos y enterococos. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas referidos al hipocondrio derecho. La fiebre aparece en el 90% de los pacientes, escalofríos (40%), anorexia (40%), pérdida de peso (30%), náuseas y vómitos (28%) y debilidad y malestar (30%). Las alteraciones de laboratorio son inespecíficas. El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen, de elección la tomografía axial computarizada (TC). El drenaje quirúrgico y los antibióticos constituyen la base del tratamiento. Si se sospecha que el origen es intraabdominal se usará gentamicina (1.5 mg/kg iv) más metronidazol (500 mg/8h vo o iv). En general el tratamiento se debe mantener hasta la resolución de la lesión en el TC²³.

Tabla 1. Enfermedades infecciosas que afectan al hígado

- **Absceso hepático**
- **Infecciones bacterianas**
 - Salmonella y Shigella
 - Brucella
 - Actinomyces y Nocardia
 - Espiroquetas
 - Treponema
 - Rickettsias
 - Micoplasma
- **Infecciones víricas** (Epstein-Barr, CMV, VHS I y II, VIH)
- **Infecciones por hongos** (Cándida, Sporothrix, Trichosporum, Blastomyces, otros)
- **Enfermedades parasitarias**
 - Helmintos (Fasciola hepática, Echinococcus, Schistosoma)
 - Protozoos (Leishmania, Plasmodium, Entamoeba)

INFECCIONES BACTERIANAS

Salmonella y Shigella

Son dos bacilos aerobios gram negativos que producen cuadros de gastroenteritis aguda. No suelen afectar al hígado. Cabe destacar que S. enteritidis puede quedar acantonada en vesícula biliar dando lugar a portadores crónicos que eliminarán bacterias continuamente por heces. El tratamiento de elección son las quinolonas²⁴.

Brucella

La brucelosis o fiebre de Malta produce una clínica muy variable. En hígado puede producir abscesos hepáticos. El diagnóstico se realiza mediante serología o cultivo. El tratamiento más adecuado es doxiciclina (100mg/12h vo durante 6 semanas) más estreptomicina (1g/día im durante 15-20 días) o rifampicina (600-900mg/día vo durante 6 semanas)²⁵.

Actinomyces y Nocardia

Actinomyces produce abscesos de evolución subaguda en región cervicofacial, torácica, pélvica o abdominal. En cualquier localización tiende a fistulizar hacia el exterior. Se trata con penicilina.

Nocardia produce infección en sujetos con inmunodepresión celular. Característicamente afecta a pulmón y SNC, pero otros numerosos órganos pueden verse afectados, entre ellos el hígado, en forma de abscesos²⁶.

Micobacterias

Las micobacterias raramente afectan al hígado. La hepatitis granulomatosa acompaña a la tuberculosis miliar en el 90% de los casos y, con menor frecuencia, a otras formas de tuberculosis, también puede afectar al tracto gastrointestinal fundamentalmente íleon terminal. Dolor abdominal difuso o localizado a nivel de hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y diarrea, son los síntomas más frecuentemente referidos. En la biopsia hepática se pueden encontrar infiltrados micronodulares. Es frecuente encontrar alteraciones en la función hepática. Se han documentado casos de ictericia colestásica, colecistitis, pancreatitis, ascitis y más raramente fallo hepático fulminante²⁷.

Espiroquetas

La enfermedad de Lyme producida por Borrelia se caracteriza por varias fases clínicas. En la fase intermedia, puede manifestarse como una hepatitis subclínica. El tratamiento se basa en el uso de tetraciclinas o amoxicilina.

Leptospira

La leptospirosis es una enfermedad bifásica caracterizada por cefalea brusca, mialgias, fiebre elevada y manifestaciones hemorrágicas en diferentes órganos. Una forma grave es la enfermedad de Weil, que cursa con abscesos hepáticos, ictericia e insuficiencia renal. El mal pronóstico está relacionado con la presencia de ictericia ²⁶.

Treponema

El hígado participa en todas las formas de sífilis; debido al aumento de incidencia de esta enfermedad y la variedad de expresiones clínicas, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedad hepática de causa poco clara. La sífilis congénita ocasiona fibrosis hepática. En la secundaria, coincidiendo con la fiebre y el exantema, pueden aparecer elevaciones de las transaminasas, y sobre todo, de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática muestra necrosis focal, granulomas y a veces proliferación de conductillos biliares. En la sífilis terciaria se encuentran gomas fundamentalmente en el lóbulo derecho, en general subclínicos aunque se han descrito cuadros generales con dolor abdominal, fiebre y síndrome de Budd-Chiari por compresión de las venas suprahepáticas. Se diagnostica por serología y visualización de treponema en campo oscuro. El tratamiento se realiza con penicilina G ²⁶.

Rickettsias

Incluye los géneros *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*. *Rickettsia* y *Ehrlichia* pueden producir alteraciones en las PFH.

La fiebre Q producida por *Coxiella burnetii* puede afectar al hígado de tres formas: con hepatomegalia y rara vez ictericia; hepatitis asintomática con fiebre y aumento de las transaminasas, o bien, fiebre de origen desconocido con granulomas característicos ("doughnut-like") en la biopsia hepática ²⁶.

Bartonella henselae produce un cuadro clínico denominado peliosis hepática. Se caracteriza por hepatomegalia y a veces esplenomegalia junto con elevación de fosfatasa alcalina. Menos frecuentemente se observa trombocitopenia o pancitopenia. En algunas ocasiones pueden verse lesiones de angiomatosis bacilar. En la biopsia hepática se observan quistes rellenos de sangre y bacilos. La TC muestra organomegalia y lesiones hipodensas repartidas por el parénquima hepático. El tratamiento de elección es la eritromicina ²⁷.

Micoplasma

A nivel gastrointestinal, produce síntomas inespecíficos y en raras ocasiones pancreatitis ²⁶.

INFECCIONES VÍRICAS (POR VIRUS NO HEPATOTROPOS)

Epstein-Barr

El síndrome mononucleósido producido por Epstein-Barr puede producir una hepatitis subclínica caracterizada por: hepatomegalia, elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En raras ocasiones se ha observado un fracaso hepático grave con alta mortalidad. El diagnóstico se realiza mediante la clínica y serología. En la biopsia hepática se observa infiltración sinusoidal parenquimatosa y portal por linfocitos atípicos, proliferación de células de Küpfer y focos aislados de necrosis hepatocitaria. El tratamiento es sintomático. En los casos de fracaso hepático fulminante se ha recurrido al trasplante hepático con buenos resultados ^{29,30}.

CMV

En adultos sanos produce un cuadro similar al de la mononucleosis infecciosa. También se han descrito casos de hepatitis granulomatosa, con cuadro febril prolongado y hallazgos histológicos inespecíficos. En pacientes inmunodeprimidos (trasplante hepático, renal o de médula ósea) puede desarrollarse una hepatitis grave ²⁶.

VHS I y II

La hepatitis es una rara complicación de la infección por VHS I o II. Como factores de riesgo encontramos estados de malnutrición, neonatos, trasplantados, uso de esteroides, enfermedad celiaca, pénfigo vulgar, LES, síndrome mielodisplásico, quemados, VIH, colitis ulcerosa, neoplasias o embarazo. Histológicamente se observan focos de necrosis y hepatocitos con inclusiones intranucleares de tipo vírico. A veces la hepatitis se presenta de manera fulminante con más de un 80% de mortalidad. Las típicas lesiones orales o genitales sólo se observan en un 30% de los casos de hepatitis por VHS ³¹.

VIH

En los pacientes infectados por el VIH se observan numerosas infecciones que afectan al hígado. Hasta en un 26% de los pacientes con VIH se puede observar un síndrome de obstrucción biliar resultado de infecciones asociadas. Los organismos más frecuentemente implicados son *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, CMV y *Cyclospora cayetanensis*. Puede manifestarse como dolor en hipocondrio derecho y

epigastrio, diarrea y menos frecuentemente fiebre e ictericia. El diagnóstico y el tratamiento se realizan mediante CPRE³².

INFECCIONES POR HONGOS

Cándida

La candidiasis es la infección oportunista más frecuente. La candidiasis hepatoesplénica ocurre más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia. La incidencia de este cuadro se ha visto reducida gracias al uso de fluconazol como profilaxis en pacientes con leucemia. Las manifestaciones clínicas son: dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y fiebre. El diagnóstico se realiza mediante la visualización de múltiples lesiones en hígado y bazo mediante RMN o TC. La biopsia revela múltiples granulomas y se observan hifas al microscopio. Generalmente, se llega al diagnóstico mediante la clínica, técnicas de laboratorio y de imagen, no siendo necesaria la biopsia. El tratamiento se realiza mediante antifúngicos por vía sistémica³³.

Sporothrix

La Esporotricosis diseminada es muy rara y solo afecta a pacientes gravemente inmunodeprimidos. No es frecuente la afectación hepática, produciendo abscesos¹.

Trichosporum y Blastomyces

Causan infección en pacientes inmunocomprometidos. A nivel hepático producen un cuadro similar a la candidiasis hepatoesplénica, con múltiples granulomas en hígado y bazo, junto con fiebre y fosfatasa alcalina elevada¹.

Cryptococcus Neoformans, Mucor y Aspergillus

Raramente afectan al hígado, produciendo granulomas caseificantes, esteatosis-necrosis perivascular y abscesos periportales respectivamente¹.

INFECCIONES POR PARÁSITOS

Helmintos

Fasciola Hepática

La Fasciolosis es una enfermedad característica de áreas ganaderas de América central y del Sur, Europa, China, Oriente medio y África. Se estima que 2.4 millones de personas están infectadas. Se adquiere por ingestión de berros silvestres. Produce destrucción del parénquima hepático, necrosis, fibrosis y obstrucción de la vía biliar. Se divide en dos fases:

- Fase aguda o Hepática: Fiebre, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. Ocurre entre 6 y 12 semanas después de

la ingestión de las metacercarias. Otros síntomas son anorexia, náuseas, vómitos, mialgias, tos o urticaria.

- Fase crónica o Biliar: Generalmente asintomática. La obstrucción de la vía biliar puede producir cólico biliar, colangitis, colelitiasis o ictericia obstructiva. Una infección prolongada puede producir colangitis esclerosante y cirrosis biliar.

El diagnóstico se obtiene al observar huevos en heces, aspirado duodenal u obtención de adultos mediante CPRE. Hay disponible numerosas técnicas para el diagnóstico serológico (poseen baja especificidad y reacción cruzada con otros parásitos). El tratamiento de elección es el bitionol y como alternativa se puede emplear triclobendazoles²⁶.

Ascaris Lumbricoides

Se considera el helminto de mayor prevalencia mundial. Se transmite por ingestión de agua o comida contaminada con los huevos del parásito. Síntomas a nivel hepato-biliar: dolor abdominal, cólico biliar, colecistitis acalculosa, colangitis, ictericia obstructiva, absceso hepático, pancreatitis aguda y perforación de conducto biliar con peritonitis, producidos por la migración del parásito por la vía biliar. Diagnóstico: huevos en heces, eosinofilia en sangre periférica y técnicas de imagen. La CPRE puede obtener parásitos adultos. Tratamiento: Albendazol, Mebendazol²⁶.

Echinococcus

La hidatidosis en nuestro medio está causada por la forma larvaria de *E. granulosus*. La mayoría de las infecciones del hombre se producen en la niñez por ingestión de material contaminado por heces de perro. La fase inicial de la infección es asintomática y puede durar muchos años. La edad media de presentación es 36 años. El desarrollo de síntomas depende de la localización, siendo la más habitual en hígado y pulmón, el número y el tamaño de los quistes.

Los quistes se localizan preferentemente en el lóbulo hepático derecho produciendo hepatomegalia asintomática, aunque también se ha descrito aparición de dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos. El quiste puede provocar (por efecto masa) colestasis, hipertensión portal, obstrucción venosa o síndrome de Budd-Chiari. La ruptura del quiste a vía biliar produce cuadro similar a la coledocolitiasis, colangitis, pancreatitis o ictericia obstructiva. Si rompe a peritoneo causa peritonitis y a través de diafragma hidatidosis pulmonar o fístula

Tabla 2. Granulomas hepáticos

Infecciones

Bacterianas (Tuberculosis, micobacterias atípicas, lepra, estafilococemia, brucelosis, tularemia, nocardiosis, listeriosis, actinomicosis, Fiebre Q, fiebre botonosa del Mediterráneo y fiebre de las Montañas Rocosas Y Sífilis).

Virus (mononucleosis infecciosa, citomegalovirus y linfogranuloma venéreo).

Hongos (Histoplasmosis, candidiasis, blastomicosis, aspergilosis, coccidiomicosis, y criptococosis).

Parásitos (Amebiasis, esquistosomiasis, leishmaniasis, ascariasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, y giardiasis).

Enfermedades sistémicas (Sarcoidosis, Colagenosis -lupus, arteritis temporal, polimialgia y granulomatosis de Wegener-)

Enfermedades digestivas y hepatobiliares (Enfermedad inflamatoria intestinal -Crohn y colitis ulcerosa-; celiaca, gastroenteritis eosinófila enfermedad de Whipple, derivación yeyunoideal; cirrosis biliar primaria, colangitis, y hepatocarcinoma)

Fármacos (Anovulatorios, alopurinol, carbamazepina, clofibrato, diazepam, diltiazem, , hidantoína, hidralazina, isoniazida, penicilina, procainamida, procarbazona, quinidina, sulfamidas)

Material extraño (Silicona, talco, sulfato de cobre, sílice, berilio)

Tumores (Hepatocarcinoma, Adenocarcinoma, Linfoma de Hodgkin y no hogdkiniano.)

Otras causas (Hipogammaglobulinemia, Granulomatosis infantil, Eritema nudoso, Hemodiálisis, Idiopática)

bronquial. Si se infecta determina un cuadro de absceso hepático. Se llega al diagnóstico por técnicas de imagen (TC, RMN, ecografía) y serología (anticuerpos específicas por ELISA, hemaglutinación o electroforesis cruzada). Tratamiento:

- Farmacológico: En quiste no complicado previo a la cirugía albendazol o mebendazol. El albendazol debe mantenerse durante un mes y el mebendazol durante tres.
- Aspiración Percutánea guiada por ecografía: Aspiración del material quístico e inyección de suero salino o etanol.
- Cirugía: es el tratamiento de elección de quistes mayores de 10 cm, localización superficial y quistes complicados (infección, compresión, obstrucción)²⁶.

Schistosoma

Las manifestaciones hepáticas ocurren en la fase crónica y se deben a la reacción fibrosa que provocan los granulomas hepáticos causados por la presencia de huevos de los parásitos *S. Mansoni*, *S. Japonicum* y *S. Mekonji* en el parénquima. Cursa con hepatoesplenomegalia e hipertensión portal. El tratamiento de elección es el praziquantel²⁶.

Protozoos
Leishmaniosis

La leishmania visceral o Kala-azar está producida por *L. donovani*. La infección se produce desde el reservorio, en nuestro medio el perro, y se transmite al hombre por la picadura de un *Phlebotomus* ("mosca de las arenas"). Produce hepatomegalia y esplenomegalia, fiebre de predominio nocturno, pancitopenia, caquexia, adenopatías e hiperpigmentación en parte distal de

extremidades. Diagnóstico: Aspiración y biopsia de médula ósea. Cultivo en medio NNN y serología. La biopsia hepática o esplénica no se recomienda por el alto riesgo de sangrado. Tratamiento: antimonials pentavalentes. La utilización de alopurinol e interferón-gamma, junto a los antimonials, es también eficaz²⁶.

Plasmodium

El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante a nivel mundial. Se transmite por la picadura del mosquito *Anopheles*. A nivel hepático, dentro de los hepatocitos, los esporozoítos se transforman en merozoítos. Estos destruyen los hepatocitos e invaden los hematíes. No suele producir clínica a nivel hepatobiliar²⁶.

Entamoeba Hystolitica

La amebiasis es una enfermedad con múltiples manifestaciones. A nivel hepático provoca la formación de un absceso amebiano con típico "pus achocolatado" en su interior. El diagnóstico del absceso hepático es mediante técnicas de imagen y serología. Tratamiento: metronidazol con hidroxiquina, paromomicina o dihidrohematina²⁶.

GRANULOMAS HEPÁTICOS

El granuloma es una respuesta inmune frente a antígenos de muy diversa naturaleza, originada en el sistema mononuclear fagocítico sanguíneo (monocitos) y tisular (células de Kupffer). Existe una gran variedad de causas que pueden producir granulomas hepáticos, las más frecuentes son la tuberculosis y la sarcoidosis. En la tabla 2 se enumeran las distintas etiologías, la descripción de las características de cada una de ellas sobrepasa los límites de este capítulo⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thiele DL, Eigenbrodt EH. Hepatic manifestations of systemic disease and other disorders of the liver. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver diseases*. 6 ed. Filadelfia, WB Saunders 1998: 1388-1403.
2. García A, Prieto M. Amiloidosis. En: Berenguer J, Berenguer M, Ponce J, Sala T, eds. *Gastroenterología y Hepatología*. 3 ed. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A, 2002: 719-722.
3. Rodero C et al. Pseudoclusión intestinal y hemorragia digestiva fulminante secundaria a amiloidosis. *Rev Esp de Enf Dig* 2004; 96 (5): 354-356.
4. Camilleri M. Gastrointestinal amiloidosis. 2005; UpToDate.
5. Guardia J, Esteban R. El hígado en las enfermedades sistémicas. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. 13 ed. Madrid: Ediciones Masby-Doyma Libros 1995: 352-355.
6. Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ,. Liver disease in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1973; 132: 195.
7. Gómez RA, Sánchez JJ, Martínez JL. Ecografía en la patología hepática. En: Segura JM, ed. *Ecografía abdominal*. 2 ed. Madrid: Ediciones Norma, S.L; 1996: 44-46.
8. Sarma O. Gastrointestinal sarcoidosis. 2005; UpToDate.
9. Runyon, BA, LaBrecque, DR, Anuras, S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980; 69: 187.
10. Schur P. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus 2005, UpToDate.
11. Síndrome antifosfolípido. En: Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S e Ingelmo M, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. 2 ed. Barcelona. Ediciones MRA 2003: 35-51.
12. Poliarteritis nodosa. Poliangeítis microscópica. En: Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S e Ingelmo M, ed. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. 2 ed. Barcelona. Ediciones MRA 2003: 97-106.
13. Flamm S, Chropa S and Rose B. Clinical characteristics mixed cryoglobulinemia. 2005; UpToDate.
14. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004; 8:535-47, VIII.
15. Sheth S and Chropa S. Nonalcoholic steatohepatitis 2005; UpToDate.
16. Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 54-7.
17. Kleiri S. Total parenteral nutrition and the liver. En: Schiff L, Schiff ER eds. *Diseases of the liver*. 7 ed Philadelphia. JB Lippincott 1993: 1505-1516.
18. Klein S, Fleming CR. Enteral and Parenteral Nutrition. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6 ed WB Saunders Company 1997: 254-77.
19. Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ,. Liver disease in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1973; 132: 195.
20. García J, Solano C. Enfermedad de Hodgkin. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. *Medicina Interna*, 1 ed. Barcelona: Ediciones Masson, SA, 1997: 3006.
21. Kim H, Dorfman RF, Rosenberg SA. Pathology of malignant lymphomas in the liver: Application in staging. In Popper, H., and Schaffner, F. (eds), *Progress in Liver Diseases*, vol. V. New York, Grune & Stratton 1976: 683.
22. Aiseberg AC. Hodgkin's disease. In Handin, D. I., Lux S. E., and Stossel, T. P. (eds), *Blood, Principles and Practice*. Philadelphia, J. B. Lippincott 1995: 813.
23. Pyogenic liver abscess. Dori F. Zelenznik, MD. UpToDate 2005.
24. Salmonella. Miller S.I. et al. Shigella especies. Dupont H.L. Mandell, Douglas and Bennet's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Four Edition. New York Churchill Livingstone 1995: 2013-2045.
25. Colmenero et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:195.
26. Fauci AS et al. *Enfermedades Infecciosas*. En: Harrison eds. *Principios de Medicina Interna*. 14 ed. McGraw Hill; Madrid 1998: 1040-1407.
27. Nesli Basgoz, MD. Clinical manifestations; diagnosis; and treatment of miliary tuberculosis. 2005. UpToDate.
28. Perkocha et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with HIV infection. *N Engl J Med* 1990; 323: 1581.
29. Cacopardo B et al. Fatal hepatitis during Epstein-Barr virus reactivation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 7:107-9.
30. Feranchak AP et al. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 469-76.
31. Kaufman, B, Gandhi, SA, Louie, E, et al. Herpes simplex viral hepatitis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 334.
32. Nezam H. Afdhal, MD. AIDS cholangiopathy. UpToDate 2005.
33. Kontoyiannis, DP et al. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 721.

MRA

CAPÍTULO 52

TRASPLANTE HEPÁTICO

Autores

Beatriz Martínez Antón
Alberto Fernández Villaverde
Belén Beltrán Nicolás

Hospital Universitari La Fe, Valencia

Servicio de Medicina Digestiva

Palabras clave: *Hígado, trasplante, indicaciones, contraindicaciones, inmunosupresores, rechazo, fuga biliar, tumores de novo, lista de espera, complicaciones vasculares.*



TRASPLANTE HEPÁTICO

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) ortotópico consiste en la extirpación de un hígado enfermo y su sustitución, en la misma localización anatómica, por un hígado sano (o una porción del mismo), procedente de un donante de cadáver o vivo. Esta opción terapéutica supone en muchas ocasiones la única esperanza de futuro en pacientes con enfermedad hepática en situación terminal.

ACTIVIDAD DEL TRASPLANTE EN ESPAÑA

El primer TH en humanos se realizó en 1963 por Starzl y colaboradores, y en 1967 se consiguió alcanzar por este mismo grupo una supervivencia superior al año. En España, el primer TH se realizó en 1984, en el Hospital de Bellvitge de Barcelona. Desde entonces, los avances obtenidos en la técnica quirúrgica, el desarrollo de la medicación inmunosupresora, el mejor control de las complicaciones, la adecuada selección de candidatos y especialmente el incremento de la donación han permitido un desarrollo espectacular de esta técnica, tanto en número de trasplantes/año como en las cifras de supervivencia de los pacientes.

En los últimos años se ha evidenciado un aumento progresivo en la indicación de TH, que se sitúa actualmente en 44 trasplantes por millón de habitantes, lo que se trata de compensar con un mayor número de centros capacitados para su realización (24 actualmente). España es el país del mundo con mayor tasa de donación de órganos (32.5 donantes por millón de habitantes); sin embargo esto no es suficiente para compensar la demanda, de manera que este aumento de indicaciones se acompaña de un incremento en el número de pacientes y en el tiempo medio en lista de espera (aproximadamente 150 días). (Figura 1).

La evolución en el número de trasplantes/año también es creciente. Desde el inicio del programa de trasplantes en 1984 hasta el año 1990 en España se realizaron 359 trasplantes; actualmente se realizan cerca de 1000 anual-

mente. En cuanto a la supervivencia post-trasplante, se estima en 79, 67 y 58% al año, 5 y 10 años respectivamente.

INDICACIONES TRASPLANTE HEPÁTICO: ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES Y MOMENTO CLÍNICO DEL TH

De modo general se puede considerar que el TH está indicado en aquellos pacientes con enfermedad hepática progresiva en los que la esperanza de vida al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante. Hay que asegurarse que los síntomas que presenta el paciente se deban exclusivamente a la enfermedad por la que se indica el TH y que mejorarán con la cirugía, que no sean posibles otras medidas terapéuticas, que el paciente desee trasplantarse y, por supuesto, que no existan contraindicaciones.

Los actuales resultados de supervivencia nos deben hacer pensar también en el TH cuando la calidad de vida que tiene el paciente es muy mala y susceptible de mejora tras el trasplante.

La tabla 1 resume las principales enfermedades susceptibles de ser tratadas con TH. A continuación se desarrollan más en profundidad algunos aspectos concretos.

CIRROSIS DE PREDOMINIO HEPATOCELULAR

La indicación del TH en la cirrosis parenquimatosa depende de la fase evolutiva en la que se encuentre el paciente. La clasificación de Child-Pugh es el método más utilizado para valorar el pronóstico en los pacientes con cirrosis, y estima una supervivencia al año superior al 90% en aquellos pacientes en estadio A. Por otro lado, se considera que una expectativa de vida inferior al 90% al año es indicación de TH en el paciente cirrótico. Se concluye así que deben incluirse en lista de espera aquellos pacientes cirróticos en estadio de Child-Pugh B o C.

Independientemente del estadio de Child, existen una serie de complicaciones clínicas asociadas con una marcada reducción de la supervi-

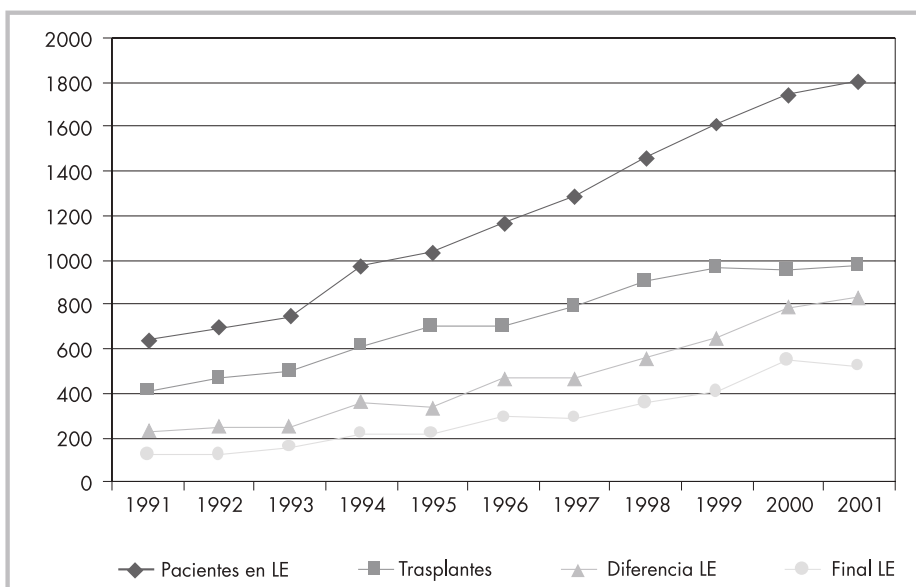


Figura 1. Evolución de la lista de espera (LE) de los trasplantes hepáticos en España

vencia en estos pacientes, que indican la necesidad de TH: la aparición de encefalopatía, síndrome hepatorenal, ascitis de difícil control o un episodio de peritonitis bacteriana espontánea.

El primer episodio de hemorragia digestiva por hipertensión portal no es indicación de trasplante si la función hepática es buena (estadio A) y debe tratarse por otros métodos, ya sean farmacológicos (beta-bloqueantes) o mediante la colocación de un sistema TIPS. Sólo cuando éstos fracasan está indicado el TH. En el estadio C, un primer episodio de hemorragia se asocia a una mortalidad de hasta el 80% al año, por lo que se considera también indicación. En el estadio B, al tratarse de un grupo más heterogéneo, la decisión se tomará en función de la existencia de otro tipo de complicaciones.

La aparición de un carcinoma hepatocelular es otra complicación evolutiva que indica el TH, incluso aunque el paciente esté en un estadio Child-Pugh A.

Cirrosis alcohólica

La cirrosis hepática alcohólica se considera una buena indicación de TH, con una elevada supervivencia. Como rasgo específico de este proceso, es importante la realización de una valoración psiquiátrica que determine el riesgo de recidiva alcohólica post-TH y el grado de apoyo social y familiar con el que cuenta el paciente. Aunque

habitualmente se exige un periodo de abstinencia estricta previa de al menos 6 meses, éste no es un indicador fiable de la abstinencia posterior.

También se debe evaluar con anterioridad al TH la existencia de enfermedades asociadas al consumo de alcohol, del tipo neuropatía o miocardiopatía, que puedan comprometer los resultados del TH.

Cirrosis por VHB

El escenario del TH en la cirrosis por el VHB ha cambiado sustancialmente desde la utilización de fármacos muy efectivos tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la recidiva de la infección. Actualmente se considera necesario que el paciente sea ADN-VHB sérico negativo en el momento del trasplante, para que el riesgo de reinfección del injerto sea mínimo, lo que se consigue con el tratamiento con lamivudina pretrasplante (o adefovir en los casos de resistencia). Después del TH, la pauta de profilaxis de recidiva de la infección VHB post-TH consiste en la administración de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B asociada a lamivudina o adefovir (si hay resistencia a lamivudina). El objetivo es conseguir concentraciones de antiHBs predosis protectoras (>100 UI/mL).

La gammaglobulina también está indicada en pacientes anti-HBc negativos que reciben un órgano de un donante anti-HBc positivo.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante hepático

- Cirrosis de predominio hepatocelular
 - Alcohólica
 - Virales: VHB, VHC
 - Autoinmune
 - Criptogénica
- Tumores hepáticos
 - Hepatocarcinoma
 - Metástasis de tumores endocrinos
 - Adenoma gigante
- Colestasis crónicas
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria
 - Cirrosis biliar secundaria
 - Atresia de vías biliares
 - Enfermedad de Caroli
- Enfermedades congénitas y metabólicas
 - Hemocromatosis hereditaria
 - Enfermedad de Wilson
 - Hipercolesterolemia familiar homocigota
 - Tirosinemia
 - Déficit de alfa-1 antitripsina
 - Glucogenosis tipo I y IV
- Enfermedades vasculares
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Enfermedad venooclusiva
- Insuficiencia Hepática Aguda Grave
- Traumatismo hepático grave

Cirrosis por VHC

Es la indicación más frecuente de TH en España. Al contrario que en la infección por el VHB, la recidiva post-trasplante es universal y condiciona una menor supervivencia en este grupo de pacientes. La hepatitis C recurrente condiciona el desarrollo de cirrosis del injerto hasta en un 28% de los trasplantes al 5º año post-TH, y en un 10% la aparición de una forma colestásica de importante gravedad. Se han descrito una serie de factores asociados a una peor evolución de la recurrencia: elevada carga viral pretrasplante, episodios de rechazo agudo, genotipo 1b, donantes añosos y enfermedad por citomegalovirus post-trasplante. Desafortunadamente, a pesar de la utilización de Interferón Pegilado y Ribavirina, no disponemos de una pauta eficaz de profilaxis o tratamiento de esta recurrencia.

Hepatitis autoinmunes

El TH por hepatopatías autoinmunes sólo supone el 2% de todas las indicaciones, pero presenta una supervivencia excelente, superior al 90% a los 10 años, a pesar incluso de la existencia de una tasa de recidiva de hasta

el 40%. Las indicaciones de TH son las mismas generales que para el resto de las cirrosis hepatocelulares.

TUMORES HEPÁTICOS

El carcinoma hepatocelular es indicación de TH cuando se trata de un nódulo único de diámetro inferior a 5 cm. o cuando existen hasta 3 nódulos con un diámetro cada uno menor de 3 cm; con estas características la tasa de recidiva tumoral se calcula en el 10%.

Otras indicaciones de trasplante en tumores hepáticos, son el carcinoma hepatocelular fibrolamelar, que suele afectar a pacientes jóvenes, o las metástasis hepáticas masivas de tumores neuroendocrinos. Esta última indicación es más compleja, y es aplicable únicamente en pacientes jóvenes con tumor primario resecado, sin evidencia de enfermedad extra-hepática y dolor intratable o síntomas hormonales no controlados; así pues hay que considerar el TH como paliativo a medio plazo, y no como curativo, porque la tasa de recidiva a 5 años es del 75%.

El colangiocarcinoma no es actualmente una indicación de TH por la elevada tasa de recidiva que presenta.

COLESTASIS CRÓNICAS

Las colestasis crónicas suponen hasta el 10% de las indicaciones de TH en algunos centros, siendo la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria las más frecuentes. Otras entidades susceptibles de trasplante como la cirrosis biliar secundaria, le enfermedad de Caroli o la atresia de vías biliares son excepcionales, en forma de casos clínicos aislados.

Cirrosis biliar primaria

Se caracteriza por un curso de enfermedad prolongado, y evolución hacia la cirrosis más lenta que en las enfermedades de predominio hepatocelular.

Existen modelos matemáticos para cálculo de progresión y supervivencia de la enfermedad. El más conocido de ellos es el de la Clínica Mayo (tabla 2), aunque por su complejidad y limitaciones al sobreestimar el riesgo de muerte relacionado con la encefalopatía, no es de aplicación rutinaria en la clínica. Es más práctico la utilización de criterios menos comple-

Tabla 2. Modelos pronósticos en las colestasis crónicas**Cirrosis Biliar Primaria**Modelo de la Clínica Mayo. Trasplante si >7.5

$$0.871 \times \log \text{bilirrubina sérica} - 2.53 \times \log \text{albúmina sérica} + 0.039 \text{ edad} + 2.38 \log \text{T. Prot} + 0.859 \times \text{edema}$$

Bilirrubina sérica: mg/dL

Albúmina: g/dL

Edad: años

T. Protombina: segundos

Edema: 0= sin edema, sin diuréticos; 0.5= edema resuelto con diuréticos; 1= edema a pesar de tratamiento diurético

Colangitis Esclerosante Primaria

Modelo de la Clínica Mayo

$$0.535 \times \log \text{bilirrubina sérica} + 0.486 \times \text{estadío histológico} + 0.041 \times \text{edad} + 0.705 \times \text{esplenomegalia}$$

Bilirrubina sérica: mg/dL

Estadío histológico: 1= estadío 1 y 2; 2= estadío 3; 4= estadío 4

Esplenomegalia: 0= ausente; 1= presente

jos para la indicación de trasplante como son la presencia de ascitis, encefalopatía, bilirrubina >10 mg/dL, o un episodio previo de hemorragia por varices. El prurito y la astenia invalidante también pueden ser indicación de TH por el deterioro en la calidad de vida que condicionan.

La tasa de recurrencia post-TH es del 20 al 50% en series con seguimiento mayor de 10 años. La recidiva suele aparecer a partir del tercer año, y es excepcional como causa de retrasplante. En algunas series, la inmunosupresión de inducción con tacrolimus se ha relacionado con una recidiva más precoz y frecuente que con ciclosporina.

Colangitis Esclerosante Primaria

Existen diferentes modelos matemáticos pronósticos de evolución de enfermedad (tabla 2), pero tampoco son sencillos de utilizar. Las indicaciones de TH en la colangitis esclerosante primaria incluyen, además de las indicaciones generales, las siguientes: cuando la bilirrubina es mayor de 6 mg/dL, existen complicaciones graves de la colestasis (prurito, osteodistrofia, malnutrición) o ante episodios de colangitis de repetición. En la evaluación pretrasplante es primordial excluir la presencia de un colangiocarcinoma; y en aquellos casos con colitis ulcerosa asociada la de carcinoma colorrectal.

La evolución posterior al TH suele ser muy buena (supervivencia del 80% a 5 años), con una tasa de recurrencia inferior al 30% a los 5 años, por lo que estos pacientes, durante la fase de cirrosis y ante el elevado riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma asociado, deberían ser remitidos a la unidad de TH de forma precoz.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS**Hemocromatosis Hereditaria**

El TH está indicado en los casos de cirrosis descompensada, de manera similar a otras hepatopatías crónicas, o en caso de carcinoma hepatocelular injertado. Supone el 1% de los casos de TH en España. En la evaluación pretrasplante es importante valorar la existencia de miocardiopatía grave asociada, porque se asocia a un peor resultado.

Enfermedad de Wilson

Supone menos del 0.5% de los trasplantes realizados en España. Está indicado en aquellos casos de cirrosis descompensada que no responden al tratamiento quelante. Otra indicación, aunque excepcional, es en aquellos casos de debut de la enfermedad hepática como Insuficiencia Hepática Aguda Grave.

En cuanto a los pacientes con enfermedad neurológica grave y función hepática conservada, no existen datos suficientes para recomendar de forma generalizada el TH.

ENFERMEDADES VASCULARES HEPÁTICAS

El TH está indicado en aquellos casos de Síndrome de Budd-Chiari asociado a fallo hepático fulminante, cirrosis descompensada o fracaso/imposibilidad para colocación de TIPS o realización de cirugía derivativa. Una vez realizado el trasplante, es aconsejable la anti-coagulación de forma indefinida.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

La Insuficiencia Hepática Aguda Grave (IHAG) se define como la aparición de encefalopatía hepática y coagulopatía grave en un periodo inferior a 3 meses desde el inicio de la sintomatología. Con la excepción de algunos tratamientos específicos como la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol o la práctica de cesárea electiva en los casos asociados a esteatosis aguda gravídica, el TH es el único tratamiento que ha logrado reducir

la mortalidad en estos pacientes. En España supone el 6% de todas las indicaciones.

La mortalidad del episodio agudo de IHAG puede llegar hasta el 80% sin la realización del trasplante; todo paciente con un proceso hepático agudo y descenso de la actividad de protrombina por debajo del 50% debe ser remitido a un centro hospitalario con Unidad de TH e ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos para iniciar tratamiento de soporte.

Los criterios más utilizados para la indicación de trasplante son los del King's College Hospital (tabla 3); otro modelo utilizado es el francés de Clichy (tabla 3), aunque no existe consenso sobre cuál de los dos debe utilizarse. Lo ideal es indicar el TH sólo en aquellos pacientes sin posibilidad de recuperación espontánea y antes de la aparición de complicaciones irreversibles, sin olvidar que la IHAG es un proceso de evolución muy rápida y la disponibilidad de órganos puede no ser inmediata.

De un modo práctico podría indicarse el TH en la IHAG en aquellos casos donde se desarrolla encefalopatía hepática grado III-IV, existe un empeoramiento de la encefalopatía tras una mejoría inicial, o bien en aquellos cuadros no hiperagudos (más de una semana de evolución) ante la no mejoría de la encefalopatía tras 72 horas de tratamiento médico intensivo.

Tabla 3. Indicaciones de trasplante en la IHAG

Criterios King's College Hospital

- IHAG inducida por paracetamol
pH < 7.30, independientemente del grado de encefalopatía
ó T. Protrombina > 100 seg (INR > 6.5), cretinina sérica > 3.4 mg/dL y encefalopatía grado III/IV
- IHAG NO inducida por paracetamol
pH < 7.30
ó T. Protrombina > 100 seg (INR > 6.5)
ó 3 de los siguientes criterios
 - Etiología: hepatitis seronegativa, halotane ó reacción idiosincrásica
 - Edad: < 10 o > 40 años
 - Duración de ictericia > 7 días desde inicio encefalopatía
 - T. Prot > 50 segundos (INR > 3.5)
 - Bilirrubina sérica > 17.5 mg/dL

Criterios de Clichy

Coma ó confusión
y Factor V < 20% en pacientes > 30 años
ó Factor V < 30% en pacientes > 30 años

CONTRAINDICACIONES TRASPLANTE HEPÁTICO

Se entiende por contraindicación absoluta al TH aquella circunstancia que hace el trasplante técnicamente imposible o disminuye de modo importante la supervivencia del paciente en un corto periodo de tiempo después de la realización del mismo.

TUMORES

El colangiocarcinoma y el hemangiosarcoma se consideran contraindicaciones absolutas por la elevada tasa de recidiva que presentan; así como la existencia de un tumor maligno fuera del hígado. En el caso concreto del carcinoma hepatocelular son criterios de exclusión la existencia de enfermedad extrahepática, tumores multicéntricos o invasión tumoral visible macroscópica en el momento de la intervención.

En pacientes con antecedentes de neoplasia maligna no hepática, se recomienda dejar un periodo de dos años libre de enfermedad tumoral, y si la situación de la hepatopatía lo permite, hasta 5 años en los casos de melanoma, carcinoma de colon o mama, ante el elevado riesgo de desarrollo de metástasis tardías.

ENFERMEDADES EXTRAHEPÁTICAS

Las enfermedades cardíacas, pulmonares, vasculares o neurológicas graves no reversibles con el TH suponen contraindicación absoluta. Sin embargo, los trasplantes combinados de órganos pueden ser una alternativa en ciertas circunstancias. El síndrome hepatorrenal se resuelve con el TH. El síndrome hepatopulmonar también puede revertir después de la intervención, y no constituye contraindicación, salvo en aquellos casos con hipoxia grave (pO₂ < 50 mmHg) ante el elevado riesgo de fallecimiento que presentan en el postoperatorio inmediato. La hipertensión pulmonar grave, entendida como una presión arterial pulmonar media > 45 mmHg, también contraindica el TH ante la elevada tasa de complicaciones tras la cirugía. Las situaciones de edema cerebral refractario al tratamiento médico o de fracaso multiorgánico, excluyen a aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda grave.

INFECCIONES

La presencia de una infección activa grave extrahepática se considera una contraindicación absoluta. En el caso concreto de la perito-

nitis bacteriana espontánea se considera suficiente el tratamiento con antibiótico durante 48 horas para esterilizar el líquido ascítico.

La infección por el VIH hoy día no es una contraindicación absoluta al TH, salvo en los casos de enfermedad no controlada, o las contraindicaciones generales.

EDAD

Los pacientes mayores de 65 años, con buen estado general y sin afectación extrahepática no deben excluirse de los programas de TH.

PROBLEMAS TÉCNICOS

La trombosis extensa de la vena porta, con afectación del eje esplénomesentérico, impide una adecuada vascularización del injerto, por lo que los pacientes con esta afectación no son candidatos a trasplante.

PROBLEMAS SOCIALES

La adicción activa a drogas y alcohol son contraindicaciones absolutas. En algunas ocasiones, la presencia de una enfermedad mental grave o la ausencia de un adecuado soporte familiar pueden suponer contraindicación absoluta.

RETASPLANTE: INDICACIONES Y PROBLEMAS ÉTICOS

La elevada tasa de recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto, especialmente en el caso de la cirrosis por hepatitis C plantea el problema del retrasplante. Su indicación es muy discutible, teniendo en cuenta además que la supervivencia del segundo injerto es inferior a la del previo. ¿Es ético retrasplantar un paciente al que ya se le ha dado una oportunidad, por recidiva de su enfermedad primaria, antes de un paciente que está en lista de espera y nunca ha sido trasplantado? La indicación debe plantearse desde un punto de vista objetivo, sin la existencia de factores emocionales asociados.

En las disfunciones tempranas del injerto (trombosis vasculares o disfunción primaria), la indicación del retrasplante agudo parece clara. En las disfunciones tardías por recidiva de la enfermedad, el re-TH sólo estaría indicado si la progresión de la enfermedad es lenta, y antes de la aparición de complicaciones que lo imposibiliten. También se deben tener en cuenta la

existencia de factores de mal pronóstico, asociados a una marcada reducción de la supervivencia: edad > 45 años, bilirrubina > 15 mg/dL, creatinina > 2.7 mg/dL o la necesidad de ventilación mecánica.

MONITORIZACIÓN DEL INJERTO Y DEL PACIENTE

Los objetivos del seguimiento son el mantenimiento de la terapia inmunosupresora y minimización de sus efectos secundarios, profilaxis infecciosa y detección de complicaciones.

La monitorización del injerto se realiza de forma diaria en el post-TH inicial (1ª semana), cada 2-3 días durante la segunda semana, cada 7-10 días en la tercera y cuarta semanas; y cada 10-15 días hasta el tercer mes. Se recomienda control cada 1-2 meses durante el primer año, y cada 6-12 meses en los años sucesivos, adecuando este seguimiento a la situación clínica del paciente. Esta monitorización se realiza mediante pruebas de laboratorio que deben incluir hemograma y pruebas de coagulación, función renal y electrolitos, parámetros bioquímicos hepáticos, perfil lipídico y glucémico así como niveles séricos de inmunosupresores. En función de la etiología que motivó el trasplante se deben incluir analíticas específicas como la determinación de alfa-feto proteína, carga viral y autoanticuerpos. En cuanto a las exploraciones complementarias, se incluyen según el momento post-TH: ecografía doppler hepática, colangiografía trans-Kehr, evaluación de masa ósea, evaluación dental completa y examen ocular.

La monitorización del paciente debe incluir adecuado examen físico y cribado de neoplasias mediante revisión ginecológica anual en mujeres, tacto rectal y exploración prostática en varones, colonoscopia (colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal) y examen otorrinolaringológico en consumidores de alcohol. En este último grupo de pacientes debe investigarse durante la anamnesis sobre la recidiva del consumo alcohólico.

AGENTES INMUNOSUPRESORES

El objetivo de la inmunosupresión en el TH es la prevención del rechazo del injerto, minimizando los efectos secundarios de la misma. En este punto debemos distinguir entre terapia de inducción y terapia de mantenimiento.

La **terapia de inducción** es la que se administra desde el periodo perioperatorio y durante los primeros meses post-TH, con el fin de conseguir una inhibición inmunológica rápida y adecuada en la fase de mayor riesgo de rechazo agudo. La pauta de inducción más usada en la actualidad se basa en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN), ciclosporina o tacrolimus, y corticoides. La azatioprina se emplea cada vez menos y se reserva para regímenes en combinación con ciclosporina y corticoides en pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune.

La **terapia de mantenimiento** tiene como objetivo disminuir de forma prolongada la respuesta inmunológica del receptor contra el injerto, a fin de prevenir tanto el rechazo agudo como crónico, consiguiendo el adecuado equilibrio a fin de minimizar los efectos adversos que de ella se derivan. La pauta clásica se basa en reducir las dosis de inmunosupresores y corticoides hasta alcanzar la monoterapia con un ICN.

A continuación describiremos brevemente las características de los inmunosupresores más usados:

La **ciclosporina** está indicada tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento. La dosis inicial es de 10-15 mg/Kg/día por vía oral en dos tomas. La primera dosis se administra en las primeras 12-24 horas post-TH. Las dosis posteriores se ajustarán en función de los niveles séricos del fármaco. Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad tanto aguda (reversible al disminuir la dosis) como crónica (irreversible), neurotoxicidad (convulsiones, parestias, temblor), efectos cardiovasculares (HTA, potenciación de los corticoides), tumores de novo, incluyendo el síndrome linfoproliferativo post-TH, diabetes, hiperlipemia, hiperplasia gingival, infecciones, hipertricosis.

El **tacrolimus** está indicado tanto en la terapia de inducción como de mantenimiento, así como en terapia de rescate del rechazo agudo refractario a corticoides. La dosis inicial es de 0.10-0.15 mg/Kg por vía oral en dos tomas. La primera dosis se debe administrar en las primeras 12-24 horas después del TH. La dosis de mantenimiento se establece en función de los niveles séricos del fármaco. Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad (aumento de la creatinina, HTA

e hiperpotasemia), neurotoxicidad (convulsiones, temblores, cefalea, parestias), efectos metabólicos (hipercolesterolemia, diabetes mellitus), infecciones y neoplasias.

El **sirolimus (rapamicina)** es un nuevo fármaco inmunosupresor que se ha utilizado en la terapia de inducción junto con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y corticoides (2-3 meses) y en la inmunosupresión de mantenimiento junto con corticoides, permitiendo la retirada progresiva del inhibidor de la calcineurina, cuando existe toxicidad grave neurológica o nefrológica en relación con éste. Los efectos adversos más importantes son la displipemia y la mielosupresión (sobre todo leucopenia y trombopenia). En el trasplante hepático, se ha descrito una incidencia aumentada de trombosis de la arteria hepática en pacientes que recibían sirolimus como inmunosupresión de inducción, no existiendo una explicación aparente para este hecho.

Los **corticoides** están indicados en la terapia de inducción y en la de mantenimiento, retirándose, por lo general, al año del trasplante. Igualmente están indicados en el tratamiento del rechazo agudo a una dosis de 1gr/iv/día durante tres días. Los efectos secundarios más importantes de los corticoides son metabólicos (diabetes, hiperlipidemia, obesidad), cardiovasculares (HTA, arteriosclerosis), efectos dermatológicos (acné, atrofia cutánea, hirsutismo), musculoesqueléticos, cataratas, glaucoma, infecciones, retraso del crecimiento, cambios morfológicos.

La **azatioprina** se administra a una dosis de 1-2 mg/Kg/día una vez al día. Los efectos adversos más relevantes son la leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, náuseas y vómitos, secundarios a hipersensibilidad (artritis, nefritis intersticial aguda, neumonitis), alteraciones hepáticas (colestasis, enfermedad venooclusiva hepática), neoplasias e infecciones.

El **micofenolato mofetil** está indicado sobre todo en el rechazo agudo refractario a corticoides y en la insuficiencia renal secundaria a los inhibidores de la calcineurina, permitiendo la reducción progresiva o retirada de los mismos. Como efectos secundarios más importantes se han descrito alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia), efectos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) y una incidencia aumentada de infecciones víricas (sobre todo citomegalovirus).

COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE HEPÁTICO

Las complicaciones en el post-trasplante hepático podemos diferenciarlas según el momento de aparición en precoces y tardías. Tabla 4.

En este capítulo abordaremos aquellas que acontecen con una mayor frecuencia.

Disfunción primaria del injerto

Se define como la falta de función del injerto desde el momento del implante del mismo. Entre los factores de riesgo que se han asociado a su desarrollo podemos diferenciar factores dependientes del donante como la edad avanzada, hipernatremia, estancia en UCI prolongada y esteatosis hepática; y factores dependientes de la intervención como son un tiempo de isquemia prolongado y bajas temperaturas de preservación.

El único tratamiento en la actualidad es el retrasplante urgente.

Rechazo hiperagudo

Hoy en día es excepcional y se produce en las primeras horas post-TH. Histológicamente se objetiva una necrosis hemorrágica masiva mediada por anticuerpos citotóxicos circulantes lo cual provoca una insuficiencia hepática aguda. El único tratamiento es el retrasplante urgente.

Rechazo agudo

Se define como la inflamación del injerto por disparidad genética entre el donante y el receptor,

que afecta sobre todo a los conductos biliares interlobulillares y al endotelio vascular. Aparece entre los 5-30 días post-TH hasta meses después. Los factores de riesgo asociados a su aparición son la menor coincidencia del HLA-DR, receptor joven, tiempo de isquemia prolongado, donante añoso y bajos niveles de inmunosupresores. Aparece con mayor frecuencia en trasplantados por insuficiencia hepática aguda grave, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, siendo menos frecuente en pacientes trasplantados por cirrosis VHB y enólica. Su presentación clínica es poco específica, y puede aparecer como un cuadro asteniforme, fiebre o dolor en el área del injerto. La aparición de bilis de color claro, o una reducción en el débito de la misma, nos debe hacer sospecharlo. Analíticamente predomina un aumento de enzimas de colestasis y bilirrubina más marcado que de transaminasas. Otro dato de alarma es la presencia de eosinofilia.

Su tratamiento se basa en la administración de dosis altas de corticoides (por lo general metilprednisolona 500 mg a 1 gr i.v /24h durante 3 días consecutivos o alternos), con una respuesta del 90%. Igualmente se puede plantear el aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina, cambio de inmunosupresor o asociación de micofenolato mofetil. En el rechazo grave refractario puede administrarse moronobab-OKT3, anticuerpos monoclonales o pudiendo llegar a precisarse retrasplante en casos de falta de respuesta al tratamiento médico.

Complicaciones infecciosas

Constituyen la complicación más frecuente en el postoperatorio inmediato, representando las infecciones bacterianas el 50% en las primeras 2 semanas. Su localización principal son los accesos intravasculares, la herida quirúrgica, a nivel intraabdominal, vías biliares (colangitis), tracto urinario y neumonías. El tratamiento es antibioterapia específica.

Las infecciones fúngicas ocurren entre 1-6 meses post-TH y se asocian con una mortalidad elevada. El microorganismo implicado con mayor frecuencia es *Candida sp* (75%), siendo más precoz que otros. Las infecciones fúngicas por *Aspergillus* suponen el 20% de las mismas. El tratamiento en el caso de *Candida sp* se inicia con fluconazol, y en caso de no respuesta o resistencia anfotericina B, voriconazol o caspofungina. En caso de aspergilosis el tratamiento es itraconazol, anfotericina B, voriconazol o caspofungina.

Tabla 4. Complicaciones posttrasplante

Complicaciones Precoces

- Complicaciones médicas:
 - Disfunción. Fallo primario del injerto
 - Rechazo hiperagudo
 - Rechazo agudo
 - Infección
- Complicaciones quirúrgicas:
 - Hemorragia postoperatoria
 - Vasculares: trombosis o estenosis arterial o venosa
 - Biliares: - fistulas biliares y biliomas
 - litiasis y estenosis

Complicaciones Tardías

- Rechazo crónico
- Recidiva de la enfermedad
- Complicaciones infecciosas
- Complicaciones óseas
- Complicaciones metabólicas
- Insuficiencia renal e HTA
- Tumores de novo

La infección por *Citomegalovirus* (CMV) suele aparecer entre la 6ª-8ª semana del trasplante. Clínicamente puede presentarse como hepatitis aguda (10-15%), fiebre, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica, neumonitis, retinitis o incluso afectación del tracto digestivo. La infección por este virus se ha asociado a un mayor riesgo de rechazo. El tratamiento de elección es ganciclovir i.v a una dosis de 5mg/kg/12h durante 21 días, debiéndose ajustar la dosis según la función renal. Hoy en día su aparición se ha reducido gracias a la profilaxis que se realiza con ganciclovir o valganciclovir, indicada en caso de serología para CMV del donante positiva y del receptor negativa, en aquellos casos de retrasplante y en pacientes politrasfundidos. La profilaxis se realiza con valganciclovir oral 900 mg/ día en dosis única durante tres meses.

La infección por el virus herpes simple (VHS) aparece sobre todo en las primeras 3 semanas post-TH y suele afectar a la mucosa oral, ocular, genital y esofágica. Cuando afecta al hígado es causa de importante disfunción del injerto y fallo hepático fulminante. El tratamiento se basa en la administración de antivirales intravenosos (aciclovir) u orales (famciclovir) según la gravedad del cuadro. La infección por el virus de Epstein-Barr provoca hepatitis aguda y enfermedades linfoproliferativas, no disponiéndose en la actualidad de antivirales efectivos.

Hemorragia postoperatoria

Es la causa más frecuente de reintervención precoz. Los factores de riesgo asociados a su aparición son la presencia de hipertensión portal previa, implantación de un injerto reducido y la realización de múltiples anastomosis. Se ha señalado que favorece el desarrollo de infecciones.

Trombosis de la arteria hepática

Su prevalencia se sitúa entorno al 5-12%, siendo más frecuente en niños. Sólo un 2.8% son de aparición tardía. Puede cursar con insuficiencia hepática aguda, colangitis, estenosis biliares o abscesos hepáticos. Los factores de riesgo asociados a esta complicación son el tamaño arterial, presencia de anastomosis arterial compleja, estados de hipercoagulabilidad, deshidratación, tiempo de isquemia prolongado y la colangitis esclerosante primaria. Su tratamiento es el retrasplante hepático.

Estenosis de la arteria hepática

No se han identificado factores de riesgo evidentes para esta entidad. En algunas series se ha indicado que puede ocurrir hasta en el 5%

de los receptores, siendo asintomática en la mayoría de los casos (67%), o manifestarse como disfunción del injerto. Hay varias opciones de tratamiento: resección segmentaria de la zona estenótica y anastomosis o angioplastia transluminal percutánea con balón.

Trombosis o estenosis de la vena porta

Clínicamente cursa con ascitis refractaria, recidiva de las varices esofágicas o encefalopatía. Los factores de riesgo asociados a su aparición son la aplicación de un injerto para la anastomosis de la vena porta, presencia de derivación porto-cava previa, trombosis portal del hígado nativo y estados de hipercoagulabilidad. El tratamiento es el mismo que en el caso de la trombosis de la arteria hepática.

Complicaciones biliares

Su frecuencia oscila de entre el 6-25% (algunas series hasta el 34%). Pueden acontecer desde 2-3 meses post-TH hasta años después. Comportan una baja mortalidad (<0.5%), pero pueden provocar la pérdida del injerto hasta en un 1-3%. En la incidencia de estas complicaciones no se han observado diferencias en cuanto a la técnica quirúrgica (anastomosis colédoco-colédoco o anastomosis en Y- Roux).

La complicación biliar precoz más frecuente es la **fuga biliar**, con una incidencia del 10-25%. Puede localizarse en la anastomosis, en la inserción del tubo de Kehr, en el remanente cístico, en el conducto biliar accesorio o en la superficie de corte de un injerto reducido. La etiología de esta entidad puede ser la isquemia local o generalizada (vascularización única a través de la arteria hepática), complicaciones de la técnica quirúrgica o dificultades del drenaje biliar. Clínicamente puede manifestarse desde dolor en hipocondrio derecho hasta cuadros de abdomen agudo, o bien de forma inespecífica en forma de febrícula, fluctuación en los niveles de inmunosupresores y bilirrubina. El diagnóstico se realiza mediante colangiografía trans-Kehr (si éste se mantiene), conlangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colangiografía transparietohepática (CTP) y ecografía doppler hepática. Aproximadamente un 90% de las fugas no van a requerir tratamiento quirúrgico. Si la fuga se ha producido por obstrucción del drenaje biliar el tratamiento será mediante CPRE o CTP. En caso de formación de un bilioma será necesario tratamiento con antibióticos y si es de gran tamaño requerirá drenaje percutáneo. Las fugas por anastomosis grandes no localizadas precisarán reconvertir la anastomosis en Y de Roux.

La **estenosis biliar** es la complicación tardía más frecuente (65%). Habitualmente consiste en una ligera estenosis de la anastomosis sin repercusión clínica. Suele aparecer meses-años tras el TH. Las clasificaremos en anastomóticas (las más frecuentes) y no anastomóticas (hiliares, difusas). En su etiología se implica la técnica quirúrgica (edema, fibrosis, suturas apretadas), isquemia (trombosis arteria hepática), tiempo de preservación elevado (más de 12 horas), rechazo del injerto e infecciones. Clínicamente se manifiesta por incrementos asintomáticos de la fosfatasa alcalina, perfil bioquímico de colestasis extrahepática o episodios de colangitis. Su diagnóstico se realiza mediante ecografía doppler hepática, CPRE, CTP o colangiografía magnética. Hay que plantearse el diagnóstico diferencial con el rechazo agudo o crónico, colestasis inducida por fármacos, recurrencia de la etiología que motivó en TH. El tratamiento de las estenosis de la anastomosis se realiza mediante dilatación con balón y/o colocación de un stent, obteniendo unos óptimos resultados (tasa de éxito del 70-80%), y en caso de no ser posible se realizará una reconstrucción de la anastomosis de forma quirúrgica. En cuanto al tratamiento de las estenosis no anastomóticas con la dilatación con balón se obtienen peores resultados (25% de éxito), con una recurrencia de la estenosis a los 12-30 meses, por lo que la mayoría requerirán cirugía e incluso en ocasiones trasplante hepático.

La **litiasis biliar** suele asociarse en muchas ocasiones a estenosis biliares. En su formación está implicado el tratamiento con ciclosporina, el aumento del índice litogénico de la bilis post-TH, las infecciones biliares, presencia de catéteres en la vía biliar o el daño difuso y grave de la vía biliar (moldes biliares). El tratamiento consiste en la extracción instrumental (CPRE), litotricia o trasplante, en función del tamaño y la localización.

Rechazo crónico

En los últimos años se ha producido una importante reducción de su incidencia (menor al 4%). Suele existir el antecedente de 1 o más episodios de rechazo agudo. Clínicamente se caracteriza por una colestasis progresiva y en la histología se observa una vasculopatía progresiva junto con pérdida de los conductos biliares. El tratamiento en fases iniciales se basa en el cambio o asociación de inmunosupresores, mientras que en fases establecidas la única opción es el trasplante.

Complicaciones metabólicas

La **Diabetes Mellitus** post-TH se define como la aparición de diabetes tras la intervención en aquellos pacientes que no la presentaban previamente. Su prevalencia global es del 4.5-13.8% (en algunos estudios hasta el 53%), siendo más frecuente en pacientes de edad avanzada, raza negra, índice de masa corporal elevado, VHC (presentan una insulín-resistencia) o en casos de incompatibilidad entre donante y receptor. En el postoperatorio inmediato la mayoría de pacientes precisa insulina debido a las altas dosis de corticoides, uso de inhibidores de la calcineurina, nutrición parenteral e infecciones interrecurrentes. El tratamiento se basa en dieta y modificaciones en el estilo de vida, reducción o supresión de los corticoides, cambio o disminución de la dosis de inhibidores de la calcineurina y tratamiento con insulina, que es preferible antes que los antidiabéticos orales. En los estudios realizados no se ha demostrado que provoque disminución de la supervivencia a largo plazo.

La prevalencia de **hiperlipidemia** aumenta tras el trasplante, desarrollando entre el 16-43% hipercolesterolemia, y un 40% hipertrigliceridemia. Este aumento de hiperlipidemia se produce por un aumento del apetito tras el trasplante, presencia de diabetes, obesidad o hipotiroidismo, dándose con mayor frecuencia en aquellos pacientes tratados con ciclosporina (menor frecuencia con tacrolimus). El tratamiento se basa en modificaciones dietéticas y la realización de ejercicio, evitar fármacos hiperlipemiantes (tiazidas, β -bloqueantes...), optimizar los niveles de inmunosupresores, siendo los fármacos de elección las estatinas. La presencia de hiperlipidemia provoca un aumento del riesgo cardiovascular.

La **obesidad** aparece con una prevalencia en el pre-TH de un 6.5-28% lo que se asocia a un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas y un aumento de los días de hospitalización. La incidencia de obesidad en el post-TH es de un 21% en nuestro medio, con un impacto importante en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica y aumento del riesgo cardiovascular. La única intervención disponible en la actualidad es la dieta y la realización de ejercicio físico.

La **disfunción renal** que se produce en el post-trasplante inmediato es consecuencia de cambios hemodinámicos durante la cirugía, hemorragia, transfusiones, infecciones o medicación nefrotóxica, incluido niveles altos de los fárma-

cos inhibidores de la calcineurina. Esta disfunción renal debe ser entendida como un episodio de insuficiencia renal aguda postquirúrgica y tratada como tal, ya que es reversible. El tratamiento de la nefrotoxicidad aguda por ciclosporina o tacrolimus se basa en la reducción de las dosis dentro de unos niveles tolerables, acompañada de un adecuado aporte hídrico y la utilización de fármacos como la prostaglandina E1. La incidencia de insuficiencia renal crónica es del 8.6%, de los cuales un 9.5% desarrollarán insuficiencia renal terminal. El principal parámetro implicado en su evolución son los niveles de creatinina. Los factores que se han implicado en su desarrollo son la existencia de enfermedad renal preexistente, desarrollo de HTA, diabetes mellitus y factores medicamentosos, constituyendo estos últimos los más importantes. La ciclosporina se ha implicado en el desarrollo de fibrosis intersticial con esclerosis vascular y atrofia tubular, lo que confiere irreversibilidad a esta entidad. El tratamiento de la insuficiencia renal crónica se basa en el uso de la mínima dosis de inmunosupresores (ICN) o la modificación de la inmunosupresión.

La incidencia de **hipertensión arterial** se sitúa en torno al 29% a los 3 meses y un 46% a los 60 meses. Factores implicados en su desarrollo son: los ICN (ciclosporina mayor incidencia que tacrolimus), corticoides, HTA previa al trasplante y presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento consiste en la retirada de los corticoides de forma progresiva, disminución de la dosis de ICN, dieta hiposodi-

ca y rica en ácidos grasos omega 3, control del sobrepeso y dentro de los grupos farmacológicos son preferibles los inhibidores de los canales de calcio, diuréticos y vasodilatadores.

Complicaciones óseas

Es importante señalar que de un 10-56% de los pacientes en lista de espera presentan descenso de la masa ósea. Tanto la osteopenia como la osteoporosis son más marcadas en la cirrosis biliar primaria y en la colangitis esclerosante primaria. Está indicado el tratamiento pre-TH, si es posible, con calcio, vitamina D y parches de estrógenos transdérmicos (postmenopausia); ya que se ha objetivado un importante descenso de la masa ósea a los 3-6 meses post-TH, lo que implica un mayor riesgo de fracturas. Los factores que se han implicado en la pérdida de masa ósea son los corticoides y la inmovilización. A los 6-12 meses se suelen recuperar los niveles basales. Está indicado el tratamiento con calcitonina intranasal, calcio oral, vitamina D y bifosfonatos.

Tumores de novo

Su incidencia se sitúa alrededor de un 5%. Los más frecuentes son las neoplasias linfoproliferativas tipo linfoma de células B. El cáncer de piel es el más frecuente de las neoplasias no linfoproliferativas. Factores implicados en su desarrollo son el alcohol, VHC y probablemente la inmunosupresión más potente. Se ha observado una mayor incidencia en los pacientes trasplantados en años más recientes. Es importante una vigilancia estrecha en el seguimiento del paciente para detectarlos de una forma precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26 (6):355-75
2. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provided effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6(4): 429-33
3. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8 (10): S14-8
4. Befeler AS, Di Bisceglie. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1609-19
5. Kim WR. Models predicting natural history of cirrhosis and need for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2001; 6: 107-13
6. Liermann-Garcia RF, Evangelista Gc, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-7
7. Roridan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000; 6: 170-3
8. Campistol JM, Sacks SH. Mechanism of nephrotoxicity. *Transplantation* 2000; 69: S55-10.
9. Gonva T. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2001; 7 (Suppl 1): S22-26.
10. Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, Rolles K, Burroughs AL. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 186-190.
11. Wiesner RH, Menon KV. Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transplant* 2001; 7 (Suppl 1): S60-73
12. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-92.
13. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transplant* 2001; 7(Suppl 1): S13-21
14. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risks and aggressive behaviour in recent years?. *Am J Transplant* 2004; 4: 596-604
15. Shah JN, Haigh WG, Lee SP, Lucey MR, et al. Biliary casts after liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1861-7



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

53. Litiasis biliar: Cólico biliar, Coledocolitiasis y Colangitis	805
54. Litiasis biliar: Colecistitis aguda, íleo biliar y neoplasias de la vía biliar y ampolla de Vater	819
55. Pancreatitis Aguda	827
56. Pancreatitis Crónica	843
57. Cáncer de Páncreas	857

CAPÍTULO 53

LITIASIS BILIAR: CÓLICO BILIAR, COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

Autores

Sara García-Morán
Elena Gento Peña
Federico Sáez-Royuela
Juan Carlos Pérez Álvarez
Carlos Ojeda Giménez

Hospital General Yagüe, Burgos

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: ácido ursodesoxicólico, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangitis, coledocolitiasis, coledocolitiasis, cólico biliar, Charcot, dispepsia biliar, ictericia, litotricia, Reynold, sumidero síndrome.

LITIASIS BILIAR: CÓLICO BILIAR, COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

La litiasis biliar comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de cálculos en la vesícula y en las vías biliares. Se estima que afecta a un 12% de la población adulta mediterránea, aunque su prevalencia varía según el país y la población estudiada, aumentando con la edad y en el sexo femenino. Del conjunto de individuos con coledocolitiasis, menos del 20% presentarán algún síntoma relacionado con esta entidad en periodos largos de seguimiento. Pese a su baja morbilidad, representa un importante problema de salud pública.

Se distinguen dos tipos de **cálculos biliares** según su composición: cálculos de colesterol (más del 75% en los países occidentales) y cálculos pigmentarios, compuestos por bilirrubina-cálcico. También existen cálculos mixtos, en los que predomina el colesterol. Los cálculos de colesterol se producen por alteraciones metabólicas de las sales biliares y del colesterol. Los factores implicados en la formación de estos cálculos se enumeran en la Tabla 1. Dentro de los pigmentarios, se distinguen dos clases: los cálculos negros, que se localizan en la vesícula y se asocian a cirrosis hepática, alcoholismo, nutrición parenteral y enfermedades hemolíticas (esferocitosis hereditaria y anemia drepanocítica), y los cálculos ocreos, asociados a infección

nes biliares bacterianas y que pueden localizarse también en la vía biliar.

Los cálculos pueden situarse en cualquier punto del sistema biliar, localizándose con mayor frecuencia en la vesícula; de forma única en el 85% de los casos y junto con litiasis en la vía biliar principal (VBP) en el 15% restante. De forma inversa, la coledocolitiasis se acompaña de cálculos en la vesícula en el 95% de los casos. Entre un 5-20% de los individuos colecistectomizados presentan cálculos residuales en la VBP. Excepcionalmente, los cálculos pueden situarse en la vía intrahepática, coexistiendo con estenosis biliares.

La mayoría de los sujetos que presentan coledocolitiasis no tienen síntomas relacionados en el momento del diagnóstico (**coledocolitiasis asintomática o silenciosa**), tratándose de un hallazgo casual. En estos casos, la tasa de presentación de síntomas es del 2-3% en cinco años (decreciendo este porcentaje con el tiempo). Si los síntomas se desarrollan, es improbable que se presenten como una complicación. En la Figura 1 se esquematiza la historia natural de la coledocolitiasis.

En este capítulo nos referiremos a las características clínicas del cólico biliar, la coledocolitiasis y la colangitis, así como a su diagnóstico y tratamiento. Otras entidades clínicas relacionadas con la litiasis biliar serán estudiadas en el capítulo siguiente.

Tabla 1. Factores implicados en la formación de cálculos biliares de colesterol

- Predisposición genética
- Edad
- Sexo femenino
- Obesidad
- Pérdida rápida de peso
- Nivel sérico de lípidos: hipertrigliceridemia, disminución de colesterol-HDL
- Actividad física
- Nutrición parenteral
- Embarazo
- Gastrectomía
- Tratamiento a largo plazo con colestiramina
- Medicaciones: anticonceptivos orales, clofibrato, octeótrido, ceftriaxona
- Enfermedades sistémicas: diabetes mellitus, afectación del íleon terminal, daño medular

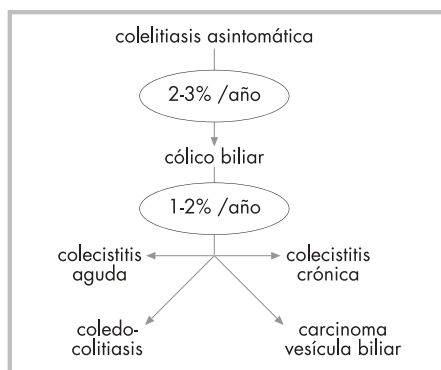


Figura 1. Historia natural de la coledocolitiasis

CÓLICO BILIAR

El cólico biliar constituye la manifestación clínica más frecuente de la litiasis biliar sintomática, presentándose en el 70-80% de estos pacientes.

Se produce como consecuencia de la contracción vesicular en respuesta a un estímulo hormonal o neural, generalmente por la obstrucción transitoria del conducto cístico por uno o más cálculos, produciendo un incremento en la presión intravesicular que condiciona secundariamente dolor. No existe inflamación de la mucosa de la vesícula biliar, aunque si los cólicos se repiten con frecuencia, pueden aparecer hallazgos histológicos característicos de la colecistitis crónica, como fibrosis e infiltrado celular mononuclear.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más característico es el **dolor abdominal**, continuo (pese al término cólico), con aumento gradual de intensidad, localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, pudiendo irradiarse a la escápula y hombro derechos, aunque en ocasiones puede localizarse en un área abdominal distinta. No se modifica con los cambios posturales y su presentación es aguda, con una duración variable entre minutos y aproximadamente 6 horas (una duración mayor debe hacernos descartar otras complicaciones).

Habitualmente se acompaña de **vómitos**. No existen fiebre ni otros síntomas sistémicos que, si aparecen, sugieren alguna complicación.

La **exploración física** puede mostrar dolor a la palpación abdominal, sin signos de irritación peritoneal, ya que el dolor es puramente visceral.

Hay que distinguir un grupo de síntomas correspondientes a la mal llamada "**dispepsia biliar**", como plenitud postprandial, intolerancia a las comidas grasas, aerofagia, flatulencia, halitosis y pirosis entre otros, no específicos de la colelitiasis y sobre los que no puede decidirse su desaparición tras la colecistectomía.

Las **complicaciones** de la colelitiasis pueden aparecer tras un cólico biliar e incluyen: colecistitis aguda, coledocolitiasis (en un 15%), pancreatitis aguda biliar, colangitis, fistula bilioentérica (que puede dar lugar a un íleo biliar), fistula colecistocolédociana (síndrome de Mirizzi), hemobilia, peritonitis biliar y neoplasia vesicular (asociada en más del 85% de los

casos a colelitiasis). Parte de estas entidades serán comentadas con mayor detenimiento en el capítulo siguiente.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con un cólico biliar inicial no sufrirá nuevos episodios dentro del primer año. El 70% restante tendrá episodios recurrentes con una frecuencia variable. El riesgo de desarrollar complicaciones oscila entre el 1-2% anual tras la presentación inicial.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

(Figura 2)

- A. El diagnóstico de sospecha se establece con los **hallazgos clínicos**.
- B. Los **datos de laboratorio** de una colelitiasis sintomática no complicada habitualmente son normales. En ocasiones puede existir un pico transitorio de elevación de transaminasas.
- C. Existen distintas **pruebas de imagen** para evaluar la vesícula biliar:
 - 1) **Radiografía simple de abdomen**: capaz de detectar solamente cálculos calcificados en un 10-15% de los pacientes.
 - 2) **Ecografía abdominal**: procedimiento de elección, por su alta sensibilidad y especificidad (superiores al 95 % para detectar cálculos mayores de 2 mm.), su inocuidad y su bajo coste (Figura 3).
 - 3) **Colangiografía por resonancia magnética nuclear (CRMN) y tomografía axial computarizada (TC)**: habitualmente sólo se utilizan si hay sos-



Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la colelitiasis



Figura 3. Ecografía abdominal: múltiples cálculos en la vesícula biliar, con sombra acústica posterior.

pecha de complicaciones. La CRMN se emplea fundamentalmente para identificar cálculos en la vía biliar. La TC puede realizarse ante la sospecha de malignidad y permite en algunos casos, dependiendo del nivel de atenuación de los cálculos, determinar su composición de cara a la utilización de tratamientos no quirúrgicos.

- 4) **Colecistografía oral:** técnica desplazada por la ecografía por su menor sensibilidad y especificidad. Se reserva para aquellos pacientes en los que se plantean tratamientos no quirúrgicos, permitiendo evaluar la funcionalidad de la vesícula y la permeabilidad del conducto cístico, así como demostrar el número y tamaño de cálculos.
- 5) **Aspirado biliar y ecografía endoscópica:** utilizados para descartar microlitiasis o barro biliar, en pacientes que presentan síntomas biliares típicos o complicaciones biliares sin que se observen cálculos en la ecografía abdominal. Son métodos invasivos que se reservan para pacientes seleccionados.

D. Diagnóstico diferencial

Se realiza con otros cuadros que causan dolor abdominal recurrente, como esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis aguda, cólico renal, enfermedades intestinales (síndrome de intestino irritable, diverticulitis y neoplasias), disfunción del esfínter de Oddi, radiculopatías y angina de pecho.

TRATAMIENTO

Tratamiento del cólico biliar simple

Está encaminado al control del dolor. Pueden emplearse distintos antiinflamatorios no esteroi-

deos (AINE), como el metamisol magnésico o el diclofenaco, por vía oral o parenteral; espasmolíticos, como N-butilbromuro de hioscina; opioides, como la meperidina, y antieméticos en caso de vómitos (metoclopramida).

Tratamiento de la colelitiasis sintomática

Una vez que el cuadro agudo del cólico biliar desaparece, se debe realizar un tratamiento definitivo para prevenir nuevos episodios y complicaciones.

1) **Tratamiento quirúrgico:** constituye el tratamiento de elección. Existen dos tipos de colecistectomía: la abierta, mediante laparotomía (cirugía convencional) y la laparoscópica, ambas con tasas de mortalidad equiparables (0,05-0,2%).

Actualmente, la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en la técnica estándar, por ofrecer un postoperatorio más corto y menores cicatrices abdominales. La cirugía abierta, se reserva para los casos que precisan conversión y aquellos en los que ha de realizarse una laparotomía por otra causa. Las contraindicaciones de la colecistectomía laparoscópica son: las coagulopatías, la hipertensión portal grave, la peritonitis, el cáncer de vesícula y el embarazo. Sus complicaciones incluyen la necesidad de conversión a la laparotomía (3,6-4%) y la lesión de la vía biliar (0,07-0,5%), con una tasa similar a la descrita en la colecistectomía convencional. Su tasa de mortalidad es menor del 0,1%.

Es necesario descartar la presencia de cálculos en la VBP de aquellos pacientes que se vayan a someter a una colecistectomía, mediante colangiografía intraoperatoria (bien laparoscópica o durante la cirugía abierta) o estudios de imagen realizados con anterioridad, seleccionando a los pacientes en función de los factores de riesgo.

Bajo la denominación de “**síndrome postcolecistectomía**” se incluye un conjunto de síntomas abdominales que persisten tras la intervención quirúrgica o aparecen después, como dispepsia, flatulencia, dolor en hipocondrio derecho o en epigastrio. Estos síntomas pueden deberse a la presencia de enfermedad previa a la colelitiasis, complicaciones de la intervención o a afectación intrínseca de la vía biliar (estenosis benignas postquirúrgicas, litiasis coledocal residual, disfunción del esfínter de Oddi y muñón del cístico). Su frecuencia oscila entre un 5-40%.

2) **Tratamientos no quirúrgicos:** indicados en aquellos pacientes que, cumpliendo una

serie de requisitos, presentan alto riesgo quirúrgico o no desean ser intervenidos.

Tratamiento oral disolutivo: únicamente efectivo en pacientes paucisintomáticos, con cálculos de colesterol, radiotransparentes, menores de 10 mm. de diámetro (más eficaz en diámetros menores de 5 mm.). Debe comprobarse previamente la funcionalidad de la vesícula biliar y la permeabilidad delístico mediante colangiografía oral o ecografía dinámica. El número de cálculos no limita el tratamiento.

Se utilizan el ácido quenodesoxicólico (AQDC) y su epímero, el ácido ursodesoxicólico (AUDC), los cuales modifican las características de la bilis hasta disolver los cálculos ya formados. Las dosis recomendadas son 15 mg/kg/día para el AQDC y 10 mg/kg/día para el AUDC. Los efectos secundarios (diarrea, aumento de transaminasas y del colesterol-LDL) se presentan con la administración del AQDC, mientras que el AUDC carece de hepatotoxicidad, no produce dislipemia y es infrecuente que cause diarrea. Algunos estudios han sugerido que la combinación de ambos ácidos resulta más efectiva que la monoterapia con AUDC, si bien otros autores no han corroborado esta teoría. El 70% de las personas con coleditiasis no reúnen criterios de tratamiento disolutivo, y la eficacia del mismo (entendida como disolución completa), oscila entre el 20-70%, con una alta tasa de recidiva dada la persistencia de las causas de su formación (50% a los 5 años). El tratamiento debe retirarse a los 6 meses del inicio si no se demuestra ninguna respuesta y a los dos años si no se observa progresión de una respuesta parcial previa. Una dosis baja de AUDC (300 mg/día) como terapia de mantenimiento post-disolución parece ser relativamente eficaz para evitar las recidivas.

Otros fármacos ensayados, como los inhibidores de la actividad enzimática HMG-CoA reductasa, el Rowachol (mezcla de plantas terpénicas) y los AINE no han resultado por el momento efectivos.

Disolución por contacto: técnica prácticamente abandonada, consistente en introducir un disolvente (el más usado el éter metilbutilo) en el interior de la vesícula biliar, mediante punción percutánea. Con una eficacia alrededor del 90%, pueden presentarse complicaciones derivadas de la punción.

Litotricia extracorpórea con ondas de choque: en la actualidad es una técnica poco

utilizada y aplicable a un pequeño número de pacientes. Combina la fragmentación de los cálculos mediante ondas de choque con el tratamiento con ácidos biliares, facilitando así la disolución de los fragmentos resultantes. Sus indicaciones son pacientes oligosintomáticos, con cálculos menores de 20 mm. de diámetro, radiotransparentes y en número menor de 3 (menos de un 20% de los pacientes con coleditiasis cumplen los criterios de este tratamiento). Precisa de una vesícula funcionante y unístico permeable. Se excluyen los pacientes con coagulopatía, antecedente de pancreatitis aguda, marcapasos y embarazo. Sus complicaciones incluyen: cólico biliar (30%), secundario al paso de los fragmentos, pancreatitis biliar (2%), malestar abdominal y daño visceral (hematoma hepático en un 0,1% y microhematuria en un 4%). El éxito varía según el número y el tamaño de los cálculos y su recurrencia oscila entre un 6-7% al año, aumentando a largo plazo.

Tratamiento de la coleditiasis asintomática

El hallazgo casual de coleditiasis no justifica la realización de una colecistectomía profiláctica, recomendándose una actitud expectante. No obstante, ante determinadas circunstancias se indica el tratamiento quirúrgico: presencia de una vesícula "en porcelana" (riesgo de degeneración neoplásica -20-60%-), pacientes con anemia drepanocítica (en los puede resultar difícil diferenciar las crisis abdominales dolorosas de esta enfermedad de las manifestaciones biliares), o en el transcurso de una laparotomía indicada por otro motivo (cirugía bariátrica, esplenectomía, trasplante pulmonar, cardíaco o hepático). Algunos autores han sugerido que no está indicada en el trasplante renal, por el bajo riesgo de complicaciones biliares existentes. En los pacientes diabéticos, parece que la historia natural de la coleditiasis no difiere de la de los no diabéticos, por lo que no se indica el tratamiento profiláctico, aunque precisan un seguimiento estrecho por mayor riesgo de complicaciones. La actitud a seguir ante el descubrimiento casual de una coleditiasis durante una intervención abdominal no está clara.

Tratamiento de la coleditiasis durante el embarazo

Las opciones terapéuticas son limitadas. Estudios recientes han sugerido que actualmente la colecistectomía puede realizarse durante el embarazo con mínima morbilidad materno-infantil. No hay acuerdo sobre la seguridad con que puede realizarse vía laparoscópica, por el riesgo de daño instrumental del útero y el desconocimiento del efecto que pueda tener el neumoperitoneo en la circulación fetal. En gene-

ral, es recomendable intentar retrasar la cirugía si no existen complicaciones.

COLEDOCOLITIASIS

La coledocolitiasis consiste en la obstrucción de la VBP por uno o más cálculos, condicionando un incremento en la presión de la vía proximalmente, con una disminución del flujo biliar. Estos cálculos pueden ser primarios o secundarios (la mayor parte) según su lugar de formación. Los primarios se forman en la vía biliar *de novo* y la mayoría son pigmentarios ocreos. Presentan como factores asociados el estasis biliar, las infecciones bacterianas o parasitarias, las prótesis biliares y los divertículos yuxtapapilares. Los secundarios, de colesterol (55-70%) y pigmentarios negros, se producen por emigración desde la vesícula biliar.

CUADRO CLÍNICO

La coledocolitiasis puede ser asintomática durante años. Cuando los síntomas se presentan, se manifiesta con **dolor abdominal** similar al del cólico biliar, con una duración más prolongada, junto con ictericia, generalmente moderada (debido a obstrucción biliar incompleta), **coluria**, **hipocolia** y **prurito**.

La **exploración física** puede resultar normal si la obstrucción es intermitente, observándose en otros casos ictericia y dolor a la palpación abdominal.

Como **complicaciones** pueden surgir: pancreatitis aguda biliar, colangitis, abscesos hepáticos o daño en el parénquima hepático originando una cirrosis biliar secundaria por la obstrucción parcial del flujo biliar mantenida (tras un periodo aproximado de 5 años).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Figura 4)

- A. Los **datos analíticos** muestran hiperbilirrubinemia (a expensas de la fracción conjugada) y elevación de las enzimas de colestasis (GGT y FA). Así mismo, puede haber una elevación transitoria de transaminasas.
- B. Dentro del **diagnóstico por imagen**, distinguimos:

- 1) **Ecografía abdominal**: presenta una sensibilidad alrededor del 50%, limitada

por la interferencia gaseosa por la proximidad anatómica de la VBP con el duodeno. Puede verse la dilatación de las vías biliares proximales a la obstrucción en un 75% de los casos. Pese a estas dificultades, al no ser invasiva, se considera la primera prueba diagnóstica a realizar.

- 2) **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)**: su eficacia diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad de alrededor del 95%, ha hecho que sea considerada el "patrón oro" con el que se comparan otras pruebas (Figura 5). Se indica, fundamentalmente, si la confirmación de la coledocolitiasis va a seguirse de su extracción endoscópica. Su utilización con fines exclusivamente diagnósticos ha disminuido, dado el desarrollo de otras técnicas menos invasivas, como la CRMN y la ecografía endoscópica, utilizadas en la actualidad como segundo escalón diagnóstico tras la ecografía. Su tasa de complicaciones varía entre el 3 y el 10%, siendo las más frecuentes la pancreatitis y la colangitis.
- 3) **CRMN**: con una sensibilidad y especificidad mayores del 90-97% y una correlación mayor del 90% con la CPRE, puede realizarse posteriormente a la ecografía, al ser altamente resolutoria y no invasiva.
- 4) **Ecografía endoscópica**: relativamente invasiva, es muy útil para la detección de cálculos en el colédoco distal, obteniéndose la imagen desde la segunda porción duodenal. Sus resultados dependen del tamaño del cálculo y del diámetro del conducto biliar. En estudios recientes comparativos con la CPRE, ambas tenían una precisión diagnóstica similar, presentando la primera menor coste y menores

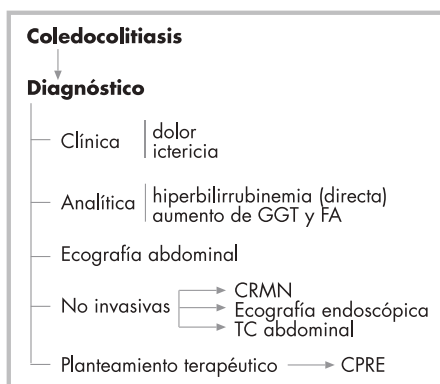


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la coledocolitiasis



Figura 5. Coledocolitiasis evidenciada mediante CPRE (flechas)

riesgos. Su sensibilidad y especificidad oscilan entre un 93-97% y un 97-100%, respectivamente.

- 5) **TC abdominal:** su sensibilidad para detectar cálculos coledocianos oscila entre el 50-90%, estando fundamentalmente indicada ante la sospecha de malignidad.
- 6) **Colangiografía transparietohepática (CTPH):** reservada para situaciones en que la realización de una CPRE no es factible (derivación bilioentérica, gastrectomía Billroth II) y existe dilatación de la vía biliar intrahepática para el acceso. Sus complicaciones incluyen la hemorragia, la peritonitis biliar y la sepsis.

- C. **Diagnóstico diferencial.** Puede plantearse con el cólico biliar, la obstrucción biliar maligna, la pancreatitis aguda, el hígado congestivo, la hepatitis viral aguda y la colangiopatía del paciente con SIDA.

TRATAMIENTO

Tras el diagnóstico de una coledocolitiasis, aún siendo asintomática, deben extraerse los cálculos, para evitar así las complicaciones.

Las distintas opciones terapéuticas incluyen:

A. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento clásico mediante laparotomía consiste en realizar una coledocotomía supraduodenal, siendo precisa en determinadas ocasiones, como ante estenosis papilar o presencia de cálculos múl-

tiples o intrahepáticos, la realización de una derivación bilioentérica. La tasa de litiasis residual tras el tratamiento quirúrgico convencional oscila entre el 2-4% y la mortalidad es menor de un 2%.

Hoy día, este tratamiento puede realizarse por vía laparoscópica, mediante abordaje transcístico (si los cálculos son menores de 6 mm, con cístico mayor de 4 mm y de implantación lateral) o bien mediante coledocotomía (más factible si los cálculos son grandes o intrahepáticos). Su éxito se sitúa entre el 75-90% y su mortalidad es menor del 0,5%.

B. Tratamiento endoscópico

Generalmente mediante esfinterotomía o, en determinadas situaciones de alto riesgo, esfinteroplastia. Esta última técnica puede realizarse si los cálculos son menores de 12 mm. Los cálculos mayores de 15 mm. (frecuentes en edades avanzadas) pueden extraerse mediante litotriptores mecánicos. Se pueden emplear antibióticos de forma profiláctica para evitar complicaciones infecciosas. En el caso de que la extracción total no pueda conseguirse, se asegurará el drenaje biliar mediante la colocación de prótesis biliares o catéteres nasobiliares, evitando así la impactación de los cálculos residuales y la colangitis. La tasa de complicaciones de la esfinterotomía endoscópica es de un 8-10% (hemorragia, pancreatitis, perforación duodenal), el éxito de un 80% y su mortalidad de un 1%.

C. Tratamiento percutáneo

Puede combinarse con el tratamiento endoscópico cuando este último es difícil de realizar por existir anomalías anatómicas, introduciéndose un catéter a través de los radicales biliares intrahepáticos.

D. Litotricia extracorpórea con ondas de choque

Debería ser valorada en el caso de cálculos biliares no extraídos mediante tratamiento endoscópico y litotricia mecánica. Pueden fragmentarse cálculos muy grandes (hasta de 25 mm.), impactados, intrahepáticos o localizados sobre una estenosis. Para evitar complicaciones sépticas (4%) se administran antibióticos profilácticos. Su eficacia oscila entre un 70-90% y su mortalidad entre un 0-1%.

Estos distintos tratamientos pueden ser utilizados en función de que nos encontremos con una de las tres posibles situaciones:

1) Asociación conocida de colelitiasis y coledocolitiasis

Primero se efectúa tratamiento endoscópico sobre la vía biliar, con posterior realización de colecistectomía (preferiblemente laparoscópica). Una alternativa consistiría en realizar conjuntamente, vía laparoscópica, colecistectomía y exploración y tratamiento de la vía biliar, no habiéndose demostrado diferencias con la opción anterior en cuanto a eficacia y seguridad. En pacientes de edad avanzada con alto riesgo quirúrgico, puede realizarse sólo esfinterotomía endoscópica, sin colecistectomía, con un bajo riesgo de complicaciones posteriores (sólo un 5-10% de los pacientes que presentan esta asociación necesitarán una colecistectomía en periodos de hasta nueve años de seguimiento).

2) Coledocolitiasis en el curso de una colecistectomía laparoscópica

Cuando la colangiografía intraoperatoria demuestra esta situación, puede optarse por distintas alternativas, decidiéndose una u otra en función de las dificultades anatómicas y de la experiencia del equipo quirúrgico. Una de ellas consiste en la extracción quirúrgica (en el mismo acto) de la coledocolitiasis; la segunda en convertir la laparoscopia a cirugía convencional (abierta); y la tercera en retrasar el tratamiento de la coledocolitiasis, realizándose con posterioridad tratamiento endoscópico de la misma. Hay que tener en cuenta que este último tratamiento puede no tener éxito hasta en un 5-10% de los casos, precisando una actuación posterior quirúrgica sobre la vía biliar.

3) Coledocolitiasis conocida después de colecistectomía

Se realizará tratamiento endoscópico y si éste fracasara, nuevo tratamiento quirúrgico.

bilis estéril. Además, el esfínter de Oddi actúa como barrera mecánica, impidiendo el reflujo biliar y la infección bacteriana ascendente. Al interrumpirse el flujo biliar, el duodeno es colonizado por microorganismos de tipo colónico, que pueden ascender por el árbol biliar. Esta colonización se ve favorecida por la disfunción del esfínter de Oddi (después de la esfinterotomía endoscópica, la cirugía del colédoco o la inserción de prótesis en el mismo), permitiendo que las bacterias patógenas entren en el árbol biliar a alta concentración. En un pequeño número de casos, si existe un cuerpo extraño en la vía biliar (un cálculo o una prótesis), las bacterias pueden alcanzar la vía biliar a pesar de la integridad del esfínter de Oddi.

El **factor predisponente** más importante para el desarrollo de colangitis es la obstrucción biliar secundaria a coledocolitiasis, presente en el 85% de los casos, seguido de la estenosis benigna de la vía biliar. Otras causas incluyen las estenosis biliares malignas, las infecciones parasitarias y las anomalías congénitas de los conductos biliares.

Las **bacterias** aisladas más frecuentemente son de origen colónico; *Escherichia coli* se aísla en el 25-50% de los casos, seguida de *Klebsiella* (15-20%) y *Enterobacter* (5-10%). La identificación de *Pseudomonas* es poco habitual como germen primario, y a menudo se produce tras manipulación previa de la vía biliar. *Enterococcus* es la bacteria gram positiva más frecuentemente aislada (10-20%). Los anaerobios, como *Bacteroides* y *Clostridium* se aíslan en un 40%, aunque no suelen encontrarse de forma aislada, y no está claro si juegan un papel en el desarrollo de la colangitis (aparecen con mayor frecuencia después de colangitis repetidas o de la cirugía de la vía biliar).

CUADRO CLÍNICO

La forma de presentación clínica de la colangitis aguda puede ser muy diversa. La **triada clásica de Charcot** (fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho) se observa únicamente en el 50-75% de los pacientes, siendo el síntoma predominante la fiebre (95%). Un 15% presenta signos de irritación peritoneal.

Los **cinco síntomas de Reynold** incluyen la triada de Charcot más confusión e hipotensión. Estas manifestaciones adicionales indican una sepsis por gram negativos, y se asocian a una alta morbimortalidad. La hipoten-

COLANGITIS AGUDA

La colangitis aguda, descrita inicialmente por Charcot, es un proceso infeccioso sistémico originado en la vía biliar. En su patogénesis son necesarios generalmente dos factores: la presencia de microorganismos en la bilis y un aumento de la presión biliar, que facilite la migración de las bacterias desde el conducto biliar a la circulación sistémica. En condiciones fisiológicas, el flujo continuo biliar y la actividad bacteriostática de las sales biliares, así como la secreción de IgA ayudan a mantener la

sión puede ser el único síntoma en los pacientes ancianos o que reciben corticoides. El shock séptico puede conducir al fallo multiorgánico o a una coagulopatía intravascular diseminada, con desenlace fatal. La colangitis identificada tardíamente, o tratada de manera inadecuada, continúa siendo la principal causa de abscesos piogénicos hepáticos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

(Figura 6)

- A. Los **análisis de laboratorio** muestran leucocitosis con desviación izquierda en el 80% de los casos. Frecuentemente se observa un patrón de colestasis, con elevación de las cifras de FA, GGT y bilirrubina, de predominio directo. La amilasa sérica puede estar elevada si existe una pancreatitis asociada. A veces, se observa un patrón de necrosis hepatocitaria aguda, con transaminasas hasta de 1.000 UI/l, por el cuadro obstructivo.
- B. En los **hemocultivos** se aíslan gérmenes entéricos, los mismos que se aíslan en la bilis. El cultivo de las prótesis extraídas endoscópicamente es también de gran utilidad en el estudio bacteriológico.
- C. Los principios del **diagnóstico por imagen** son los mismos que en el caso de la coledocolitiasis.
 - 1) La **ecografía** debe ser la primera técnica a emplear.
 - 2) Debe seguirse, en general, de una **CPRE** que permita confirmar el diagnóstico y realizar una esfinterotomía terapéutica,

con extracción de los cálculos o inserción de prótesis biliares, evitándose su uso con fines exclusivamente diagnósticos por el alto riesgo de sepsis.

- 3) **CRMN**: si la colangitis no es grave y el riesgo de la CPRE es elevado, puede ser de utilidad para el diagnóstico de coledocolitiasis o estenosis, especialmente en los casos en los que no se ha demostrado coledocolitiasis previamente.
- 4) **Ecografía endoscópica**: su papel no está muy definido, pero puede ser útil en pacientes en los que la CPRE no ha tenido éxito, o está contraindicada, como en mujeres embarazadas, o en pacientes con riesgo elevado.

- D. **Diagnóstico diferencial**. Incluye la colecistitis, las fistulas biliares, los abscesos hepáticos, los quistes de colédoco infectados, la colangiohepatitis oriental, el síndrome de Mirizzi y la neumonía o el empiema del lóbulo inferior derecho pulmonar.

TRATAMIENTO

Las dos claves del tratamiento de la colangitis aguda son los antibióticos y un adecuado drenaje biliar. Otras medidas incluyen la administración de fluidos, la corrección de la coagulopatía y la monitorización frecuente de los signos de sepsis o fallo multiorgánico.

Consideraciones sobre el uso de antibióticos

Los antibióticos deben ser administrados de forma empírica y precoz.

Los estudios realizados no han demostrado que una pauta antibiótica sea superior a las demás. Se recomienda la utilización de antibióticos de amplio espectro, que cubran especialmente gérmenes gram negativos, no olvidando que el *Enterococcus* está presente en el 10-20% de los casos. Debe tenerse en cuenta también la sensibilidad de los microorganismos en el hospital en el que nos encontremos.

En los pacientes con ictericia, los antibióticos tienen diferente forma de excreción biliar, diferente actividad frente a los microorganismos de la bilis y diferente farmacocinética. La semivida sérica de muchos antibióticos se prolonga si el sistema biliar tiene una obstrucción completa.

En los pacientes con colangitis aguda **leve o moderada** (ausencia de hipotensión, confusión o disfunción renal) suele utilizarse un único anti-

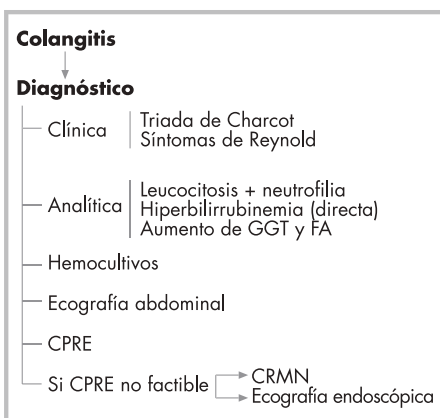


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la colangitis

biótico. Los posibles fármacos son muchos, entre ellos la ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de segunda o tercera generación y ciprofloxacino. Las cefalosporinas de segunda generación no se han evaluado detalladamente en la colangitis aguda. La respuesta a las cefalosporinas de tercera generación generalmente es satisfactoria, aunque son fármacos que no cubren los *Enterococcus*, y pueden inducir resistencia cruzada de los *Enterobacter* a otros antibióticos. Un estudio encontró que el ciprofloxacino, como fármaco único, fue tan eficaz como la combinación de ceftazidima, ampicilina y metronidazol. Las penicilinas de amplio espectro, con o sin inhibidores de beta-lactamasas (ej: piperacilina, 4 g/6 horas, vía intravenosa), piperacilina-tazobactam (4/0,5 g/6-8 horas, vía intravenosa) o mezlocilina (3 g/4 horas, vía intravenosa) pueden ser la terapia inicial, puesto que tienen una buena actividad frente a anaerobios intestinales y carecen de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos.

En las colangitis **graves**, una pauta útil de tratamiento es la asociación intravenosa de ampicilina (2 g/4 horas) y gentamicina (4-6 mg/kg una vez al día). Deben evitarse los aminoglucósidos en los pacientes con deterioro de la función renal y en los cirróticos, pudiendo utilizarse el levofloxacino (250-500 mg/día, en dosis única, vía oral o intravenosa), que tiene un mayor espectro frente a gram positivos que las quinolonas clásicas (sin embargo, su eficacia en la infección grave por *Enterococcus* todavía es cuestionable). Son de utilidad también los carbapenemes (imipenem o meropenem), con amplio espectro antibiótico, que incluye gram negativos, *Enterococcus* y anaerobios. Generalmente no es necesario asociar metronidazol, aunque debe valorarse su utilización para cubrir a los anaerobios.

Posteriormente, el tratamiento se modificará en función del resultado del antibiograma. La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica, aconsejándose al menos una semana de tratamiento.

Drenaje biliar

El 80% de los pacientes con colangitis aguda responde al tratamiento médico. En esos casos, el drenaje biliar puede realizarse de forma electiva. En el 20% restante la colangitis no se resuelve en las primeras 24 horas a pesar del tratamiento antibiótico, requiriendo descompresión urgente de la vía biliar.

Constituyen indicaciones de **descompresión biliar urgente** el dolor abdominal persistente,

la hipotensión (a pesar de las adecuadas medidas de soporte), la fiebre mayor de 39° C y la confusión mental (indicador de mal pronóstico).

Este drenaje puede realizarse mediante CPRE, drenaje percutáneo o cirugía.

1) La **CPRE con esfinterotomía endoscópica** y extracción de los cálculos o inserción de prótesis es en la actualidad el procedimiento de elección, puesto que se asocia a menor morbilidad que el drenaje quirúrgico (4,7-10% frente al 10-50%). En general, se aconseja aspirar la bilis o el pus del conducto biliar antes de inyectar contraste, lo que disminuye la presión del conducto biliar y reduce el riesgo de bacteriemia.

Los cálculos mayores de 2 cm. generalmente requieren fragmentación con litotricia mecánica. Los cálculos situados en la vía biliar intrahepática pueden ser, en ocasiones, extraídos con un coledocoscopia, dependiendo de su número, tamaño y localización. En los pacientes con coagulopatía, o en los que no se consigue un adecuado drenaje biliar (debido habitualmente a cálculos grandes que no pueden extraerse), pueden colocarse prótesis biliares transitorias con el fin de asegurar la permeabilidad biliar. Otra opción consiste en la inserción de un catéter nasobiliar, que permite realizar aspiración y lavado del sistema biliar.

2) En los casos en que no pueda realizarse CPRE o ésta no sea eficaz, se planteará el **drenaje percutáneo**, generalmente con control fluoroscópico. Otra opción, en los pacientes con vesícula intacta, es realizar una colecistostomía percutánea.

3) La **cirugía urgente** se reserva para los casos en que fallan los procedimientos de drenaje no quirúrgico. En los pacientes con colangitis leve, sin factores de riesgo, con coledocolitiasis y vesícula in situ, la cirugía laparoscópica en un tiempo debe ser considerada como una alternativa a la CPRE en centros con suficiente experiencia, con resultados comparables a los de la CPRE con esfinterotomía endoscópica. En caso de precisarse cirugía abierta con carácter urgente, la coledocotomía, con inserción de un tubo en T, tiene menor mortalidad que la colecistectomía con exploración de la vía biliar. Actualmente, la cirugía abierta suele reservarse para dos situaciones. En primer lugar, la resolución de las complicaciones graves

de la esfinterotomía endoscópica, como algunos casos de perforación duodenal. En segundo lugar, para el tratamiento de las coledocolitiasis muy grandes, pacientes con síndrome de Mirizzi o litiasis intrahepáticas con estenosis del conducto biliar.

Colangitis recidivante

Esta situación se produce en algunos pacientes con obstrucción biliar parcial que no puede solucionarse mediante cirugía o endoscopia. No existen evidencias que permitan orientar hacia el tratamiento óptimo, siendo razonable la utilización de ampicilina o amoxicilina (con o sin un inhibidor de las beta-lactamasas), cefalosporinas, cotrimoxazol o ciprofloxacino, todos ellos por vía oral. Puede ser de mayor utilidad establecer tandas de tratamiento rotando entre varios antibióticos.

Colangitis post-CPRE

La complicación infecciosa más frecuente tras la CPRE es la colangitis ascendente, que aparece en el 0,4-10% de las exploraciones, generalmente como consecuencia del drenaje biliar incompleto de un conducto biliar obstruido e infectado. Por este motivo, los casos más frecuentes se producen en pacientes con estenosis malignas de la vía biliar que afectan al hilio hepático, difíciles de drenar correctamente. Los estudios prospectivos han identificado otros factores de riesgo para el desarrollo de esta colangitis, que incluyen: ictericia, escasa experiencia endoscópica y tratamientos que combinan la vía percutánea y endoscópica.

Esta colangitis aparece típicamente a las 24-72 horas de la realización de la CPRE. Los microorganismos responsables son también bacterias entéricas, aislándose en la mayoría de los pacientes un germen único en la sangre.

La profilaxis antibiótica para prevenir la sepsis post-CPRE está indicada en pacientes seleccionados. Aunque ha quedado bien establecido que el uso de antibióticos de forma profiláctica es eficaz para reducir la bacteriemia post-CPRE, los resultados de varios estudios y de un meta-análisis arrojan dudas sobre la efectividad de los antibióticos administrados en pacientes sin signos de sepsis. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles en la actualidad, se recomienda la profilaxis antibiótica en los pacientes de alto riesgo, que incluye a aquellos con obstrucción de la vía biliar, signos de sepsis, pseudoquistes pancreáticos o pacientes inmunodeprimidos. Los antibióticos

deben mantenerse en los pacientes en los que no se puede realizar un drenaje biliar, o éste es incompleto. Por el contrario, en los pacientes con bajo riesgo de colangitis post-CPRE, como aquellos con coledocolitiasis o estenosis distal, algunos autores recomiendan administrar los antibióticos después de la CPRE sólo si no se ha podido llevar a cabo un drenaje adecuado. Esta estrategia, basada en la estratificación según el riesgo de colangitis, podría evitar, teóricamente, el uso de antibióticos en el 90% de los pacientes sometidos a una CPRE. Aunque no ha sido valorada en ensayos clínicos, parece razonable, y ofrece ventajas importantes al reducir el coste, los efectos secundarios y las resistencias bacterianas.

Por otro lado, debe realizarse un seguimiento periódico de los pacientes con prótesis biliares para detectar precozmente la oclusión de las mismas y prevenir así las complicaciones infecciosas. No se ha llegado a un consenso sobre las estrategias óptimas de seguimiento, aunque parece razonable la monitorización de las enzimas hepáticas mensualmente. Un ensayo controlado prospectivo no encontró diferencias en la supervivencia en pacientes con estenosis biliares malignas cuando el recambio de las prótesis se llevaba a cabo de forma electiva o cuando se hacía una vez aparecidos los signos de oclusión.

En estos casos, los antibióticos deben cubrir la flora responsable: bacilos entéricos gram negativos, *Pseudomonas* y *Enterococcus*. La ampicilina y gentamicina en combinación, y varias cefalosporinas, como cefazolina, cefuroxima, y cefotaxima son los más frecuentemente utilizados. El ciprofloxacino, ureidopenicilinas (piperacilina y mezlocilina) e imipenem son considerados los fármacos más eficaces. Se han establecido varios regímenes de tratamiento diferentes, bien por consenso o por investigadores individuales, tanto europeos como de Estados Unidos (Tabla 2).

Síndrome del sumidero (*sump syndrome*)

Es una complicación infrecuente de las anastomosis bilio-entéricas látero-laterales (coledoco o hepático-duodenostomía, o colédoco o hepático-yeyunostomía), que requiere para su aparición la estenosis de la anastomosis quirúrgica. Los restos alimentarios, cálculos o detritus se acumulan en la VBP, distal a la anastomosis estenosada y proximal a la papila, causando sobrecrecimiento bacteriano y colangitis supurada. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdo-

Tabla 2. Diferentes pautas de tratamiento antibiótico con distintas posologías recomendadas para la prevención de la colangitis y la sepsis port-CPRE

- Ciprofloxacino: 750 mg VO, 60-90 minutos antes de la CPRE.
750 mg/12 h. VO, comenzando tras la CPRE.
Id o CEP: 750 mg VO, 2 h. antes y 750 mg VO, 6 h. después de la CPRE.
- En bacterias resistentes al ciprofloxacino: añadir amoxicilina (500 mg/8 h.) o cambiar a piperacilina-tazobactam (4/0,5g/12 h. IV).
- Quinolonas, cefalosporinas o ureidopenicilinas IV, inmediatamente antes de la CPRE.
- Gentamicina: 120 mg IV, inmediatamente antes de la CPRE.
- Ampicilina (2 g IV) y gentamicina (máximo 120 mg IV), 30 minutos antes de la CPRE.
- Añadir una dosis oral de los antibióticos 6 h. después, si no se ha conseguido un drenaje adecuado.
- Neutropenia grave: asociar metronidazol al tratamiento convencional (7,5 mg/kg, IV)
- Alergia a la penicilina: vancomicina (1 g IV) o teicoplanina (400 mg IV) en lugar de ampicilina o amoxicilina.

Id: inmunodeprimidos. CEP: colangitis esclerosante primaria. VO: vía oral. IV: vía intravenosa

minal y la ictericia, aunque a veces también es causa de abscesos hepáticos y pancreatitis.

El tratamiento de elección es la esfinterotomía endoscópica, con limpieza de la vía biliar principal con catéter-balón. Alternativamente, pueden extraerse los detritus a través de la anastomosis quirúrgica, obviando así la necesidad de esfinterotomía, aunque en ese caso puede recurrir el síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1402-10.
2. Bortoff GA, Chen MY, Ott DJ, Wolfman NT, Routh WD. Gallbladderstones: imaging and intervention. *Radiographics* 2000; 20: 751-66.
3. Ko CW, Lee SP. Epidemiology an natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6S): 165-9.
4. De Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
5. Binmoeller KF, Schafer TW. Endoscopic Management of Bile Duct Stones. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 106-18.
6. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999; 30: 839-46.
7. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P, Lanzini A, Zuin M, Pigozzi MG, et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. The British-Italian Gallstone Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 123-8.
8. Afdhal NH. Acute cholangitis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
9. Gouma DJ. Management of acute cholangitis. *Dig Dis* 2003; 21: 25-9.
10. Loperfido S, Fratton A. Post-ERCP septic complications. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
11. Infection control during gastrointestinal endoscopy: guidelines for clinical application. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 836-41.
12. Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Peten EP, Dumas R, Bourgeon A, Rampal P, et al. Endoscopic management of sump syndrome after choledochoduodenostomy: retrospective analysis of 30 cases. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 180-3.

CAPÍTULO 54

LITIASIS BILIAR: COLECISTITIS AGUDA, ÍLEO BILIAR Y CÁNCER DE VESÍCULA

Autores

JJ Martín Ibáñez
JM Candel Erenas
P Romero Cara

Hospital Santa Ana, Motril, Granada

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Colecistitis aguda, litiasis biliar, colangitis, hydrops vesicular, Síndrome de Mirizzi, Síndrome de Bouveret, tumor de Klatkin, prótesis autoexpandibles*



LITIASIS BILIAR

La litiasis biliar (LB) suele ser un proceso asintomático la mayoría de las veces; no obstante, en ocasiones, da síntomas de forma temporal y sin otro problema que el dolor. Se trataría de la LB sintomática no complicada ó cólico biliar simple. En otras ocasiones, tras la aparición de síntomas aparecen complicaciones (LB sintomática y complicada), lo cual suele apreciarse en aproximadamente un 25% de los pacientes con LB. Entre otras complicaciones de la litiasis biliar (LB) podemos considerar las siguientes: colédocolitiasis, colangitis, pancreatitis aguda, colecistitis aguda, íleo biliar y carcinoma de vesícula biliar. Las tres primeras ya han sido estudiadas en otros capítulos de este Manual y en este capítulo se tratarán las restantes.

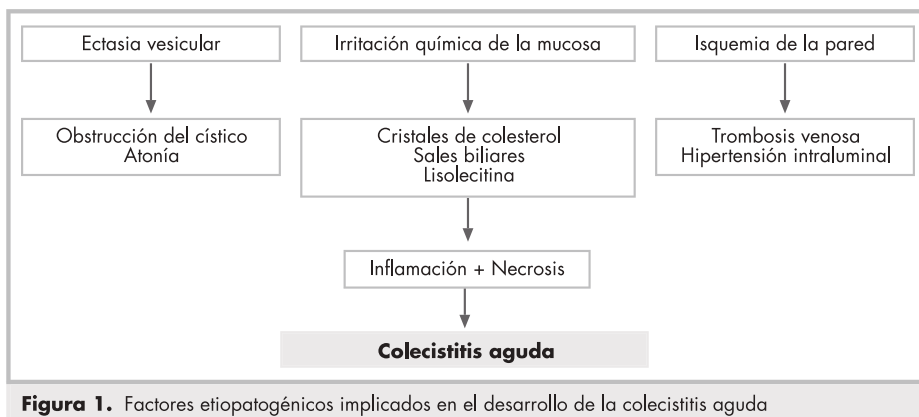
COLECISTITIS AGUDA

Cuando el cálculo vesicular en su intento de migrar fuera de la vesícula biliar queda atrapado en el conducto cístico se produce una obstrucción aguda del mismo y un proceso conocido como colecistitis aguda (CA), que es la complicación más frecuente de la LB. No obstante, en su fisiopatología intervienen varios factores patogénicos (Figura 1); así para que el resultado inflamatorio y necrótico final tenga lugar es preciso que exista además una ectasia en la vesícula biliar, una irritación química de su mucosa y, por último una isquemia de su pared. La ectasia es una consecuencia lógica de la obstrucción litiasica mantenida del cístico, aunque también el mismo efecto sucede tras reposos muy prolongados de la vesícula biliar – por falta de estímulo motor – como sucede tras duros tratamientos con nutrición parenteral total; dado lugar, en este caso, a una colecistitis alitiásica. La irritación química es secundaria a la acción de las sales biliares cada vez más concentradas y, sobre todo, la existencia de una bilis sobresaturada en colesterol, sin olvidar el posible papel de las fosfolipasas vesiculares que, actuando sobre la lecitina de la bilis, producirían lisolecitinas con acción lesiva sobre las membranas celulares. Previo a la necrosis de la pared vesicular aparece la isquemia y trombosis de los vasos císticos por compresión del cálculo. No parece tener gran importancia

el componente bacteriano, el cual se encuentra en dos de cada tres casos, al ser una consecuencia de la proliferación secundaria – en cavidad cerrada – de la flora mixta entérica (*E. Coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *B. fragilis*, *Clostridium*, etc.). Tanto la inflamación como la necrosis van progresando a lo largo de todas las capas de la vesícula hasta llegar a la serosa, la que produce un exudado fibrinoso que le permite pegarse a los órganos vecinos, formando el plastrón vesicular que, generalmente puede implicar al duodeno, colon epiplo mayor e, incluso, al colédoco y antro gástrico. Si el proceso es muy intenso y rápido, sin que se haya desarrollado completamente el plastrón, se puede producir la destrucción y rotura vesicular con la consecuente perforación que puede conllevar hacia una peritonitis biliar. Por el contrario, la perforación con el plastrón establecido dará lugar a la formación de un absceso perivesicular, que suele localizarse subhepático, subfrénico o – a través de una fístula bilio-digestiva – abrirse en algún punto del tubo digestivo. La fístula más posible y frecuente es la colecistoduodenal, aunque también son posibles hacia el colédoco, colon e, incluso, estómago.

En muchas ocasiones, la CA no es más que una reagudización de una colecistitis crónica durante muchos años silente. Los repetidos episodios de obstrucción temporal del cístico y el fenómeno irritativo de los cálculos sobre la mucosa de la vesícula va dando lugar a fenómenos inflamatorios crónicos y de fibrosis, con atrofia de la pared.

Si bien la mayoría de las CA (>95%) son procesos secundarios a la migración de un cálculo originario de la vesícula biliar, en un pequeño porcentaje (≈ 2%) no se encuentran cálculos en la vesícula ya que la CA es debida a un proceso infeccioso que afecta a la pared vesicular; es decir son de origen bacteriano. El caso más frecuente es el inducido por la infección de la *Salmonella Typhii*. Sin embargo, también es posible en vasculitis (artritis) sistémicas con afectación de la arteria cística, tras traumatismos abdominales, quimioterapia a través de la arteria hepática y durante prolongados episodios de nutrición parenteral total.



Inicialmente, el cuadro clínico de la CA, es similar al de un cólico biliar simple, en una persona de > 50 años, que se prolonga en el tiempo y es más intenso, creciente y persistente. Es decir, aparece un dolor en hipocondrio derecho que puede irradiar a epigastrio, generalmente acompañándose de náuseas y vómitos reflejos que, por lo tanto, no lo alivian. De forma relativamente precoz, se instaura una fiebre que rápidamente se eleva hasta 39-40° C, con taquicardia, oligoanuria y deshidratación. Tras un período inicial aparece la defensa muscular en el hipocondrio derecho y signo de Murphy (+). Si el proceso está suficientemente evolucionado, se puede palpar una masa dolorosa en el hipocondrio derecho. En las determinaciones analíticas suele apreciarse de forma precoz una leucocitosis con desviación a la izquierda, en la mayoría de los casos. Si la obstrucción del cístico se resuelve espontáneamente o con tratamiento médico (espasmolíticos i.v.), lo cual suele suceder en tres de cada 4 casos, el proceso remite en 48-72 horas, con la posibilidad de repetir una o varias veces en lo sucesivo. En el porcentaje restante de los casos suele evolucionar hacia el empiema. En este caso, el cuadro clínico no solo no remite, sino que empeora en las horas siguientes al inicio, con dolor muy intenso, fiebre muy elevada, mal estar general, leucocitosis intensa y desde ahí a diversas opciones: perforación con peritonitis biliar (de forma muy excepcional), formación de un absceso o fistulas bilio-entéricas. En ocasiones se puede desarrollar un grave cuadro de *shock* séptico, más probable en ancianos y diabéticos, gravado con una elevada mortalidad.

En alguna ocasión, no se desarrolla el cuadro de una CA, sino solo la distensión de la vesícula

por un contenido mucoso y de carácter trasudado (pocas proteínas) denominado *hydrops* vesicular. Los síntomas son similares a los descritos, aunque faltan los parámetros que denuncian la gravedad del cuadro de la CA (fiebre, leucocitosis, mal estar general, intensidad del dolor,...). Aunque también se puede palpar una masa en el hipocondrio derecho (vesícula distendida), ésta no suele ser dolorosa.

Existe la posibilidad de que los fenómenos inflamatorios propios de la CA se extiendan hacia el hepático común o bien que la vesícula distendida presione sobre el mismo; en todo caso, el resultado final es un cierto grado de estenosis a ese nivel, con el consecuente desarrollo de ictericia y/o elevación de las enzimas de colestasis (GGT y fosfatasa alcalina). Este proceso se denomina como síndrome de Mirizzi. No obstante, la presencia de ictericia también puede deberse a la coexistencia de una Colédocolitiasis asociada a la CA.

En general, el diagnóstico de CA suele ser sencillo. Las manifestaciones clínicas suelen orientar bastante sobre un problema biliar y la duración e intensidad del proceso apuntan sobre la expresión complicada del mismo, así como de su gravedad. La fácil accesibilidad a la práctica de una ecografía abdominal hace que se confirme la sospecha diagnóstica de una LB complicada. En la exploración se apreciará la existencia de una LB, hecho que puede ya ser conocido por el propio paciente, hasta entonces solo portador de la LB asintomática. Los hallazgos característicos apreciados en la ecografía serán la existencia de una doble pared en la vesícula biliar, con lo que aparece engrosada (> 3.5 mm de Ø), en relación con la exis-



Figura 2. Imagen ecográfica de una colecistitis aguda, en donde puede apreciarse la presencia de litiasis biliar, engrosamiento de la pared y contenido "sucio" (hipocógeno) de la vesícula (gentileza del Dr. Felipe Martínez Sierra. Sevilla).

tencia de edema en la misma y, según el estadio evolutivo del proceso, contenido líquido hipocógeno o más espeso (barro biliar o pus) con cierto grado de hiperecogenicidad, distensión de la vesícula (> 5 cm de $\varnothing$) y la presencia del signo de Murphy ecográfico, al presionar con el transductor en la zona vesicular (Figura 2). Cuando los datos ecográficos no son claros, se puede realizar una gammagrafía isotópica (gammagrafía) con Butyl-IDA-Tc⁹⁹ (ácido Imino-Di-Acético), observándose la imposibilidad de relleno de la vesícula (vesícula excluida) por el cálculo enclavado en el cístico. En caso de formación de un absceso (5-10%), también la ecografía es la técnica de elección al apreciarse perivesicular un área hipocóica. Si la CA es enfisematosa se puede apreciar, así mismo, la presencia de gas en la pared e interior vesicular.

Una vez diagnosticada la existencia de una CA el tratamiento debe ser quirúrgico y antes de las 72 horas de iniciado el cuadro, ya que ello está comprobado que es mucho mejor que hacerlo tras "enfriar" el cuadro inflamatorio-infeccioso, al facilitar la propia intervención quirúrgica y la recuperación del paciente, así como evitar las complicaciones y los problemas sépticos. Hasta el momento de la cirugía el enfermo debe de tratarse con antibióticos de amplio espectro por vía i.v. y analgesia espasmolítica; actitud que continuará algunos días tras la intervención quirúrgica. Dado que la mayoría de los gérmenes son de origen entérico y Gram (-) se recomiendan derivados β -lactámicos resistentes a β -lactamasas (para Gram +) más aminoglucósidos

(para coliformes) o bien cefalosporinas de última generación. La cirugía se puede hacer abierta o, siempre que sea posible, por vía laparoscópica, lo que favorece la recuperación, evita complicaciones y permite un alta hospitalaria precoz (a las 24-48 h). La colecistectomía es, en estas condiciones, una intervención muy segura en manos expertas, con una mortalidad aproximada del 0.3% y morbilidad de $< 10\%$ cuando es electiva y, del 1.6% y 13%, respectivamente, cuando es urgente. En todo caso, siempre será obligatoria la inspección del colédoco para excluir la posibilidad de que exista una colédocolitiasis asociada.

ILEO BILIAR

Es una complicación poco frecuente de la LB sintomática y complicada. Suele aparecer en edades avanzadas y es más frecuente en el sexo femenino. Lo más frecuente es que se trate de un cálculo único y grande que, tras producir un decúbito en la pared vesicular, induce su necrosis y posterior perforación. Se forma así una fístula bilio-entérica (generalmente, por proximidad, a duodeno) a través de la cual el cálculo pasa a la cavidad intestinal, migrando a través de la misma, hasta que encuentra una estrechez fisiológica, la válvula ileoceal. Si el cálculo es suficientemente grande queda atrapado dando lugar a una obstrucción intestinal. Así pues el cuadro clínico es el de una obstrucción intestinal, con todo su cortejo sintomático; siendo de ayuda el conocimiento de una LB previa – generalmente sintomática – y la edad avanzada del enfermo. A parte de los niveles hidroaéreos apreciables en la radiología simple de abdomen, también en ésta se puede apreciar aerobilia, por el paso de aire intestinal a la vía biliar. Rara vez, también puede apreciarse el cálculo radiopaco impactado en la fosa ilíaca derecha. De forma excepcional el cálculo obstruye el duodeno, denominándose a este hecho Síndrome de Bouveret.

El tratamiento siempre será urgente y quirúrgico, antes de que se desvitalice el intestino y sea precisa su resección.

CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

Es una neoplasia muy poco frecuente, que generalmente afecta mujeres de más de 65 años de edad (relación varón/mujer: 1/3) y que

guarda una estrecha relación con la presencia de LB en la vesícula, presentándola en >90% de los casos. La llamada vesícula "en porcelana" tiene una especial predisposición a la degeneración neoplásica (hasta el 20%). Se da con mayor frecuencia en los indios americanos, mejicanos, nativos de Alaska, Japón y Chile.

La mayoría de los casos son adenocarcinomas bien diferenciados, con un crecimiento intraluminal lento que, debido al rico drenaje linfático y venoso, se extiende con rapidez hacia los ganglios linfáticos regionales, además de tener una fácil diseminación por proximidad hacia el hígado.

Los síntomas aparecen en mujeres mayores de 65 años y son anodinos, en forma de molestia en hipocondrio derecho, impreciso, caprichoso y que se puede acompañar de náuseas, vómitos, pérdida de peso y, en fases más avanzadas, cuando el tumor invade órganos vecinos y se disemina, ictericia (50%). En fases avanzadas se puede palpar una masa en hipocondrio derecho, algo dolorosa, sin que haya otros signos exploratorios de interés. Por todo ello, es muy poco frecuente el diagnóstico preoperatorio y a la mayoría de los pacientes se les detecta el proceso en el transcurso de una colecistectomía, indicada al apreciar una litiasis biliar. Es decir, la ecografía detecta la tumoración solo en fases avanzada, ya que en las fases precoces solo aprecia la litiasis subyacente. En el primer caso puede apreciar la existencia de una masa que parte de la pared vesicular hacia la luz o bien que engrosa-infiltra la pared de la misma y se extiende hacia el hígado. En caso de que obstruya el hepático común se apreciará una dilatación de la vía biliar intrahepática.

La colecistectomía profiláctica no parece ser una buena medida, ya que el riesgo de presentar un carcinoma de vesícula es similar a la mortalidad por colecistectomía. Cuando se descubre el tumor durante el acto quirúrgico, su estado es más precoz que cuando se diagnostica preoperatoriamente, aunque ello no cambia el pronóstico fatal de dicha neoplasia; ya que los enfermos suelen fallecer antes de los 6 meses desde diagnóstico y colecistectomía. Los únicos que tienen una supervivencia prolongada son aquellos en que el tumor estaba en fase de carcinoma "in situ".

Aunque el **Colangiocarcinoma** no es un tumor relacionado con la LB, es adecuado tratarlo en este apartado, pues si parece estarlo

con la obstrucción parcial y prolongada de las vías biliares. Puede aparecer en cualquier punto de la vía biliar, incluso en su área intrahepática. También son adenocarcinomas que, en ocasiones están asociados a la existencia de una colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria (31 veces más frecuente que en la población general), a enfermedades fibro-poliquísticas congénitas hepáticas (enfermedad de Caroli, quistes de cóledoco, hígado poliquístico y complejo de von Mayenbung), así como con cirrosis biliar secundaria a atresia de las vías biliares. En países de Extremo Oriente en donde es endémica, la infección por la parasitosis por *Clonorchis sinensis* favorece la aparición de este tumor, así como diversas sustancias químicas como el dióxido de torio (thorotrast). Los lugares en donde con más frecuencia asienta son la unión de ambos hepáticos (tumor de Klatskin) y del hepático común con el cístico; es por ello, y por el calibre de estos conductos, por lo que fácilmente induce una obstrucción de la vía biliar y dilatación prestenótica secundaria, sin dilatación de la vesícula.

Es un tumor con poca tendencia a producir metástasis (solo en un 50% de las autopsias se aprecia este hecho) a diferencia del hepatocarcinoma y afecta a personas mayores de 60 años. La ictericia progresiva suele ser el signo inicial y más importante y tras ello un prurito muy difícil de tratar. Junto a ello se puede recoger la presencia de un síndrome tóxico en forma de astenia, anorexia y pérdida de peso. A veces muestran diarrea esteatorreica y dolor en el área epigástrica. No suele haber ascitis, ni episodios de colangitis.

Ante una ictericia obstructiva progresiva e indolora, con elevados niveles de bilirrubina se debe de hacer una ecografía abdominal, la cual apreciará dilatación de las vías biliares intrahepáticas por obstrucción extrahepática, el nivel de la estenosis y, a veces, el propio tumor. Otras exploraciones que ayudan al diagnóstico son la colangiografía transparietohepática (localización alta) o la CPRE (localización baja). El cuadro clínico debe de distinguirse del ampuloso, cuya frecuencia es mayor, pero no suele haber dudas tras la práctica de las exploraciones mencionadas. Otros diagnósticos diferenciales deben de ser la colangitis esclerosante primaria (a veces complicado incluso tras la práctica de una CPRE, pues ambos procesos pueden coincidir), la cirrosis biliar primaria (los AMA son negativos) y las hepatitis con componente colestásico inducida por fármacos.

El tratamiento siempre será quirúrgico, aunque solo un 20% serán resecables en el momento del diagnóstico. Si están limitados al colédoco la supervivencia es del 60% al año, tras su resección. En tumoraciones más altas se puede precisar una lobectomía completa para intentar eliminar el tumor, con supervivencia inferiores a los 2 años. Si la extirpación del tumor no es posible se harán medidas paliativas mediante la colocación de prótesis autoexpandibles a través del tumor y por vía endoscópica, transpa-rietohepática o quirúrgica. El tumor tiene un crecimiento lento, lo que unido a su escasa tendencia a metastatizar permite alguna supervivencia, aunque siempre inferior a los 6 años. Muchas veces el fallecimiento se debe más a las complicaciones (insuficiencia hepatocelular, colangitis y sepsis) que al propio tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al. *The natural history of cholelithiasis: The national cooperative gallstone study*. Ann Intern Med 1984; 101:1016-22.
2. The Southern Surgeons Club. *A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies*. N Engl J Med 1991; 324:1073-8.
3. Sama C, Morselli LA, Abate AM, Taroni F, Barbara L. *Epidemiology and natural history of gallstone disease*. Sem Liver Dis 1990; 10:149-58.
4. McArthur P, Cuschieri A, Sells RA, Shiels R. *Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecistitis*. Br J Surg 1975; 62:850-2.
5. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. *Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. Technique and results of 104 cases*. Gastroenterology 1978; 74:554-9.
6. Ransohoff DF, Miller GL, Forsythe SB, Hermann RE. *Outcome of acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus*. Ann Intern Med 1987; 106:829-32.
7. Jarvinen HJ, Hastbacka J. *Early cholecystectomy for acute cholecistitis*. Ann Surg 1980; 191:501-5.
8. Alexander F, Rossi RL, O'Bryan M, et al. *Biliary carcinoma: a review of 109 cases*. Am J Surg 1984; 147:503-8.

MRA

CAPÍTULO 55

PANCREATITIS AGUDA

Autores

J. Lariño Noia
L. Vázquez-Pérez Coleman
J.E. Domínguez Muñoz

Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *Pancreatitis aguda, evaluación pronóstica precoz, tratamiento etiológico, profilaxis antibiótica.*



PANCREATITIS AGUDA

La denominación de pancreatitis hace referencia a procesos inflamatorios que afectan al parénquima pancreático, ya sea de forma aguda (pancreatitis aguda) o crónica (pancreatitis crónica). En los últimos años se han realizado varias reuniones de expertos para modificar conceptos en función de los avances científicos en el conocimiento etiológico, clínico y morfológico de estas entidades y también del avance tecnológico, lo que ha contribuido a consensuar una definición y clasificación para estos procesos inflamatorios pancreáticos. Inicialmente se pensaba que la pancreatitis aguda conllevaba la restitutio ad integrum de la glándula pancreática tras superar el episodio agudo, frente a la irreversibilidad de los cambios histológicos característicos de la pancreatitis crónica; este concepto tuvo que ser modificado al confirmar la presencia de lesiones irreversibles secundarias a una pancreatitis aguda, fundamentalmente en relación a episodios graves asociados a necrosis del parénquima pancreático. Hoy en día se describe la inflamación aguda del páncreas como un cuadro clínico de dolor abdominal agudo asociado a elevación de los niveles séricos de enzimas pancreáticos, caracterizado por la presencia de edema de la glándula y/o necrosis pancreática y peripancreática. En la mayor parte de los casos dichas lesiones son reversibles, exceptuando las posibles secuelas morfológicas y funcionales que pueden desencadenarse tras un episodio grave asociado a necrosis parenquimatosa con posterior desarrollo de fibrosis y pérdida de tejido viable. La pancreatitis aguda puede manifestarse como un episodio único o como cuadros recidivantes.

PANCREATITIS AGUDA

CONCEPTO

La pancreatitis aguda tiene un amplio espectro de presentación clínica, desde casos muy leves y autolimitados hasta casos de fallo multiorgánico y muerte. Desde el punto de vista morfológico, la pancreatitis aguda leve se caracteriza por edema de la glándula, congestión vascular e infiltración de leucocitos neutrófilos, presentando con relativa frecuencia necrosis grasa peripan-

creática de diferente grado; dicha necrosis se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de complicaciones mayores de la enfermedad desencadenando, en consecuencia, un curso clínico grave. Una vez establecida la inflamación puede limitarse al páncreas o bien extenderse a estructuras vecinas, llegando incluso a establecer afectación a distancia. En la mayoría de los casos de pancreatitis aguda leve se produce una completa recuperación morfológica y funcional del páncreas, fundamentalmente cuando la etiología es no alcohólica, contrastando esto con los casos de pancreatitis aguda necrotizante en los que la recuperación glandular sólo se produce en la mitad de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la pancreatitis aguda varía de unas series a otras, mayoritariamente en función de los criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad, del área geográfica y, sobre todo, del diseño del estudio. Basándonos sólo en los estudios epidemiológicos prospectivos que emplean como criterio diagnóstico la presencia de dolor abdominal agudo asociado a elevación de los niveles séricos o urinarios de enzimas pancreáticas por encima de, al menos, dos veces el límite superior de la normalidad, la incidencia de la pancreatitis aguda oscila entre los 200 casos por millón de habitantes y año del Reino Unido a los casi 400 casos por millón de habitantes y año de las series españolas, siendo mayor la incidencia entre la cuarta y sexta década de la vida, sin predominio entre sexos.

ETIOPATOGENIA

Se describen numerosas causas establecidas de pancreatitis aguda (tabla 1), siendo las más frecuentes entre ellas, la litiasis biliar y el consumo de alcohol que suponen más del 80% de los casos. El resto de las etiologías descritas son mucho menos frecuentes, pero es fundamental identificarlas correctamente para prevenir posibles recidivas de la enfermedad.

La existencia de litiasis biliar es ampliamente reconocida como factor etiológico principal para el desarrollo de pancreatitis aguda. El ries-

Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda

Tóxico-metabólicas	Mecánicas	Otras
- Alcohol	- Litiasis biliar	- Isquemia
- Hiperlipidemia	- Obstrucción periampular	- Iatrogenia*
- Fármacos	- Obstrucción pancreática	- Infección
- Órgano-fosforados		- Hereditaria
- Otros tóxicos	- Disfunción del Oddi	- Autoinmune
	- Páncreas divisum	- Fibrosis quística
	- Trauma	- Tropical
	- Malformaciones	

go de aparición de la enfermedad en presencia de colelitiasis es 7 veces superior al existente en ausencia de patología litiasica biliar. Aunque se han realizado numerosos estudios al respecto, el mecanismo etiopatogénico por el que los cálculos biliares pueden producir una pancreatitis es todavía desconocido, siendo la teoría más aceptada el desarrollo de una obstrucción ductal simultánea biliar y pancreática. Se considera un fenómeno inicial al desarrollo de pancreatitis aguda la colocalización de enzimas lisosomales y pancreáticas en grandes vacuolas intracelulares; algunas enzimas lisosomales, como la catepsina B, pueden activar el tripsinógeno en el interior de estas vacuolas formando tripsina, lo que desencadenaría la activación en cascada de otras enzimas pancreáticas y la producción final de pancreatitis aguda. Sin embargo, el pH del interior de estas vacuolas es ácido, por lo que la tripsina resultante sería inactiva. Por lo tanto, el proceso de activación enzimática en la teoría de la obstrucción ductal permanece en discusión, pudiendo jugar un papel otros mediadores como los radicales libres de oxígeno. Existen además otros estudios más recientes que sugieren un papel patogénico predominante de otras enzimas pancreáticas como la elastasa, ejerciendo en este caso la tripsina un papel protector al hidrolizar e inactivar estas enzimas.

El alcohol es la segunda causa en frecuencia de pancreatitis aguda en nuestro medio y la primera en países del norte de Europa. Aunque la tolerancia del páncreas al alcohol es muy variable de unos individuos a otros, se sabe que existe una relación entre el grado del consumo de alcohol y el riesgo de padecer una pancreatitis aguda. Se ha establecido que sería necesaria una ingesta etílica de 90 g/día para presentar un riesgo de pancreatitis aguda similar al de la población con

Tabla 2. Fármacos asociados a pancreatitis aguda

Fuerte asociación	Asociación probable	Asociación dudosa
- Ácido valproico	- Asparaginasa	- Anfetaminas
- Azatioprina	- Corticoides	- Cimetidina
- Didanosina	- Metronidazol	- Ciproheptadina
- Estrógenos	- Salicilatos	- Colestiramina
- Furosemida	- Tiacidas	- Diazóxido
- Mercaptopurina		- Histamina
- Pentamidina		- Indometacina
- Sulfonamidas		- Isoniacida
- Tetraciclinas		- Propoxifeno
		- Rifampicina
		- Opiáceos

colelitiasis. La ingesta aguda de una elevada cantidad de alcohol es suficiente para desencadenar pancreatitis aguda en sujetos predispuestos, mientras que la ingesta crónica es más probablemente causa de episodios de reagudización sobre la base de una pancreatitis crónica.

Se han relacionado además numerosos fármacos como causa de pancreatitis aguda. La mayoría de ellos se han publicado como casos clínicos aislados, pero la publicación repetida de dicha asociación o bien la recidiva de la enfermedad al reintroducir el fármaco han hecho que se clasifiquen los fármacos en aquellos con fuerte asociación a pancreatitis aguda y otros con asociación probable o dudosa a la enfermedad (tabla 2). En algunos casos, la idiosincrasia personal es la explicación más probable al desarrollo de pancreatitis aguda, pero en otros, como en el caso de la didanosina, existe una clara relación dosis-riesgo.

La existencia de páncreas divisum (ausencia durante el desarrollo fetal de la fusión entre el páncreas dorsal y el ventral) es un claro factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda, presentando un riesgo entre 3 y 10 veces superior a la población general. El mecanismo por el cual el páncreas divisum predispone a una pancreatitis aguda se debe a la obstrucción del conducto pancreático principal en su desembocadura en la papila menor.

La disfunción del esfínter de Oddi como causa de pancreatitis aguda igualmente obstructiva se suele manifestar como episodios recidivantes de la enfermedad con evidencia de dilatación del Wirsung y estenosis intrapapilar del mismo (disfunción tipo I), o con Wirsung no dilatado pero con presión basal del mismo por encima de 40 mmHg (disfunción tipo II).

Otras causas de pancreatitis aguda incluyen la hipertrigliceridemia, el hiperparatiroidismo, los divertículos duodenales, cuadros isquémicos abdominales, infecciones víricas y bacterianas, traumatismos abdominales, enfermedades autoinmunes y la fibrosis quística de páncreas (tabla 1).

En los últimos años está teniendo especial importancia la base hereditaria de la pancreatitis aguda. Esto se debe, por un lado, a la frecuencia de mutaciones genéticas predisponentes de la enfermedad (sobre todo del gen del tripsinógeno catiónico) en pacientes con enfermedad considerada inicialmente como idiopática y, por otro, al hecho de que estas mutaciones, muchas de las cuales juegan un papel aún incierto, pueden ser necesarias para que cualquier factor etiológico sea capaz de desencadenar la enfermedad. Actualmente, y mientras no se profundice aún más en el conocimiento de este nuevo concepto, un episodio debe ser considerado como potencialmente hereditario en caso de pacientes jóvenes con historia familiar positiva de enfermedad pancreática, siendo recomendable realizar en ellos estudios genéticos (fundamentalmente mutaciones del gen del tripsinógeno catiónico y del gen asociado a fibrosis quística -CFTR-) para confirmar la etiología y ofrecer consejo genético.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se diferencian dos tipos fundamentales de pancreatitis aguda: la pancreatitis edematosa o intersticial y la necrohemorrágica. La primera se caracteriza por agrandamiento de la glándula, con congestión vascular, edema e infiltración por células inflamatorias, pudiendo existir cierto grado de necrosis grasa peripancreática. La segunda se asocia a necrosis más o menos extensa del parénquima pancreático y hemorragia, existiendo en estos casos una infiltración inflamatoria significativamente más intensa.

CUADRO CLÍNICO

La pancreatitis aguda se presenta clínicamente como un cuadro de dolor abdominal agudo, localizado habitualmente a nivel de epigastrio e irradiado a ambos hipocondrios o en cinturón hacia la espalda. Los pacientes presentan frecuentemente náuseas y vómitos asociados al dolor. Con relativa frecuencia se produce además una ausencia de emisión de heces y gases. A la exploración física el abdomen puede estar distendido, con una disminución de ruidos intes-

tinuales y dolor a la palpación en hemiabdomen superior. No es rara la presencia de taquicardia e hipotensión, así como de fiebre que, en esta fase inicial de la enfermedad, suele ser de origen tóxico-inflamatorio, no infeccioso, salvo en los casos de colangitis asociada. La aparición de una coloración azulada periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Turner) es muy infrecuente pero es un indicador de gravedad; su origen es la infiltración hemorrágica del epiploon menor, ligamento redondo o retroperitoneo en las pancreatitis agudas necrotizantes. La auscultación respiratoria puede revelar una disminución del murmullo vesicular en las bases pulmonares como consecuencia de atelectasias y/o derrame pleural.

DIAGNÓSTICO

La presencia de un cuadro clínico compatible junto con la elevación de los enzimas pancreáticos es suficiente para confirmar el diagnóstico. A pesar de la utilidad de las pruebas de imagen, fundamentalmente ecografía y TAC abdominal, en el diagnóstico etiológico de la enfermedad, hay que tener en cuenta que aportan una información limitada en el momento agudo de la enfermedad, llegando incluso en muchos casos a no evidenciar anormalidad alguna.

Un dato importante a tener en consideración, es el hecho de pensar en el diagnóstico de esta entidad incluso en ausencia del cuadro clínico característico, en aquellos pacientes con shock de origen indeterminado, o en Unidades de Cuidados Intensivos, sin mejoría clínica tras aplicar un tratamiento adecuado.

Diagnóstico bioquímico

Dado que la sensibilidad de las enzimas pancreáticas séricas en el diagnóstico de pancreatitis aguda es diferente dependiendo básicamente de la velocidad con que cada una de ellas es aclarada de la circulación, no es posible aceptar un determinado punto de corte para el diagnóstico, el cual dependerá del momento en el que se realiza la determinación. El análisis crítico de las publicaciones existentes evidencia una mayor sensibilidad de la lipasa (94%) respecto a la amilasa pancreática (95%) y a la amilasa total (83%). Por otra parte, hay que tener en cuenta el distinto origen extrapancreático de la amilasa, como las glándulas salivares, las trompas de Falopio, los ovarios, el intestino, el pulmón, la próstata y el hígado. Esto hace que abdómenes agudos distintos a la pancreatitis aguda puedan cursar con una más o menos acu-

sada hiperamilasemia. Por ello, la especificidad de la lipasa (96%) es significativamente superior a la de la amilasa pancreática (93%) y amilasa total (88%). No obstante, habría que aclarar que no toda hiperlipasemia debe ser considerada de entrada como una pancreatitis aguda; existen diferentes fuentes de producción de lipasa en el organismo (lingual, gástrica, intestinal...) por lo que es posible observar otra serie de entidades que cursan con elevaciones de esta enzima (cetoacidosis diabética, pacientes VIH +, colecistitis aguda...). Diversos estudios confieren a la elevación de esta enzima por encima de tres veces el límite alto de la normalidad una especificidad del 98%.

Otras muchas enzimas y marcadores han sido evaluados en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, entre ellos tripsinógeno, elastasa-1, fosfolipasa, tripsinógeno-2 urinario, carboxilesterhidrolasa, proteína asociada a la pancreatitis, complejo tripsina-antitripsina, proteína específica pancreática, péptido de activación del tripsinógeno y péptido de activación de la carboxipeptidasa A, pero ninguno de ellos ha demostrado una eficacia diagnóstica superior a la lipasa y sus limitaciones metodológicas hacen que no se hayan impuesto en la rutina clínica. Otras alteraciones analíticas que se pueden observar en estos pacientes son: leucocitosis con desviación izquierda, secundaria al proceso tóxico-inflamatorio pancreático y que, por tanto, no indica origen infeccioso; incremento del hematocrito por hemoconcentración secundaria a retención de líquidos en un tercer espacio; aumento de glucemia, tanto por afectación del páncreas endocrino como por la repercusión sistémica del estado tóxico-inflamatorio agudo; alteración de los parámetros de colestasis (bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa y transaminasas) que apoya el origen biliar de la enfermedad; por último, la disminución de la calcemia, una vez corregida por los niveles circulantes de albúmina, es indicativo de necrosis grasa peripancreática.

Diagnóstico mediante métodos de imagen

Como ya se ha mencionado, la utilidad de los métodos de imagen en el diagnóstico de la pancreatitis aguda es limitada. Habitualmente la radiografía de abdomen suele mostrar un íleo reflejo inespecífico, mientras que en la placa de tórax es frecuente observar el derrame pleural o atelectasias laminares. El papel de la ecografía se limita prácticamente al diagnóstico etiológico mediante la evaluación de la vesícula y vías biliares. La frecuente interposi-

ción de gas, que impide una correcta visualización del parénquima pancreático, reducen su ya de por sí baja sensibilidad.

El papel fundamental de la tomografía axial computada (TAC) es la clasificación local de gravedad más que el diagnóstico primario de la pancreatitis aguda. La presencia de una glándula aumentada de tamaño, de bordes mal definidos, es sugestivo de pancreatitis aguda. La asociación de la administración oral e intravenosa de contraste (TAC dinámica) permite evidenciar la presencia y extensión de necrosis grasa peripancreática y, sobre todo, del parénquima pancreático. En cualquier caso, la realización de una TAC antes de las 48 h. de evolución desde el inicio de la enfermedad tiende a infravalorar la gravedad del cuadro local de pancreatitis y, por tanto, el momento idóneo de su realización es entre las 48 y 72 h. La resonancia magnética ofrece una información similar a la TAC dinámica, pero la experiencia con esta técnica en pancreatitis aguda es más limitada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cualquier causa de abdomen agudo debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de una pancreatitis aguda. Entre ellos destaca la perforación de víscera hueca, colecistitis aguda, isquemia mesentérica, obstrucción mecánica intestinal, diverticulitis, apendicitis aguda, rotura de un quiste ovárico o embarazo ectópico. Enfermedades extraabdominales como el infarto agudo de miocardio o la neumonía basal pueden manifestarse como dolor epigástrico que puede simular una pancreatitis aguda. Situaciones menos frecuentes como las porfirias, la intoxicación por plomo, la fiebre mediterránea familiar o la púrpura de Schönlein-Henoch deben ser igualmente tenidas en cuenta.

COMPLICACIONES

La pancreatitis aguda debe ser clasificada como leve o grave según el desarrollo o no de complicaciones mayores de la enfermedad, locales o sistémicas (tabla 3). El término *pancreatitis aguda moderada* debe ser, por tanto, abandonado del lenguaje médico actual.

Complicaciones locales de la pancreatitis aguda son:

- A) Las colecciones líquidas agudas, que aparecen precozmente en la evolución de la enfermedad, localizadas en el páncreas o

Tabla 3. Complicaciones locales y sistémicas de la pancreatitis aguda

Complicaciones locales	Definición
- Colección líquida aguda	- Colección líquida pancreática o peripancreática sin pared definida
- Necrosis pancreática	- Tejido pancreático sólido no viable, típicamente acompañado de necrosis grasa peripancreática
- Necrosis pancreática infectada	- Presencia de gérmenes (cultivo positivo) en material de necrosis pancreática, con mínima cantidad de pus, + clínica de sepsis
- Absceso pancreático	- Colección de pus pancreática o peripancreática, con mínima o nula cantidad de tejido necrótico
- Pseudoquiste pancreático	- Colección líquida pancreática o peripancreática rodeada por una pared de tejido fibroso y de granulación
Complicaciones sistémicas	Definición
- Insuficiencia respiratoria	- PO ₂ <60 mmHg
- Insuficiencia renal	- Creatinina sérica >2 mg/dl a pesar de rehidratación
- Shock	- Presión arterial sistólica <80 mmHg, durante >15 minutos a pesar de rehidratación
- Sepsis	- T° >38.5°C, Leucocitos >16.0/mm ³ , plaquetas <150/mm ³ , EB <-4 mmol/L durante >48 horas, cultivo positivo
- Coagulación intravascular diseminada	- Tiempo protrombina <70%, Tiempo parcial de tromboplastina >45 segundos
- Alteraciones metabólicas	- Glucemia >200 mg/dl, calcemia <8.5 mg/dl

extrapancreáticas y que carecen de una pared que las delimite.

- B) El pseudoquiste agudo, que a diferencia de las colecciones líquidas agudas se presenta más tardíamente, a partir de la segunda semana de evolución. Presenta una pared bien definida de tejido fibroso y de granulación. Su contenido es rico en enzimas pancreáticas y su localización intra o peripancreática, ya que se origina habitualmente a partir de un área de necrosis. La rotura libre de un pseudoquiste o menos frecuentemente la fistulización del conducto pancreático puede dar lugar al desarrollo de ascitis pancreática.

- C) La necrosis pancreática, consistente en parénquima pancreático sólido no viable que se asocia típicamente a necrosis grasa peripancreática. La necrosis pancreática presenta un elevado riesgo de infección bacteriana, una condición que conlleva una elevada morbi-mortalidad.
- D) El absceso pancreático, caracterizado por una colección de pus con escaso o nulo tejido pancreático necrótico.

Cada una de estas complicaciones locales se caracterizan con respecto a las restantes por presentar una evolución clínica y gravedad distinta y por requerir un manejo clínico distinto. Las colecciones líquidas agudas se reabsorben espontáneamente en la mayoría de los casos sin conllevar aumento de la morbi-mortalidad, por lo que no se consideran complicación mayor. Por otra parte, tanto el pseudoquiste como la necrosis pancreática estéril de escasa extensión se presentan frecuentemente en pacientes que, por otra parte, siguen una evolución leve de la enfermedad. La TAC es el método de elección para el diagnóstico de las distintas complicaciones locales. El diagnóstico de infección de la necrosis y del absceso requiere adicionalmente de la punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía o TAC y el análisis microbiológico del material obtenido en un paciente con cuadro clínico de sepsis.

Un término que debe ser definitivamente abandonado por su gran imprecisión es el de flemón pancreático, ya que indica la presencia de una masa pancreática inflamatoria que puede presentar o no necrosis y que puede estar estéril o infectada.

Complicaciones mayores sistémicas de la pancreatitis aguda son aquellas que precisan de una monitorización y tratamiento intensivos, fundamentalmente fallo de uno o más órganos o sistemas (tabla 4). La repercusión sistémica de la pancreatitis aguda grave es consecuencia del desencadenamiento de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) consistente en un desbalance entre la liberación y activación de mediadores proinflamatorios, como radicales libres de oxígeno, interleuquinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) o elastasa leucocitaria, y la liberación y activación de mediadores con actividad antiinflamatoria como la interleuquina 10 ó distintos antioxidantes. Este SRIS es inicialmente secundario al proceso tóxico-inflamatorio pancreático, mientras que el

Tabla 4. Bases del manejo intensivo de la pancreatitis aguda grave

Medida de soporte y terapéutica
1. Monitorización intensiva e invasiva
2. Analgesia (analgesia epidural si es necesario)
3. Reposición hidroelectrolítica guiada por presión venosa central
∞ Cristaloideos para compensar pérdidas insensibles
∞ Dextrano como expansor del plasma
4. Administración adicional de oxígeno mediante mascarador
5. Administración de catecolaminas (dopamina, dobutamina)
6. Soporte nutricional precoz para evitar un balance nitrogenado negativo
7. Tratamiento precoz de complicaciones
∞ Ventilación mecánica (PEEP)
∞ Administración de catecolaminas (dopamina, adrenalina)
∞ Hemofiltración / hemodiálisis
∞ Administración de insulina, calcio, etc.

desarrollado a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad es consecuencia básicamente de complicaciones sépticas, como la infección de la necrosis pancreática.

La insuficiencia respiratoria es la complicación sistémica más frecuente de la pancreatitis aguda. Puede ser evidente gasométricamente al ingreso del paciente, pero habitualmente aparece a partir del 3º-5º día de evolución de la enfermedad como consecuencia de la afectación pulmonar en el contexto del SRIS, con edema pulmonar, atelectasia, isquemia y derrame pleural. La insuficiencia renal es bien prerrenal, por insuficiente reposición hidroelectrolítica en un paciente con marcado secuestro líquido en un tercer espacio (cavidad peritoneal y/o retroperitoneal), o bien renal, secundaria a necrosis tubular aguda por el SRIS. El shock es igualmente secundario a la liberación de sustancias vasoactivas en el contexto del SRIS precoz o tardío. La hemoconcentración por secuestro líquido en el tercer espacio, el desarrollo de hemoperitoneo o la aparición de hemorragia digestiva son factores agravantes. Otras complicaciones sistémicas incluyen alteraciones endocrinometabólicas graves como hiperglucemia o hipocalcemia, y hematológicas como coagulación intravascular diseminada.

Dentro de la gravedad que supone el desarrollo de cualquier complicación sistémica en el contexto de una pancreatitis aguda grave, la aparición de sepsis es la complicación más fre-

cuentemente letal. La sepsis aparece habitualmente a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad por infección de la necrosis pancreática. La vía más frecuente por la que los gérmenes acceden al parénquima pancreático es la traslocación bacteriana, es decir, por el paso transmural de los gérmenes desde la luz colónica. Por ello, los gérmenes más frecuentemente responsables de este cuadro son los aerobios Gram negativos como la *Escherichia coli*, y menos frecuentemente los Gram positivos, los anaerobios y los hongos como la *Candida albicans*. El riesgo de infección de la necrosis pancreática es directamente proporcional a la extensión de la misma.

EVALUACIÓN PRONÓSTICA

La pancreatitis aguda es una enfermedad potencialmente mortal. Se estima que un 20% de los pacientes van a desarrollar complicaciones mayores de la enfermedad y, por tanto, una pancreatitis aguda grave. La mortalidad en este grupo de pacientes se sitúa en torno al 20-25%. Por el contrario, el 80% de los pacientes van a presentar un curso leve, con nula mortalidad. La base fundamental del tratamiento es la identificación precoz de los casos graves para poder aplicar inmediatamente las medidas terapéuticas necesarias; por ello es de vital importancia predecir precozmente qué pacientes están en riesgo de desarrollar complicaciones mayores. En las primeras horas de evolución no es posible, salvo excepciones, diferenciar por la simple exploración física y de constantes vitales los pacientes que posteriormente van a desarrollar un curso clínico complicado de aquellos que no van a presentar ningún tipo de complicación mayor de la enfermedad. Por ello, diferentes procedimientos han sido descritos con el fin de predecir la evolución de los pacientes con pancreatitis aguda, entre ellos diferentes sistemas multifactoriales, marcadores de necrosis pancreática, marcadores de activación de enzimas pancreáticas y diferentes mediadores inflamatorios. Importante es destacar aquí la absoluta ausencia de capacidad pronóstica de los niveles séricos de enzimas pancreáticas, de forma que el grado de elevación de la amilasa o lipasa séricas no tiene ninguna relación con la gravedad de la enfermedad.

Clásicamente la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda se ha basado en la aplicación de diversos sistemas multifactoriales. Cualquiera de estos sistemas, que incluyen parámetros como los leucocitos circulantes, la

glucemia, la calcemia, la LDH sérica o el nivel de hematocrito, requieren 48 horas desde el ingreso del paciente para su evaluación, lo cual limita de forma muy importante su utilidad clínica. Por otra parte, su capacidad de predecir gravedad es limitada. Como alternativa, se ha intentado aplicar a la evaluación de la pancreatitis aguda el sistema APACHE-II, usado habitualmente en las unidades de cuidados intensivos para predecir mortalidad. En pancreatitis aguda este sistema no se ha mostrado superior a los anteriores, sin embargo tiene la gran ventaja de poder ser cuantificado en las primeras horas de ingreso del paciente y monitorizado sucesivamente. Tras una adecuada reposición hidroelectrolítica inicial del paciente, una puntuación APACHE-II >8 (>6 en pacientes obesos) es indicativa de riesgo de pancreatitis aguda grave y, por tanto, debe obligar a una monitorización intensiva del paciente y a la aplicación de las medidas terapéuticas específicas oportunas.

El mayor progreso en los últimos años en el campo de la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda se ha basado en el conocimiento de los eventos fisiopatológicos que ocurren en la fase precoz de la enfermedad (figura 1). Sea cual sea el factor etiológico que desencadene la pancreatitis aguda, las células acinares dañadas liberan radicales libres de oxígeno e interleuquina 8 (IL-8), los cuales contribuyen a la activación de proteasas pancreáticas y ejercen acción quimiotáctica sobre las células inflamatorias. A partir de la cuantificación de los diversos

mediadores inflamatorios que se producen tras el desencadenamiento de esta cascada inflamatoria, se puede predecir el devenir de la enfermedad. En este sentido, diversos marcadores biológicos han atraído especial atención en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda, principalmente por poder ser aplicados en la rutina clínica diaria y por permitir la estrecha monitorización del proceso inflamatorio. Entre ellos destaca la determinación de las concentraciones circulantes de elastasa polimorfonuclear (elastasa-PMN) y proteína C reactiva (PCR). Las concentraciones plasmáticas de elastasa-PMN se elevan muy precozmente tras el inicio de la pancreatitis aguda en pacientes que posteriormente desarrollarán complicaciones mayores en el transcurso de la enfermedad. La eficacia de este test en la evaluación pronóstica precoz de la pancreatitis aguda es superior al 90%. Los neutrófilos sintetizan muchas otras sustancias, entre ellas la IL-1 β , que es un potente inductor de la síntesis y liberación de IL-6 por monocitos periféricos. La IL-6 circulante estimula a su vez la síntesis hepática de reactantes de fase aguda como la PCR. La intensidad de la elevación de PCR en suero es, por tanto, paralela a la de elastasa-PMN, pero ocurre más tardíamente, al menos 48-72 horas tras el inicio de la enfermedad, lo cual limita la utilidad clínica de este marcador.

Hay que mencionar también la especial importancia que ha adquirido en los últimos años la cuantificación de marcadores de activación de proteasas intrapancreáticas. La activación intraparenquimatosa de tripsinógeno para formar tripsina produce la liberación de péptido de activación del tripsinógeno (TAP), el cual se elimina por la orina. De esta forma, la concentración urinaria de TAP refleja la cantidad de tripsinógeno que se ha activado en el proceso inicial de pancreatitis aguda e, indirectamente, el grado de gravedad de la enfermedad. Su utilidad se limita a las primeras 12-24 horas de enfermedad, disminuyendo rápidamente su eliminación urinaria en las horas siguientes. La sensibilidad y especificidad del TAP urinario en la predicción de pancreatitis aguda grave son muy elevadas, cercanas al 90%. Por otra parte, su determinación se realiza en una muestra aislada de orina, lo cual facilita enormemente su aplicación en urgencias.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Por sus implicaciones terapéuticas, como se comentará más adelante, es de suma importancia el discernir precozmente si nos encontramos ante

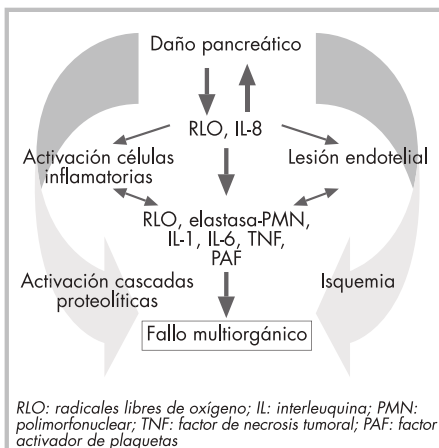


Figura 1. Eventos fisiopatológicos y liberación de mediadores inflamatorios en pancreatitis aguda grave

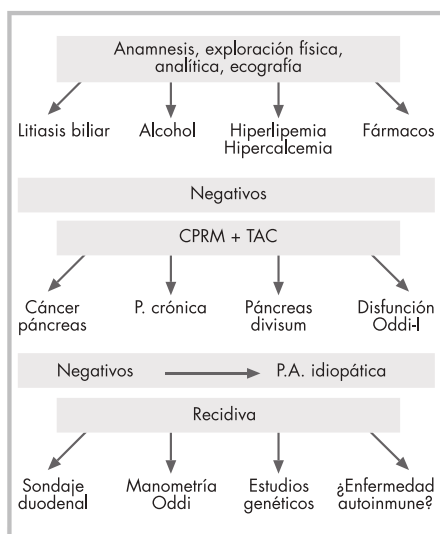


Figura 2. Guía práctica para el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda

una pancreatitis aguda de etiología biliar o no. En este sentido, la elevación transitoria de aminotransferasas, en concreto de la AST, es altamente sensible en el diagnóstico de patología litiasica biliar, más aún lógicamente si se acompaña de elevación de parámetros de colestasis como la fosfatasa alcalina o la bilirrubina. Por su parte, la objetivación de colecistolitiasis o coledocolitiasis, o de una dilatación de la vía biliar en la ecografía abdominal de un paciente con pancreatitis aguda, son claros datos de etiología biliar.

Una vez superado el episodio de pancreatitis aguda, ya sea leve o grave, es nuevamente básico establecer el diagnóstico etiológico más probable ya que, al tratarse de una enfermedad de elevada morbi-mortalidad, es imperativo actuar sobre la causa con el fin de prevenir recidivas. Mediante una adecuada anamnesis, exploración física, analítica básica y ecografía abdominal es factible descartar las principales causas de pancreatitis aguda: litiasis biliar, consumo de alcohol, hiperlipidemia, hipercalcemia y consumo de fármacos. En caso de exclusión de estos factores, el siguiente paso lo constituye la realización de una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y una TAC, con el fin de evaluar con exactitud las vías pancreática y biliar y el parénquima pancreático. Con estas exploraciones es posible detectar otras causas de pancreatitis aguda como pancreatitis crónica, tumores de páncreas, páncreas divisum y disfunción del esfínter de Oddi tipo I. En caso de negati-

dad de todas estas pruebas es aceptable considerar el episodio de pancreatitis aguda como idiopático y profundizar en el diagnóstico etiológico sólo en caso de recidiva (figura 2).

TRATAMIENTO

A la hora de abordar el manejo terapéutico de esta enfermedad, es fundamental diferenciar los casos leves, en los que la curación es la regla, de aquellos graves, que van a desarrollar diversas complicaciones que requerirán en muchos casos ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. En ambos casos, leves y graves, la aplicación de medidas para evitar recidivas de la enfermedad es obligatoria.

Manejo terapéutico de la pancreatitis aguda leve

El paciente clasificado como leve requiere simplemente de la instauración de dieta absoluta, una adecuada reposición hidroelectrolítica y la administración de analgésicos. La colocación de una sonda nasogástrica no está indicada prácticamente nunca en estos casos (es excepcional el desarrollo de íleo en la pancreatitis aguda leve), independientemente o no de la presencia de vómitos. Salvo enfermedad cardíaca o renal grave de base, el balance hidroelectrolítico se consigue mediante la administración de, al menos, 3-4 litros de sueros (glucosado 5%, Ringer o fisiológico) cada 24 horas. Esta sustitución de volumen puede ser controlada simplemente mediante la monitorización estándar de las constantes vitales y la cuantificación de la diuresis, que no debe ser inferior a 1000-1500 ml/día.

No existen ensayos clínicos analizando la eficacia de distintos analgésicos en pancreatitis aguda. Nuestro protocolo se basa en usar como primer escalón un fármaco no opioide, el metamizol en infusión i.v. lenta cada 6-8 horas, pautando petidina a dosis de 50 mg en infusión i.v. lenta a demanda, con un máximo de 100 mg/6 h. Una adecuada alternativa es la administración de buprenorfina a dosis de 0,3 mg i.v. cada 6 h.

Una vez el paciente está libre de dolor, íleo, fiebre y leucocitosis puede iniciarse la alimentación oral. Esto sucede habitualmente a las 48-72 horas desde el inicio de la enfermedad en pacientes con pancreatitis aguda leve. En estos casos, una vez se comprueba tolerancia a líquidos acalóricos, puede iniciarse una dieta normal, con bajo contenido graso, no siendo necesario prolongar la estancia hospitalaria del paciente por la aplicación de una pauta progresiva de reintroducción de la alimentación oral.

En caso de etiología biliar, y previa alta hospitalaria, es necesaria la realización de colecistectomía, preferentemente laparoscópica, con realización previa de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, esfinterotomía y extracción de cálculos en caso de coledocolitiasis.

Tratamiento de la pancreatitis aguda grave

Los pilares sobre los que se sustenta el manejo terapéutico de la pancreatitis aguda grave son:

- Monitorización intensiva de constantes vitales y tratamiento intensivo de las complicaciones sistémicas
- Soporte nutricional
- Tratamiento urgente del factor etiológico (pancreatitis aguda biliar)
- Profilaxis de la infección de la necrosis pancreática
- Tratamiento de las complicaciones locales

Con la hipótesis de que la secreción pancreática debía jugar un papel trascendental en la patogenia de la pancreatitis aguda, fármacos como antagonistas H₂, atropina, glucagón, calcitonina, somatostatina y octreótido han sido evaluados, sin que en ningún caso se obtuviera un efecto positivo. Tampoco los intentos de inhibir las proteasas activas mediante antiproteasas (aprotinina, gabexato-mesilato) han demostrado ser útiles en el manejo de la pancreatitis aguda.

Sobre la base del concepto actual de que la gravedad de la pancreatitis aguda viene definida por la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica, recientemente se han intentado aplicar fármacos moduladores de esta respuesta en el tratamiento de la enfermedad. En este sentido, sólo el lexipafant, un antagonista del factor activador plaquetario (PAF), ha sido evaluado en ensayos clínicos adecuados. A pesar de que este fármaco no ha llegado a ser comercializado, estos estudios han demostrado por primera vez que la modulación de la respuesta inflamatoria en pancreatitis aguda grave es capaz de reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad y, por tanto, nuevos ensayos con nuevos fármacos probablemente conllevarán un cambio radical en el enfoque terapéutico de estos pacientes en los próximos años.

Monitorización y tratamiento intensivo de complicaciones sistémicas

Los principios de la monitorización y terapia intensivas en pancreatitis aguda grave son la prevención de las potenciales causas de fallo orgánico, como la hipovolemia e hipoperfusión

tisular, la hipoxemia y las infecciones, tanto de la necrosis pancreática como nosocomiales, y el tratamiento precoz de complicaciones mayores (tabla 5). La monitorización continua mínima imprescindible en estos pacientes incluye la tensión arterial, pulso, presión venosa central, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y diuresis. En algunos pacientes es necesario el control de la presión pulmonar enclavada.

La restauración rápida y mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico es uno de los puntos clave en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave. Al contrario de los casos de pancreatitis aguda leve, en los que la administración de cristaloides es suficiente para asegurar un volumen circulante adecuado, los casos graves precisan de la administración conjunta de expansores del plasma como el dextrano. En pacientes sin enfermedad cardíaca previa, el objetivo es mantener una presión venosa central entre 8 y 10 cm H₂O.

La hipoxia debe ser prevenida asegurando la permeabilidad de las vías aéreas y mediante la administración adicional de oxígeno. Si a pesar de ello el paciente desarrolla hipoxemia debe ser intubado precozmente y ventilado de forma controlada empleando bajos niveles (5.0-7.5 cm H₂O) de presión final espiratoria positiva (PEEP).

La administración de catecolaminas también debe adelantarse a la aparición de insuficiencia renal y shock. La dopamina es la catecolamina más frecuentemente usada. A dosis bajas (2-3 µg/kg/min) favorece la perfusión de órganos abdominales, por lo que debe ser empleada precozmente en pacientes con pancreatitis aguda grave. Sin embargo, otras catecolaminas como la dobutamina se han mostrado superiores a la dopamina en el objetivo de mejorar la perfusión tisular de órganos abdominales. En casos de shock es frecuentemente necesario añadir otras catecolaminas, como la adrenalina. Si a pesar de las medidas anteriores el paciente desarrolla insuficiencia renal debe ser hemofiltrado o dializado precozmente con el fin de permitir una fluidoterapia óptima y una nutrición adecuada.

En pacientes con pancreatitis aguda grave es frecuente la aparición de hiperglucemia y alteraciones electrolíticas, fundamentalmente hipocalcemia. Ambas situaciones deben ser tratadas de forma estándar mediante la administración de insulina rápida y la sustitución intravenosa de calcio. Del mismo modo debe ser corregida cualquier otra alteración metabólica o electrolítica que pueda aparecer.

Soporte nutricional

Los pacientes con pancreatitis aguda grave tienen un gasto energético marcadamente elevado, con un estado metabólico caracterizado por un aumento de la gluconeogénesis, de la proteólisis y por tanto de la ureagénesis, y de la lipólisis con incremento de la producción de ácidos grasos. La consecuencia de todo esto es una marcada depleción nutricional.

Estudios con nutrición parenteral han demostrado que la evolución de la pancreatitis aguda grave es mejor en pacientes en los que se consigue evitar un balance nitrogenado negativo, mientras que es frecuentemente fatal en los casos restantes. Por otra parte, la aplicación precoz de este aporte nutricional parenteral, instaurándolo dentro de las primeras 72 horas desde el inicio de la sintomatología, se asocia a una marcada reducción de las complicaciones de la enfermedad así como de la mortalidad en comparación con el misma pauta de nutrición parenteral aplicada más tardíamente. El principal inconveniente de la nutrición parenteral es la frecuencia de complicaciones sépticas secundarias a la infección del catéter en estos pacientes. Esto, junto a la evidencia de que el aumento de permeabilidad intestinal y la resultante traslocación bacteriana son el factor fundamental en la infección de la necrosis pancreática, han llevado a la aplicación de nutrición enteral en pancreatitis aguda grave. De hecho, la nutrición enteral mediante sonda nasoyeyunal se asocia a una disminución de la morbilidad secundaria a pancreatitis aguda en comparación con la nutrición parenteral, por lo que, hoy por hoy, se considera estándar en el manejo de la pancreatitis aguda grave. Recientes estudios sugieren incluso que esta alimentación enteral puede ser igualmente administrada a través de una sonda nasogástrica, comenzando con flujos constantes a baja velocidad, siendo igualmente tolerada por los pacientes.

Tratamiento urgente de la etiología biliar

La realización de esfinterotomía endoscópica en pacientes con pancreatitis aguda grave se asocia a una disminución de la incidencia de complicaciones y de la mortalidad por la enfermedad. Este tratamiento endoscópico, como el resto de medidas terapéuticas encaminadas a mejorar el pronóstico de la pancreatitis aguda grave, debe realizarse lo más precozmente posible, y su efecto positivo disminuye drásticamente si se realiza pasadas 72 horas desde el inicio de la enfermedad.

Profilaxis de la infección de la necrosis pancreática

La mortalidad asociada a pancreatitis aguda necrotizante es consecuencia fundamentalmente de la infección de dicha necrosis, siendo inhabitual el fallecimiento de pacientes con necrosis estéril. Se ha visto que cuanto mayor es el porcentaje de parénquima pancreático necrosado, mayor es la probabilidad de que éste se infecte. Por todo ello, uno de los objetivos primordiales del tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda grave es la prevención de la infección de la necrosis pancreática. Diversos estudios experimentales y en humanos han demostrado que la vía fundamental por la que los gérmenes acceden a la necrosis pancreática es su traslocación directa desde el colon, junto con la vía hematógena a partir de focos sépticos a distancia. Los gérmenes más frecuentemente aislados son bacterias gram negativas intestinales, fundamentalmente *E.coli*. Aerobios gram positivos procedentes de focos sépticos a distancia y anaerobios son también causa importante de infección de la necrosis pancreática. Por tanto, cualquier medida de prevención de la infección de la necrosis debe actuar frente a aerobios gram positivos y gram negativos, así como anaerobios.

La manifestación clínica de la infección de la necrosis pancreática es un fenómeno tardío, que ocurre habitualmente en la segunda o tercera semana de evolución de la enfermedad. Sin embargo, la contaminación de la necrosis ocurre precozmente, habitualmente en las primeras 72-96 horas, por lo que cualquier medida destinada a prevenir esta contaminación debe aplicarse precozmente.

Varias alternativas han sido evaluadas con el fin de prevenir las complicaciones sépticas en pancreatitis aguda grave, entre ellas el tratamiento precoz de focos sépticos extrapancreáticos, la prevención de la traslocación bacteriana mediante lavado peritoneal o descontaminación intestinal selectiva, y la profilaxis antibiótica sistémica.

Tratamiento de focos sépticos extrapancreáticos. Cualquier foco séptico extrapancreático que se origine en el paciente afecto de pancreatitis aguda grave debe ser tratado precoz y eficazmente con el fin de limitar en la medida de lo posible la aparición de bacteriemia y la llegada de los gérmenes al páncreas necrótico. En este sentido, cualquier dato clínico de sepsis obliga a excluir inicialmente la infección de los catéteres y de las vías urinarias y respiratorias.

Lavado peritoneal. El objetivo del lavado peritoneal en pacientes con pancreatitis aguda grave es doble: por un lado prevenir la traslocación bacteriana mediante el aclaramiento de gérmenes de la cavidad peritoneal y, por otro, la prevención de la absorción peritoneal de sustancias vasoactivas que pueden agravar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, su utilidad no ha podido ser demostrada, por lo que su uso en la práctica clínica diaria no puede ser recomendado.

Descontaminación intestinal selectiva. Siendo la traslocación bacteriana el mecanismo fundamental por el que los gérmenes acceden al páncreas necrótico, es lógico pensar que la descontaminación intestinal selectiva debe ser una medida terapéutica potencialmente eficaz en la prevención de la infección de la necrosis pancreática. La utilidad de este prometedor enfoque terapéutico requiere de su confirmación antes de ser recomendado para la práctica clínica diaria.

Profilaxis antibiótica. El conocimiento del espectro bacteriano capaz de infectar la necrosis pancreática (65% gram negativos, 20% gram positivos, 15% anaerobios) así como de la capacidad de penetración de los distintos antibióticos en el páncreas ha permitido, conociendo la concentración mínima inhibitoria de los antibióticos para cada uno de los gérmenes, calcular un factor teórico de eficacia de cada antibiótico en la prevención de la infección de la necrosis pancreática. Sobre la base de estos estudios, confirmado por ensayos clínicos, imipenem se muestra como el antibiótico de elección en la prevención de la infección de la necrosis pancreática. Diversos ensayos clínicos publicados han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica sistémica en la prevención de las complicaciones sépticas en pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, además de asociarse a una tendencia a disminuir la mortalidad en estos casos. Un reciente meta-análisis confirma la reducción significativa de mortalidad asociada a esta medida terapéutica. Sin embargo, un ensayo clínico randomizado y doble ciego, recientemente publicado en *Gastroenterology* no evidencia este beneficio, si bien el esquema antibiótico empleado lo constituía ciprofloxacino y metronidazol. Las conclusiones extraídas por ello de tal ensayo clínico, con un diseño por otra parte excelente, deben ser tomadas con cautela, pareciendo recomendable al menos por el momento la indicación de profilaxis antibiótica a base de imipenem 500 mg iv/6h, de forma precoz, y sin estar establecido el tiempo necesario de mantenimiento, con-

siderándose al menos necesario un mínimo de 14 días y prolongarse más allá mientras el paciente presente complicaciones mayores de la pancreatitis aguda. En estos casos, se recomienda la asociación de un antimicótico, ya que la infección por *Candida albicans* aparece como uno de los problemas principales asociados a profilaxis antibiótica prolongada.

Tratamiento de las complicaciones locales

Las complicaciones locales fundamentales de la pancreatitis aguda grave son la infección de la necrosis pancreática, el absceso y el pseudoquistes.

Necrosis pancreática infectada. Constituye la complicación más temible de la enfermedad, con tasas de mortalidad sin tratamiento cercanas al 100%. Si a pesar de todas las medidas previamente comentadas con anterioridad, el paciente desarrolla datos de sepsis o no mejora del cuadro de fallo multiorgánico con medidas de tratamiento intensivo, debe excluirse la infección de la necrosis pancreática una vez descartada la presencia de focos sépticos a distancia. Para ello es necesaria la punción-aspiración con aguja fina del área pancreática y peripancreática guiada por ecografía o TAC y la realización inmediata de una tinción de gram y cultivo. La demostración de la infección de la necrosis pancreática obliga a realizar una necrosectomía quirúrgica y lavado continuo del saco menor. La extirpación quirúrgica de tejido necrótico estéril no ha demostrado que mejore el pronóstico de la enfermedad.

Absceso pancreático. En la mayoría de los casos un absceso pancreático puede tratarse inicialmente mediante un drenaje no quirúrgico, ya sea percutáneo guiado por ecografía o endoscópico guiado por ecoendoscopia con colocación de una sonda naso-absceso. En ambos casos deben realizarse lavados repetidos y administración local de antibióticos que aceleran significativamente la curación de la colección. En algunas ocasiones, el contenido espeso y de material necrótico del absceso hace que su tratamiento a través de un fino drenaje sea insuficiente, por lo que debe recurrirse a su drenaje quirúrgico.

Pseudoquiste pancreático. A pesar de lo que se consideraba tradicionalmente, el tamaño del pseudoquiste no constituye indicación de drenaje, ya que en un elevado porcentaje de casos la colección se absorbe espontáneamente o disminuye drásticamente de tamaño permaneciendo asintomática. Por el contrario, es la aparición de

dolor o la compresión de órganos vecinos lo que obliga a actuar. La tendencia actual es la de drenar vía endoscópica siempre que sea posible. La exploración mediante pancreatografía retrógrada endoscópica es importante en estos casos, ya que una colección en conexión con el conducto pancreático es mejor tratada mediante esfinterotomía pancreática y colocación de drenaje transpapilar. En caso contrario, una cistogastrostomía o cistoduodenostomía, según la localización del pseudoquiste, habitualmente guiada por ecoendoscopia, es el tratamiento de elección. El drenaje percutáneo queda en la actualidad reservado para los casos en los que la localización anatómica de la colección impide su drenaje endoscópico.

La figura 3 muestra de manera esquemática el manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con pancreatitis aguda grave. Mediante la aplicación de esta guía se ha conseguido una marcada reducción de las complicaciones y la mortalidad secundaria a pancreatitis aguda. Como comentamos anteriormente, el objetivo primordial en estos pacientes es mantener un estado clínico lo mejor posible, adelantándonos a la aparición de las complicaciones, y la aplicación de medidas destinadas a la prevención de dichas complicaciones. Esto se consigue fundamentalmente mediante la aplicación de tres medidas terapéuticas: nutrición enteral precoz, profilaxis antibiótica precoz en presencia de necrosis pancreática y esfinterotomía endoscópica precoz en caso de sospecha de etiología biliar. Para ello, una adecuada clasificación pronóstica de los pacientes y una monitorización y manejo intensivos correctos constituyen la base sobre la que se sustentan las tres medidas expuestas.

Seguimiento post-pancreatitis aguda

Los pacientes que han presentado un episodio de pancreatitis aguda deben realizar un control

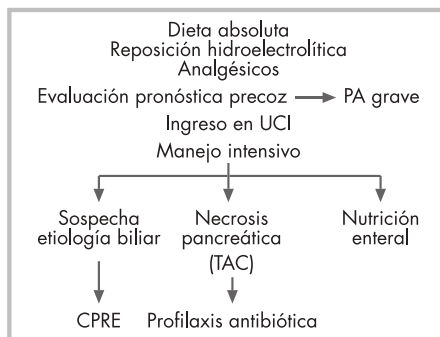


Figura 3. Esquema del manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con pancreatitis aguda grave

analítico-ecográfico a los tres meses del alta hospitalaria para comprobar la recuperación clínica completa y la ausencia de complicaciones tardías de la enfermedad, así como para confirmar el tratamiento adecuado del factor etiológico (colecistectomía con o sin esfinterotomía endoscópica previa, abstinencia alcohólica, tratamiento hipolipemiente, etc...). En caso de recuperación completa tras pancreatitis aguda leve (excepto de etiología alcohólica) y una vez tratada la causa, el paciente puede ser dado de alta definitivamente. Pacientes con pancreatitis aguda grave de cualquier etiología o alcohólica de cualquier gravedad presentan frecuentemente una disfunción pancreática exocrina y, menos frecuentemente, endocrina que puede tardar hasta un año en recuperarse y que precisa de tratamiento mediante dieta y sustitución oral de enzimas pancreáticas y de insulina, respectivamente. En estos pacientes es preciso realizar un test de función pancreática exocrina (p.ej. test de triglicéridos marcados con Carbono 13) y una curva de tolerancia oral a la glucosa para descartar este tipo de secuelas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
2. Domínguez-Muñoz JE, Viedma JA, Pérez-Mateo M, Carballo F, García Fe M. Inflammatory response in the initial phase of acute pancreatitis: relationship to the onset and severity of the disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:225-46.
3. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56 (suppl. 6):S226-230.
4. Meier R, Beglinger C, Layer P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:173-183.
5. Domínguez Muñoz JE, Carballo F, García MJ et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of multicenter study. *Br J Surg* 1991;78:1230.
6. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Georgia, September 1992. *Arch Surg* 1993.
7. Isenman R, Runzi M, Kron M, et al. Ciprofloxacin/metronidazole in patients with severe acute pancreatitis: results of a double blind, placebo controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
8. Imrie CW, Carter CR, McKay CJ. Enteral and parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Best Pract Res Clinical Gastroenterology* 2002;16:391-7.
9. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a metaanalysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
10. Kalfantzeros F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-9.
11. Sharma VK, howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3211-4.
12. Al-Omram M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; CD002827.

CAPÍTULO 56

PANCREATITIS CRÓNICA

Autores

JJ Martín Ibáñez
P Romero Cara
VM Lafuente Quesada
JM Candel Erenas
R Patón Arenas

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Servicio de Aparato Digestivo

Palabras clave: *pancreatitis, malabsorción, dolor abdominal, pruebas funcionales, insuficiencia pancreática, alcohol, CPRE, enzimas digestivas, pancreatectomía.*



PANCREATITIS CRÓNICA

DEFINICIÓN

La Pancreatitis Crónica (PC) se define como una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por fibrosis y posterior destrucción del tejido exocrino y endocrino. Este proceso condiciona cambios morfológicos e irreversibles en la glándula, que típicamente causan dolor o/y pérdida permanente de la función pancreática.

CLASIFICACIÓN

La búsqueda de un sistema de clasificación "ideal" que permita catalogar a los pacientes afectos de PC ha sido un objetivo principal, y al mismo tiempo un problema, desde las primeras descripciones de la enfermedad. Unos sistemas de clasificación se han basado en aspectos evolutivos y morfológicos y otros en factores etiológicos. Esta disparidad es resultado de los numerosas zonas oscuras que existen sobre la prevalencia real de la enfermedad, su historia natural y patogenia, además de la variabilidad del proceso en relación a sus formas clínicas, evolución individual y respuesta al tratamiento.

La **Clasificación de Marsella**, elaborada en el año 1963 y revisada en 1984 y 1988 en Roma, que se basa en criterios morfológicos, es un "clásico" y distingue entre pancreatitis aguda (daño reversible) y PC (daño irreversible). Esta distinción tiene en realidad más utilidad para "definir" que para "clasificar".

La **Clasificación de Cambridge** (1983): se basa en la morfología de los conductos pancreá-

ticos obtenida por técnicas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC), y la pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Esta clasificación nos permite realizar el estadiificación del proceso una vez diagnosticado (tabla 1).

Recientemente se ha publicado un sistema que clasifica la PC según el factor de riesgo más fuertemente asociado, con implicaciones terapéuticas para cada categoría¹. Dicho sistema se denomina "TIGAR-O" cuyas siglas reflejan las iniciales de los distintos grupos etiológicos: **T**óxico-metabólica, **I**diopática, **G**enética, **A**uto-inmune, **R**ecurrente y **O**bstructiva) (tabla 2).

ETIOLOGÍA

ALCOHOL

El alcohol es el responsable de la denominada PC calcificante, la forma más frecuente de pancreatitis crónica. Se estima que el 70% de los casos identificados de PC en todo el mundo (90% en los países desarrollados) se debe al abuso crónico de etanol, que es, con diferencia, la causa más frecuente y "probable" de PC.

La relación entre la ingesta alcohólica y PC es conocida desde hace más de medio siglo, y depende básicamente de la cuantía y duración del consumo, de manera que el periodo de abuso no suele ser inferior a 4-5 años y con ingesta de más de 150 g/día. No parece influir el tipo de bebida alcohólica ni el ritmo de ingesta, aunque la PC es excepcional en bebedores ocasionales. El hecho de que sólo una parte de los alcohólicos

Tabla 1. Parámetros básicos de la clasificación morfológica de las pancreatitis crónicas según el Simposium de Cambridge de 1983

Nivel de afectación	Hallazgos	CPRE	TAC
Nivel 1	Dudosos	Wirsung normal Afectación de < 3 ramas secundarias	Parénquima homogéneo con algún cambio mínimo
Nivel 2	Leves	Wirsung normal > de 3 ramas afectadas	Parénquima heterogéneo
Nivel 3	Moderados	Wirsung alterado Más de 3 ramas afectadas	Alteraciones del Wirsung
Nivel 4	Graves	Lo anterior más: quistes de >10 mm, cálculos o marcadas irregularidades del Wirsung	Quistes, cálculos, Wirsung muy irregular, invasión de órganos vecinos

Tabla 2. Clasificación TIGAR-O de las pancreatitis crónicas

Tóxico-metabólicas
- Alcohol - Tabaco - Hipercalcemia (hiperparatiroidismo) - Hiperlipidemia - Insuficiencia renal crónica - Medicamentos (p.e. fenacetina) - Tóxicos (p.e. DBTC)
Idiopática
- Tropical - De presentación precoz o tardía
Genética
- Autosómica dominante (mutación tripsinógeno catiónico) - Autosómica recesiva (mutación CFTR, SPINK1, deficiencia alfa-Antitripsina)
Autoinmune
- PC autoinmune aislada - PC autoinmune sindrómica (asociada a síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria intestinal)
Pancreatitis aguda recurrente
- Postnecrótica - Aguda recurrente - Vascular (isquémica) - Postirradiación
Obstructiva
- Páncreas divisum. - Disfunción del esfínter de Oddi - Obstrucción del conducto pancreático - Lesiones residuales postraumáticas

(Ettemad y Withcomb, 2001)

de riesgo la desarrollen, y de que en realidad no dispongamos de un claro umbral de consumo para el desarrollo de la enfermedad apoyan la existencia de una predisposición genética aún no bien identificada, si bien la asociación subclínica de lesión pancreática tipo PC y alcohol parece ser importante, como demuestran los estudios de necropsias en sujetos alcohólicos.

Se admite que el alcohol modificaría la composición del jugo pancreático aumentando la concentración de proteínas y calcio, con inestabilidad y aumento de la viscosidad del jugo pancreático, formación de tapones obstructivos y atrofia del epitelio ductal. Según la hipótesis necrosis-fibrosis (Confort 1946, y Kopple 1992) repetidos focos de pancreatitis aguda, con fibrosis, necrosis y alteraciones de los conductos acinares, conducirían a la pancreatitis crónica como un estadio final del proceso. Sin embargo, esta visión "acumulativa" no explica el hecho de que pancreatitis agudas con importante compo-

nente necrótico no desarrollan PC, además de no explicar las pancreatitis crónicas indoloras ni poder descartar una PC preexistente a los brotes de inflamación aguda del páncreas.

En suma, en la historia natural de la PC alcohólica encontramos dificultades para precisar con exactitud el comienzo de la enfermedad, su pronóstico individual y para monitorizar con fiabilidad el perfil evolutivo.

FACTORES GENÉTICOS

El concepto clásico del origen unifactorial de la PC ha sido sustituido por la presencia de uno o varios "cofactores" que concurren en un paciente predispuesto genéticamente. Este hecho, junto al desarrollo de técnicas de imagen más avanzadas, ha permitido predecir con mayor exactitud los factores de riesgo asociados al desarrollo de la PC. La predisposición genética a sufrir PC se manifiesta en la distinta incidencia observada en individuos sometidos a los mismos factores ambientales. Múltiples estudios avalan esta predisposición en determinados grupos familiares.

La causa de la forma autosómica dominante de la PC hereditaria, reside en la mutación en el codón 28 y 122 del gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1: *protease serin*, 1). Esta mutación provoca una activación prematura del tripsinógeno catiónico, presente en las células acinares y encargado de la hidrólisis proteica, y activación de otra proenzimas digestivas. Finalmente se produce una "autodigestión" pancreática, con pancreatitis agudas recurrentes, que con el tiempo conducen a una PC.

La mutación del gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), se ha asociado también a la PC. Este trastorno autonómico recesivo presenta varias mutaciones con distintos grados de gravedad que se relacionan con el grado de insuficiencia exocrina.

El papel de la mutación a nivel del gen inhibidor del tripsinógeno pancreático secretado (SPINK1), que "protege" frente a la activación prematura del tripsinógeno catiónico, aún no está claro. Parece que modifica la gravedad de la PC desarrollada por otros factores genéticos o ambientales.

PANCREATITIS CRÓNICA IDIOPÁTICA

La investigación etiológica exhaustiva de la PC determina un porcentaje significativo de casos

(>10% en países occidentales) en los que no se puede asociar un factor etiológico definido. La Pancreatitis crónica idiopática (PCI) parece presentar una distribución bimodal respecto a la edad, con un grupo de pacientes jóvenes de edad media de 25 años, con clínica dominada por dolor intenso desde inicio y lenta progresión a cambios morfológicos importantes, y otro grupo, de alrededor de los 50 años de edad, con menos dolor y marcados cambios estructurales. En la PCI se ha encontrado asociación con ciertos antígenos HLA de clase I y II, circunstancia no presente en PC alcohólica, lo que sugiere también un componente genético.

EPIDEMIOLOGÍA

Disponemos de pocos trabajos sobre la prevalencia e incidencia de PC recogidos en la literatura, debido a la dificultad para estimar el verdadero impacto de una patología con clínica tan variada, etiología diversa, difícil clasificación, y con un alto porcentaje de casos subclínicos.

Las primeras series publicadas, en la década de los 70, describían una incidencia anual de 6.9 por 100.000 habitantes y una prevalencia del 0.0274%.

En España, De la Heras y cols. publicaron datos procedentes del área de Cantabria, describiendo una incidencia de 14 casos por cada 100000 habitantes y año, y una prevalencia de 0.0183%.

Un estudio reciente llevado a cabo en Japón presenta nuevas cifras, con tasas de prevalencia del 45.4 por 100000 habitantes/año en varones y 12.4 en mujeres, y resume la tendencia evolutiva creciente acaecida en los últimos 25-30 años. El cambio en los patrones de consumo de etanol, la incorporación de la mujer a la población de riesgo, y sin duda la disponibilidad de mejores métodos diagnósticos (TAC, CPRE, RMN) explicarían las diferencias entre las distintas estimaciones.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El fenómeno que caracteriza a la PC es la fibrosis y esclerosis glandular, con destrucción del parénquima acinar.

Macroscópicamente, el páncreas se encuentra aumentado de tamaño de forma global. Hay una

pérdida de lobulación, lo que da un aspecto liso y grisáceo a la glándula. Los conductos presentan un calibre aumentado, irregular, con dilataciones/estenosis. El espectro de estas lesiones es amplio y depende del grado de afectación.

Desde el punto de vista microscópico se diferencian tres tipos de PC, establecidos desde los simposios de Marsella y Roma:

Pancreatitis crónica calcificante: Es la típicamente causada por el alcohol. Las lesiones se distribuyen de forma focal o lobular, alternando con zonas indemnes. Asocia tapones proteicos y cálculos intraductales con lesión ductal.

Pancreatitis crónica obstructiva: secundaria a la obstrucción (benigna o maligna) del conducto pancreático principal. Presenta una distribución uniforme de las lesiones, distales a la obstrucción. Existen escasos tapones intraductales y no se observan calcificaciones. El epitelio de los conductos está indemne.

Pancreatitis crónica inflamatoria: asociada a enfermedades autoinmunes (p.e síndrome de Sjögren), se caracteriza por infiltrado de células mononucleares.

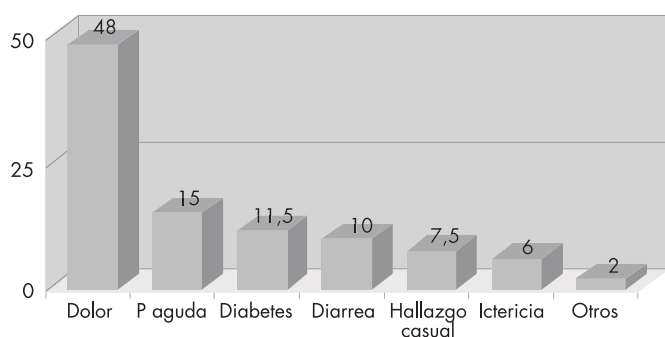
El tejido glandular se va atrofiando y es sustituido por la fibrosis, con infiltrado inflamatorio de poca intensidad y zonas de necrosis/edema. Los islotes endocrinos son los que se fibrosan más tardíamente, por lo que la insuficiencia pancreática endocrina, de aparecer, lo hace después del déficit exocrino. Pueden existir pseudoquistes comunicados o no con los conductos.

CLÍNICA

El perfil clínico de la PC lo forman el dolor abdominal, la pérdida de peso y la esteatorrea. En estadios avanzados el dolor tiende a desaparecer para dar paso a complicaciones evolutivas, que en raras ocasiones pueden ser la manifestación inicial. En un tercio de los pacientes puede debutar como un episodio de pancreatitis aguda.

DOLOR

Es el síntoma más frecuente, y está presente a lo largo de la evolución en el 93% de los casos de PC alcohólica (es significativamente más frecuente en las PC alcohólicas que en las que presentan otra etiología). La forma tropical puede



Fuente: Servicio Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Granada

Figura 1. Motivo de consulta inicial (%) en 52 pacientes consecutivos diagnosticados posteriormente de PC

comenzar por dolor o diabetes, siendo menos frecuente que lo haga con esteatorrea.

El dolor es generalmente intenso, a menudo exacerbado por la ingesta alimenticia y/o etílica; se localiza en epigastrio y ambos hipocondrios, sugiriendo patología especialmente centrada en cola de páncreas cuando se localiza en hipocondrio izquierdo o en la base de hemitórax izquierdo.

En una serie propia de 52 pacientes consecutivos diagnosticados de PC (figura 1), el motivo de consulta inicial fue dolor de más de 3 meses de evolución, como síntoma aislado, en casi la mitad de los pacientes (48%). En 8 pacientes (15%) la enfermedad debutó como un brote de pancreatitis aguda que precisó hospitalización. El diagnóstico de PC se realizó durante el estudio de diabetes mellitus en 6 pacientes (11.5%), diarrea crónica (5 pacientes), y fue un hallazgo casual en 4 pacientes (ecografía o radiología simple de abdomen de rutina), e ictericia en un 6%; un paciente debutó con masa abdominal palpable que resultó ser un pseudoquiste pancreático.

El dolor puede ser de carácter continuo, incapacitante o cursar por brotes de duración variable con intervalos libres de dolor (75% de las PC alcohólicas). Estos episodios se hacen cada vez más infrecuentes y cortos desapareciendo en la tercera parte de los pacientes transcurridos 5 años de evolución.

Los mecanismos patogénicos propuestos para el dolor son varios: a) aumento de la presión intraductal y/o intraparenquimatosa debido a los

cambios morfológicos del páncreas (lo que explicaría su tendencia a desaparecer a medida que aumenta el deterioro funcional y la capacidad secretora de la glándula); b) inflamación de las vainas perineurales de los nervios del tejido conectivo; c) crisis de inflamación aguda; d) origen extrapancreático (dilatación del conducto biliar, estenosis duodenal, afectación peripáncreática y pseudoquistes).

PÉRDIDA DE PESO

Está presente, al menos de forma transitoria, en la mayoría de los pacientes. La causa principal es el ayuno durante y después de las crisis, pero también contribuyen la pobre ingesta por miedo a la aparición de dolor, la anorexia derivada del uso de analgésicos o excesiva ingesta alcohólica, diabetes mal controlada y la malabsorción (las dos últimas en fases avanzadas de la enfermedad).

MALABSORCIÓN

Es la segunda gran manifestación de la PC aunque de aparición tardía, ya que para hacerse clínicamente evidente es necesario un déficit funcional superior al 90%. La incidencia de la esteatorrea se sitúa en torno al 28% de los casos. Se caracteriza por deposiciones frecuentes, voluminosas y pastosas y es secundaria al déficit prandial y posprandial de lipasa. Además, la maldigestión aumenta por el déficit concomitante de bicarbonato que provoca la inactivación de los ácidos biliares. La creatorexia (déficit de enzimas proteolíticas) es menos frecuente. La malabsorción de hidratos de carbo-

no y los estados carenciales de vitaminas liposolubles y sales minerales son excepcionales.

COMPLICACIONES EVOLUTIVAS

Las complicaciones de la PC son en realidad aspectos evolutivos de la enfermedad, e incluso pueden ser manifestaciones iniciales:

Diabetes mellitus

Aparece tardíamente debido a la mayor resistencia de los islotes de Langerhans con respecto a los *acini*. La incidencia de intolerancia a hidratos de carbono durante la evolución de la PC es muy variable y oscila entre el 7% en las formas no alcohólicas y el 90% en las PC alcohólicas. La auténtica diabetes mellitus aparece entre el 10% y 30% de los pacientes con PC. Esta diabetes presenta raramente complicaciones vasculares o cetoacidóticas, y es especialmente sensible a la insulina debido al déficit simultáneo de glucagon y a la frecuente irregularidad en la ingesta calórica del paciente.

Ictericia

Puede deberse al edema de la glándula durante las crisis agudas, en cuyo caso será pasajera y poco intensa, o bien ser secundaria a la existencia de una obstrucción biliar por estenosis fibrótica de la vía biliar principal o por su compresión por un pseudoquiste pancreático. La incidencia en pacientes con indicación de cirugía es del 35%. De curso habitualmente benigno, se puede desarrollar una cirrosis biliar secundaria en un periodo relativamente corto de tiempo. Aunque la ictericia puede remitir, en la mayoría de los casos persistirá elevación de las enzimas de colestasis GGTP y FA.

Ascitis pancreática y derrame pleural

Son complicaciones raras (2%). Debido a que su mecanismo de producción en ambos casos es el mismo (rotura de conducto pancreático principal o presencia de pseudoquiste), estas complicaciones se han agrupado bajo la denominación de fistulas pancreáticas internas. El derrame pleural suele ser izquierdo y en el 25% de los casos bilateral. La presentación clínica del derrame pleural crónico de origen pancreático es engañosa, ya que sus síntomas son casi exclusivamente respiratorios y con frecuencia el paciente no tiene antecedentes de patología abdominal. La ascitis pancreática se manifiesta de manera insidiosa con distensión abdominal progresiva, con o sin dolor, que generalmente es leve. En ambos casos el diag-

nóstico se realiza mediante el examen del líquido ascítico o pleural (que muestra cifras muy elevadas de amilasa) y CPRE.

Quistes y pseudoquistes

Hay que distinguir entre quistes verdaderos y pseudoquistes. Los primeros son los que se forman como consecuencia del taponamiento de un conducto pancreático y el aumento de la presión y líquido en su interior. De tamaño variable, por lo general comunican con los conductos (30%). Los pseudoquistes son colecciones de líquido pancreático, secundarios unas veces a la rotura en los tejidos peripancreáticos de los quistes ya mencionados, y otras a la necrosis tisular presente en los brotes de pancreatitis. Pueden producir dolor, afectar a órganos vecinos, romperse a cavidad peritoneal o al espacio pleural. La mayor parte, sin embargo, son asintomáticos y se descubren de forma ocasional en ecografía/TAC.

Hemorragia digestiva

Ocurre en el 9% de los casos, y es una causa bien conocida de mortalidad en estos pacientes. Puede deberse a múltiples orígenes: a) formación y rotura de pseudoaneurismas en vasos peripancreáticos, afectados por el proceso inflamatorio de la glándula. La incidencia de aneurismas arteriales detectados por arteriografía es del 10%, originados sobre todo en la arteria esplénica. Generalmente asociados a un pseudoquiste, pueden romperse a éste o bien al conducto pancreático (*hemosuccus pancreático*); b) rotura de varices esofágicas, gástricas y excepcionalmente colónicas debido a la hipertensión segmentaria que provoca la trombosis de la vena esplénica o de la porta (la causa más frecuente de trombosis de la esplénica aislada es la PC); c) úlcus péptico, cuya prevalencia parece aumentada en estos pacientes; d) iatrogenia de los analgésicos utilizados en el control del dolor.

En ocasiones el diagnóstico puede ser difícil si el paciente no presenta hematemesis. Las técnicas de imagen habituales pueden ayudar al diagnóstico, pero incluso hoy en día la técnica más precisa sigue siendo la arteriografía.

Cáncer

El cáncer de páncreas es el 5º en orden de frecuencia en los países occidentales. Los pacientes con PC tienen un riesgo de desarrollarlo del 1,8 y 4% a los 10 y 20 años, respectivamente. El riesgo es mayor en pacientes que padecen PC desde edades tempranas, como en la PC hereditaria y tropical, sugiriendo que la duración de

la exposición a la inflamación crónica es el factor principal. El tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo asociado a cáncer de páncreas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PC se basa en tres pilares: sospecha clínica, cambios morfológicos y pruebas funcionales. En los estadios avanzados de la enfermedad el diagnóstico de PC está basado en la clínica, y cualquiera de los estudios morfológicos o de las pruebas de función pancreática puede confirmarlo. Por contra, en estadios precoces, cuando aún no han aparecido signos morfológicos destacables y la función pancreática se mantiene normal, el diagnóstico es frecuentemente incierto, y es que, a diferencia, por ejemplo, del la biopsia hepática, para el diagnóstico de las hepatopatías, no disponemos de un método asequible para conocer la estructura pancreática.

La **sospecha clínica** la obtenemos casi siempre durante la **anamnesis**, al encontrar una clínica compatible y antecedentes personales de etilismo crónico y/o desnutrición importante.

Habitualmente la PC se presenta como crisis de dolor en epigastrio, por lo que es conveniente descartar otras causas de éste mediante pruebas de laboratorio, ecografía abdominal y endoscopia digestiva alta o seriada EGD.

Las **determinaciones bioquímicas y hematológicas** en la mayoría de las ocasiones son de poca utilidad, incluso pueden ser normales y estar alteradas cuando se producen brotes inflamatorios de la enfermedad en los que pueden elevarse los niveles de amilasa y de lipasa séricas. En la enfermedad avanzada esto no ocurre, bien por la posible dificultad de paso de la enzima al torrente sanguíneo, o por agotamiento de los acini pancreáticos cuando hay fibrosis generalizada.

Las **pruebas morfológicas** poseen en general una alta sensibilidad (S) y especificidad (E), y no sólo nos ayudan a realizar el diagnóstico, sino también al estadificación de la gravedad, la detección de complicaciones, e información para la elección terapéutica.

Siempre se debe comenzar con una **Rx simple de abdomen y Ecografía abdominal** (S: 58% E: 75%), dada su simplicidad, bajo coste y capacidad para confirmarnos el diagnóstico, ante el hallazgo de calcificaciones pan-

creáticas (30-50% de los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad), o aumentar nuestra sospecha diagnóstica al observar un conducto pancreático dilatado o arrosariado, páncreas aumentado o disminuido de tamaño, etc. Con frecuencia precisaremos realizar exploraciones más sofisticadas de mayor rendimiento diagnóstico como la TAC abdominal, Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (CP-RMN), Ultrasonografía endoscópica (USE) o la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE).

La **TAC Abdominal** (S: 75% E: 95%), aumenta la precisión diagnóstica para calcificaciones pancreáticas y lesiones peripancreáticas con menor número de falsos negativos y, aunque tampoco posee una alta sensibilidad, se usará cuando la ecografía no sea concluyente. Su mayor beneficio como exploración precoz estriba en su capacidad para poder confirmar el diagnóstico en estadios avanzados y descartar otras enfermedades intraabdominales.

El método de imagen más sensible y específico de PC ha sido la **CPRE** (S: 74% E: 95-100%), en la que se visualiza el árbol pancreático mediante la inyección de contraste, y valora tanto el conducto pancreático principal como su ramas, así como la vía biliar. Se trata de una prueba invasiva, no exenta de complicaciones.

Similar rendimiento se obtiene con las dos pruebas de imagen más actuales, la CP-RMN y la USE (S: 88% E: 95-100%), de menor morbilidad.

La **CP-RMN** permite obtener un mapa de los conductos biliares y pancreáticos similar al obtenido por la CPRE, así como imágenes del parénquima pancreático, por lo que sería una buena técnica para la detección de grados leves o moderados de PC. La CP-RMN con estimulación con Secretina podría convertirse en la prueba estándar para el diagnóstico de grados leves o moderados de PC, aunque parece no mejorar la capacidad de la CPRE para visualizar las ramas pancreáticas de segundo y tercer orden.

La **USE** se ha convertido en la exploración de mayor rentabilidad diagnóstica en estadios precoces de la enfermedad, es inocua y los estudios sobre variabilidad entre observadores revelan que se mantiene en límites aceptables. Permite la aspiración con aguja fina de tejido pancreático, que es tan sólo una aproximación al diagnóstico histológico de la enfermedad, ya que tan sólo se obtienen células, y la citología

no aporta suficientes datos sobre el grado de infiltración inflamatoria o fibrosis, por lo que aún no es aceptada como diagnóstico histológico certero de PC². La USE es capaz de detectar cambios morfológicos indicativos de PC aún cuando los resultados de CPRE o de la pruebas funcionales sean normales³.

Con la aparición de CP-RMN y USE, ha disminuido el número de pancreatitis consideradas como idiopáticas y han aparecido otras posibles etiologías, entre las que cabe destacar los tumores quísticos del páncreas. Ambas técnicas realizan un dibujo del árbol pancreático y biliar, lo cual se hace necesario cuando existen indicaciones quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad.

Se puede, además, establecer una gradación lesional morfológica de la pancreatitis. La más extendida es la publicada en el simposium de Cambridge en 1983, ya mencionada, que contempla de forma especial los hallazgos obtenidos mediante CPRE, aunque también considera los obtenidos en TAC (tabla 1). Los niveles de gravedad de la PC valoran básicamente la afectación del Wirsung y de las ramas secundarias, la presencia de quistes y cálculos, y la morfología general de la glándula que puede evaluar el TAC.

Las **pruebas funcionales** permiten conocer la función exocrina del páncreas de un paciente dado, completando el diagnóstico de PC en presencia de escasos cambios morfológicos, y/o suministrando información sobre la necesidad de suplementos enzimáticos. Poseen, en general, una aceptable especificidad pero una baja sensibilidad.

La **prueba directa de cuantificación de enzimas pancreáticas** en el contenido duodenal tras estimulación adecuada (comida de prueba o inyección de Secretina) es muy específica y de alta sensibilidad. Aunque permite reconocer insuficiencia pancreática leve, es especialmente engorrosa al precisar intubación y laboratorio especializado, y su utilidad clínica es discutible en cuanto que las disfunciones leves no precisan suplementos de enzimas.

Las **pruebas indirectas** detectan insuficiencias moderadas y graves. El test de Pancreolauryl, ampliamente utilizado, presenta una sensibilidad de tipo medio, que es mayor si se utiliza la determinación sérica en lugar de la originalmente descrita en colección de orina. Niveles similares de eficacia se pueden obtener con la determinación

de elastasa fecal mediante ELISA. Este sencillo método, además, no se afecta con la dieta ni con el empleo de suplementos enzimáticos. Se considera especialmente útil para el cribado de PC en un paciente con clínica compatible o para el diagnóstico diferencial de cuadros de diarrea crónica con malabsorción.

La prueba de referencia ha sido clásicamente la determinación de grasa neutra en heces (prueba de Van der Kamer), que precisa la manipulación de heces de varios días y una dieta rica en grasa. Sin estos inconvenientes, el test de aliento utilizando ¹³C-trioleína permite cuantificar de forma más cómoda la esteatorrea y valorar y controlar la utilización de suplementos de enzimas pancreáticas.

En los últimos tiempos se han producido espectaculares avances en el conocimiento de la fisiopatología de la PC junto al estudio de la asociación entre marcadores moleculares (mutaciones en genes relacionados con la función exocrina pancreática) y la presencia de PC, aunque esto aún no ha sido trasladado a procedimientos que benefician a los pacientes. Los tres genes con mayor implicación demostrada hasta el momento son: Gen del Tripsinógeno cationico, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) e inhibidor de la proteasa sérica (SPINK 1). El desarrollo de estos estudios quizás permita en el futuro un tratamiento individualizado y el diagnóstico etiológico de algunas PC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea frente a procesos que cursan con dolor abdominal o malasimilación. Ocasionalmente puede ser necesario descartar alteraciones de la mucosa intestinal mediante biopsia o mediante el test de la D-xilosa o similares. Los antecedentes y características del dolor son útiles para descartar patología relacionada con las secreción ácida del estómago, procesos biliares, colónicos o extradigestivos. Puede ser difícil el diagnóstico con el cáncer de páncreas, dada a la aceptada relación etiopatogénica. Mediante endoscopia, en el curso de la CPRE, se puede también obtener jugo pancreático con estimulación de secretina para estudio citológico.

La diferenciación entre el cáncer y lesiones del páncreas asociadas a la PC (quistes, pseudoquistes, focos de necrosis, etc) se ha simplificado sobremanera desde la introduc-

ción de la ultrasonografía endoscópica, que permite un acercamiento al páncreas, su examen incruento y la obtención de muestras mediante punción-aspiración⁵.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PC busca eliminar el dolor, evitar la maldigestión, controlar la diabetes y manejar con éxito las posibles complicaciones.

Consideraremos:

- Medidas generales
- Tratamiento del dolor
- Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina

MEDIDAS GENERALES

La primera medida a tomar en los pacientes con pancreatitis crónica es evitar por completo la ingesta alcohólica. Está demostrado que la deshabitación en los pacientes retrasa la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. La abstinencia alcohólica consigue por sí sola el alivio del dolor en un 50% de los pacientes que presentan una afectación leve-moderada del parénquima pancreático, y además permite un incremento de la secreción de lipasa gástrica, de forma que hay una tendencia a una mejor absorción de las grasas que se ingieren en la dieta. Además el déficit progresivo de la función exocrina pancreática se ve retardado en los pacientes que evitan el alcohol⁶. Por último, no hay que obviar que el alcoholismo obliga a realizar un enfoque psiquiátrico del paciente y ofrecer terapias que se aplican en unidades de deshabitación de los Servicios de Salud Mental.

En cuanto a la dieta, se ha demostrado que en pacientes sin dolor o con dolor no relacionado con la ingesta, no debe disminuirse la ingesta de grasas, y sí en pacientes con esteatorrea de difícil control, además de introducir suplementos con triglicéridos de cadena media. Por lo demás, es aconsejable repartir en varias tomas las comidas a lo largo del día y disminuir el consumo de fibra que conlleva un aumento de la secreción pancreática de lipasa.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor de la pancreatitis crónica incluyen la inflamación, la hiperpresión y obstrucción ductal y la afectación de los nervios por atrapa-

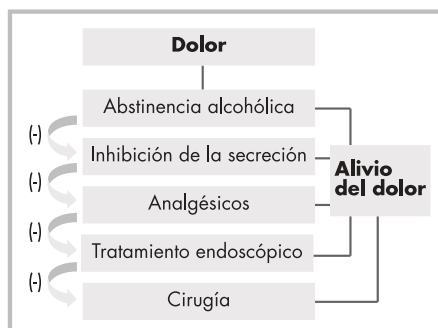


Figura 2. Tratamiento escalonado y acumulativo del dolor en la pancreatitis crónica

miento fibrótico del páncreas; por lo tanto todas las medidas terapéuticas que a continuación mencionamos van encaminadas a actuar sobre cada uno de los distintos mecanismos. El tratamiento contra el dolor se dispone en un modelo escalonado que incluye varias medidas de aplicación sucesiva. (figura 2).

Inhibición de la secreción pancreática

Con dicha medida intentamos conseguir el reposo fisiológico del parénquima pancreático. La utilización de enzimas pancreáticas con este fin se basa en que la presencia de proteasas en la luz duodenal es capaz de inducir un efecto de retroalimentación negativo sobre el parénquima pancreático disminuyendo la secreción exocrina del páncreas y secundariamente la hiperpresión ductal. Fisiológicamente la presencia de proteasas de serina en la luz duodenal provoca la inhibición de la secreción del péptido liberador de CCK, consiguiendo disminuir la secreción de colecistoquinina. En los pacientes con pancreatitis crónica se ha objetivado una reducción de la actividad de las proteasas séricas como consecuencia del daño glandular. El uso de suplementos orales de enzimas pancreáticas, ayudaría a completar la inactivación del péptido liberador de CCK con la consiguiente disminución de la secreción pancreática y del dolor. Nuestra intención sería conseguir la mayor concentración de proteasas pancreáticas en el intestino delgado proximal por medio de la ingesta de preparados orales de enzimas con cubierta no entérica. Para evitar la inactivación de los mismos por medio del ácido gástrico, se recomienda el uso asociado de inhibidores de la bomba de protones o de los receptores H2.

Por lo tanto, todas las evidencias actuales y las recomendaciones de la American Gastroenterological Association⁷ a la hora del tratamiento

del dolor en la pancreatitis crónica, uso de enzimas pancreáticas a altas dosis como tratamiento de prueba durante 8 semanas. La dosis oscilaría entre las 20.000 y 40.000 U de lipasa en cada una de las comidas (2 a 4 cápsulas de Kreon 10.000[®]), dosis individualizada en función de cada paciente y de las características del dolor.

Recientes estudios revelan que los preparados enzimáticos sin cubierta entérica son preferidos a los que tienen cubierta, ya que se obtienen mejores resultados en cuanto al control del dolor, sobre todo si el paciente presenta una afectación de pequeños conductos. Los ensayos con octreótido, análogo de la somatostatina e inhibidor de la secreción exocrina del páncreas, no han demostrado evidente utilidad clínica, por lo que su uso no está aconsejado.

Analgésicos

El uso de analgésicos es necesario cuando aparece el dolor en el paciente con PC. Se aconseja su uso escalonado, evitando inicialmente la utilización de narcóticos, dado el riesgo de adicción a los mismos.

Como primera medida para el dolor disponemos de varias alternativas de analgésicos periféricos: AAS a dosis de 0.5-1 gramos cada 6 horas, Ketorolaco (Toradol[®], Droal[®]) 500 mg cada 6 horas, o Metamizol (Nolotil[®]) a dosis de 1 gramo cada 6 horas. Si no conseguimos controlar el dolor con los medicamentos anteriores pasaremos a asociar un opiáceo débil como el Tramadol (Adolonta[®]) a dosis de hasta 400 mg día. En el último escalón analgésico disponemos de fármacos agonistas opioides de gran potencia como la Brupenorfina (Brupe[®]) a dosis de 0.2 mg vía sublingual cada 6 horas, o Fentanilo (Durogesic[®]), en parches transdérmicos cuyas dosis oscilan entre los 2,5 y los 10 mg y cuyo efecto se prolonga hasta 72 horas. Puede ser útil el uso de antidepresivos sobre el dolor neuropático; así la Amitriptilina (Tryptizol[®]) a dosis crecientes, a partir de 25 mg diarios, es una buena opción terapéutica.

Antioxidantes

Los antioxidantes podrían jugar un papel importante en la modulación del proceso inflamatorio, disminuyendo el efecto lesivo local de los radicales libres. La corrección del estrés oxidativo se relacionaría con el control del dolor. El uso de Metionina, Vitaminas E y C, betacarotenos y Selenio parece aconsejable dado sus escasos efectos indeseables y algunos resultados alentadores.

Bloqueo del plexo celiaco

Durante años, el bloqueo del plexo celiaco se ha considerado una alternativa para aquellos pacientes con dolor intenso e intratable, que no mejoraban con tratamiento médico. Las inyecciones percutáneas de alcohol o esteroides guiadas por TAC consiguen la remisión del dolor y sirven como paso previo a una posible intervención quirúrgica. Sin embargo, la remisión del dolor mediante esta técnica suele ser pasajera y nuevas aplicaciones suelen ser menos eficaces. La evidencia actual indica que el bloqueo del plexo celiaco guiado por ecoendoscopia, es seguro y bien tolerado obteniendo excelentes resultados temporales en algunos pacientes. Una de sus indicaciones sería el tratamiento de pacientes con reactivaciones del dolor crónico que tengan opciones terapéuticas más limitadas.

Tratamiento endoscópico

Entre las causas implicadas en el dolor de la PC se encuentra la presencia de cálculos en conducto pancreático, los pseudoquistes y la obstrucción del vaciamiento pancreático a duodeno. La endoscopia digestiva puede dar algunas soluciones a estos problemas.

La presencia de cálculos a nivel de los conductos pancreáticos, puede ser solventada mediante la extracción de los mismos por vía endoscópica con/sin previa litotricia extracorpórea. La impactación de los cálculos, o la localización en cuerpo y cola de páncreas, son factores que pueden jugar en contra a la hora de conseguir unos buenos resultados.

La colocación de prótesis puede ayudarnos en el drenaje del conducto de Wirsung dificultado por cálculos o por la presencia de estenosis del conducto pancreático principal. La existencia de pseudoquistes así como su tamaño y localización, puede justificar el dolor en la PC. Actualmente, el drenaje está indicado en caso de que exista sintomatología o complicaciones, y la endoscopia es una buena alternativa al tratamiento quirúrgico. Conviene valorar el pseudoquiste mediante técnicas de imagen (TAC, Ecoendoscopia), y estudiar su tamaño y relación con estructuras cercanas, y su posible comunicación con el conducto pancreático principal. En caso de que exista, podemos optar por realizar drenaje transpapilar mediante la colocación de una prótesis en el interior del pseudoquiste que drene en duodeno a través de la papila. Si no existe comunicación del pseudoquiste con el Wirsung, realizaremos drenaje transmural, a estómago

(cistogastrostomía) o duodeno (cistoduodenostomía). El drenaje transmural se realiza en pseudoquistes de gran tamaño que protuyen en estómago o duodeno, y cuya distancia a estos órganos es menor de 1 cm. La tasa de complicaciones (infección, hemorragia o perforación) en el drenaje endoscópico oscila entre el 5-20%, siendo mayor en el drenaje transmural.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía estaría indicada ante el fracaso del tratamiento del dolor o cuando su control precise medidas que limitan claramente la calidad de vida del paciente. La indicación fundamental de la misma sería el dolor crónico intratable e incapacitante no controlable con tratamiento médico. Además no hay que olvidar que la cirugía también estaría indicada en la mayoría de las complicaciones de la PC, como en la estenosis biliar y duodenal, el tratamiento de pseudoquistes pancreáticos, hipertensión portal segmentaria, etc.

El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado. El tipo de lesión estructural glandular del paciente es fundamental para decantarnos por una técnica u otra. De esta forma, los pacientes que presenten una dilatación del conducto pancreático principal mayor de 6 mm, se beneficiarán de una derivación pancreato-yeyunal longitudinal. Las técnicas de resección pancreática, con peores resultados, se reservarán para aquellos casos sin dilatación viable de Wirsung y en caso de presencia de masa inflamatoria en cualquier lugar de la glándula.

La pancreatectomía total logra un buen control del dolor, pero conlleva un alto porcentaje de morbi-mortalidad a medio y largo plazo. La diabetes es una de ellas. Recientemente se ensaya la realización de autotrasplante de células de los islotes, que evitaría en la medida de lo posible el desarrollo de dicha complicación.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

El tratamiento de la esteatorrea es todavía uno de los retos en el tratamiento de la pancreatitis crónica. La sustitución de enzimas pancreáticas está indicada en pacientes con pérdida de peso, diarrea y/o excreción de grasa diaria

superior a 15 g/día. La cantidad de lipasa intraduodenal no debe ser menor del 10% de la actividad fisiológica postprandial. Al menos, debemos alcanzar en el duodeno una lipasa activa de 30.000 UI junto con la comida. Para evitar el efecto de la acidez gástrica y la consiguiente inactivación de la lipasa, añadiremos antisecretores ácidos potentes, preferentemente IBP. Las enzimas deben ser incluidas en microesferas con la finalidad de facilitar el vaciamiento gástrico. Los preparados enzimáticos muestran mejores resultados incluidos al inicio de las comidas. El control de la respuesta al tratamiento es clínico, observando ganancia ponderal y objetivando la desaparición de la diarrea, meteorismo o del dolor abdominal.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA ENDOCRINA

La insuficiencia endocrina suele ser resistente a los antidiabéticos orales, por lo que el tratamiento tendrá como pilar fundamental el uso de insulina. El control de la diabetes establecida es frecuentemente difícil. A los problemas de ingesta calórica irregular y limitada o al etilismo activo, se asocia una frecuente tendencia a la aparición de hipoglucemia con insulino terapia aun bien reglada.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la PC depende de muchas variables: mantenimiento de ingesta alcohólica, condiciones socioeconómicas, desarrollo y curso de diabetes, desnutrición, aparición de complicaciones, etc.

Las tasas de mortalidad publicadas son muy variables probablemente porque están referidas a grupos no homogéneos, aunque se admite una sobremortalidad, tras 20 años de evolución, del 35% en comparación con la población general. Cabe destacar que la pancreatitis crónica es causa directa de mortalidad en un escaso porcentaje (menor del 15%), y que se debe fundamentalmente a complicaciones de la diabetes u otras patologías relacionadas con el alcoholismo (cirrosis hepática, alteraciones cardiovasculares, infecciones por inmunodepresión, etc.) o al tabaquismo frecuentemente asociado (EPOC, cáncer broncopulmonar).

BIBLIOGRAFÍA

1. Etamad B, Withcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic development. *Gastroenterology* 2001; 120:682-707.
2. Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2001; 33:824-31.
3. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet?. *JOP* 2004;5:1-7.
4. Conwell D, Zuccaro G. A screening endoscopic pancreatic function test for patients with chronic pancreatic pain. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S83: A 262.
5. Yeaton P, Sears RJ, Ledent T, Salmon I, Kiss R, Decaestecker C. Discrimination between chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma using artificial intelligence-related algorithms based on image cytometry-generated variables. *Cytometry* 1998; 32:309-16.
6. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic exocrine function in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95:1063-8.
7. American Gastroenterological Association. Medical position statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115:763-4.

CAPÍTULO 57

CÁNCER DE PÁNCREAS

Autores

Juan Ignacio Ramos-Clemente Romero
Manuel Jesús Romero Jiménez
Jussef Abu el Wafa
Esther Ramírez Ortiz
Miguel Angel Pérez Ramos
Alberto Benavente Fernández

Hospital Infanta Elena, Huelva
Unidad de Digestivo, servicio de Medicina Interna

Palabras clave: *cáncer, páncreas, etiología, diagnóstico y tratamiento.*



CÁNCER DE PÁNCREAS

CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es considerado como una de las neoplasias más letales que existen debido a su rápido crecimiento y a que en el momento del diagnóstico, más del 85% de los enfermos presentan metástasis. Una vez diagnosticados, la mayoría de los pacientes fallecen antes del primer año, siendo la mortalidad cercana al 100% en cinco años. Desde el punto de vista histológico, el 90% son adenocarcinoma de páncreas, el 2-5% corresponde a tumores de páncreas exocrino y el resto corresponde a formas raras de páncreas endocrino.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, el cáncer de páncreas se ubica como la cuarta causa más común de mortalidad por cáncer en los hombres y la quinta en las mujeres. La incidencia en nuestro país se sitúa aproximadamente en 8 casos por 100.000 habitantes/año. La enfermedad es poco frecuente por debajo de 45 años, pero su frecuencia aumenta de forma considerable a partir de entonces. Presenta una relación hombre/mujer aproximadamente 2/1 y su incidencia es mayor en individuos de raza negra¹.

Factores etiológicos ambientales

La etiología del cáncer de páncreas es aun desconocida, aunque se han identificado distintos factores relacionales tanto genéticos como ambientales.

De entre los factores de riesgo ambientales asociados, el consumo de tabaco es el único claramente establecido. Se estima que un 30% de los tumores pancreáticos podrían deberse al tabaco y que dicho riesgo disminuye progresivamente cuanto más tiempo hace que se abandonó su consumo. Existe controversia sobre el papel de la dieta en relación con estos tumores, de forma que se piensa que existe un aumento del riesgo asociado al consumo de proteínas y grasas animales, así como la obesidad y la ingesta calórica, y una disminución del riesgo asociada al consumo de algunas verduras y frutas, sin embargo esta relación no es tan concluyente

y existe controversia sobre su grado de implicación en la oncogénesis. Otros factores propuestos, como el alcohol o el café no ofrecen evidencias consistentes.

El cáncer de páncreas también se ha relacionado con la exposición al amianto o a pesticidas como el DDT. Otros factores ambientales asociados son la pancreatitis crónica, y posiblemente aunque aún no bien definido, la diabetes mellitus de larga evolución.

Factores etiológicos genéticos

En los últimos años las investigaciones sobre los mecanismos genéticos relacionados con el cáncer de páncreas se han desarrollado de forma importante, aunque lamentablemente la aplicabilidad de los análisis genéticos al cribado o el diagnóstico de estos tumores es muy limitada.

Los genes más frecuentemente alterados en los tumores no hereditarios o espontáneos son el oncogen K-ras y los genes supresores de tumores p53, INK4A y Smad4².

El gen K-ras codifica para una GTPasa que participa en la transmisión de señales de factores de crecimiento y está mutado en un 75% de los cánceres pancreáticos. Cuando ras está unida a GTP es activa, mientras que unida a GDP es inactiva, pero las proteínas ras mutadas están permanentemente activadas.

El gen p53 codifica para un factor de transcripción que se activa en respuesta al daño del ADN. El gen p53 induce la parada del ciclo celular, con lo cual la célula puede reparar el daño evitando que éste se transmita a la descendencia. De no ser así, p53 induce apoptosis. Aproximadamente el 50% de los tumores pancreáticos presentan mutaciones en p53.

El gen INK4A codifica dos proteínas, p16 y p14ARF, implicadas en el control del ciclo celular. p16 es un inhibidor de la entrada de las células en fase S y p14 activa p53. La funcionalidad de p16 está abolida en prácticamente la totalidad de los tumores pancreáticos.

El gen Smad4 codifica para un regulador de la transcripción que participa en la respuesta

a los factores de la familia de TGF beta. Este gen se halla inactivado en un 50% del cáncer de páncreas.

El estudio de lesiones hiperproliferativas ductales ha demostrado la presencia de mutaciones en K-ras y, en algunos casos, en INK4A. Por otra parte, la prevalencia de mutaciones en K-ras no está asociada al tamaño o estadio del tumor. En consecuencia, se piensa que estas mutaciones constituyen alteraciones genéticas precoces. Sin embargo, las alteraciones en los genes p53 y Smad4 parecen producirse más tarde y participan en la progresión del tumor.

También se ha estudiado el papel de la herencia como factor de riesgo del cáncer de páncreas exocrino. Entre los principales síndromes hereditarios asociados encontramos la pancreatitis crónica hereditaria, la ataxia telangiectasia, el Von Hippel-Lindau, la fibrosis quística, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner o el cáncer de colon hereditario no polipodeo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El 70% de los adenocarcinomas de páncreas se localizan en la cabeza, y el restante 30% en cuerpo y cola. Microscópicamente, son adenocarcinomas ductales. El cáncer de páncreas localizado en la cabeza del páncreas suele presentar menor tamaño que los del cuerpo y la cola, fundamentalmente porque las manifestaciones clínicas son más precoces en los tumores situados en la cabeza (figura 1). La presencia de metástasis son prácticamente la norma cuando produce manifestaciones clínicas. La extensión microscópica del tumor suele ser evidente en los canales linfáticos. La extensión a los ganglios linfáticos de los tumores de la cabeza de la glándula es más común en el lecho pancreatoduodenal, con extensión tardía a los gan-

glios celíacos y paraaórticos. La invasión de las raíces nerviosas del plexo esplácnico neural es una característica frecuente, así como la diseminación hematológica con aparición de metástasis hepáticas, así como invasión de la vena esplénica con trombosis de la misma y desarrollo de hipertensión portal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Debido a que los síntomas son muy inespecíficos, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son:

1. Dolor abdominal: es el síntoma más frecuente (42-97%). Es un dolor sordo, constante, localizado en epigastrio, irradiado a espalda. Suele acentuarse en decúbito supino, aliviándose con la flexión del tronco hacia delante, por lo que es más frecuente que impida el descanso nocturno. Este síntoma es más intenso en los tumores del cuerpo y la cola.
2. Pérdida de peso: es uno de los signos más frecuentes y precoces, acompaña generalmente al dolor en el momento del diagnóstico. La pérdida de peso es rápida y muy intensa en pocos meses y siempre va asociada a anorexia importante.
3. Ictericia: es habitual en los cánceres de cabeza y se debe a la invasión del colédoco distal o a la compresión-infiltración de la vía biliar. Más excepcionalmente puede aparecer en los tumores de cuerpo y cola, donde generalmente esta ictericia se relaciona con la presencia de metástasis hepáticas o afectación de ganglios linfáticos en hilio hepático. Puede ser el síntoma inicial de la enfermedad hasta en un 30% de los casos, apareciendo en algún momento de la enfermedad en un 90% de los casos. Suele acompañarse de prurito, acolia y coluria³.
4. Otros síntomas: no es infrecuente la asociación de intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus, la tromboflebitis migratoria y flebitis profunda de los miembros inferiores y en ocasiones depresión, cuya prevalencia se sitúa en torno al 70%, pudiendo presentarse de forma precoz, por lo que algunos pacientes incluso han visitado a un psiquiatra en los meses previos al diagnóstico.

La exploración puede ser normal, en ocasiones podemos observar masa o distensión abdominal, y en algunos casos el signo de Courvoisier-



Figura 1. Cáncer de cabeza de páncreas de aproximadamente 6 cm. visto en ecografía convencional.

Terrier o palpación de una vesícula biliar distendida por obstrucción del colédoco.

Síntomas

- Dolor abdominal (42-97%)
- Ictericia (38-81%)
- Pérdida de peso (49-84%)
- Diabetes (18-90%)
- Depresión (38-76%)
- Prurito (26%)

Signos

- Masa abdominal (24-28%)
- Edemas (17%)
- Fiebre (16%)
- Distensión abdominal (12%)
- Courvoisier (10%)
- Tromboflebitis (2%)

Por lo general podemos agrupar estos síntomas en cuatro formas de presentación. Es importante plantearse la posibilidad de cáncer de páncreas en las siguientes situaciones:⁴

1. Pacientes que presenta síntomas sugerentes de enfermedad biliar en forma de dolor en hipocondrio derecho, que incluso puede haber llevado a la realización de una colestectomía previa al diagnóstico.
2. Pacientes con pérdida de peso y dolor abdominal que en estos casos suele ser tenue e inespecífico.
3. Pacientes con diabetes en ausencia de historia familiar de esta enfermedad o empeoramiento de la enfermedad previa en un corto espacio de tiempo.
4. Pacientes que comienzan con un cuadro dispeptico de perfil ulceroso sin hallazgos endoscópico.

No obstante, en un importante número de casos el cáncer de páncreas se diagnostica de forma casual.

MARCADORES TUMORALES

Se han propuesto una amplia variedad de marcadores tumorales para el cáncer de páncreas. El de mayor utilidad práctica es el CA 19.9 que, aunque no es adecuado para el cribado, es un complemento útil para el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento.

La eficacia diagnóstica del tumor depende de la extensión tumoral y del punto de corte utilizado. Así mismo puede elevarse en otras neo-

plasias digestivas y en procesos benignos hepato biliares y pancreáticos.

Otros marcadores que han mostrado utilidad en el diagnóstico de el cáncer pancreático son el antígeno polipéptido tisular y el CA 50⁵.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad no existe ninguna técnica que por sí sola sea suficiente para establecer el diagnóstico de extensión de los tumores pancreáticos, por lo que éste deberá contemplar la combinación de diversas exploraciones.

Ecografía

Dado que los síntomas del cáncer de páncreas son en muchas ocasiones poco orientativos, podemos considerar la ecografía como la técnica de imagen de cribado por su gran disponibilidad y baja invasibilidad, pero con limitaciones por su mala definición tumoral, no siendo eficaz en el estadiaje. Es muy útil en la detección de tumores en cuerpo por la menor artefactación de gas colónico y dado que el lóbulo hepático izquierdo se comporta como ventana acústica. El carcinoma pancreático aparece típicamente como una lesión hipoeoica respecto al parénquima adyacente. Se pueden observar también signos indirectos de la presencia del tumor, como dilatación de las vías biliares y pancreáticas, especialmente si se trata de un tumor de la cabeza del páncreas. Los mejores resultados se obtienen para lesiones mayores de 2 cm⁶.

La realización de técnicas de ecografía-doppler permite una clara visión de los vasos arteriales y venosos del área peripancreática y es capaz de ofrecer una valiosa información sobre su infiltración.

Tomografía axial computerizada (TAC)

Muy importante en la detección del tumor y su resecabilidad, ya que permite ver si se encuentran infiltrados estructuras adyacentes como vasos o grasa peripancreáticas. Permite también conocer la vascularización del tumor mediante la administración de contraste intravenoso, así como la obtención de muestras para anatomía patológica mediante PAAF.

Ultrasonografía endoscópica

Alta sensibilidad para detectar tumores de pequeño tamaño, permitiendo igualmente detectar la presencia de invasión peripancreática, valorar la resecabilidad del tumor y la obtención de muestras mediante PAAF. Su sen-

sibilidad es del 98%, equiparable a la RMN con la ventaja de poder realizar punciones dirigidas. Es el método más efectivo para detectar invasión venosa portal y vasos confluyentes aunque presenta cierta dificultad para detectar la invasión de la arteria mesentérica superior y el tronco celiaco. Una variante de esta técnica es la ultrasonografía laparoscópica e intraoperatoria, siendo particularmente útil en la detección de metástasis profundas intrahepáticas menores de 5 mm y ganglios afectados de localización peripancreática, siendo una herramienta eficaz en la evaluación operatoria de la resecabilidad de los tumores pancreáticos⁷.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Tiene una gran sensibilidad para localizar pequeños tumores que alteren la vía biliar, pudiendo tomar muestras citológicas de ellos. Pueden observarse estenosis con dilatación preestenótica y ausencia de ramas colaterales, obstrucción brusca de contornos irregulares del conducto pancreático, estrechamiento progresivo del conducto pancreático o estenosis irregular del colédoco intrapancreático.

Mediante la obtención de muestras de cepillado ductal se puede confirmar la naturaleza maligna de la lesión, especialmente en los tumores de la cabeza de páncreas.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Las imágenes obtenidas tiene una resolución similar al TAC. La realización de colangiografía mediante resonancia permite aportar imágenes de sensibilidad y especificidad comparables a la CPRE aportando la ventaja de no ser una técnica invasiva, aunque no permite obtener muestras tisulares y carece de potencial terapéutico.

Arteriografía

La arteriografía selectiva del tronco celiaco y arteria mesentérica superior permite detectar variaciones anatómicas de los vasos peripancreáticos y de la arteria hepática (presentes en el 25% de los individuos), estenosis arterioescleróticas u oclusiones del tronco celiaco, que podrían alterar el manejo operatorio. Puede ser especialmente útil en los casos en los que se aventure una intervención técnicamente difícil o cuando los resultados de la TAC no sean concluyente.

El papel de la arteriografía en la estadificación del adenocarcinoma pancreático está disminuyendo dada su mayor capacidad invasiva y el riesgo de complicaciones. Esta exploración per-

mite resaltar solamente la luz del vaso, por lo que el tumor que lo rodea y los tejidos adyacentes no pueden ser evaluados. Debido a esto, la arteriografía posee una elevada especificidad pero una baja sensibilidad en el diagnóstico de invasión vascular.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Proporciona información sobre la actividad metabólica del tumor tras administrar un análogo radioactivo de la glucosa. Puede ser útil para detectar metástasis o recidivas tras resección tumoral en lesiones que no pueden identificarse con las técnicas anteriores, aunque su utilidad no está bien definida.

Aspiración citológica con aguja fina

Guiada por ecografía o TAC es posible la obtención de citología para el diagnóstico del tumor, con una buena rentabilidad en la actualidad. No debe realizarse en los tumores resecables, en los que es de elección el examen anatomo-patológico de la pieza quirúrgica, sin embargo, es imprescindible en los tumores irresecables (salvo que se realiza procedimiento quirúrgico paliativo), ya que permite distinguir entre adenocarcinoma y otros tumores cuyo pronóstico es mejor incluso cuando es irreseccable, como el linfoma, así como patologías infrecuentes que pueden llevar a confusión como la sarcoidosis o la tuberculosis.

La utilización de citología peritoneal no se recomienda de forma sistemática para confirmar la malignidad por su baja rentabilidad.

Laparoscopia

Puesto que pueden existir lesiones que no se detecten en estudios no invasivos como micro-



Figura 2. Colocación de prótesis mediante CPRE.

metástasis hepáticas o peritoneales, se recomienda siempre una laparoscopia exploratoria previa a laparotomía, cuyo valor aumenta si se le asocia la ultrasonografía.

VALORACIÓN DEL ESTADO EVOLUTIVO

La clasificación TNM es la más utilizada en la práctica diaria para establecer la extensión tumoral, aunque existen otras clasificaciones como la de la American Joint Comité on Cancer (AJCC)⁸ (tabla 1).

Los criterios de irresecabilidad dependen de la invasión de tejidos vasculares y linfáticos y es actualmente el único tratamiento curativo. Por lo general, y desde el punto de vista de la actitud terapéutica, podemos diferenciar tres grupos:⁹ (tabla 2).

1. Tumor resecable: en estos pacientes las características del tumor indican una actuación quirúrgica precoz con intención curativa, en ocasiones asociadas a radioterapia y/o quimioterapia. No obstante un porcentaje importante de estos pacientes presentan micrometástasis. La combinación de TAC y/o ultrasonografía con laparoscopia ha mejorado la identificación de enfermos con cáncer localizado y evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.
2. Tumor localmente avanzado: extensión tumoral a duodeno, conducto biliar, tejido

retroperitoneal o a ganglios linfáticos (pilóricos, pancreatoduodenales, adyacentes a arteria hepática común, adyacentes a cuerpo pancreático o del hileo esplénico), pero sin otra extensión linfática ni metástasis a distancia. Estos enfermos pueden beneficiarse de tratamiento con radioterapia externa combinada con quimioterapia y, de acuerdo con la respuesta, ser candidatos a radioterapia intraoperatoria.

3. Tumor metastásico: extensión del tumor a estómago, colon, bazo, epiplon, mesocolon, grandes vasos arteriales o venosos, otros territorios ganglionares o metástasis a distancia. En estos pacientes es mejor evitar la cirugía dada su corta supervivencia, siendo la quimioterapia y las medidas paliativas su principal tratamiento.

Desafortunadamente, la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas es muy limitada, con tasas inferiores al 10% en 5 años, fundamentalmente porque la mayoría de ellos son diagnosticados en estadios muy avanzados.

TRATAMIENTO

Las posibilidades terapéuticas del cáncer de páncreas es variada, aunque actualmente es la cirugía la única con posibilidades curativas. Por lo general solo un 10-25% de tumores localizados en la cabeza, y raramente los de cuerpo y cola, permiten una resección con pretensión radical.

Tabla 1. Clasificación del cáncer de páncreas

Clasificación TNM			
Tx-	No se puede evaluar el tumor primario.		
To-	No existen signos de tumor primario.		
Tis-	Carcinoma in situ.		
T1-	Tumor limitado al páncreas, de diámetro máximo menor o igual 2 cm.		
T2-	Tumor limitado al páncreas, de diámetro máximo mayor de 2 cm.		
T3-	Tumor que se extiende directamente a tejido peripancreático, colédoco o duodeno.		
T4-	Tumor que se extiende directamente a estómago, bazo, colon o grandes vasos adyacentes.		
Nx-	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.		
No-	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.		
N1-	Metástasis ganglionares regionales.		
N1a-	Un solo ganglio regional afectado.		
N1b-	Varios ganglios linfáticos afectados.		
Mx-	No se puede evaluar presencia de metástasis.		
Mo-	Ausencia de metástasis.		
M1-	Presencia de metástasis a distancia.		
Clasificación AJCC			
Estadio I:	T1-T2	No	Mo
Estadio II:	T3	No	Mo
Estadio III:	T1-T3	N1	Mo
Estadio IVa:	T4	cualquier N	Mo
Estadio IVb:	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 2. Factores que intervienen en la resecabilidad**∞ Factores que contraindican la resección**

1. Metástasis hepáticas o peritoneales.
2. Metástasis en ganglios linfáticos en niveles N2 y N3.
3. Invasión de la arteria hepática, mesentérica superior o tronco celiaco.
4. Invasión de vena porta y/o mesentérica superior.
5. Patología grave asociada o contraindicación anestésica.

∞ Factores que no contraindican la resección

1. Invasión por contigüidad de duodeno, estómago o colon.
2. Invasión linfática en territorio N1.
3. Compresión unilateral de venas mayores o mínima invasión.
4. Atrapamiento de la arteria gastroduodenal.
5. Edad del paciente.

∞ Factores asociados a mal pronóstico pero que a priori no contraindican la resección

1. Tumores aneuploides.
2. Ca 19.9 > 1.000 U/ml.
3. Tamaño tumoral > 4 cm.
4. Citología peritoneal positiva.
5. Sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores.

Opciones quirúrgicas

Los candidatos a la resección deben ser cuidadosamente seleccionados mediante estudios preoperatorios. Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son:¹⁰

- *Duodenopancreatectomía cefálica o de Whipple*, de elección en la mayoría de los tumores de cabeza y cuerpo pancreático.
- *Pancreatectomía córpore-caudal (pancreatectomía distal)*, de elección en tumores muy localizados, situados en la cola del páncreas, incluyendo esplenectomía.
- *Duodenopancreatectomía total*, realizándose una extirpación completa del páncreas, lo que permitió establecer la existencia de tumores multicéntricos o multifocales. No aporta un mejor pronóstico respecto a las técnicas de resección parcial.

La mayoría de los pacientes deben recibir un tratamiento complementario con radioterapia y/o quimioterapia a fin de disminuir la tasa de recidiva tumoral y mejorar la supervivencia.

La mortalidad intraoperatoria se encuentra aproximadamente en el 5% según las series. Las complicaciones metabólicas exocrinas son la diarrea aguda o la malabsorción de grasas, que se benefician extraordinariamente del tratamiento con enzimas pancreáticos en cada comida. En cuanto al páncreas endocrino, el desarrollo de diabetes mellitus insulín-depen-

diente está directamente relacionado con la cantidad de páncreas preservado.

El seguimiento de los pacientes tras cirugía pre-suntamente curativa debe realizarse con determinación de concentraciones séricas de Ca 19.9 al mes de la intervención y luego cada tres meses. Cada 6 meses, o en caso de un aumento de este marcador o aparición de sintomatología sospechosa debe comprobarse una posible recidiva mediante técnicas de imagen, fundamentalmente TAC o ultrasonografía endoscópica, y en caso de reaparición de la lesión, el paciente debe ser reevaluado en cuanto a la extensión para aplicar el tratamiento más adecuado.

Radioterapia

La radioterapia en el cáncer de páncreas puede formar parte del tratamiento adyuvante de la cirugía en los tumores resecables, como tratamiento en los tumores irresecables localmente avanzados y en el manejo paliativo del dolor¹¹.

Las distintas técnicas de radioterapia son:

- *Radioterapia externa*: la radioterapia con haz externo produce aceptables efectos en profundidad al tiempo que deja indemnes los tejidos normales. Sin embargo, algunos órganos adyacentes al páncreas, como la médula espinal, el hígado y el duodeno, son bastante radiosensibles, lo que limita la cantidad de energía radiante que puede aportarse de forma segura.
- *Radioterapia adyuvante en tumor resecable*: de las distintas series en las que se valora la posibilidad de radioterapia preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria, los grupos con radioterapia intraoperatoria presentaron un mejor control local de la enfermedad, con una morbilidad aceptable.
- *Radioterapia intraoperatoria en tumor no resecable*: puede ser una alternativa al tratamiento paliativo del dolor, aunque las elevadas complicaciones operatorias secundarias a la radioterapia y el grado de extensión de la enfermedad metastásicas requieren una valoración individualizada de este procedimiento.

Otras técnicas como la braquiterapia intraluminal del conducto de Wirsung o la irradiación intersticial con yodo-125 para tumores no resecables ha presentado resultados que han sido alentadores, pero se necesitan estudios más completos y mayor número de pacientes. La combinación de radioterapia y quimioterapia ha presentado una tasa de respuesta

importante, aunque asociado a un incremento de la toxicidad que hacen difícil recomendar programas de terapia combinada sistemáticamente por lo que su prescripción debe ser individualizada teniendo en cuenta las características de cada paciente.

Quimioterapia

La quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el tratamiento más utilizado en el cáncer de páncreas avanzado, con tasas de respuesta que oscilan entre el 0 y el 20%. No obstante, a pesar de la incorporación de nuevos tratamientos, la mediana de supervivencia de estos pacientes oscila entre 3 y 6 meses.

El tratamiento con gemcitabina es de elección actualmente, dado que en distintos estudios el resultado fue superior en términos de supervivencia y beneficio clínico. La gemcitabina se ha convertido en el fármaco de referencia en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. Por otra parte, gemcitabina tiene un efecto radiosensibilizador que hace que sea una combinación particularmente interesante, aunque todavía se están llevando a cabo ensayos en fase I en busca de la dosis adecuada de gemcitabina y radioterapia.

Sin embargo, la eficacia de la gemcitabina sigue siendo pobre y con poco impacto sobre la supervivencia. En un intento de mejorar estos resultados se están realizando estudios con gemcitabina utilizada en combinación con otros quimioterápicos, como 5-FU o cisplatino.

En un número considerable de pacientes, los síntomas presentes van a requerir tratamiento paliativo. El paciente típico con malestar general, malabsorción, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos motores intestinales, alteraciones de la función hepática, ictericia obstructiva o ascitis, en la mayoría de los casos no puede tolerar una quimioterapia intensiva. Este hecho, unido a la escasa supervivencia y al mal pronóstico del cuadro, hace necesario una evaluación individualizada a la hora de plantearse esta terapia.

Procedimientos paliativos

El cáncer de páncreas se caracteriza por una densa reacción fibrótica que produce una masa compacta de tejido en el retroperitoneo. Dado que el páncreas carece de mesenterio, se ubica adyacente al colédoco y otras estructuras retroperitoneales vitales y está rodeado por el duodeno, estómago y el colon. Las mani-

festaciones clínicas más frecuentes se relacionan con el dolor, la compresión o la invasión de estas estructuras vitales adyacentes.

La mayoría de los pacientes requieren alguna forma de tratamiento paliativo, fundamentalmente para el alivio de la ictericia, el dolor o la obstrucción duodenal¹².

Descompresión biliar

La mayoría de los cánceres de páncreas se localizan en la cabeza siendo la ictericia un síntoma de presentación habitual. Sin tratamiento, lleva a una progresiva disfunción hepática, alteración de la función renal y a una desnutrición gradual que es responsable de un importante deterioro físico de los pacientes y finalmente a la muerte.

Dado que un gran número de pacientes cursan con ictericia obstructiva y la resección es solo posible en un pequeño porcentaje, el drenaje biliar tiene gran importancia tanto preoperatoriamente para mejorar el pronóstico de la intervención de los pacientes con ictericia, como a nivel paliativo.

En la actualidad, las técnicas de drenaje biliar realizado mediante endoscopia o percutánea mediante radiología intervencionista reducen la mortalidad intraoperatoria y mejoran la sintomatología obstructiva, proporcionando un drenaje similar al bypass quirúrgico con menor riesgo de complicaciones.

Tratamiento de la obstrucción duodenal

En el momento del diagnóstico, el 30-50% de los pacientes presentan náuseas o vómitos, aunque el porcentaje con obstrucción mecánica demostrada por técnicas de imagen es mucho



Figura 3. Estudio gastroesofágico con este-nosis en tercera porción duodenal.

Tabla 3. Manejo del dolor en el cáncer de páncreas

Dolor Insoportable	Técnicas anestésicas/Técnicas quirúrgicas: neurectomía química o quirúrgica del ganglio celíaco, radioterapia, etc.		
Dolor Intenso	Analgésicos no opioides	Opioides potentes (Morfina, Fentanilo, TTS, Oxycodona, Buprenorfina)	Coadyuvantes: Benzodiacepinas, antidepresivos, neurolepticos, anticonvulsivantes, corticoides
Dolor moderado	Analgésicos no opioides	Opioides débiles (Tramadol, Codeína, dihidrocodeína)	Coadyuvantes: Benzodiacepinas, antidepresivos, neurolepticos, anticonvulsivantes, corticoides
Dolor leve	Analgésicos no opioides (AINE, Paracetamol)		Coadyuvantes: Benzodiacepinas, antidepresivos, neurolepticos, anticonvulsivantes, corticoides

menor. Dicha obstrucción puede producirse en el marco duodenal por tumores en la cabeza del páncreas o a nivel de la unión duodenoyunal en los tumores de cuerpo y cola.

La obstrucción duodenal ha sido tratada tradicionalmente mediante cirugía, sin embargo, el uso de stent expandibles de metal para aliviar dicha obstrucción es actualmente un procedimiento eficaz y que permite su uso en pacientes que a priori presentan un importante riesgo quirúrgico.

Tratamiento del dolor

El dolor del cáncer de páncreas puede ser muy intenso y con frecuencia requiere el uso de combinaciones analgésicas y opiáceos para su tratamiento. Se ha visto que la neurectomía quirúrgica o química percutánea del ganglio celíaco puede ofrecer alivio a muchos pacientes, así como la radioterapia. El carácter multifactorial del dolor en estos tumores (neuropático, visceral, somático, etc.) implica que el tratamiento analgésico sea flexible e individualizado para que pueda responder a las necesidades del paciente en cada momento (tabla 3).

TUMORES QUÍSTICOS DEL PÁNCREAS

Los tumores quísticos del páncreas son relativamente poco frecuentes y presentan aproximadamente el 1% de las neoplasias pancreáticas. Suponen el 10% del total de lesiones quísticas del páncreas.

Su interés se ha incrementado en los últimos años por su alta tasa de curación y su potencial confusión con enfermedades pancreáticas benignas como el pseudoquiste pancreático, la lesión quística pancreática más frecuente¹³.

Las principales lesiones neoplásicas son el cistoadenoma seroso, la neoplasia quística mucinosa, neoplasia intraductal papilar mucinosa y neoplasia quística solidopapilar.

nosa, neoplasia intraductal papilar mucinosa y neoplasia quística solidopapilar.

Cistoadenoma seroso

Es un tumor benigno, originado a partir de las células centroacinares pancreáticas, que supone el 25% del total de tumores quísticos del páncreas, no comunicándose con el conducto pancreático. Afecta predominantemente a mujeres (65-85%) alrededor de los 65 años (rango: 35-90 años) y cursa de forma asintomática, por lo que con frecuencia es diagnosticado de forma incidental. En ocasiones cursa con síntomas inespecíficos, tales como malestar epigástrico o masa abdominal.

Se localizan en cuerpo y cola y son polilobulados. Presenta una imagen típica en panal de abejas con calcificaciones centrales. Los quistes están separados unos de otros por tabiques o septos fibrosos que irradian desde el centro, lo que ocasionalmente da lugar a una cicatriz central en forma de estrella en el 10-38% de los casos, de carácter patognomónico. En un 10% de casos se asocia a la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

El cistoadenoma seroso es un tumor benigno del páncreas. Este hecho, así como su lento crecimiento, su escasa sintomatología y la gran precisión diagnóstica preoperatoria ofrecida por las técnicas de imagen hacen que, en opinión de la mayoría de los autores su tratamiento deba consistir únicamente en la observación periódica, y la cirugía sólo está indicada en caso de síntomas o imposibilidad de diagnóstico diferencial con otras formas tumorales.

Neoplasia quística mucinosa

Suponen más del 50% de las neoplasias quísticas pancreáticas y afectan preferentemente a mujeres de edad media. Se trata de tumores grandes, de más de 5 cm de diámetro, locali-

zados en el 75% de los casos en cuerpo/cola pancreática y que, al igual que las formas serosas, no comunican con el conducto pancreático.

El manejo de estas lesiones es menos controvertido que en el caso del cistoadenoma seroso, pues, debido a su potencial maligno, todas estas lesiones deben ser reseçadas, recomendándose como procedimiento de elección la resección pancreática parcial.

Neoplasia intraductal papilar mucinosa

El término neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM) designa un tipo tumoral caracterizado por la proliferación de células mucinosas en forma de papilas a nivel ductal con hiperproducción de moco. Afecta preferentemente a varones de edad media. Se localiza con mayor frecuencia en la cabeza y proceso uncinado, aunque puede afectar difusamente la glándula pancreática.

La presencia de síntomas, y en particular la presencia de pancreatitis aguda, ictericia y diabetes, sobre todo si son de corta duración, o los antecedentes de ingesta alcohólica, parecen asociarse con mayor frecuencia a las formas malignas.

La CPRE permite identificar las características típicas de este tumor, definidas por la tríada: dilatación quística del conducto pancreático; mucina intraductal o intraquística y papila abombada por donde mana abundante moco. Debido a que la propia mucina puede impedir una correcta delineación ductal, cada vez son usadas con mayor frecuencia la ecografía endoscópica (EE) y la colangiografía-RMN (RMN-C).

Una vez establecido el diagnóstico de NIPM debe procederse a la resección quirúrgica, ya que éste es el único tratamiento con potencial curativo, dado que se trata de una enfermedad premaligna y no existen modalidades terapéuticas alternativas. No obstante, la indicación quirúrgica debe realizarse de forma individualizada.

El pronóstico de las NIPM es mejor que el del adenocarcinoma ductal clásico, con tasas de resecabilidad cercanas al 90% y de supervivencia a los 5 años del 60-70%.

Neoplasia quística solidopapilar o tumor de Frantz

Se trata de un tumor muy raro, que en el 93% de los casos afecta a mujeres jóvenes y cursa de forma totalmente asintomática, por lo que su presencia es descubierta incidentalmente. A

veces puede dar lugar a dolores intensos de insaturación brusca secundarios a hemorragias intraquísticas, o a molestias leves relacionadas con su tamaño, pues suele tratarse de tumores grandes, de entre 3 y 18 cm de diámetro.

Los tumores pueden localizarse a cualquier nivel en la glándula pancreática, aunque se presentan con más frecuencia en el cuerpo/cola (64%). Son blandos y bien delimitados, con áreas de degeneración hemorrágica quística en el interior.

El tratamiento de elección es la resección, normalmente una pancreatectomía distal. Este tumor está considerado como de bajo grado de malignidad, solo en un 15% de los casos presenta un comportamiento clínico agresivo, con invasión de tejidos peripancreáticos, recurrencia local o metástasis a distancia. Sin embargo, incluso en estos casos, presenta una buena respuesta a tratamiento.

TUMORES DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

Los tumores del páncreas endocrino son poco frecuentes. Su prevalencia es de 3-4 por cada millón de habitantes de los cuales el 70-85% son tumores funcionantes y el resto no funcionantes. Todos ellos pueden estar asociados con una neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I) en un porcentaje variable de casos.

Los tumores funcionantes se manifiestan por síntomas ocasionados por el exceso de hormonas; por lo general, sólo en las formas tardías de la enfermedad predominan los síntomas causados directamente por el tumor, como el dolor abdominal. Los tumores no funcionantes se caracterizan por que las sustancias producidas por parte del tumor no determinan la clínica del paciente¹⁴.

La incidencia anual de insulinomas es de 1-2 casos por millón de habitantes/año, siendo el tumor endocrino pancreático más frecuente. El gastrinoma aparece en 0'5-1'5 casos por millón de habitantes y año. Los tumores que liberan péptido intestinal vasoactivo (VIPoma) son ocho veces menos comunes y los glucagomas son dieciséis veces menos frecuentes. Entre los tumores no funcionantes el más frecuente es el productor de polipéptido (PPoma).

Insulinomas

Los insulinomas tienen más probabilidad de ser benignos que malignos. Sólo 10% son múltiples

y sólo 10% son malignos; 10% están asociados con MEN-1. Habitualmente se presenta en la quinta y sexta década de la vida y más en mujeres que en hombres (2:1).

La hipoglucemia en ayunas (<40 mg/dL) asociada con un nivel elevado de insulina (en la ausencia de administración exógena de insulina) es patognomónica. La medida de la proinsulina del plasma puede ser útil para diagnosticar carcinomas que secretan insulina. Estos son generalmente tumores que crecen lentamente y, cuando se sitúan en el páncreas o en los ganglios linfáticos regionales, pueden curarse con resección pancreática.

El diagnóstico se realiza mediante ecoendoscopia, TAC o RMN y su tratamiento es la extirpación quirúrgica mediante enucleación siempre que sea posible. La extirpación completa del tumor determina normalización de la glucemia e incluso tendencia a elevarse durante los primeros días. La persistencia de la hipoglucemia indica resección incompleta.

Gastrinoma

Es un tumor secretor de gastrina, al igual que el feocromocitoma y algunos tumores ováricos y broncogénicos. No obstante, sólo el gastrinoma es responsable de la gran hipergastrinemia del síndrome de Zollinger-Ellison. De muy baja prevalencia (1 a 4 por millón de habitantes), se presenta entre los 50 y 60 años, más en mujeres que en hombres (3:1). En 40% se localiza en el páncreas y en otro 40% en la pared duodenal. Se asocia al síndrome MEN 1 (20-25%) y entonces, frecuentemente, es maligno.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal, que es el síntoma más común y es secundario a úlcera péptica o reflujo gastroesofágico por hipergastrinemia. Otro síntoma es la diarrea, provocada por exceso de ácido que no alcanza a reabsorberse en el intestino delgado. Pueden también haber manifestaciones de hipergastrinemia acentuada: hemorragia digestiva, perforación de úlcera péptica, hallazgo de úlceras en sitios inhabituales como el yeyuno proximal o ausencia de respuesta a los inhibidores de la secreción ácida. Tardíamente aparece caquexia y sintomatología propia del crecimiento tumoral.

El diagnóstico se caracteriza por gastrinemia elevada con hipersecreción ácida en el ayuno, niveles igual o mayor a 200 pg/ml de gastrina sobre su nivel basal tras la inyección de un bolo de secretina, o puede realizarse la prueba de infu-

sión cálcica (positiva cuando la gastrina aumenta 395 pg/ml después de la infusión de calcio).

Habitualmente se emplean para el tratamiento los inhibidores de la bomba de protones para controlar el síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento quirúrgico es el único curativo, aunque suele reservarse para tumores bien localizados en las que la enucleación es factible, o tumores de más de 2'5 cm, porque en un alto porcentaje se asocian a metástasis hepática.

Glucagonoma

Tumor generalmente maligno que produce aumento del glucagón secretado por las células alfa en islotes. Entre los cincuenta y setenta años se manifiesta con diabetes mellitus, tromboembolismo y eritema necrolítico migratorio muy pruriginoso. Además hay glositis y trastornos neuropsiquiátricos como ataxia, hiperreflexia, depresión, psicosis, demencia e incontinencia esfinteriana. El tumor puede dar metástasis ganglionares, hepáticas, óseas, suprarrenales y pulmonares.

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma por el valor elevado de glucagón plasmático (>1.000 pg/mL). El tratamiento ideal es la cirugía.

Somatostatina

Es un tumor generalmente maligno y extremadamente raro. Es hipersecretor de somatostatina y en 10% secreta otras hormonas (gastrina, calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo, glucagón, insulina y ACTH). En 50% está en la cabeza del páncreas aunque también se ubica en el duodeno, ampolla de Vater, conducto cístico y yeyuno.

Infrecuentemente aparece un síndrome caracterizado por diabetes mellitus, colestasis, esteatorrea e hipoclorhidria. La sintomatología es secundaria al crecimiento tumoral: dolor abdominal, pérdida de peso y trastornos digestivos poco definidos. Si la localización es extrapancreática, la clínica puede variar: ictericia si está en la ampolla de Vater o el conducto cístico y hemorragia digestiva u obstrucción intestinal si el tumor es de duodeno o yeyuno. La cirugía es la terapia de elección. La supervivencia a 5 años en ausencia de metástasis es de 100% y de 40% si hay metástasis ganglionares o hepáticas.

Vipoma

Tumor de baja incidencia, ubicado preferentemente en el páncreas. Es hipersecretor de polipéptido intestinal vasoactivo, el cual provoca el

síndrome de Verner-Morrison o «cólera pancreática»: diarrea hipersecretora, rubidez, hipokalemia y aclorhidria. Se diagnostica cuando hay un tumor pancreático de varios centímetros, presencia de diarrea acuosa profusa (2 a 3 litros/día) y elevación del polipéptido vasoactivo intestinal.

El tratamiento comienza con reposición hidroelectrolítica y bloqueo de la hiperfunción hormonal mediante octreótido. La terapia definitiva es la cirugía.

Tumor productor de polipeptido (PPOMA)

Tumor no funcionante más frecuente que secreta cantidades excesivas de polipéptido pancreático (PP) y en el que los síntomas clínicos son el resultado de los efectos locales del tumor y no de las acciones del PP, sobre todo dolor abdominal e ictericia. También es frecuente su diagnóstico como incidentaloma en las técnicas de imagen o en los estudios de pieza quirúrgica.

Los niveles elevados de PP no establecen el diagnóstico, incluso cuando hay masa pancreática presente. Estos niveles pueden estar elevados en distintos tumores pancreáticos endocrinos funcionantes así como en tumores carcinoides no pancreáticos. También pueden elevarse los niveles de PP tras el abuso de alcohol, trastornos inflamatorios crónicos no infecciosos, diarrea aguda, diabetes, pancreatitis crónica recidivante, etc. El diagnóstico por tanto suele ser histológico y el tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malats N, Costafreda S: Epidemiología del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 438-444.
2. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE: Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2969-2972.
3. Padillo J, Fuentes S, Cruz A, Gallardo I, Segura I, Muñoz C, Torres E, Briceño J, Solórzano G, Pera C: Fisiopatogenia de la ictericia obstructiva en el cáncer de páncreas. *Rev Andal Pat Dig* 2001; 24: 133-140.
4. Martínez JF, Palazón JM: Entidades premalignas, formas de presentación y perfil clínico del carcinoma pancreático. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 451-456.
5. Irigoyen AM, Amiguet JA, López G, Genollá L, Muñoz MC, Ojembarrena E, Liso P: Marcadores tumorales y reactantes de fase aguda en el diagnóstico del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 624-629.
6. Domínguez JE, Fernández J: Papel actual de las técnicas de imagen en el estudio del carcinoma pancreático. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 461-471.
7. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Ginás A: Ultrasonografía endoscópica en el estudio del páncreas. *Med Clin* 2002; 17: 665-670.
8. American Joint Committee on Cancer. *Exocrine pancreas. AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 121-6.
9. De Portugal Fernández T, Arrollo M, Navarro F, Costero B, Alvarez-Mon M: Cáncer de páncreas. *Medicine* 2001; 59: 3165-3171.
10. Hidalgo M, Ferrero E, Peláez P, Castillo MJ, Bonachia O, Lavadle M, Botella F: Pancreatitis cancer. Management. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 784-795.
11. Vallejo FJ, Pérez MP, Mohedano E, Meléndez A, Bernal JM: Tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas. *Rev Andal Pat Dig* 2001; 24: 168-171.
12. Alter CL: Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Seminars in Oncology* 1996; 23: 229-240.
13. Fernandez JA: Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura. *Cir Esp* 2003; 73: 297-308.
14. Proye CA, Lokey JS: Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1231-1238.



ANEXO

SELECCIÓN DE IMÁGENES



SELECCIÓN DE IMÁGENES

CAPÍTULO 3



Figura 1.



Figura 2.

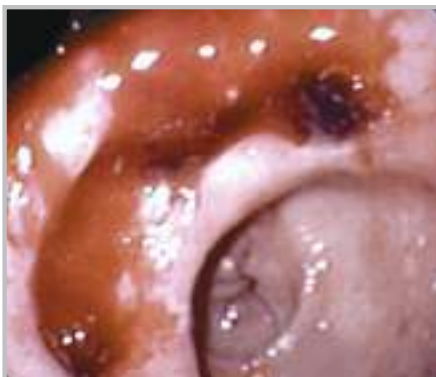


Figura 3.



Figura 4.

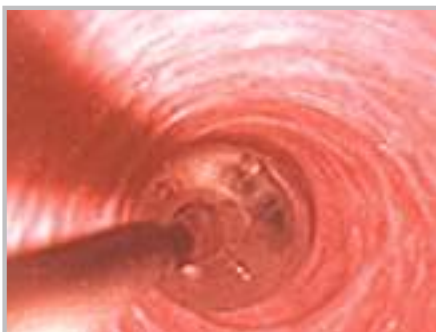


Figura 12.



Figura 14.



Figura 15.

CAPÍTULO 5



Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



Figura 14.



Figura 16.

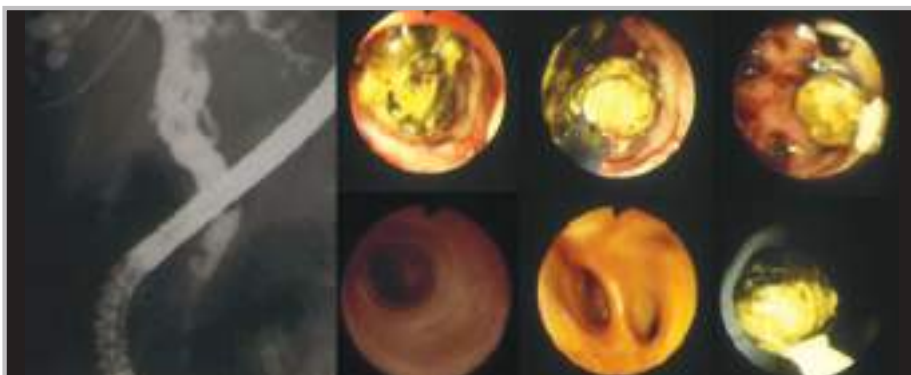
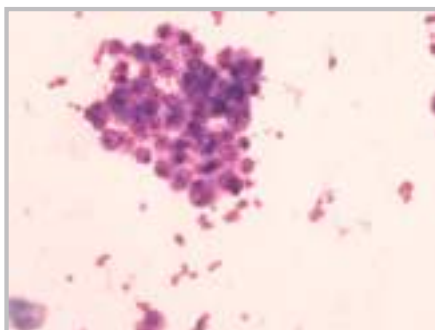


Figura 17.

CAPÍTULO 6

**Figura 5.****Figura 8.**

CAPÍTULO 7

**Figura 1.****Figura 2.**



Figura 3.

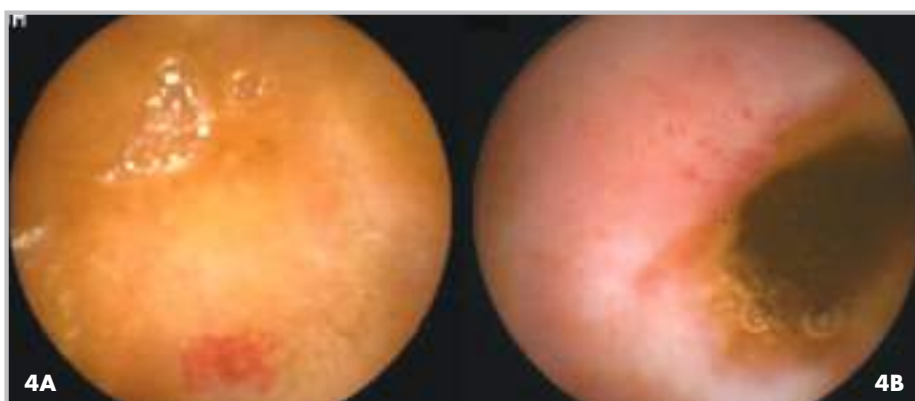


Figura 4.

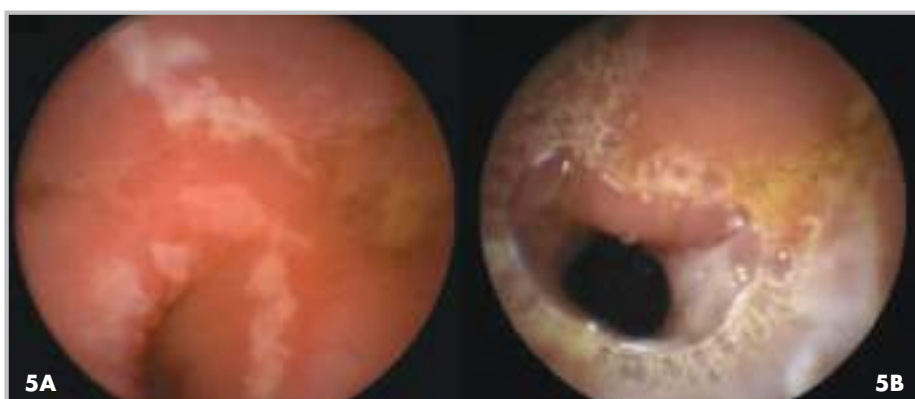


Figura 5.



Figura 6.

CAPÍTULO 8



Figura 6.

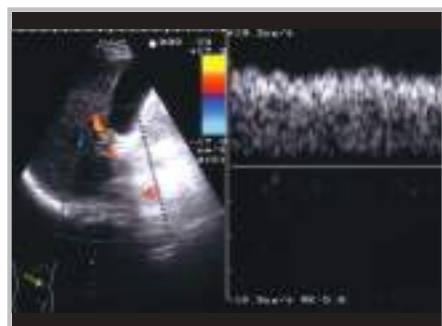


Figura 38.



Figura 32.

CAPÍTULO 24

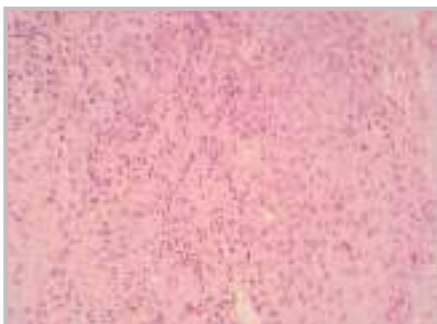


Figura 1.

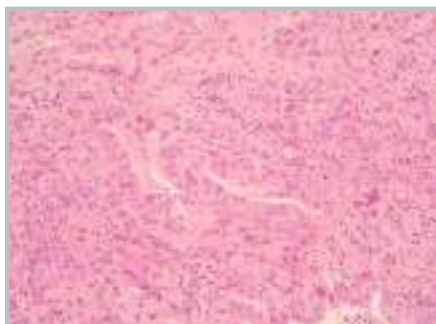


Figura 2.



Figura 3.

CAPÍTULO 29



Figura 1.

CAPÍTULO 30



Figura 2.

CAPÍTULO 32



Figura 2.

CAPÍTULO 43

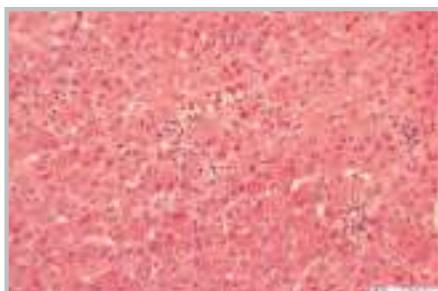


Figura 2.

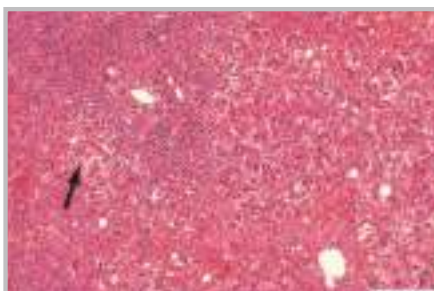


Figura 3.

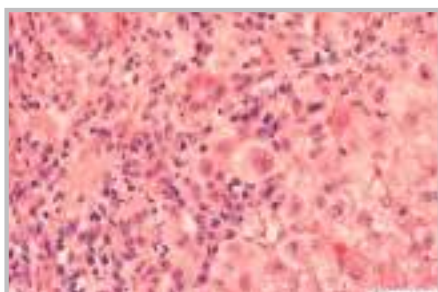


Figura 4.



Figura 5.

CAPÍTULO 45



Figura 2.



Figura 3.

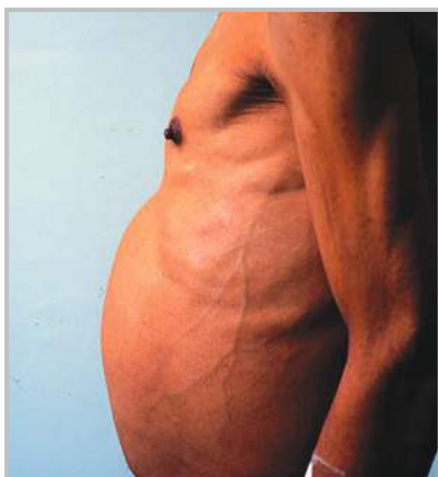


Figura 4.



Figura 5.

