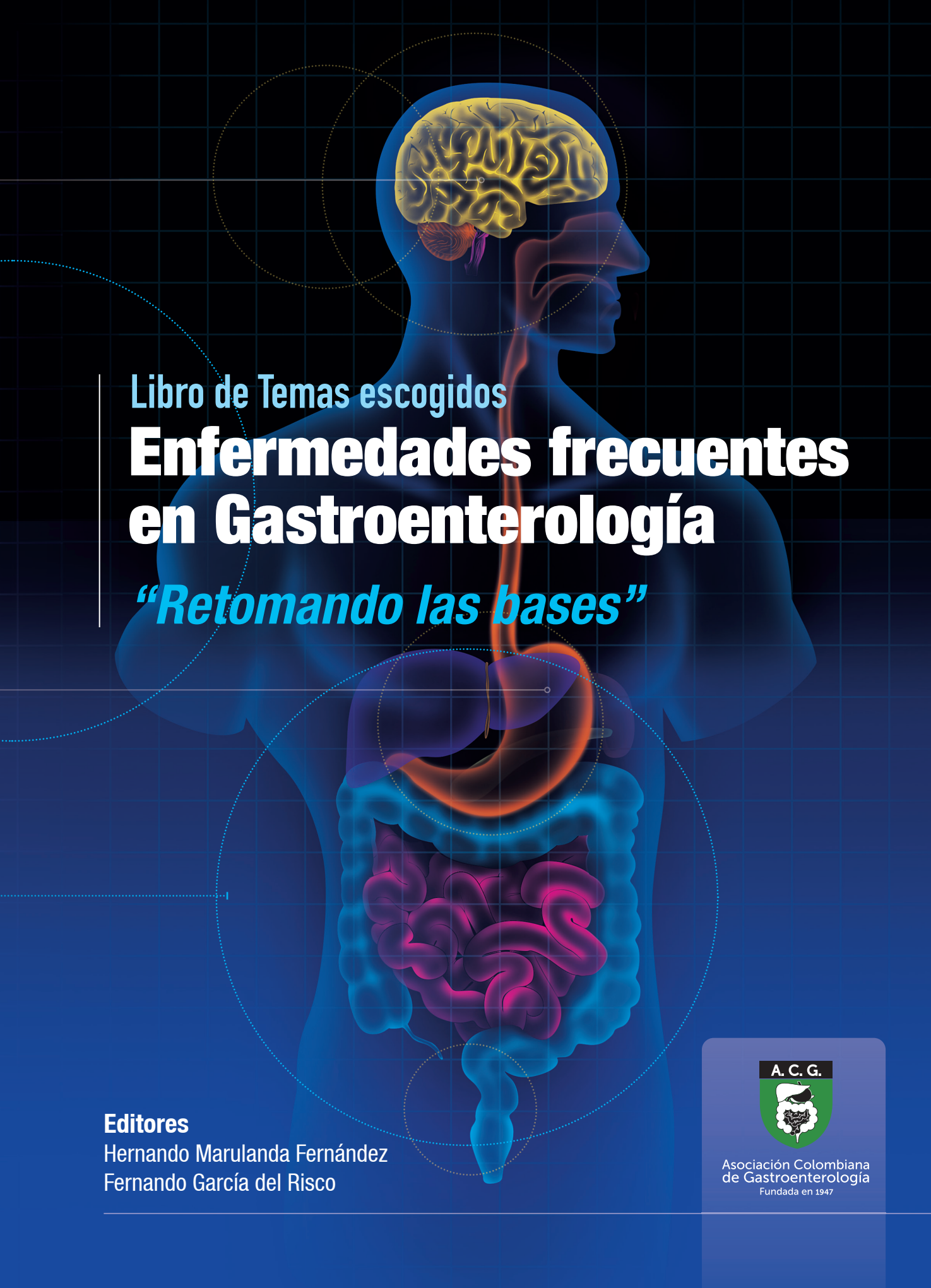


Libro de Temas escogidos

Enfermedades frecuentes en Gastroenterología

"Retomando las bases"

Editores
Hernando Marulanda Fernández
Fernando García del Risco

A. C. G.
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Fundada en 1947

Libro de Temas escogidos

Enfermedades frecuentes en Gastroenterología

"Retomando las bases"

Editores
Hernando Marulanda Fernández
Fernando García del Risco

Libro de Temas escogidos

Enfermedades frecuentes en Gastroenterología

"Retomando las bases"

Editores
Hernando Marulanda Fernández
Fernando García del Risco

Proceso editorial:
Almadigital S.A.S
almadigital2010@gmail.com

Corrección de estilo
Edwin Daniel Algarra Suárez

Diseño de portada
Miqueloff

Dirección de arte
Jesús Alberto Galindo Prada

Diseño y diagramación
Paula Andrea Osorio Arana

Impresión
Almadigital S.A.S.

ISBN
978–958–57562–5–0

© Asociación Colombiana de Gastroenterología

Bogotá, Colombia

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida ni en su totalidad ni en sus partes, ni registrada en o transmitida por sistemas de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito de los editores.

Junta directiva 2019 - 2021

Presidente

Fernando García del Risco

1.er vicepresidente

Fabian Juliao Baños

2.º vicepresidente

Alejandro Concha Mejía

Secretaria

Viviana Parra Izquierdo

Tesorero

Miguel Alonso Cristancho Mendieta

Vocal

Fabio Leonel Gil Parada

Vocal

José Luis Buelvas Berrocal

Editor Revista Colombiana de Gastroenterología

Diego Mauricio Aponte Martín

Editora página Web

Gladys Eugenia Pulgar Granados

Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología

Hernando Marulanda Fernández

Contenido

Pág.

10 **Lista de autores**

14 **Cómo formar un gastroenterólogo en el 2021 y en los próximos años**
Luis Carlos Sabbagh

18 **Presentación**
Fernando García del Risco, MD

20 01 • **Términos y conceptos de uso frecuente en gastroenterología**
Miguel Cristancho

32 02 • **Disfagia**
Andrés Ardila–Hani

46 03 • **Enfermedad por reflujo gastroesofágico**
Óscar Fernando Ruiz Morales
Cindy Nathalie Restrepo de Coninck

70 04 • **Esófago de Barrett, una enfermedad de precisión**
Rodrigo Antonio Daza Fernández

86 05 • **Dispepsia**
Adán José Lúquez Mindiola
Laura Marcela Moya Valenzuela

102 06 • ***Helicobacter Pylori.* Cómo abordarlo en el 2022**
William Otero Regino
Alba Trespalacios Rangel
Lina Otero Parra
Hernando Marulanda Fernández

128 07 • **Dolor de pared abdominal**
Javier Francisco Estarita Guerrero

Pág.

138 08 • **Hemorragia digestiva alta no varicosa**
Mario Andrés Jaramillo Santos
Ángel Rojas Espinosa – Lázaro Antonio Arango Molano

156 09 • **Sangrado de intestino delgado**
María Alejandra Amaya –Jorge Alberto Ceballos

178 10 • **Hemorragia de vías digestiva bajas**
Javier Humberto Riveros Vega

198 11 • **Gastropatía inducida por AINES**
Fernando García del Risco

208 12 • **Síndrome de intestino irritable: nuevos conceptos en el 2022**
Lina Otero Parra – William Otero Regino

254 13 • **Diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico en adultos**
Luis Fernando Pineda Ovalle

276 14 • **Diarrea aguda**
David Benigno Paramo Hernández –Laura Isabel Paramo Díaz

290 15 • **Diarrea crónica**
Fernando Sierra –Andrés Gómez Aldana – Melissa Bastidas

304 16 • **Incontinencia fecal**
Laura Marcela Moya Valenzuela – Adán José Luquez Mindiola

318 17 • **Ictericia: un enfoque clínico práctico**
Fernando Peñaloza Cruz –Sergio Andrés Osorio

332 18 • **Hepatitis: enfoque clínico**
Andrés José Gómez Aldana

Pág.

346 19 • **Enfermedad hepática grasa no alcohólica (hígado graso no alcohólico)**
Julián David Martínez Marín – Juan Manuel Arteaga Díaz

366 20 • **Cirrosis hepática y sus complicaciones**
Ximena Morales – Martín Garzón

400 21 • **Métodos diagnósticos no invasivos en fibrosis hepática**
Mario Humberto Rey Tovar – Diana Carolina Salinas Gómez
Diana Lorena Sánchez Monroy

420 22 • **Esteatosis pancreática (NAFPD)**
Martín Gómez Zuleta – Gilberto Jaramillo

436 23 • **Cólico biliar y coledocolitiasis**
Alejandro Concha Mejía – Ricardo Andrés Torres Rincón

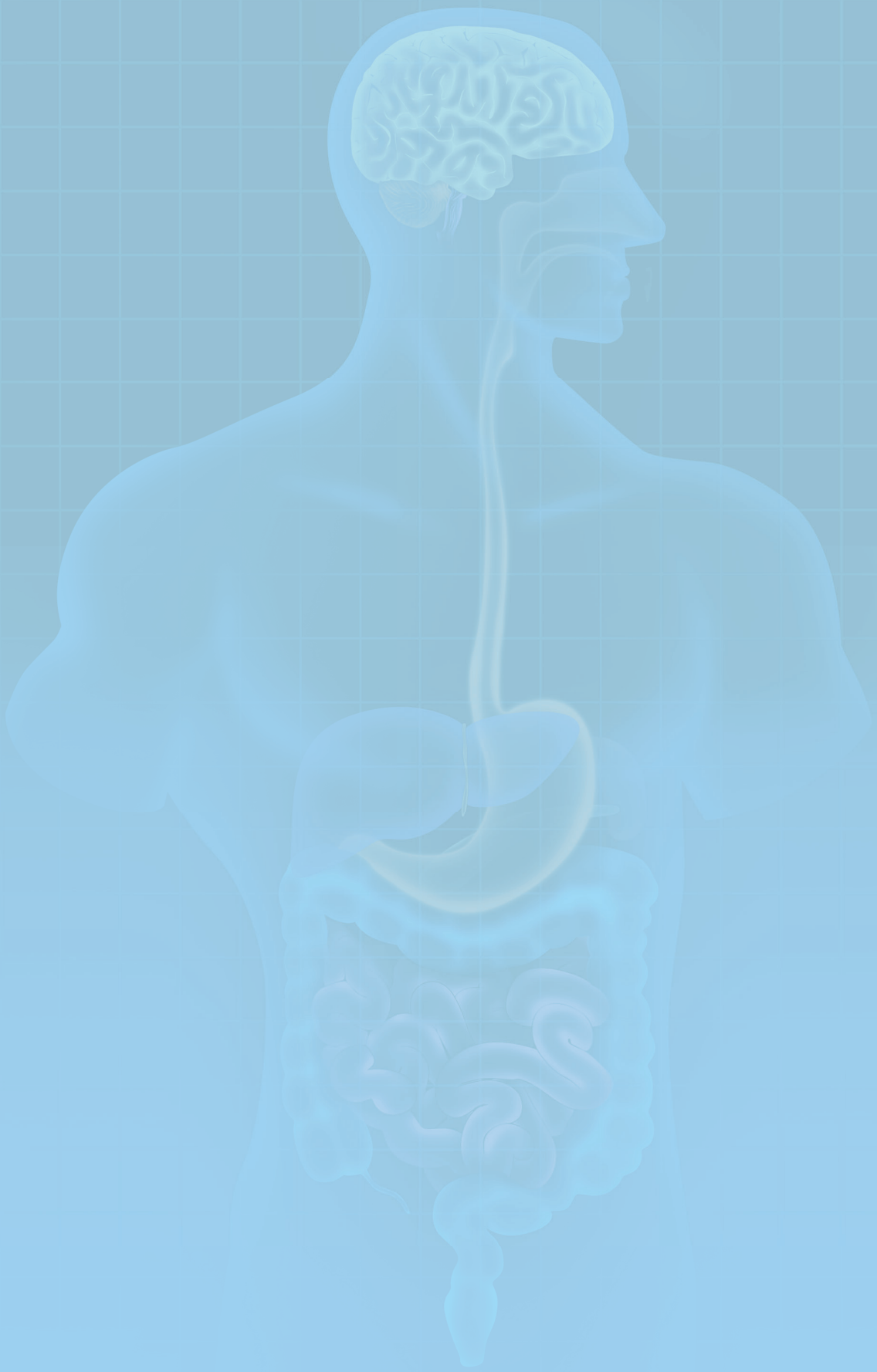
450 24 • **Pancreatitis aguda y sus complicaciones**
Julián Ernesto Parga Bermúdez
Lorena Marcela Ramírez González

468 25 • **Pancreatitis crónica**
James Milthón Yurgaky Sarmiento
Ingrid Lorena Páez Prieto

488 26 • **Indicaciones de colangiopancreatoscopia para cualquier gastroenterólogo**
Lázaro Antonio Arango Molano
Ileana Rocío Bautista Parada

498 27 • **Pérdida no intencionada de peso: abordaje diagnóstico**
Elder Otero Ramos – Jairo Rodríguez Criollo
Hernán Ballén Párraga

514 28 • **Tamización de cáncer colorrectal**
Luis Álvaro Rodríguez Gómez



A los miembros de la junta directiva, por su apoyo irrestricto
A los autores, por su empeño y dedicación
A nuestros mentores, por trazar el camino
A nuestras familias, por disfrutar del camino

Lista de autores

- **Adán José Lúquez Mindiola**
  Médico internista., Gastroenterólogo.
  Universidad Nacional de Colombia. Centro de Enfermedades Digestivas GutMédica. Bogotá, Colombia.

- **Alba Trespalacios Rangel**
  Profesora titular de Departamento de Microbiología; directora de Posgrado de la Facultad
  de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

- **Alejandro Concha Mejía**
  Médico internista. Gastroenterólogo. - Ecoendoscopista. – Epidemióología. Jefe de Gastroenterología Clínica del Country y Clínica la Colina. Gastroenterólogo Fundación Clínica Shaio – Centro Médico Salitre Keralty. Profesor clínico, Postgrado en Gastroenterología, Universidad de la Sabana y Fundación Universitaria Sanitas. Segundo Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

- **Andrés Ardila-Hani**
  Especialista en Medicina Interna.
  Universidad El Bosque. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Pontificia Universidad Javeriana. Ultrasonido Endoscópico - World Gastroenterology Organization

- **Andrés José Gómez Aldana**
  Médico internista,
  Universidad Javeriana.
  Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Hepatología,
  Universidad Autónoma de Madrid.
  Docente, Universidad de los Andes,
  Universidad del Bosque. Especialista,
  Fundación Santa Fe de Bogotá

- **Ángel Rojas Espinosa**
  Cirujano General, Universidad Industrial de Santander. Fellow de Gastroenterología,
  Universidad de Caldas.

- **David Benigno Paramo Hernández**
  Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia., Epidemiólogo Clínico,
  Universidad El Bosque.,
  Profesor asociado, Universidad El Bosque.,
  Coordinador de Servicio de Gastroenterología, Unidades Médicas Hospitalarias Especializadas,
  Hospital Santa Clara,
  Subred CO SSB, Bogotá.

- **Elder Otero Ramos**
  Médico especialista en medicina interna y gastroenterología.,
  Coordinador del Servicio de Gastroenterología,
  Hospital Central de la Policía

- **Fernando García del Risco**
  Internista., Gastroenterólogo., Profesor titular de la Universidad de Cartagena. Coordinador del posgrado de Gastroenteologia, Universidad de Cartagena.Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología (ACG)

- **Fernando Peñaloza Cruz**
  Internista, Gastroenterólogo,
  Coordinador de Servicio de Gastroenterología,
  Hospital de Kennedy.
  Profesor asociado, Universidad de Ciencias Aplicadas ambientales y Ambientales (UDCA).

- **Fernando Sierra**
  Internista, Gastroenterólogo,
  Universidad Nacional de Colombia.,
  Master en Ciencias, Epidemiologia Clínica.
  Jefe Unidad de Endoscopia Digestiva,
  Gastroenterología y Hepatología, Clínica Fundación Santa Fe de Bogotá.

- **Gilberto Jaramillo**
  Médico internista., Gastroenterólogo,
  Universidad Nacional de Colombia.,
  Coordinador de Servicio de Gastroenterología,
  Hospital San Rafael de Facatativá

- **Hernán Ballén Párraga**
  Médico especialista en medicina interna y gastroenterología,
  Hospital Central de la Policía.

- **Hernando Marulanda Fernández**
  Gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia,
  Gastroenterólogo Hospital de Kennedy, Bogotá, Colombia.

- **Ileana Rocío Bautista Parada**
  Especialista en Cirugía General,
  Universidad Industrial de Santander.
  Residente de II año
  de Gastroenterología Clínico- Quirúrgica.
  Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

- **Ingrid Lorena Páez Prieto**
  Médico, Universidad Militar Nueva Granada.

- **Jairo Rodríguez Criollo**
  Médico especialista en medicina interna.,
  Fellow de gastroenterología,
  UniversidadNacional de Colombia.

- **James Milthón Yurgaky Sarmiento**
  Especialista en medicina interna.
  Gastroenterología, Universidad Militar Nueva Granada. Universidad Nacional de Colombia.
  Centro de Obesidad y Enfermedades Gastrointestinales.

- **Javier Francisco Estarita Guerrero**
  Especialista en Medicina Interna y gastroenterología,
  Universidad Nacional de Colombia.

- **Javier Humberto Riveros Vega**
  Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Hospital de Kennedy, Clínica de la Mujer, Hospital Santa Clara, Universidad Nacional de Colombia.

- **Jorge Alberto Ceballos**
  Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Endoscopia Intervencionista, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia.

- **Juan Manuel Arteaga Díaz,**
  Profesor titular, director unidad de Endocrinología y Metabolismo, Universidad Nacional de Colombia.

- **Julián David Martínez Marín**
  Profesor asociado, Universidad Nacional de Colombia., Centro Médico Endocentro Ltda., Bogotá, D.C.

- **Laura Marcela Moya Valenzuela, MD**
  Médica Internista, Universidad El Bosque., Gastroenteróloga, Universidad del Rosario. Centro de Enfermedades Digestivas GutMédica. Hospital Universitario de la Samaritana, Clínica la Colina, Bogotá, Colombia.

- **Laura Isabel Paramo Díaz**
  Medicina Interna, Universidad de La Sabana., Servicio de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Bogotá.

- **Lázaro Antonio Arango Molano.**
  Especialista en Cirugía General.
  Jefe del Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Unión de Cirujanos. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
  Jefe del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas.
  Presidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED).

- **Lina Otero Parra**
  Gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

- **Luis Álvaro Rodríguez Gómez.**
  Médico internista. Gastroenterólogo. Hospital Santa Clara - Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá.

- **Luis Fernando Pineda Ovalle**
  Internista especialista en gastroenterología., Coordinador del Servicio de Motilidad GUT médica.

- **María Alejandra Amaya**
  Médica internista, Universidad de La Sabana. Fellow Gastroenterología y endoscopia digestiva, Universidad del Rosario, – Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

- **Mario Andrés Jaramillo Santos**
  Internista, Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia.

- **Martín Garzón**
  Grupo de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Fundación Cardioinfantil y Hospital Universitario de La Samaritana.
  Profesor titular, Gastroenterología, Universidad del Rosario, Bogotá, DC.

- **Martín Gómez Zuleta**
  Médico internista.
  Gastroenterólogo.
  Profesor asociado de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.
  Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia

- **Melissa Bastidas**
  Médico internista. Fellow, Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.

- **Miguel Cristancho**
  Cirugía general, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Reina Sofía.

- **Óscar Fernando Ruiz Morales**
  Médico especialista en medicina interna y gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia,
  Clínica de la Mujer, Red de Salud Sur Occidente.

- **Ricardo Andrés Torres Rincón**
  Medico. Especialista en Cirugía General.
  Fellow de segundo año de Gastroenterología, Universidad de la Sabana

- **Rodrigo Antonio Daza Fernández.**
  Internista., Gastroenterólogo, - Universidad del Rosario. Énfasis en Enfermedades Hepáticas, - Fundación Cardio infantil

- **Sergio Andrés Osorio Medico**
  Médico, Unidad de Gastroenterología, Hospital de Kennedy.

- **William Otero Regino**
  Profesor titular de Medicina; coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

- **Ximena Morales**
  Médica internista, Fellow
  Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad del Rosario, Bogotá, DC.
  Fundación Cardioinfantil

PRÓLOGO

Cómo formar un gastroenterólogo en el 2021 y en los próximos años

Luis Carlos Sabbagh
MD. FASGE

La Asociación Colombiana de Gastroenterología (ACG), desde 1947, ha publicado el libro de temas escogidos de gastroenterología que, tradicionalmente, actualiza a los asociados en temas muy importantes de nuestra especialidad. Este año, la ACG publica el libro con el título de *Enfermedades frecuentes en gastroenterología: retomando las bases*.

Agradezco a la junta directiva actual de la ACG, encabezada por nuestro presidente Fernando García del Risco, y al doctor Hernando Marulanda, editor de este libro, por su invitación a escribir el prólogo de esta obra tan importante para la asociación y para todos los miembros que la conforman.

Me han sugerido el tema de formación en gastroenterología en el 2021, con base en mi experiencia como docente desde 1994 en Colombia, lo que me llena de orgullo, ya que una de mis pasiones siempre ha sido la docencia en la formación de residentes y *fellows* de gastroenterología y endoscopia digestiva, así como en técnicas más especializadas como el ultrasonido endoscópico (endosonografía), labor que me ha traído grandes satisfacciones.

La formación en gastroenterología actual se ha transformado en un gran reto en tiempos de pandemia por el virus SarsCov 2. Este ha modificado la práctica de procedimientos y la adecuación de espacios para realizar endoscopia digestiva. Esta situación ha generado limitaciones, pero también oportunidades como el desarrollo en el aprendizaje virtual e innovación en nuevas herramientas que han progresado, facilitando la transmisión del conocimiento teórico y práctico.

Con base en los diferentes programas de formación en gastroenterología en el mundo, así como en los consensos internacionales de entrenamiento de la especialidad, se concluye que los profesores deben tener un alto nivel de experticia y mantener un estándar alto en el nivel de formación desde el punto de vista académico y clínico. En mi opinión, la formación debe ser complementada con valores éticos orientados al servicio de nuestros pacientes y sus familias.

En los programas de gastroenterología en Colombia donde aceptamos especialistas graduados en medicina interna y cirugía, según el programa, los

nuevos residentes ya tienen bases sólidas de conocimiento amplio y actualizado en relación con su formación previa, lo que permite facilitar el aprendizaje integral de la nueva especialización.

Desde el punto de vista de la generación del conocimiento, en el momento tenemos un desarrollo muy importante en tecnologías de la información y la comunicación (TIC), basadas en Internet, que provienen de las universidades en el mundo entero, de las asociaciones científicas y de la experiencia y conocimiento de los docentes que participan.

El desarrollo de programas de inteligencia artificial como herramientas de formación aumenta los niveles de conocimiento y facilita la práctica con calidad en el aprendizaje de nuestros residentes. Sin embargo, esto no es suficiente; el acompañamiento del docente experto es fundamental en la transmisión de las buenas prácticas clínicas y las técnicas en endoscopia digestiva, para que el residente adquiera formación adecuada para la toma de decisiones que poco a poco lo lleven a tener el mayor grado de la experticia, adquiriendo las competencias necesarias para una práctica responsable.

De la pandemia por COVID-19 hemos aprendido que, en medio de las dificultades, se puede salir adelante, cumpliendo con los protocolos de cuidados personales e institucionales, así como con las políticas de salud de los Estados. Los escenarios de prácticas deben respetar los nuevos requerimientos que se imponen como protección a los especialistas, residentes y pacientes, para poder continuar con una práctica acorde con la responsabilidad, a pesar de las restricciones actuales generando desafíos futuros.

Comparado con la antigua formación en gastroenterología, el conocimiento y la forma de adquirirlo se ha facilitado con un crecimiento ilimitado, que se complementa con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que, permanentemente, tenemos que evaluar en cuanto a la precisión diagnóstica, costo-efectividad y riesgo-beneficio. Los residentes deben adquirir pensamiento crítico en cuanto a la nueva tecnología que aparece diariamente en las publicaciones.

Además de todos los criterios expuestos, se debe incluir la investigación como aspecto fundamental en todas las etapas del entrenamiento en la especialidad como requisito indispensable para el proceso de formación, que además contribuye al desarrollo científico de nuestras universidades y, por tanto, en el desarrollo del país.

El currículo actual no es suficiente para la práctica de algunas de las nuevas técnicas en gastroenterología y endoscopia digestiva, por lo que se necesita realizar nuevos entrenamientos para procedimientos más complejos, como la disección endoscópica, POEM, ultrasonido endoscópico, cápsula

endoscópica, manometría de alta resolución y otras técnicas. Además, se debe reforzar la educación continuada por parte de los nuevos especialistas, para mantener las competencias e idoneidad durante su desempeño, una vez graduados y titulados.

Nada de esto podría ser posible sin todo el soporte que da la universidad para que los residentes tengan adecuados escenarios de práctica y las herramientas necesarias que hacen la diferencia en la formación. El desafío a futuro es cómo adquirir la mayoría de las competencias que permitan a los residentes tener un conocimiento necesario en momentos en que la especialidad se expande cada vez más a otras áreas de conocimiento, nuevas técnicas, nuevas aproximaciones y nuevos desarrollos en inteligencia artificial.

Probablemente, en el futuro se deberá reevaluar el currículo básico y aumentar en un año el tiempo de entrenamiento en la especialidad, como varias instituciones científicas lo están proponiendo a nivel mundial.

En mi opinión, y basado en la experiencia como docente y participando de actividades académicas en la mayor parte de los países de nuestro continente, los residentes formados en las diferentes universidades colombianas tienen un buen nivel de entrenamiento que, obviamente, debe mejorar progresivamente para crear especialistas de primer nivel internacional, que perduren y den el soporte necesario para cada vez mejorar más la práctica de nuestra especialidad, lo que resulta muy importante para el desarrollo de la salud de nuestro país.

Presentación

Fernando García del Risco, MD

Presidente Asociación
Colombiana de Gastroenterología (ACG),
2019–2021 FASGE
Coordinador del Posgrado de Gastroenterología
de la Universidad de Cartagena.

Con mucha emoción, me permito presentar el libro *Temas escogidos en gastroenterología* en nuestro magno evento, el congreso ACADI, que hemos logrado realizar de forma híbrida del 9 al 11 de septiembre 2021, a pesar de la pandemia por COVID-19 que cambió nuestra forma de pensar y actuar.

Al asumir la presidencia de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, en septiembre del 2019, le propuse al Dr. Hernando Marulanda Fernández, gastroenterólogo joven de las nuevas generaciones, la edición de los *Temas escogidos en gastroenterología 2021*, convencido de que, a pesar de su juventud y corta edad, Hernando cumplía con creces todos los requisitos para llevar a buen término esta misión, teniendo en cuenta su amplia experiencia en la elaboración y publicación de artículos de alto nivel científico. Cuando conversamos sobre el contenido de este libro, no dudamos en tomar como eje temático las enfermedades más frecuentes en gastroenterología con el lema: "retomando las bases".

La Asociación Colombiana de Gastroenterología, desde su creación en 1947, ha promovido de manera categórica la educación médica continuada, como un pilar del desarrollo de la gastroenterología en nuestro país, a través de la publicación de libros, guías y consensos, con el objetivo de fortalecer aún más nuestra especialidad.

Los *Temas escogidos en gastroenterología* han sido impresos y entregados de forma ininterrumpida durante los últimos 35 años, y este libro, desarrollado con mucho amor y dedicación, viene a llenar un vacío, ya que es una verdadera puesta al día y presentación del estado del arte de las enfermedades del tracto digestivo que más tratamos en nuestra práctica diaria.

El libro consta de 28 capítulos que abarcan todos los tópicos, desde la enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE), hasta la incontinencia fecal. Cada capítulo, escrito en un lenguaje ameno para el lector y soportado en información minuciosa con base en la evidencia científica actual, fue desarrollado por un gastroenterólogos junior o senior, permitiendo así un verdadero equilibrio entre gastroenterólogos jóvenes y veteranos.

La calidad del contenido y el disfrute de su lectura hará de este libro una herramienta de consulta muy útil para todos nuestros estudiantes, residentes, profesores, médicos generales, internistas, gastroenterólogos y cirujanos.

Le expreso mis más sinceras felicitaciones al Dr. Marulanda Fernández, quien con su dedicación logró culminar con éxito el trabajo de recopilación, corrección y agrupación de los temas de todos los autores, y permitió la entrega de esta extraordinaria obra a todo el país y al mundo entero en el *Congreso ACADI 2021*.

01.

Términos y conceptos de uso frecuente en gastroenterología

Miguel Cristancho
Cirugía general, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.

Introducción

> *Todos forman un solo pueblo y hablan un solo idioma; esto es solo el comienzo de sus obras, y todo lo que se propongan lo podrán lograr. Será mejor que bajemos a confundir su idioma, para que ya no se entiendan entre ellos mismos. (**Torre de Babel – Génesis, 11:6-9**)*

En este pasaje bíblico se resalta la importancia de contar con un lenguaje universal que permita unificar criterios y tener un punto de partida común para el desarrollo de objetivos académicos. Una de los pilares de la ciencia es tener la capacidad de transmitir de forma práctica, sencilla e inteligible a la comunidad académica, y a la sociedad en general, los resultados de las investigaciones, para lo cual es fundamental contar con un vocabulario generalizado de uso extendido. La influencia de términos coloquiales, errores en la traducción, mal uso de conceptos no hispanos y las diferencias de criterios entre grupos de expertos o escuelas académicas son algunos de los factores que hacen esta de unificación una tarea compleja.

El objetivo de este capítulo será clarificar algunos de los términos más relevantes y de uso frecuente en gastroenterología, haciendo un repaso a sus definiciones, aspectos semiológicos, nomenclatura de enfermedades, descripción endoscópica e histológica, aclarando que en la medida que avanza el conocimiento existe la posibilidad de actualizaciones y modificaciones que deben ser adaptadas por todos. De este modo, se logrará extender el conocimiento de tal manera que colegas e, incluso, pacientes adquieran un adecuado entendimiento de sus afecciones, tratamiento y objetivos terapéuticos.

Semiología

Disfagia (del griego *dys*: 'mal' o 'anormal', y *phagein*: 'comer'): dificultad para la deglución. Es la sensación de obstaculización del paso del alimento de la boca al estómago, que ocasionalmente se acompaña de dolor. Se debe identificar entre disfagia orofaríngea o esofágica: la primera se caracteriza por ser muy rápida, después de ingerir el alimento, acompañada de síntomas como tos, asfixia o paso de líquidos hacia la nariz, en definitiva se refiere a la incapacidad de propeler el alimento desde la hipofaringe, y se deben estudiar enfermedades orales, faríngeas o neurológicas; la segunda puede ser alta o baja, con síntomas que

tienden a ubicarse en la región inferior del esternón o en el epigastrio, con sensación de obstrucción del bolo a ese nivel, cuyos trastornos motores esofágicos o lesiones obstructivas son sus causas principales (1).

Odinofagia (del griego *odine*: 'dolor' y *phagein*: 'comer'): dolor para deglutir, que puede variar desde leve, hasta una sensación intensa que se puede irradiar a nivel retroesternal. En las afectaciones relacionadas al esófago generalmente son procesos inflamatorios o neoplásicos (2).

Globus (del latín *globus*: 'aglomeración o masa'): disconfort al nivel de la hipofaringe, descrita como sensación de globo o cuerpo extraño. No esta asociado a trastornos de la deglución e, incluso, los pacientes pueden sentir mejoría con la ingesta de líquidos o sólidos. Hasta un 46 % de las personas pueden sufrir de globus en algún momento de su vida. Ocasionalmente, hay relación con eventos desencadenantes como un cuerpo extraño en el esófago o posterior a una endoscopia digestiva alta. Hay una larga lista de entidades que pueden estar relacionadas, dentro de las cuales se encuentran cuadros psiquiátricos como ansiedad, trastorno de pánico o depresión (3).

Hipo o singulto (del griego *hippos*: 'caballo', en relación con la onomatopeya del relincho del caballo; del latín *singultus*: 'sollozo'): causado por la contracción del diafragma, la mayoría de etiología idiopática y sin relevancia clínica; sin embargo, en los casos relacionados a alteraciones digestivas, puede ir desde reflujo gastroesofágico, hasta acalasia, gastropatías, úlcera péptica y neoplasias (4).

Pirosis (del latín *pirosis:* 'quemadura', y este del verbo griego *pýroun:* 'quemar'): sensación de ardor retroesternal. Aunque parece muy claro y es de muy frecuente presentación, el médico debe estar en capacidad de orientar al paciente para definir adecuadamente los síntomas, puesto que puede referir palabras tales como *indigestión, gastritis, sabor amargo o acidez*, por lo que en el interrogatorio se debe precisar la presencia de sensación urente en el epigastrio o región retroesternal, que se puede irradiar al dorso o ascender hasta el cuello (5).

Regurgitación (de los vocablos latinos *re*: 'reiteración' o 'repetir' y *gurgitare*: 'inundar'): es el retorno de material ácido o amargo líquido a la boca desde el estómago, que ocasionalmente también puede contener comida. Se debe caracterizar por la ausencia de esfuerzo, náuseas o vómito. Se debe distinguir de la rumiación, que se explicará más adelante en este capítulo (5).

Dispepsia (de los vocablos griegos *dys*: 'mal', y *pepsein:* 'digerir'): variedad de síntomas que se refieren como dolor o incomodidad en la parte superior del abdomen, y se relacionan a trastornos de la región gastroduodenal (6).

Dispepsia no estudiada o no investigada: conjunto de síntomas típicos en ausencia de estudios que aclaren su etiología (6).

Dispepsia secundaria: después de realizar estudios endoscópicos, se logra identificar una causa que produce los síntomas como, por ejemplo, esofagitis o úlcera gástrica o duodenal (6).

En este punto, es importante resaltar que términos como *enfermedad ácido péptica* no deben utilizarse; además, términos como gastritis deben referirse al hallazgo confirmado por endoscopia e histología de la inflamación de la mucosa gástrica.

Manifestaciones de hemorragia digestiva

Hematemesis (de los términos griegos *hematos*: 'sangre', *emeo*: 'vómito' y *sis*: 'acción'): definida como la acción de vómito de sangre brillante, que sugiere sangrado reciente o activo, o de material oscuro (en cuncho de café), es generalmente ocasionado en el tracto gastrointestinal superior (7, 8).

Melena (del griego *melaina*: 'negra'): consiste en la deposición negra con apariencia de brea, generalmente fétida como consecuencia de la degradación de las pigmentos derivados del hierro por las bacterias del tracto gastrointestinal (7, 8).

Hematoquecia (de las raíces griegas *hema*: 'sangre' y *khezein*: 'evacuar el vientre'): se refiere a la expulsión de sangre por el recto asociada a la deposición; en algunos documentos, también se utiliza la palabra *rectorragia*, sin que haya ninguna diferencia semántica clara entre los dos términos. Cabe anotar que dichos términos son neologismos y que en el diccionario de la Real Academia de la Lengua no aparecen (7, 8).

Sangrado probable de intestino delgado o intestino medio: hace referencia a la presencia de sangrado digestivo con estudio de endoscopia y colonoscopia normal (9).

Sangrado oscuro: sangrado digestivo del que, después de realizar endoscopia, colonoscopia y evaluación del intestino medio, no se detecta su causa (9).

Sangrado oscuro oculto: sangrado en el no se logra establecer su causa, pero se infiere su presencia por alteraciones indirectas, por ejemplo, anemia ferropénica (10).

Sangrado oscuro manifiesto: sangrado en el que no se logra establecer su causa, pero persisten síntomas asociados (hematemesis, rectorragia, hematoquecia) (10).

Enfermedades frecuentes

Acalasia (griego *a*: 'sin' y *khalasis*: 'relajación'): es un neologismo que hace referencia a un trastorno motor esofágico, que se caracteriza por peristalsis aberrante y relajación insuficiente del esfínter esofágico inferior. Además, se manifiesta principalmente con disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación, dolor torácico ocasional, con o sin pérdida de peso (11).

Gastroparesia (del griego *gaster*: 'estómago' o 'vientre', y *paresis*: 'parálisis'): es un neologismo para designar un trastorno caracterizado por un vaciamiento gástrico retrasado para alimentos sólidos, cuyos síntomas cardinales son saciedad temprana, llenura postprandial, náuseas, vómito, eructos y distensión. Es reconocida como parte de un amplio espectro de disfunción neuromuscular gástrica que incluye alteraciones en la acomodación del estómago (12).

Trastornos funcionales gastrointestinales o trastornos de la interacción intestino cerebro: se trata de un grupo de desórdenes cuya principal característica es que no se encuentra una lesión estructural que explique su sintomatología; sin embargo, se han agrupado de manera ordenada y sistemática en los Consensos de Roma, que han refinado en sus actualizaciones los criterios y las definiciones de cada una de las entidades que se describen y, rápidamente, se ha progresado en su entendimiento desde un abordaje basado en el modelo biopsicosocial. Se considera que los síntomas se originan a partir de una compleja interacción de alteración de la microbiota intestinal (disbiosis), alteración de la respuesta inmune en la mucosa intestinal, señalización nerviosa intestinal alterada (hipersensibilidad visceral) y pobre regulación del sistema nervioso central en la señalización y función motora intestinal. Estos trastornos se han agrupado y estudiado en los Consensos de Roma, del que ya tenemos una cuarta versión (Roma IV), donde se ha actualizado su terminología, de la mano de un mejor entendimiento de dichas entidades. Se propone ir abandonando el término de trastornos funcionales gastrointestinales y agrupar bajo la denominación de *trastornos de la interacción intestino-cerebro* (13).

Dispepsia funcional: definida dentro de los trastornos de la interacción intestino-cerebro por cuatro síntomas: llenura postprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico y ardor epigástrico, que se deben presentar al menos durante tres meses y con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, descartándose la presencia una causa orgánica (14).

Rumiación (del latín *ruminare*: 'volver a masticar'): se refiere a la regurgitación repetida y sin esfuerzo de comida recientemente ingerida, para volverla a masticar y deglutir. En los criterios de Roma IV se remarca que, en ausencia de náuseas, la regurgitación contiene fragmentos reconocibles de alimentos e incluso puede tener sabor agradable, y que tiende a terminar cuando el contenido se torna ácido (14).

Síndrome de intestino irritable: cuadro caracterizado por dolor abdominal recurrente asociado a la defecación o a cambios en el hábito intestinal. Típicamente están presentes alteraciones en el hábito intestinal como estreñimiento o diarrea, o una presentación alternante entre ambas, y síntomas abdominales de dolor y distensión. En este punto es importante resaltar que se debe evitar el término *colon irritable*, muy frecuentemente utilizado, incluso por médicos, pero que no

corresponde a su patogénesis, puesto que esta afección no se limita al colon (15).

Estreñimiento o constipación (del latín *stringere*: 'ceñir' o 'atar'; del latín *con:* 'todo junto' y *stipatio:* 'amontonar'): término utilizado para describir la percepción de deposiciones alteradas, que incluye síntomas como heces duras, dificultad en la defecación, sensación de evacuaciones incompletas o un tiempo excesivo entre deposiciones. Los términos más usados por los pacientes incluyen *esfuerzo, deposiciones duras o incapacidad para tener una deposición*. También se han tenido en cuenta el número de deposiciones, aunque la frecuencia no se correlaciona de manera precisa con las principales molestias del paciente. Según la revisión de Roma IV, para estreñimiento funcional se deben cumplir al menos dos de estos criterios: esfuerzo en la deposición; deposiciones duras o voluminosas; sensación de evacuación incompleta; ayuda de maniobras manuales para facilitar la evacuación en al menos el 25% de las defecaciones; menos de tres deposiciones espontáneas a la semana; además, rara vez tener deposiciones sin el uso de laxante y no cumplir criterios para síndrome de intestino irritable (15).

Definiciones en microbiología

Los avances tecnológicos en la detección de ARN/ADN, proteínas y metabolitos, desde diferentes plataformas, transformó el campo de la microbiología. Esta rápida evolución también ha generado confusión en cuanto a los términos que se utilizan para su descripcion (16, 17).

Microbiota: conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas) que residen en nuestro cuerpo (16).

Microbioma: concepto más amplio que incluye a las comunidades microbianas descritas en la microbiota, así como sus genes y metabolitos, además de las condiciones ambientales que las rodean (16).

Metagenoma: colección de genoma y genes dentro de una comunidad específica de microorganismos o microbiota. Se obtiene a través del secuenciamiento del ADN que se extrae de una muestra y luego se ensambla o mapea según una base de datos de referencia (16).

Metaboloma: se refiere al total de metabolitos (aminoácidos, oligosacáridos) producidos por una comunidad específica de microorganismos. Las plataformas más comúnmente usadas para caracterizar el metaboloma incluyen espectroscopia por resonancia nuclear magnética y la espectroscopia de masa junto a la cromatografía líquida (16).

Prebiótico: nutrientes que favorecen el crecimiento de microbiota beneficiosa (17).

Probiótico: microorganismos que se pueden ingerir y producen algún efecto benéfico en el hospedero (17).

Simbiótico o simbiontes: combinación de prebióticos y probióticos (17).

Bacteriocinas: péptidos antimicrobianos producidos por las bacterias (17).

Patobióticos o patobiontes: microorganismos comensales del ser humano que, bajo las condiciones y entorno propicios, pueden producir enfermedades (17).

Resistosoma: reservorio de genes responsables de la resistencia a antibióticos, que se encuentra en el metagenoma de la microbiota y puede ser transmitido de madre a hijo (17).

Definiciones en endoscopia

Endoscopia (del griego *endo*: 'dentro' y *skopein*: 'observar'): consiste en las técnicas y dispositivos que permiten la visualización interna de órganos de interés, especialmente las vísceras huecas. Estos estudios están en constante evolución y múltiples aplicaciones diagnósticas y terapéuticas (18).

Esofagogastroduodenoscopia o endoscopia digestiva alta: técnica que permite la visualización de los órganos digestivos superiores: esófago, estómago y duodeno, con fines diagnósticos o terapéuticos (19).

Colonoscopia o endoscopia digestiva baja: técnica que permite la visualización del colon e, incluso, una porción del íleon distal (20).

Enteroscopia: técnica que permite la visualización del intestino medio desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal. Existen dos modalidades principales: la videocápsula endoscópica y la enteroscopia con enteroscopio asistida por balón (21).

Videocápsula endoscópica: enteroscopia en la que se utiliza un pequeño adminículo (cápsula) que captura imágenes que son leídas luego en un procesador. No permite intervenciones como toma de biopsias o procedimientos terapéuticos (22).

Enteroscopia asistida por balón: técnica que utiliza un endoscopio que posee un sistema de avance y tracción apoyado en balones (un balón o doble balón, según la marca del fabricante), que se insuflan o desinflan y permiten la progresión del equipo y una progresión profunda en el intestino medio, permitiendo además procedimientos terapéuticos. Similares a esta técnica existen otros equipos menos utilizados como enteroscopios que progresan usando un espiral (21).

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: también reconocida por sus siglas CPRE, es una técnica endoscópica que permite el abordaje terapéutico de la papila de Vater y la vía biliar usando un duodenoscopio. Se recalca que el uso actual debe ser eminentemente terapéutico, puesto que existen otras modalidades endoscópicas y de imagen que permiten un diagnóstico adecuado, minimizando las complicaciones (23).

Colangioscopia: visualización directa de la vía biliar. Esta técnica ha evolucionado: inicialmente, era descrita como *madre-bebé*, donde un endoscopio de muy pequeño calibre se introduce a través de un duodenoscopio y permite ingresar a la vía biliar e, incluso, realizar procedimientos como toma de biopsias; actualmente, se dispone de dispositivos que requieren solo un operador con sistemas de imagen de alta calidad. Es muy utilizada para cálculos difíciles y estudio de estenosis biliares de difícil abordaje, especialmente lesiones neoplásicas (24).

Ultrasonografía endoscópica, endosonografía o ecoendoscopia: consiste en la introducción de una sonda ecográfica de alta resolución, utilizando como vehículo la endoscopia. Logra combinar la utilidad de estas dos técnicas para realizar un estudio de alta precisión en la pared de los órganos digestivos o de los órganos vecinos, principalmente el páncreas, con amplias aplicaciones diagnósticas y también terapéuticas (25).

Cromoendoscopia: tinción de la mucosa que es usada para estudiar los detalles finos de la mucosa gastrointestinal. Históricamente se inicia con la aplicación de tinciones sobre la superficie de la mucosa; sin embargo, con los avances tecnológicos, diferentes fabricantes han desarrollado sistemas electrónicos que usan diferentes técnicas como espectros de luz que se emiten sobre la mucosa, e imágenes espectrales que, una vez obtenidas, son transformadas por el procesador del equipo, o una combinación de estas (26).

Erosión (del latín *erosio*: 'roedura' o 'corrosión'): defecto mucoso superficial, que endoscópicamente corresponde con defectos de mucosa, pero la pérdida de tejido puede ser tan tenue que la lesión se puede apreciar superficialmente plana. El defecto corresponde exclusivamente a la mucosa (27).

Úlcera (del latín *ulcus*: 'llaga' o 'herida en carne viva'): define un defecto de mayor tamaño, generalmente superior a 5 mm, y de mayor profundidad, que llega hasta la submucosa. Es importante definir endoscópicamente las características de las úlceras, como número, forma, localización, tamaño, base borde y áreas adyacentes (27).

Gastropatía: se refiere a la descripción de los cambios que se aprecian en la mucosa del estómago durante un estudio endoscópico. Términos como *enrojecimiento, eritema*, *erosiones* se deben resumir en el diagnóstico como gastropatía congestiva, hiperémica, hipertensiva o erosiva, de acuerdo con el diagnóstico endoscópico correspondiente. Se recomienda usar el término *gastritis* como un hallazgo histopatológico (27).

Pólipo (del latín *polypus* y este del griego *polýpus*: 'animal de muchas patas o pies'): lesión bien delimitada de la mucosa que se eleva sobre la superficie del epitelio. Puede ser pediculado, esto es, que tiene un

pedículo distintivo o sésil que se encuentra adosado a la pared, aunque históricamente se describió como una elevación. En las clasificaciones aceptadas actualmente también se describen lesiones planas e incluso deprimidas. Es un término clínico que solo se refiere a la tumoración o protrusión; para su impacto diagnóstico y patológico, se requiere la adecuada caracterización endoscópica y de histopatología. Se pueden presentar en todos los órganos revestidos de mucosa, siendo muy importantes en el tracto gastrointestinal. Se han propuesto numerosas clasificaciones para los pólipos. Actualmente, se utiliza la clasificación de París (27, 28).

Lesiones de extensión lateral (LST, del inglés *laterally spreading tumors*): se refiere a lesiones planas generalmente cuya altura no sobrepasa la mitad de su diámetro o inferior a 2,5 mm en el eje vertical, y cuyo tamaño es superior a 10 mm. Estas lesiones tienen un patrón de crecimiento diferente al polipoide (28).

Polipectomía con asa: la polipectomía con asa sin inyección en la submucosa es una manera eficaz de resecar pólipos entre 5 y 10 mm, que consiste en utilizar un asa metálica con o sin cauterio para resecar las lesiones (29).

Mucosectomía: se diferencia de la polipectomía usual en que en se utilizan soluciones para elevar la submucosa, separándola de la mucosa y evitando el riesgo de perforación (29).

Mucosectomía con ligadura: técnica que puede utilizar o no la inyección de la submucosa, que difiere en la necesidad de un aditamento en la punta del endoscopio que succiona y liga el área de tejido de interés y, luego, se reseca con asa (29).

Disección endoscópica de la submucosa: técnica de resección avanzada en la que se realiza inyección de la submucosa y se reseca en bloque la lesión, incluyendo la submucosa, garantizando así la curación en pacientes que cursan con lesiones superficiales grandes (30).

Miotomía endoscópica peroral: conocida en la literatura como POEM por sus siglas en inglés, esta es un procedimiento que se utiliza principalmente para el tratamiento de trastornos motores esofágicos, que consiste en realizar una incisión en la mucosa y, posteriormente, crear un túnel submucoso con la longitud adecuada que permita una miotomía técnicamente adecuada hasta por lo menos 3 cm por debajo del cardias. También se aplica en algunos trastornos motores gástricos asociados a gastroparesia, donde la miotomía se realiza en el antro con punto final en el píloro y se denomina *pilorotomía endosocípica peroral* o G-POEM, por sus siglas en inglés (31).

Conclusión

Este repaso de algunos de los términos más frecuentes en gastroenterología busca

generar la conciencia de utilizar de manera precisa el lenguaje científico. Se trata, pues, de una invitación a homogeneizar y revisar de manera constante las actualizaciones en su nomenclatura, para enriquecer el glosario con algunos síntomas, enfermedades o medios diagnósticos; de esta manera, se podrá homogeneizar la terminología y, por lo tanto, hablaremos todos un mismo tecnolecto.

Referencias

1. Triggs J, Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1527. doi: 10.12688/f1000research.18900.1

2. Hossain SM, de Caestecker J. Acute oesophageal symptoms. Clin Med (Lond). 2015;15(5):477-81. doi:10.7861/clinmedicine.15-5-477

3. Tawil J, Fass R. Globus: Current Concepts and Dilemmas. J Clin Gastroenterol. 2018;52(10):845-52. doi: 10.1097/MCG.0000000000001129

4. Cole JA, Plewa MC. Singultus. 2021. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538225/.

5. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267-76. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045

6. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. J Clin Gastroenterol. 2012;46(3):175-90. doi: 10.1097/MCG.0b013e318241b335

7. Wilson ID. Hematemesis, Melena, and Hematochezia. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editores. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3.ª ed. Boston: Butterworths; 1990. Capítulo 85. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK411/

8. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. Mayo Clin Proc. 2019;94(4):697-703. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.022

9. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am. 2005;34(4):699-718. doi: 10.1016/j.gtc.2005.08.010

10. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. Dig Endosc. 2015;27(3):285-94. doi: 10.1111/den.12423

11. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management

of Achalasia. Am J Gastroenterol. 2020;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731

12. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):41. doi: 10.1038/s41572-018-0038-z

13. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

14. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011

15. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031

16. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. Microbiome. 2015;3:31. doi: 10.1186/s40168-015-0094-5

17. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. 2016;375(24):2369-79. doi: 10.1056/NEJMra1600266

18. Acero F, Aponte DM. Endoscopia digestiva alta diagnóstica. Indicaciones y complicaciones. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 4. p. 159-63. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

19. Guanizo L, Aponte DM. Endoscopia digestiva alta diagnóstica. Generalidades y técnica. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 4. p. 169-72. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

20. Aponte DM. Colonoscopia diagnóstica. Técnica de colonoscopia. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 6. p. 393-400. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

21. ASGE Technology Committee, Chauhan SS, Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, et al. Enteroscopy. Gastrointest Endosc. 2015;82(6):975-90. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.012

22. Carretero C, Fernandez-Urien I, Betes M, Muñoz-Navas M. Role of video-capsule endoscopy for gastrointes-

tinal bleeding. World J Gastroenterol. 2008;14(34):5261-4. doi: 10.3748/wjg.14.5261

23. Cotton PB. Fifty years of ERCP: a personal review. Gastrointest Endosc. 2018;88(2):393-6. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.013

24. Parsi MA. Peroral cholangioscopy in the new millennium. World J Gastroenterol. 2011;17(1):1-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i1.1

25. Aponte DM, Sabbagh LC. USE radial y lineal. Ultrasonido endoscópico diagnóstico. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 10. p. 615-41. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

26. ASGE Technology Committee, Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, Bhat YM, Chauhan SS, Gottlieb KT, Hwang JH, et al. Electronic chromoendoscopy. Gastrointest Endosc. 2015;81(2):249-61. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.020

27. Waye J, Maratka Z, Armengol Miró J. Endoscopia digestiva: terminología con definiciones y clasificaciones de diagnóstico y terapéutica y "Reporte Endoscópico Estandarizado". 6.ª ed. Barcelona: Normed Verlag; WEO; 2014.

28. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005;37(6):570-8. doi: 10.1055/s-2005-861352

29. Emura F, Saito Y. Colonoscopia terapéutica. Polipectomía. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 7. p. 423-33. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

30. Emura F, Ono H. Endoscopia digestiva alta terapéutica. Resección endoscópica en lesiones gástricas. En Aponte DM, Cañadas RA, editores. Técnicas de Endoscopia Digestiva. 3.ª Ed. Bogotá: ACED; 2018. Capítulo 5. p. 361-70. Disponible en: https://www.aced.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Libro_TE_3ed.pdf

31. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Endoscopy. 2010;42(4):265-71. doi: 10.1055/s0029-1244080

02.

Disfagia

Andrés Ardila–Hani
Especialista en Medicina Interna, Universidad El Bosque. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Ultrasonido Endoscópico, World Gastroenterology Organization.

Introducción

La disfagia es la dificultad o alteración en la deglución. Los pacientes con disfagia pueden mencionar la sensación de "comida atascada en la garganta o esófago", tos, ahogo, molestia o percepción del acto de la deglución. La deglución engloba tres fases: oral (preparatoria), orofaríngea (transferencia) y esofágica. De manera objetiva, la disfagia se define como el retraso en el tránsito del bolo líquido o sólido durante la etapa orofaríngea o esofágica de la deglución. El retraso puede ser transitorio, de algunos segundos, hasta un retraso severo, de varios minutos. La disfagia va a estar determinada por la interacción de varios mecanismos: anatómicos, funcionales/motores y sensitivos; en muchas ocasiones, la determinación de su ocurrencia, etiología y severidad requerirá de un adecuado interrogatorio y abordaje diagnóstico.

Epidemiología

Se ha descrito una prevalencia estimada del 3 % al 9 % en la población general, y hasta un 20 % de personas mayores de 50 años (1). Es más prevalente en mujeres que en hombres en todos los grupos etarios (2). En poblaciones más jóvenes, la disfagia se asocia frecuentemente a una patología sistémica subyacente como enfermedades autoinmunes, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o esofagitis eosinofílica (EoE, por sus siglas en inglés) (3).

Deglución y disfagia

La deglución es un acto sensoriomotor que involucra una red neural distribuida de manera diversa, requiriendo la coordinación de la región cortical y tallo cerebral para un transporte seguro y eficiente de los líquidos o sólidos desde la boca al estómago (4). Durante la fase orofaríngea, la deglución está controlada por el sistema aferente (áreas corticales y subcorticales, y aferentes orofaríngeas), centro deglutorio en el tallo cerebral (generadores de patrones de redes interneuronales) y sistema eferente (motoneuronas). Las aferentes de las áreas orofaríngeas se proyectan hacia las estructuras supramedulares y hacia el bulbo raquídeo, permitiendo la modulación e inicio voluntario e involuntario de la fase deglutoria faríngea. El sistema nervioso autónomo está involucrado en la secreción de

saliva para asistir en la degradación del material. La corteza sensoriomotora, la ínsula y el tálamo coordinan la respuesta deglutoria a estímulos externos. Los sistemas nerviosos somático y autónomo controlan la fase faríngea que media la respuesta semiautomática consistente en el cierre de la vía aérea, peristalsis faríngea y apertura del esfínter esofágico superior (EES), para permitir el paso de la comida ingerida.

Historia, examen físico y etiología

Se debe explicar al paciente el término *disfagia*, ya que no se encuentra dentro del léxico usual. La evaluación clínica de la deglución recae en un buen porcentaje en la realización de una historia clínica detallada para lograr caracterizar de manera apropiada la disfagia y poder hacer una evaluación eficiente, lo que puede establecer su causa hasta en un 80 % de los pacientes. Al interrogar sobre la dificultad con la deglución, el paciente puede pensar únicamente en dificultad durante la fase preparatoria o de transferencia de la deglución y no necesariamente durante la fase esofágica (5). El primer paso es lograr determinar si el paciente realmente presenta disfagia, la cual es distinta a la sensación de *globus*, definida como la sensación de bulto en la garganta que es constante y no asociada a la deglución. La odinofagia es un dolor transitorio durante la deglución, proceso que puede ocurrir con o sin disfagia (6).

Debemos identificar si la disfagia es orofaríngea o esofágica, cada una teniendo múltiples etiologías. La disfagia orofaríngea abarca síntomas asociados con el inicio de la deglución; es también conocida como de transferencia, dada la dificultad en el paso del bolo de la boca al esófago (7). Puede ser una de las múltiples manifestaciones de trastornos neuromusculares como la enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad cerebrovascular, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y miastenia gravis; también por alteraciones estructurales (barra cricofaríngea o divertículo de Zenker), cáncer o cirugía de cabeza y cuello. Muchos de los pacientes con enfermedades neuromusculares pueden presentar consecuentemente otros hallazgos físicos que indiquen el trastorno subyacente, como tos, ahogo, disartria, neumonía por aspiración, regurgitación nasofaríngea, entre otros (**Tabla 2.1**). La disfagia esofágica involucra la dificultad en el paso del bolo desde el esfínter esofágico superior (EES) hacia el estómago, en la región retroesternal. Esto puede deberse a una anormalidad estructural/mecánica del esófago o un trastorno motor esofágico/motilidad (8). La habilidad de un individuo para identificar de manera precisa la localización donde queda retenido el bolo alimentario varía. Los pacientes que localizan el sitio de retención en el área cervical o en la parte media del tórax frecuentemente no tienen una causa identificada a ese nivel, mientras que en los que refieren la disfagia más distal se identifica una causa en esa región en un 80 % de los casos (9).

Tabla 2.1. Claves para diferenciar la disfagia orofaríngea de la esofágica

	Disfagia orofaríngea	Disfagia esofágica
Etiología	Predominio de alteraciones neuromusculares	Alteraciones orgánicas y funcionales
Localización	Cuello	Región esternal o cuello
Características clínicas	• Dificultad para la masticación, para iniciar la deglución, o degluciones repetidas • Escape de comida por la boca • Sialorrea, regurgitación nasal • Regurgitación oral inmediata • Aspiración: tos asfixia, disfonía	Regurgitación tardía dolor torácico pirosis

Fuente: elaboración propia.

En general, los pacientes que refieren dificultad principalmente con la ingesta de sólidos tienen una mayor probabilidad de cursar con una obstrucción mecánica como un anillo, estenosis o tumor; por otro lado, aquellos cuya dificultad para la ingesta en un comienzo es tanto para sólidos como para líquidos van a cursar posiblemente con un trastorno motor esofágico (10). El tiempo de los síntomas es algo importante por documentar: síntomas de inicio gradual sugieren etiologías benignas, mientras que la disfagia rápidamente progresiva debe obligarnos a descartar una etiología maligna, más aún en asociación con otros signos, como pérdida de peso, anorexia o anemia. Síntomas intermitentes de disfagia alternando con una deglución normal la mayor parte del tiempo pueden sugerir EoE. Con el tiempo, muchos pacientes terminan adoptando medidas al comer como parte del "manejo" de su disfagia, como comer de pie, destinar más tiempo en sus comidas, masticar por tiempo más prolongado o tomar una mayor cantidad de líquidos.

Dentro de las causas más importantes de disfagia se han descrito las asociadas a estenosis esofágicas, siendo las pépticas las más comunes. Por esta razón, es importante preguntarle siempre al paciente por síntomas típicos de ERGE (pirosis, regurgitación), ya que esta patología es una enfermedad frecuentemente asociada a disfagia (11). Incluso en ausencia de estenosis, la ERGE puede estar asociada a disfagia por mecanismos de esofagitis erosiva, hipersensibilidad o alteraciones en la motilidad esofágica, principalmente la presencia de motilidad esofágica inefectiva. Asimismo,

la disfagia se encuentra dentro de los síntomas de alarma para cáncer de esófago, donde también figuran la odinofagia, el sangrado, la pérdida de peso y la anemia. El valor predictivo de estos síntomas de alarma para el cáncer de esófago es variable, con sensibilidad entre 67-99 %; sin embargo, al ser llevados a endoscopia, la neoplasia esofágica representa tan solo el 0,9 % de los casos (12). Una enfermedad esofágica relativamente nueva que ha aumentado tanto en incidencia como prevalencia en los últimos tiempos es la esofagitis eosinofílica (EoE), que está impulsada por alergias alimentarias y lleva a una inflamación crónica, fibrosis y estenosis esofágica. Habitualmente, la disfagia es el motivo de consulta; este síntoma está presente en cerca del 100 % de pacientes con EoE (13). El diagnóstico endoscópico se establece documentando la presencia de 15 eosinófilos por campo de alto poder en al menos una de las seis a ocho biopsias obtenidas del esófago distal y proximal.

Abordaje diagnóstico

Cuestionarios

Se han creado varios tipos de cuestionarios para ayudar en la medición e interpretación de la disfagia. El puntaje Eckardt evalúa síntomas esofágicos obstructivos, dentro de los cuales incluye la disfagia. Su uso principal ha sido en la acalasia y otros trastornos esofágicos para evaluar la carga de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

En los últimos años, se desarrolló una herramienta de valoración rápida (menor a 5 minutos) para identificar la presencia y severidad de los síntomas de disfagia esofágica, con el fin de ayudar al médico a recoger información durante la consulta externa; esta se llama *Brief Esophageal Dysphagia Questionnarie* (BEDQ) (14). Recientemente, esta herramienta fue validada para la población hispana, en un estudio que incluyó un grupo de pacientes colombianos. El BEDQ mostró una sensibilidad y especificidad de 66 % para predecir un diagnóstico manométrico relevante (15). Este cuestionario puede ser utilizado antes y después de ser llevado a algún tipo de intervención, con el fin de determinar aquellos pacientes que puedan requerir manejos adicionales.

Endoscopia de vías digestivas altas (EVDA)

La mayoría de guías recomiendan la endoscopia como examen inicial para la disfagia esofágica (16). La endoscopia puede evaluar la presencia de anormalidades estructurales del esófago como estenosis, anillos, membranas, anormalidades de la mucosa, alimentos retenidos. A menos que exista evidencia clara de esofagitis erosiva por reflujo, se recomienda la toma de biopsias para descartar esofagitis eosinofílica (EoE), incluso si la apariencia endoscópica de la mucosa es normal (17-18). El rendimiento de la endoscopia varía en los diferentes estudios, pero en general es

buena. Un estudio de 694 endoscopias por disfagia mostró un rendimiento diagnóstico de 76,2 %, siendo las lesiones asociadas a estenosis benignas y enfermedad por reflujo gastroesofágico las más frecuentemente documentadas (19). Otro estudio en 1.649 pacientes con disfagia mostró hallazgos anormales a nivel esofágico durante la endoscopia en un 70 % de las ocasiones (20). Estos estudios indican que los hallazgos positivos en la endoscopia pueden ser frecuentes en pacientes con disfagia. La presencia de una endoscopia normal con biopsias de esófago normales en un paciente con disfagia ayuda a disminuir la probabilidad de una etiología estructural y nos lleva a considerar la posibilidad de un trastorno de la motilidad esofágica.

Estudios radiológicos

Estudios como el esofagograma han sido utilizados por muchas décadas para evaluar de manera tridimensional la estructura esofágica y, hasta cierto punto, las características funcionales del esófago (21). Esta técnica permite detectar áreas de estrechez, anormalidades mucosas, divertículos y compresiones extrínsecas del esófago. La técnica de su realización ha sido modificada en varias ocasiones, desde el uso de contraste único o doble, hasta la adición de una deglución sólida o la tableta de bario. Los valores normativos tampoco se encuentran disponibles, existiendo varios protocolos descritos que varían de alguna manera entre sí (utilizando entre 100-250 mL de bario). Asimismo, la realización de un esofagograma sentado y medido en el tiempo, utilizando 236 mL de bario y evaluando la altura de la columna de bario a 1 minuto (anormal si es > 5 cm) y a los 5 minutos (anormal si es > 2 cm), brinda evidencia de un vaciamiento esofágico anormal, no solo en acalasia, sino en otros síndromes de obstrucción al tracto de salida (22).

Un estudio para evaluar el uso combinado de bario líquido y una tableta de bario de 13 mm, comparativamente con el uso únicamente de bario líquido, encontró que tanto el tránsito con el uso combinado de bario líquido como la tableta de bario fueron anormales con mayor frecuencia (74,8 %) en 107 pacientes con acalasia no tratada; además, se observó una alteración en el tránsito de la tableta de bario con un tránsito normal del líquido de bario en 48,9 % de 45 pacientes con obstrucción al tracto de salida de la unión esófago-gástrica (OTS-UEG), y ambos estudios fueron normales en 60,6 % de 132 pacientes sin acalasia, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. También se observó que el paso anormal o la retención de la tableta de bario de 13 mm puede ser indicativa de un proceso obstructivo a nivel de la UEG (22-23). El esofagograma nos permite evaluar de manera adecuada la presencia de compresiones extrínsecas como puede ocurrir en algunos casos, como la presencia de anomalías vasculares como la salida aberrante de la arteria subclavia izquierda (disfagia lusoria) (24).

Manometría esofágica de alta resolución (MAR) y sonda de imagen endoluminal funcional (FLIP)

La transición de los trazados convencionales de manometría esofágica hacia la gráfica de topografía de presión esofágica de alta resolución ha marcado el comienzo de una importante evolución en la motilidad esofágica.

Estas herramientas diagnósticas se han convertido en el estándar actual para evaluar la disfagia esofágica no obstructiva. La clasificación de Chicago, en su más reciente versión 4.0 (25), ha tratado de estandarizar la clasificación diagnóstica de los trastornos motores esofágicos. Esta clasificación esta construida alrededor de tres métricas fundamentales derivadas de la topografía de presión esofágica: la integrada de presión de relajación (IRP), la integral contráctil distal (DCI) y la latencia distal (DL). La clasificación se basa en los trastornos del tracto de salida de la unión esofagogástrica (UEG) o trastornos de la peristalsis (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Clasificación de los trastornos de la motilidad esofágica, Chicago versión 4.0.

Clasificación	Trastorno	Definición
Trastornos del tracto de salida de la unión esófago gástrica	Acalasia Tipo I	IRP anormal, 100 % peristalsis fallida.
	Acalasia Tipo II	IRP anormal, 100 % peristalsis fallida, ≥ 20 % degluciones con presurización panesofágica.
	Acalasia Tipo III	IRP anormal, ≥ 20 % degluciones con contracción prematura/espástica y sin evidencia de peristalsis.
	Obstrucción del tracto de salida de la unión esófago gástrica	IRP anormal (supino y sentado), ≥ 20 % presión intrabolo elevada (supino), no cumple criterios de acalasia.
Trastornos de la peristalsis	Contractilidad ausente	IRP normal (supino y sentado), 100 % de peristalsis fallida.
	Espasmo esofágico distal	IRP normal, ≥ 20 % degluciones con contracciones espásticas/prematuras.
	Esófago hipercontractil	IRP normal, ≥ 20 % degluciones hipercontractiles.
	Motilidad esofágica inefectiva	IRP normal, ≥ 70 % degluciones inefectivas o ≥ 50 % peristalsis fallida.

Fuente: elaboración propia.

En la evaluación de la fisiología obstructiva a nivel de la UEG han surgido nuevas métricas como, por ejemplo, las pruebas de provocación, las cuales mejoran el diagnóstico de los trastornos motores. El protocolo estándar de manometría esofágica comprende 10 degluciones en posición supina. Las degluciones múltiples rápidas consisten en cinco degluciones repetitivas de 2 mL de agua separados por no más de 3 segundos. Durante la deglución repetitiva, la contracción esofágica cesa y el EEI se relaja. Luego de la última deglución, ocurre una contracción robusta del cuerpo esofágico, descrita como "reserva contráctil", cuando el vigor contráctil excede el observado con las degluciones estándar. La ausencia de reserva contráctil puede estar asociada a una mayor probabilidad de disfagia posfunduplicatura, luego de cirugía antirreflujo y desarrollo o deterioro de motilidad esofágica inefectiva en el tiempo.

El reto deglutorio consiste en la toma de entre 100 y 200 mL de agua de la manera mas rápida posible, con un pitillo en posición sentada. Esto puede ayudar con la identificación de la obstrucción al tracto de salida de la UEG documentando la elevación de la presión residual posdeglutoria del EEI o la presurización panesofágica (26). El uso de una comida estandarizada durante la MAR aumenta el rendimiento diagnóstico para los trastornos motores obstructivos y mejora la interpretación al reproducir los síntomas esofágicos (27). No todos los patrones manométricos pueden por si solos explicar la sintomatología del paciente y guiar su tratamiento; por esta razón, la más reciente clasificación de Chicago 4.0 divide aquellos patrones que proveen un diagnóstico conclusivo (por ejemplo, acalasia) de otros patrones sugestivos/no conclusivos de un diagnóstico (por ejemplo, OTS-UEG, espasmo esofágico distal EED), en donde se requiere información clínica y estudios complementarios para confirmar o descartar el diagnóstico en duda. Tanto la OTS-UEG como el EED requieren la presencia de disfagia o dolor torácico no cardíaco para ser considerados relevantes. El FLIP, a diferencia de la MAR, aprovecha la planimetría de impedancia durante la distensión controlada por volumen, para evaluar la respuesta motora esofágica a la distensión en lugar que a la deglución.

EndoFLIP

Las propiedades mecánicas de la pared esofágica y la dinámica de apertura de la UEG pueden ser evaluadas objetivamente en los trastornos motores esofágicos, esofagitis eosinofílica, estenosis esofágicas y estados posquirúrgicos sintomáticos.

El FLIP mide el área de sección transversal (AST) luminal y la presión en el esófago utilizando la planimetría de impedancia. Para ello, se utiliza un balón distensible que envuelve un catéter con varios pares de electrodos.

El sistema FLIP mide la respuesta esofágica biofísica y motora a la distensión, al medir simultáneamente el AST en cada par de electrodos y la presión en el balón distendido (28). La relación entre el AST y la presión nos da una medida de la distensibilidad de la UEG, llamado índice de distensibilidad. (ID), una medida utilizada para diagnosticar trastornos con alteración en la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) u obstrucción mecánica a nivel de la UEG (29).

Un estudio comparando la motilidad esofágica evaluada por topografía FLIP respecto a la MAR en pacientes con disfagia mostró que el FLIP fue bien tolerado y detectó de manera adecuada los trastornos mayores de motilidad, incluyendo acalasia (30). La topografía FLIP mejoró la evaluación de la función esofágica en la disfagia no obstructiva al detectar una respuesta anormal a la distensión esofágica en 50 % de los pacientes diagnosticados con motilidad esofágica inefectiva o con una MAR normal (31).

La distensibilidad de la UEG medida con el FLIP puede diagnosticar acalasia en pacientes con sospecha clínica de acalasia, pero que tienen una relajación manométrica de la UEG normal, siendo esta una entidad conocida en la que hay que tener presente que se apoya en el IRP para excluir la presencia de acalasia (32). En algunos casos existe una inadecuada definición de los trastornos obstructivos de la UEG, en parte debido a la presencia de falsos positivos (y en ocasiones falsos negativos) en los valores de la integrada de la presión de relajación (IRP). Estos llevan a una confusión diagnóstica en pacientes con síntomas obstructivos (33). El FLIP puede, entonces, identificar un elemento obstructivo en los trastornos motores mayores que se presentan con disfagia, a pesar de tener un IRP normal, sin pretender reemplazar la MAR en la caracterización de los trastornos motores. El valor del FLIP recae en la identificación de la acalasia o la obstrucción al tracto de salida en pacientes con hallazgos manométricos limítrofes o en pacientes con síntomas obstructivos, a pesar de haber recibido manejo para la obstrucción al tracto de salida; sin embargo, se necesitan más investigaciones antes de que esta tecnología puede reemplazar los medios convencionales de evaluación esofágica; asimismo, se requieren más estudios que validen la utilidad de esta herramienta como prueba complementaria a los estudios diagnósticos esofágicos ya existentes.

Conclusión

La disfagia es un síntoma frecuente que engloba un amplio espectro de etiologías, representando en muchas ocasiones un reto para el médico tratante, encontrándose causas desde alteraciones estructurales hasta trastornos funcionales. Los médicos contamos con una amplia variedad de herramientas diagnósticas para evaluar la disfagia, principalmente

la esofágica, siendo de vital importancia la realización de una historia clínica completa. Dependiendo de la presentación clínica, los pacientes pueden ser llevados a una combinación de estudios para aclarar el diagnóstico, en lugar de utilizar un algoritmo diagnóstico estricto y uniforme. La endoscopia es un examen fundamental para descartar alteraciones anatómicas y también para la toma de biopsias ante el constante aumento en incidencia y prevalencia de la EoE. Alteraciones orofaríngeas y en esófago proximal seguramente podrán ser mejor evaluadas con los estudios radiológicos con bario. No se debe descartar la influencia de la ERGE como etiología de la disfagia y, en casos en donde no se documenten alteraciones estructurales, es preciso considerar dar manejo con inhibidores de bomba de protones (IBP). De no presentar respuesta, y luego de haber excluido otras causas, posiblemente sea necesario llevar a estudios funcionales como la MAR; de acuerdo con los resultados y ante la persistencia de incertidumbre diagnóstica, podría considerarse la realización del FLIP en casos determinados.

Referencias

1. Cho SY, Choung RS, Saito YA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Locke GR 3rd, et al. Prevalence and risk factors for dysphagia: a USA community study. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):212-9. doi: 10.1111/nmo.12467

2. Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life - a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(10):971-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03664.x

3. Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. Dysphagia. 1991;6(4):187-92. doi: 10.1007/BF02493524

4. Clavé P, Terré R, de Kraa M, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enferm Dig. 2004;96(2): 119-31. doi: 10.4321/s1130-01082004000200005

5. Castell DO, Donner MW. Evaluation of dysphagia: a careful history is crucial. Dysphagia. 1987;2(2):65-71. doi: 10.1007/BF02408136

6. Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(2):553-75. doi: 10.1016/S0889-8553(03)00024-4

7. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology. 1999;116(2):455-478. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70144-7

8. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, et al.

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: dysphagia--global guidelines and cascades update September 2014. J Clin Gastroenterol. 2015;49(5):370-8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000307

9. Roeder BE, Murray JA, Dierkhising RA. Patient Localization of Esophageal Dysphagia. Dig Dis Sci. 2004;49(4):697-701. doi: 10.1023/b:ddas.0000026321.02927.39

10. Kim JP, Kahrilas PJ. How I Approach Dysphagia. Curr Gastroenterol Rep. 2019;21(10):49. doi: 10.1007/s11894-019-0718-1

11. Krishnamurthy C, Hilden K, Peterson KA, Mattek N, Adler DG, Fang JC. Endoscopic Findings in Patients Presenting with Dysphagia: Analysis of a National Endoscopy Database. Dysphagia. 2012;27(1):101-5. doi: 10.1007/s00455-011-9346-0

12. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited Value of Alarm Features in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal Malignancy: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2006;131(2):390-401. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.029

13. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings Distinguish Eosinophilic Esophagitis From Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009;7(12):1305-13. doi: 10.1016/j.cgh.2009.08.030

14. Taft TH, Riehl M, Sodikoff JB, et al. Development and validation of the brief esophageal dysphagia questionnaire. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(12):1854-60. doi: 10.1111/nmo.12889

15. Cisternas D, Taft T, Carlson DA, Glasinovic E, Monrroy H, Rey P, et al. Validation and psychometric evaluation of the Spanish version of Brief Esophageal Dysphagia Questionnaire (BEDQ): Results of a multicentric study. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(4):e14025. doi: 10.1111/nmo.14025

16. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. Gastrointest Endosc. 2014;79(2):191-201. doi: 10.1016/j.gie.2013.07.042

17. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. Endoscopy. 2007;39(4):339-44. doi: 10.1055/s-2007-966216

18. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319-32.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067

19. Bill J, Rajagopal S, Kushnir V, Gyawali CP. Diagnostic yield in the evaluation of dysphagia: experience at a single tertiary care center. Dis Esophagus. 2018;31(6). doi: 10.1093/dote/doy013

20. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Patel RS, Mulcahy HE, Barkun A, Jowell P, et al. The yield and the predictors of esophageal pathology when upper endoscopy is used for the initial evaluation of dysphagia. Gastrointest Endosc. 2005;61(7):804-8. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00297-x

21. Yadlapati R, Furuta GT, Menard-Katcher P. New Developments in Esophageal Motility Testing. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(1):76-88. doi: 10.1007/s11938-019-00218-5

22. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. Am J Gastroenterol. 2018;113(2):196-203. doi: 10.1038/ajg.2017.370

23. Van Westen D, Ekberg O. Solid Bolus Swallowing in the Radiologic Evaluation of Dysphagia. Acta Radiol. 1993;34(4):372-5. doi: 10.1177/028418519303400413

24. Levitt B, Richter JE. Dysphagia lusoria: a comprehensive review. Dis Esophagus. 2007;20(6):455-60. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00787.x

25. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. Neurogastroenterol Motility. 2021;33(1):e14058. doi: 10.1111/nmo.14058

26. Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, Knowles K, Wright J, Tucker E, et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(1):e12902. doi: 10.1111/nmo.12902

27. Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, Knowles K, Wright J, Tucker E, et al. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(9):654-61. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30148-6

28. McMahon BP, Frøkjaer JB, Kunwald P, Liao D, Funch-Jensen P, Drewes AM, et al. The functional lumen ima-

ging probe (FLIP) for evaluation of the esophagogastric junction. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(1):G377-84. doi: 10.1152/ajpgi.00311.2006

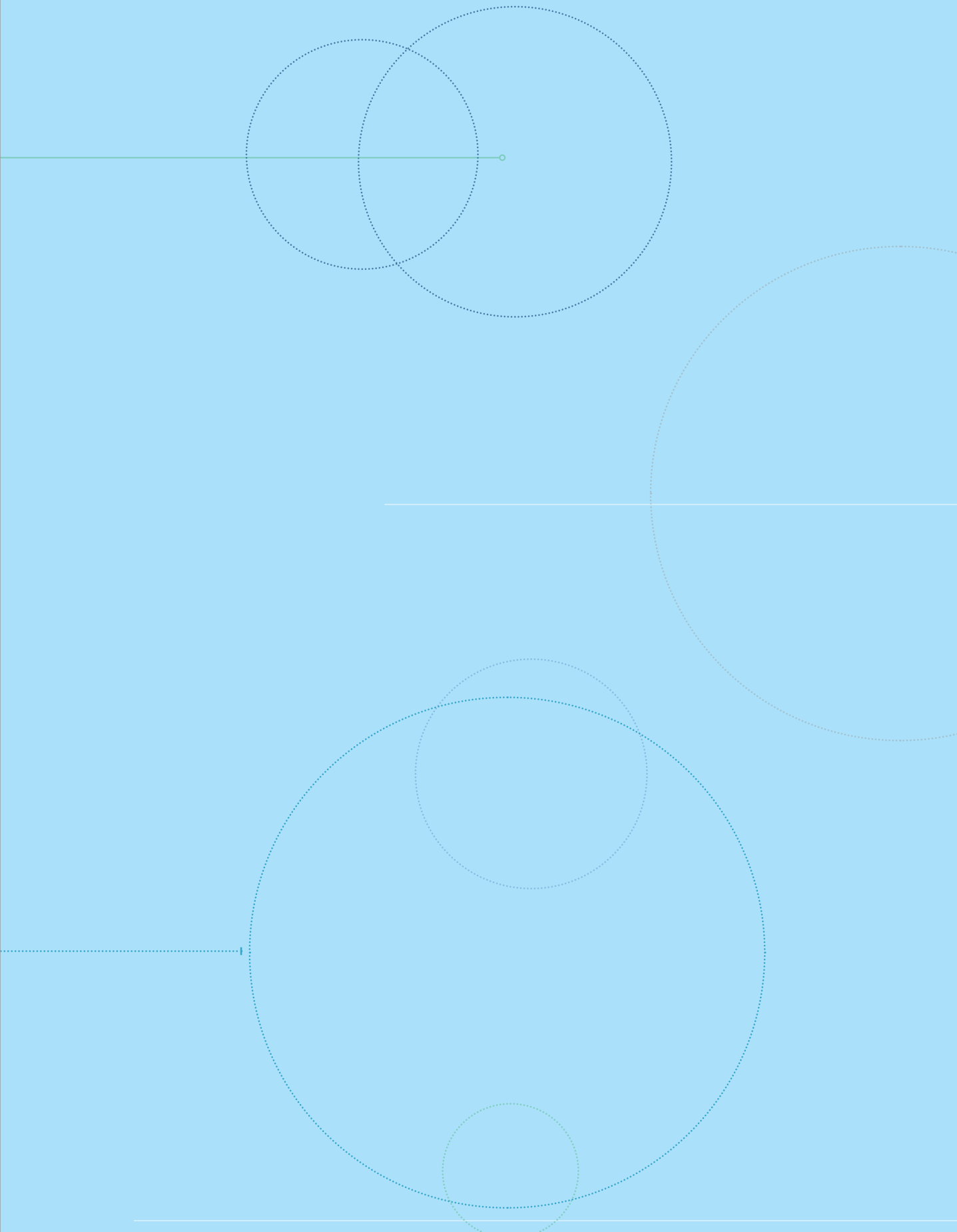
29. Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, Boeckxstaens GE. Efficacy of Treatment for Patients With Achalasia Depends on the Distensibility of the Esophagogastric Junction. Gastroenterology. 2012;143(2):328-35. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.048

30. Carlson DA, Kahrilas PJ, Lin Z, Hirano I, Gonsalves N, Listernick Z, et al. Evaluation of Esophageal Motility Utilizing the Functional Lumen Imaging Probe. Am J Gastroenterol. 2016;111(12):1726-35. doi: 10.1038/ajg.2016.454

31. Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, Patel A, Gyawali CP, Hinchcliff M, et al. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1502-6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.039

32. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, Smout AJ. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(1):e12908. doi: 10.1111/nmo.12908

33. Gyawali CP, Carlson DA, Chen JW, Patel A, Wong RJ, Yadlapati RH. ACG Clinical Guidelines: Clinical Use of Esophageal Physiologic Testing. Am J Gastroenterol. 2020;115(9):1412-28. doi: 10.14309/ajg.0000000000000734



03.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Óscar Fernando Ruiz Morales
Médico especialista en medicina interna y gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Clínica de la Mujer, Red de Salud Sur Occidente.

Cindy Nathalie Restrepo de Coninck
Médico especialista en medicina interna, Fundación Santa Fe de Bogotá

Definición

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (en adelante, ERGE) se ha definido desde diversas ópticas. Según la definición de Montreal (1), "La ERGE es una afección que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas molestos y/o complicaciones", que agrupa un gran conjunto de síntomas y complicaciones potenciales aparentemente no relacionados de una manera muy simple. Sin embargo, esta definición no considera los cofactores que interactúan con el reflujo, lo que da lugar a fenotipos atípicos (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Diagnósticos diferenciales que considerar en la evaluación de un paciente con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Diagnóstico diferencial	Síntomas dominantes	Pruebas diagnósticas que considerar
Enfermedad coronaria	Dolor en el pecho, particularmente cuando lo desencadena el esfuerzo.	Electrocardiograma Ecocardiograma Test de detección de isquemia miocárdica
Malignidad gastrointestinal	Disfagia, pérdida no explicada de peso, vómitos.	Endoscopia
Úlcera péptica	Dolor epigástrico, náuseas, vómitos.	Endoscopia
Enfermedad biliopancreática	Dolor abdominal, ictericia, perdida no explicada de peso	Ultrasonografía endoscópica o colangiorresonancia; perfil hepático
Esofagitis eosinofílica	Disfagia, síntomas típicos de reflujo (regurgitación, pirosos)	Endoscopia mas biopsias de esófago
Acalasia u otros trastornos de la motilidad	Disfagia (esofágica o faríngea), vómitos	Manometría esofágica de ata resolución

Fuente: adaptada de (5).

Posteriormente, en el Consenso de Roma IV (2), se da otra definición basada en los síntomas; para ello, se centra en definir síndromes funcionales con características de ERGE. Sin embargo, los síndromes funcionales pueden imitar

la ERGE sin que estén causados por reflujo, por lo que surgió la definición del Consenso de Lyon (3), que trató de abarcar los conocimientos sobre su fisiología y morfología, definiendo la ERGE como la presencia de un exceso de reflujo gastroesofágico, perturbaciones motoras esofágicas y aumento de la permeabilidad epitelial que puede asociarse con el reflujo.

Combinar estas definiciones es un verdadero desafío y, aunque todas pueden ser válidas, hemos decidido tomar la más reciente y universal, dada su simplicidad (4-6): la ERGE se define como una familia de síndromes atribuibles o exacerbados por el reflujo gastroesofágico, evidente de manera sintomática o endoscópica, o por pruebas fisiológicas, que generan morbilidad a través de síntomas —como regurgitación o pirosis— recurrentes (más de dos veces por semana), que alteran la calidad de vida, o complicaciones específicas —como esófago de Barrett, estenosis péptica, esofagitis grados C/D— (5, 6).

Epidemiología

La prevalencia combinada de síntomas (regurgitación y pirosis) de ERGE al menos semanalmente, en estudios poblacionales en el mundo, es de aproximadamente del 13 %, pero existe una variación geográfica considerable, con una amplia heterogeneidad en los diseños de los estudios (frecuencia umbral y duración de los síntomas para ser clasificados como ERGE). En general, se ha estimado que la prevalencia de la ERGE es del 18,1 % al 27,8 % en América del Norte; del 8,8 % al 25,9 % en Europa; del 2,5 % al 7,8 % en Asia Oriental; del 8,7 % al 33,1 % en el Oriente Medio; del 11,6 % en Australia, y del 23 % en América del Sur (7, 8). La incidencia de ERGE es de alrededor de 5 por cada 1.000 personas por año (8). En Colombia, la prevalencia de síntomas de reflujo en cuatro ciudades capitales (Barranquilla, Medellín, Bogotá y Cali), medida con el cuestionario GERDQ, se estima que es del 11,98 % (9).

Los costos directos de atención médica (visitas hospitalarias y ambulatorias, procedimientos diagnósticos y medicamentos) se estiman en alrededor de $ 9.000 a $ 10.000 millones de dólares por año en EE. UU.; además, existen costos indirectos, como la disminución de la productividad en el trabajo, la ausencia y la discapacidad laborales, que no se han cuantificado (10). Por otro lado, el costo social de la ERGE es sustancial, pues se calculó en EE. UU. que la ERGE representó 8.863.568 visitas al médico, 65.634 hospitalizaciones y un estimado de $ 12.300 millones de dólares gastados en procedimientos endoscópicos al año (7, 8, 10). La ERGE en sí misma no es una afección fatal; un estudio de cohorte reciente no encontró un aumento de la mortalidad general por todas las causas o específica por cáncer cuando se compararon 4.758 pacientes con síntomas graves de ERGE y

51.381 asintomáticos (11). Las complicaciones potencialmente mórbidas incluyen adenocarcinoma de esófago, sangrado, ruptura esofágica, rechazo de trasplante de pulmón, neumonía por broncoaspiración y otras afecciones iatrogénicas derivadas de procedimientos endoscópicos o quirúrgicos (12).

Fisiopatología

La ERGE es una condición en la que un evento fisiológico normal se ve afectado por un desequilibrio entre los factores defensivos (esfínter esofágico inferior, esfínter esofágico superior, peristalsis esofágica, aclaramiento esofágico, bicarbonato, saliva, integridad del epitelio esofágico, etc.), y factores considerados como agresivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, tripsina, etc.), generando síntomas (13). Uno de los mecanismos más ampliamente estudiados implica una disfunción en la barrera de la unión esofagogástrica, con la pérdida de la función efectiva del esfínter esofágico inferior (EEI), que lleva a un aumento de la regurgitación del contenido gástrico hacia el esófago (14). Estas relajaciones transitorias del EEI se consideran fisiológicamente normales como respuesta a la distensión gástrica y facilitan los "eructos", pero si estas son frecuentes y prolongadas pueden contribuir al desarrollo de la ERGE (15).

Otro mecanismo asociado es la presencia de una hernia hiatal deslizante, lo que anatómicamente facilita el reflujo, aumentando la angulación entre la unión gastroesofágica y el fondo gástrico, y reduciendo su función de válvula (5). Existen otros mecanismos que se han descrito como involucrados en el reflujo, dentro de los que se encuentran el vaciamiento gástrico retardado; peristaltismo disfuncional; inadecuada depuración del ácido en el esófago; salivación reducida; alteración de la resistencia de la mucosa; aumento de la presión intraabdominal como en la obesidad, y un llamado "bolsillo ácido", que es un área de ácido gástrico no tamponada que se acumula después de las comidas en el estómago proximal inmediatamente distal a la unión gastroesofágica, cuyo espacio sirve como depósito ácido para el reflujo hacia el esófago (16). Sumado a esto, la percepción de los síntomas puede verse alterada, ya sea por la sensibilización periférica o central, como resultado de la estimulación excesiva de los receptores periféricos de las terminaciones nerviosas aferentes, que conducen a una regulación positiva mediada por la liberación de mediadores inflamatorios intracelulares, generando una "hipersensibilidad" a nivel periférico; y a nivel central, la estimulación ácida del esófago sensibiliza la ínsula haciendo que estímulos no dolorosos se perciban más intensamente, lo que es aun más exacerbado durante un contexto emocional negativo, lo que hace que la percepción de los síntomas de ERGE pueda ser mayor y diferente en cada paciente (17) (**Figura 3.1**).

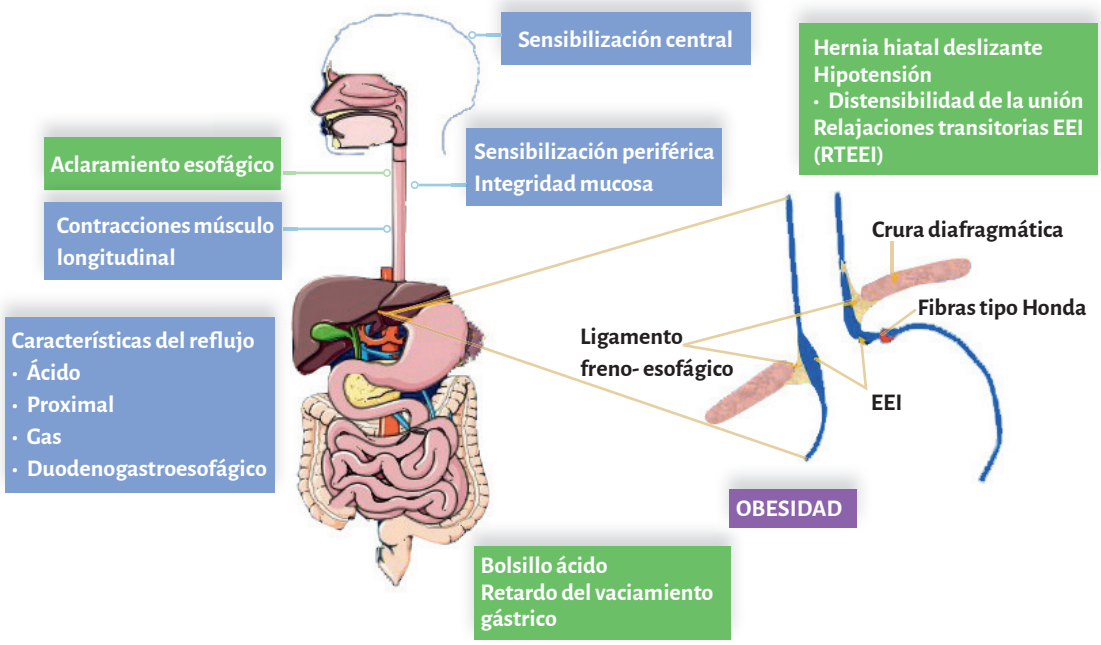


Figura 3.1. Descripción general de los factores que influyen en la provocación y percepción del reflujo. Los factores que provocan o aumentan el reflujo se ilustran en verde, mientras que los factores que influyen en la percepción se muestran en azul.

Fuente: adaptada de (17).

Presentación clínica

La ERGE tiene un a amplia variedad de síntomas que sirven generalmente para llevar a cabo su clasificación (Figura 3.2). Los síntomas típicos son la pirosis y la regurgitación, siendo considerados característicos de esta patología. La pirosis es descrita como el "ardor localizado en el área retroesternal, que se irradia hacia la parte superior de tórax, el cuello, la garganta y ocasionalmente la espalda, [mientras que la regurgitación se describe como] la percepción del flujo de contenido gástrico refluido hacia la boca o la hipofaringe" (1). Estos síntomas son claves para realizar el diagnóstico, ya que la aparición de pirosis o regurgitación dos o más veces a la semana, o síntomas menos frecuentes pero que alteran la calidad de vida, llevan al diagnóstico de ERGE (1, 7), con una alta sensibilidad, pero una baja especificidad (regurgitación, del 95 % y 6 %, respectivamente; la pirosis, del 89 % y 38 %). A pesar de ser útiles, la frecuencia y gravedad de estos síntomas no se asocian con el grado de lesión o daño esofágico secundario, por lo que no nos permite predecir la severidad de la enfermedad (18).

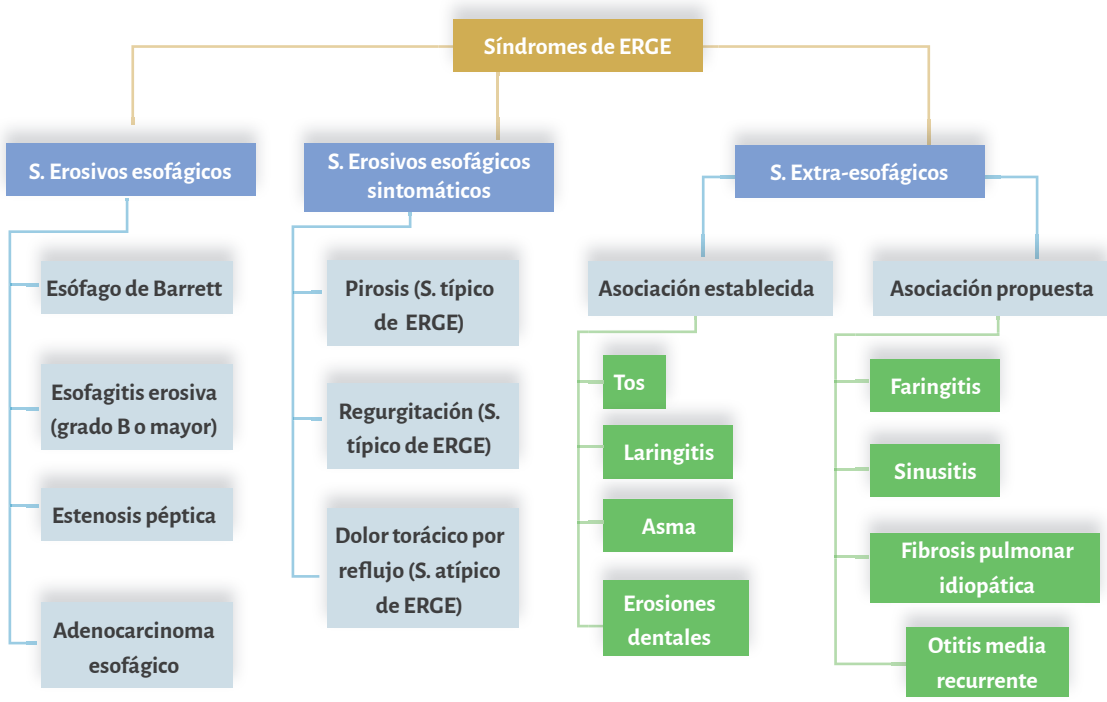


Figura 3.2. Síndromes asociados a ERGE.

Fuente: adaptada de (42).

Adicionalmente, existen otros síndromes extraesofágicos con asociación establecida que incluyen tos crónica, asma, laringitis y erosiones dentales, que se consideran resultado de la microaspiración de reflujo y pueden llevar al diagnóstico de ERGE posterior a la exclusión de otros diagnósticos y la realización de pruebas complementarias (19). Otros síntomas descritos que podemos encontrar en estos pacientes son la dispepsia, náuseas, distensión abdominal y eructo, que pueden ser secundarios a una serie de afecciones diferentes y no deben atribuirse de manera uniforme a un diagnóstico de ERGE, especialmente cuando los síntomas típicos están ausentes, por lo que, en general, cuando nos enfrentamos a un paciente con síntomas atípicos o extraesofágicos, debemos apoyarnos en una buena historia clínica y considerar otros diagnósticos diferenciales (18-20).

Factores de riesgo

Se han atribuido varios factores de riesgo para el desarrollo de la hipotensión transitoria del esfínter esofágico inferior que pueden generar ERGE, dentro de los cuales están los siguiente: la dieta y el estilo

de vida (tabaquismo, alcohol), obesidad abdominal, enfermedad infiltrativa (por ejemplo, esclerodermia), miopatía asociada con pseudoobstrucción intestinal crónica, medicamentos (anticolinérgicos, relajantes del músculo liso, tales como agentes adrenérgicos, aminofilina, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de la fosfodiesterasa), lesión quirúrgica o endoscópica del EEI (miotomía) y la misma esofagitis (7). Un metaanálisis encontró que los factores de riesgo con una evidencia estadísticamente significativa, respecto a la prevalencia de la ERGE, son los siguientes: la edad (mayores de 50 años), (OR: 1,32; IC del 95 %: 1,12 a 1,54), fumadores (OR: 1,26; IC del 95 %: 1,04 a 1,52), consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina (OR: 1,44; IC del 95 %: 1,10 a 1,88) e individuos obesos (OR: 1,73; IC del 95 %: 1,46 a 2,06) (8), lo que se corroboró posteriormente de manera global (21).

Complicaciones de la ERGE

En ausencia de tratamiento adecuado, la ERGE puede provocar varias complicaciones, como esofagitis, esófago de Barrett y, en casos severos, pueden resultar en extensas erosiones, úlceras y estenosis esofágica (22). La esofagitis es la más común de las complicaciones de la ERGE. Ocurre en el 18 al 25 % de los pacientes con síntomas de ERGE (7). Puede ser asintomática en algunas ocasiones. El diagnóstico se realiza bajo visión directa en la endoscopia (clasificación de Los Ángeles) o a nivel celular, cuando se obtiene el estudio histológico (infiltrados polimorfonucleares o eosinofílicos leves y tejidos de granulación) (23) (Figura 3.3). Otra complicación asociada a la ERGE es la estenosis esofágica péptica que se origina a partir de la exposición ácida del esófago crónica que produce cicatrices fibróticas; su incidencia aproximada es del 7 % al 23 % en pacientes con esofagitis erosiva no tratados, presentándose ligado a síntomas como la disfagia esofágica, necesitando tratamientos endoscópicos terapéuticos y terapia continua con inhibidores de bomba de protones (IBP), con lo que se logra una resolución en más del 80 % de los casos (24).

El esófago de Barrett también se ha asociado a la ERGE. Este se describe como una afección en la que el epitelio escamoso normal del esófago distal se reemplaza por mucosa columnar metaplásica, que predispone al adenocarcinoma de esófago (25). La prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con reflujo es de 7,2 % (IC del 95 %, 5,4 %-9,3 %) (24). Los factores de riesgo para su desarrollo son los siguientes: varones caucásicos mayores de 50 años con antecedentes de tabaquismo, síntomas prolongados (> 5 años), un episodio o más a la semana de pirosis o regurgitación, obesidad (índice de masa corporal mayor a 30) y antecedentes familiares de esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico (26). Por último, la ERGE también se ha asociado

al adenocarcinoma de esófago, a través del desarrollo del esófago de Barrett, cuya incidencia ha aumentado rápidamente durante las últimas cuatro décadas, particularmente en los países occidentales, con una tasa de incidencia global de 1,1 y 0,3 casos por cada 100.000 personas por año, entre los hombres y mujeres respectivamente, con una supervivencia menor del 20 % a cinco años; sin embargo, y aunque el riesgo relativo de adenocarcinoma de esófago aumenta entre los pacientes con ERGE, el riesgo absoluto calculado es bajo, por lo que es controversial si el manejo con IBP reduce el riesgo de su desarrollo (27). Aunque la evidencia actual es limitada, hace parte de las recomendaciones de las guías internacionales ofrecer terapia antirreflujo a los pacientes con esófago de Barrett, independientemente de sus síntomas (28).

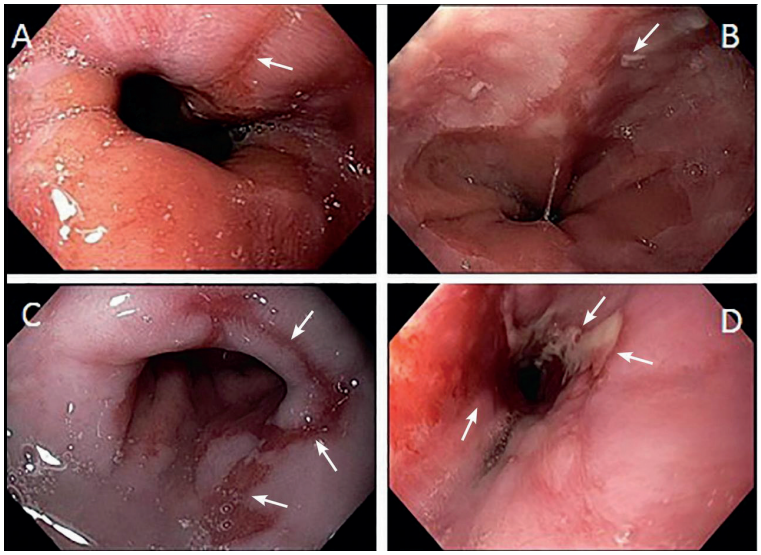


Figura 3.3. Clasificación de Los Ángeles de esofagitis erosiva. A. Grado A: una o más erosiones de no más de 5 mm no confluentes; B. Grado B: una o más erosiones de más de 5 mm no confluentes; C. Grado C: una o más erosiones confluentes en menos del 75 % de la circunferencia; D. Grado D: una o más erosiones que afectan más del 75 % de la circunferencia del esófago.

Fuente: adaptada de (44).

Diagnóstico

En el pasado, el diagnóstico se realizaba mediante estudios radiológicos utilizando medios de contraste oral y la esofagitis se documentada mediante el esofagograma. Los nuevos conceptos, su fisiopatología y los constantes avances tecnológicos aplicados al diagnóstico hacen necesario una actualización permanente. Los síntomas típicos de la ERGE son pirosis y regurgita-

ciones. La presencia de síntomas típicos dos o más veces por semana establecen un diagnóstico presuntivo de ERGE (Figura 3.4), siendo concluyente cuando en la endoscopia se identifica esofagitis erosiva C o D, estenosis péptica, esófago de Barrett, o si así lo demuestra un estudio de impedanciometria–pH-metría (Figura 3.5).

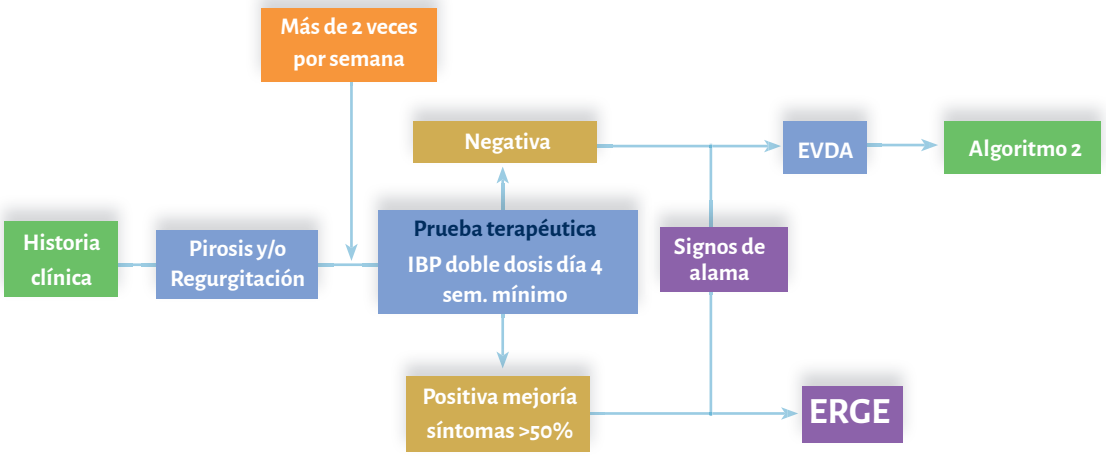


Figura 3.4. Algoritmo diagnóstico 1. EVDA: endoscopia digestiva alta; sem: semanas.

Fuente: elaboración propia.

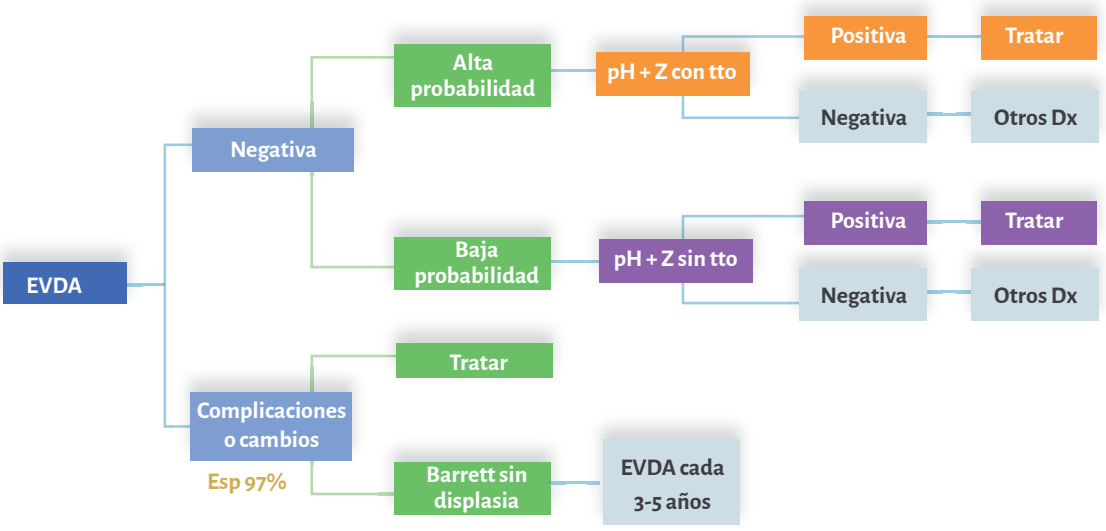


Figura 3.5. Algoritmo diagnóstico 2. Esp: especificidad.

Fuente: adaptada de (7, 10, 19, 29, 31).

Historia clínica

Como en la mayoría de las entidades evaluadas en gastroenterología la historia clínica juega un papel crucial en el diagnóstico de ERGE, se considera que la presencia de síntomas típicos como pirosis o regurgitación, dos o más veces por semana, sin signos de alarma (Tabla 3.2), establecen el diagnóstico presuntivo de ERGE (sensibilidad del 30-76 % y una especificidad del 62-96 %) y, en consecuencia, se debe dar inicio a una *prueba terapéutica con inhibidores de bomba de protones*. A pesar de esto, y aunque están disponibles los cuestionarios de síntomas para identificar a pacientes con ERGE (como el ReQuest, Carlsson-Dent, etc.), estos no han demostrado utilidad en la práctica y son utilizados únicamente como herramientas en protocolos de investigación (7, 29-32).

Tabla 3.2. Signos de alarma en ERGE

- Disfagia.
- Odinofagia.
- Síntomas bronquiales recurrentes o neumonía aspirativa.
- Disfonía.
- Tos recurrente o persistente.
- Sangrado gastrointestinal manifiesto.
- Masa epigástrica palpable.
- Náusea o vómito frecuente.
- Dolor torácico persistente.
- Anemia por deficiencia de hierro.
- Pérdida no intencional de peso (§).
- Linfadenopatías.
- Síntomas en > 35 años(*).

Nota. (§) Pérdida de mas del 10 % del peso corporal total en menos de seis meses. (*) En Colombia.

Fuente: elaboración propia con base en (5, 9, 19, 28).

Terapia empírica con inhibidor de bomba de protones

El uso de IBP tiene una particularidad, ya que se utiliza como estrategia de diagnóstico y terapéutico en la ERGE. Es el tratamiento farmacológico más eficaz para el alivio de los síntomas y en la curación de la esofagitis erosiva (33). Su mecanismo de acción es inhibir irreversiblemente la ATPasa de hidrógeno y potasio en las células parietales del estómago, aumentando el pH y reduciendo el tiempo de exposición ácida de la mucosa esofágica al contenido gástrico ácido. Dada su comprobada utilidad en esta y en otras patologías, es uno de los grupos de medicamentos formulados con más frecuencia, y lo utilizan aproximadamente entre el 7 % y el 9 % de todos los adultos en todo el mundo y más del 20 % de los mayores de 65 años (5).

Existen diferentes tipos de IBP; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que, cuando

se usan dosis equivalentes (Tabla 3.3), de distintos IBP, no se encuentran diferencias en su capacidad de supresión ácida, por lo que todos pueden ser un alternativa que considerar cuando se habla de la ERGE (34). En cuanto al diagnóstico, el tratamiento empírico con IBP y la respuesta sintomática (disminución del al menos el 50 % de los síntomas) se recomienda como criterio diagnóstico para ERGE con un sensibilidad del 78 % y una especificidad del 54 %. La duración de la terapia según las recomendaciones actuales va de cuatro a ocho semanas, doble dosis al día; sus dosis y tipo de IBP utilizado pueden modificarse según la respuesta y teniendo en cuenta que, en los casos de recaída sintomática con la descontinuación de IBP o presencia de complicaciones (esófago de Barret o esofagitis erosiva), se debe continuar terapia de mantenimiento a la menor dosis efectiva, incluyendo terapias intermitentes o a demanda (6, 34, 35).

Tabla 3.3. Potencia entre diferentes inhibidores de la bomba de protones según la equivalencia de omeprazol

Fármaco y dosis más baja disponible en miligramos	Dosis de omeprazol equivalentes en miligramos
Pantoprazole, 20	4,5
Lanzoprazol, 15	13,5
Omeprazol, 20	20
Esomeparzol, 20	32
Rabeparzol, 20	36

Fuente: adaptada de (5).

En los últimos años han emergido otros medicamentos antisecretores que bloquean competitivamente el potasio (linaprazán, raveprazán, vonoprazán). Estos han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la ERGE; sin embrago, y aunque la evidencia es creciente y a favor en términos de seguridad y efectividad, y de no inferioridad cuando se comparan con los IBP, aun se requieren de más estudios para generar un recomendación sobre su uso (35, 36).

Endoscopia y biopsia

Cuando los síntomas relacionados a la ERGE no responden al tratamiento empírico con IBP, se recomienda la endoscopia alta (EGD), tanto para evaluar las complicaciones de la ERGE como para detectar posibles diagnósticos alternativos que podrían reorientar el diagnóstico y la terapia (30, 37). Los hallazgos endoscópicos relacionados a las complicaciones asociadas con la ERGE, como la esofagitis (encontrada en el 30 % de los

pacientes con pirosis sin tratamiento y en menos del 10 % cuando ya están tomando un IBP), de "alto grado" (grados C o D de la clasificación de Los Ángeles), el esófago de Barrett (se encuentra en el 5 % y el 15 %, con confirmación histológica solo el 50 %) o la estenosis péptica, se consideran evidencia confirmatoria de ERGE; sin embargo, se debe tener en cuenta que la mayor parte de los pacientes con esofagitis tiene una esofagitis de "bajo grado" (grado A y B de la clasificación de Los Ángeles), y en este grupo, cuando se encuentra esofagitis grado A, se considera inespecífica, ya que se encuentran en el 5 % al 7,5 % de los asintomáticos, por lo que actualmente, cuando se habla de esofagitis, solo los grados B, C o D (cuando se definen con precisión) confirman el diagnóstico de la ERGE (3).

Con respecto a la realización de biopsias esofágicas de rutina, el consenso de Roma IV recomendó biopsias esofágicas durante la EGD si se tiene una sospecha clínica de esofagitis eosinofílica (2, 38), pero no para realizar el diagnóstico confirmatorio de la ERGE, ya que a pesar de conocer hallazgos histológicos congruentes (la elongación papilar, hiperplasia de células basales, espacios intercelulares dilatados, células inflamatorias intraepiteliales, necrosis y erosiones), los cambios resuelven posterior al tratamiento (39). Estos hallazgos pueden superponerse entre diferentes patologías, por lo que no son concluyentes de ERGE, además que la aplicación clínica es limitada, ya que requiere un engorroso protocolo y necesita de un patólogo esofágico especializado (38, 39).

Monitoreo ambulatorio del reflujo

Esta es considerada la prueba diagnóstica *gold standard*, que se basa en la evolución de las consecuencias de la fisiopatología de la ERGE, evidente en el tiempo excesivo de exposición de la mucosa esofágica al reflujo, además de evaluar la asociación de reflujo con los síntomas, utilizando proporciones simples y pruebas estadísticas para determinar si los episodios de reflujo coexisten con los síntomas lo que puede confirmar o excluir la ERGE, aunque no siempre de forma concluyente (40).

El estudio de pH-metría más impedanciometría de 24 horas es considerado como estándar, pero en ocasiones, cuando el catéter transnasal no es tolerado o dio un resultado negativo (a pesar de la alta sospecha de ERGE), se puede considerar extender el tiempo de registro a 48 o 96 horas con un sistema de monitoreo de pH inalámbrico, ya que se ha descrito que puede aumentar el rendimiento diagnóstico, prueba que no está ampliamente disponible (41). La monitorización del reflujo se puede realizar con o sin IBP en pacientes con síntomas persistentes o atípicos, a pesar de la terapia. El Consenso de Lyon propone que las pruebas siempre se realicen sin IBP cuando la ERGE no sea comprobada (no hay esofagitis o esofagitis grado A, en la endoscopia, y no hay pruebas de pH positivas previas); y en los pacientes con ERGE comprobada (esofagitis de grado B, C o D, esófago de Barrett , estenosis péptica o pH-metría anormal previa) se evalúen

con terapia de IBP (dosis doble o equivalente), con el fin de establecer correlación entre los síntomas refractarios, los episodios de reflujo o para excluir la supresión de ácido inadecuada o cumplimiento deficiente del plan de tratamiento, como mecanismos de los síntomas persistentes (3). También se ha propuesto la evaluación del reflujo esofágico o faríngeo proximal, pero la metodología y la interpretación no se han estandarizado.

Manometría esofágica de alta resolución

Solo está indicada en escenarios "especiales", cuando los síntomas no mejoran con la terapia y se presente una sospecha clínica de la existencia o coexistencia de trastornos motores mayores u otros trastornos del comportamiento como el síndrome de rumiación, y como estudio prequirúrgico para tratamiento de la ERGE (14).

Tratamiento

El tratamiento debe individualizarse y orientarse a la presentación clínica y a la intensidad de los síntomas, teniendo en cuenta varios aspectos, como los fenotipos sindromáticos (bajo búsqueda activa de signos de alarma), los hallazgos endoscópicos, la respuesta a terapia con IBP y los test de función esofágica (cuando estén indicados). Se han propuesto tres pilares, todos con diferencias en la evidencia clínica para su aplicación, pero con avances progresivos que han permitido proponer un enfoque terapéutico con los objetivos de disminuir la frecuencia y la intensidad de los síntomas, la cicatrización de las erosiones (cuando estén presentes) y evitar el desarrollo de complicaciones (19, 42, 43). Estos tres grandes pilares son 1) las intervenciones en el estilo de vida, 2) el manejo farmacológico y 3) el tratamiento endoscópico terapéutico o quirúrgico (43).

Cambios en el estilo de vida

Estas intervenciones deben estar presentes sin importar la fase del enfoque individualizado del paciente. Se basan en la implementación de cambios comportamentales como el cese de tabaquismo (obligatorio en todo paciente, teniendo en cuenta los beneficios generales y prevención de cáncer, incluyendo el de esófago), aunque su impacto en la mejoría de los síntomas asociados a la ERGE no es concluyente. Otras medidas que han mostrado evidencia a favor son los cambios de posición como la elevación de la cabecera de la cama, decúbito lateral izquierdo al dormir o postpradial y el periodo de tiempo entre alimentación y el decúbito (evitando consumir alimentos dos a tres horas antes de dormir o adoptar posición de decúbito lateral izquierdo en estado postprandial) (6, 42). Otras intervenciones como la suspensión de algunos grupos de alimentos no tienen una evidencia científica sustancial (calidad de los estudios, reproducibilidad), por lo que deben adoptarse de forma cuidadosa y solo deberá sugerirse en los pacientes a quienes

afecte; de otro modo, no tendrá impacto en la mejoría sintomática (5, 7, 19, 42, 44) (Tabla 3.4). Cabe resaltar el control de la obesidad, pues es la intervención, dentro de los cambios del estilo de vida, con mayor impacto en la ERGE, basado en la evidencia disponible, pues se ha demostrado un comportamiento directamente proporcional entre el incremento del peso y aparición de síntomas típicos de reflujo (4-7, 42). Por lo tanto, se deberá intervenir aún en el contexto de sobrepeso. Por último, no se debe dejar de lado el manejo multidisciplinario, ya que se deben controlar las comorbilidades, primordialmente si hay relación con la posible mala respuesta a IBP, como la apnea del sueño o la esclerodermia, y considerar uso de tratamientos farmacológicos que puedan disminuir la presión del esfínter esofágico inferior y la coexistencia de otras patologías que aumentan la sensibilización a la ERGE, de origen psicológico, como ansiedad, depresión, somatizaciones que también deben ser tenidas en cuenta como parte integral del tratamiento del paciente con ERGE (44, 45).

Tabla 3.4. Eficacia de las intervenciones en estilo de vida en ERGE

Intervención	Efecto en ERGE	Fuentes de datos	Recomendación
Pérdida de peso	Mejoría de síntomas y pH esofágico	Caso – control	Fuerte para IMC > 25 o ganancia reciente de peso
Elevación de la cabecera de la cama	Mejoría de síntomas y pH esofágico	Ensayo clínico aleatorizado	Elevación de cabecera en ERGE nocturno
Evasión de comidas en la noche	Mejoría del pH nocturno pero no de síntomas	Caso – control	Evitar consumo de alimentos grasos 2-3 horas antes de acostarse
Cese de tabaquismo y consumo de alcohol	Sin cambios en síntomas ni pH esofágico	Caso – control	No hay recomendaciones para mejorar ERGE
Cese de consumo de alimentos (chocolate, café, cítricos, bebidas carbonatadas)	No hay estudios	No hay evidencia	Solo para pacientes que empeoren con alimentos específicos y mejoren con su supresión

Fuente: adaptada de (7).

Refractariedad a IBP y otros tratamientos farmacológicos

Como ya anotamos, la piedra angular del tratamiento de la ERGE son los IBP; sin embargo, se encuentran diferentes alternativas que, en ocasiones, son utilizadas de manera generalizada sin tener en cuenta su baja utilidad, basados en la evidencia disponible. No debemos perder de vista

que hasta un 40 % de pacientes pueden no responder o tener respuesta parcial a IBP (42), por lo que se debe tratar de predecir el fracaso para tomar conductas tempranas. En este contexto, se ha descrito que la mejor respuesta se da en pacientes sin esofagitis, con fenotipo de pirosis (por su relación con el pH ácido, por tanto, mejora neutralizándolo) (38), una menor respuesta en el fenotipo regurgitación (que se asocia más al volumen regurgitado más que a la naturaleza ácida del reflujo) y aún menor en síndromes extraesofágicos (tos, laringitis, asma, erosiones dentales) (42, 43).

Antes de pensar en refractariedad a IBP, se debe optimizar la terapia a través de la verificación de modificaciones permanentes en el estilo de vida, mejoramiento de la adherencia, indicando el momento de administración (30 minutos antes de comer), dosificación adecuada (indicación correcta y dosis) y teniendo en cuenta el ajuste de dosis o cambio de IBP a necesidad. Una vez se han verificado estos pasos, podemos definir la refractariedad al tratamiento teniendo en cuenta la persistencia de los síntomas o una disminución no mayor del 50 % de la intensidad y la frecuencia de estos, después de ocho semanas de IBP a doble dosis (4-6) (Figuras 3.5), los mecanismos más frecuentemente asociados son la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo. En este caso, se debe realizar pH-metría, impedanciometría, donde resultados normales con síntomas confirmados guían a hipersensibilidad al reflujo, y resultados normales sin síntomas confirmados guían a pirosis funcional (43).

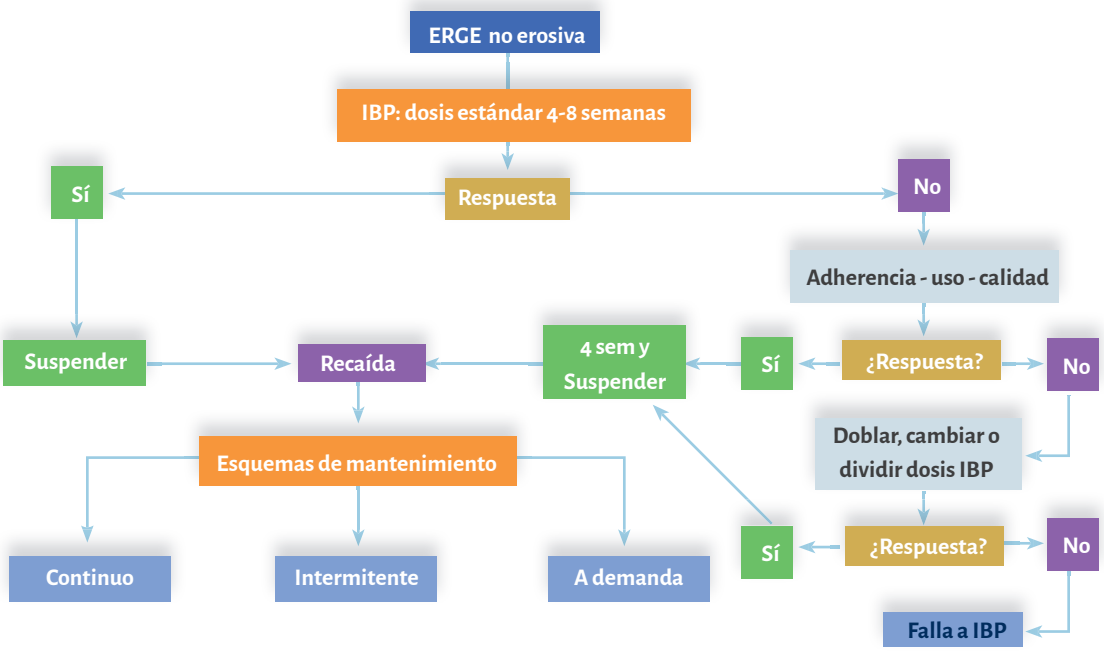


Figura 3.5. Algoritmo 3: tratamiento.

Fuente: elaboración propia.

IBP independientes de citocromo (CYP)

Entre los diferentes IBP, existen variaciones en el metabolismo del fármaco que pueden alterar los niveles plasmáticos. Es así como los polimorfismos genéticos de la isoenzima CYP2C19 en el hígado afectan los niveles de los IBP que dependen del metabolismo de esta isoenzima, lo que reduce la supresión ácida efectiva, por lo que se pueden intentar cambios a un IBP (véase las dosis equivalentes en la Tabla 3.3), que no dependan exclusivamente de este metabolismo (es decir, rabeprazol y esomeprazol). Esto puede aumentar la supresión de ácido, mejorar la respuesta a los síntomas y mejorar las tasas de curación y remisión de la esofagitis erosiva (43, 45, 46).

Antagonistas del receptor H2 (H2AR)

Para el caso de la ranitidina, la presentación del comprimido oral ha sido recientemente retirado por los mecanismos de control y farmacovigilancia. Su uso es controversial y su utilidad limitada. Existe evidencia débil a favor en el control de síntomas como terapia concomitante en casos de pirosis y regurgitación nocturna. Cabe resaltar que existe un efecto de tolerancia farmacológica, por lo que su beneficio puede disminuir con el tiempo (43, 45, 47, 48).

Antiácidos de alginato

Los antiácidos de alginato pueden ser efectivos para controlar la pirosis postprandial y la regurgitación, con riesgo bajo de efectos adversos cuando se compara con el placebo. Cuando se exponen al ácido gástrico, los alginatos se precipitan y forman una barrera física entre el contenido gástrico y el esfínter esofágico inferior, por lo que actualmente se consideran un complemento útil en los pacientes con respuesta parcial a los IBP (5-7, 48).

Agonistas GABA

Se ha demostrado que el baclofeno (agonista GABA) disminuye los episodios de reflujo y aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, pero no se ha establecido un papel claro en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Algunos estudios apoyan su utilidad reduciendo la frecuencia y el inicio de la peristalsis secundaria, pues aumenta la sensibilidad esofágica a la estimulación mediada por capsaicina, por lo que se propone su uso cuando existan coexistencia de la ERGE con otros trastornos funcionales como el síndrome de rumiación y de eructos supragástricos; sin embargo, cuando se habla de la ERGE por si sola, existe un aparente falta de beneficio en el tratamiento a largo plazo (47-49).

Procinéticos

Estos agentes en general promueven la motilidad intestinal y aumentan el vaciamiento gástrico, lo que, desde el punto de vista fisiopatológico, podría proveer algún beneficio; sin embargo, cuando

se compararon los tratamientos con IBP versus los tratamientos de IBP más procinéticos no produjo una mejoría adicional respecto a los síntomas relacionados con la ERGE. Por esta razón, cuando existan síntomas que indiquen alteraciones en el vaciamiento gástrico (por ejemplo, sobreposición con dispepsia), los procinéticos se pueden emplear en combinación con IBP (19, 50). Es importante considerar que los procinéticos pueden tener efectos secundarios relevantes que deben vigilarse, como hiperprolactinemia, disquinesia tardía, diarrea, cefalea, y se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos de la conducción cardiaca (18-20).

Terapia endoscópica

Antes de considerar estas opciones terapéuticas, independientemente de la técnica y los dispositivos (los cuales siguen en constate evolución y desarrollo), la evaluación previa al procedimiento y la selección cuidadosa del paciente son de suma importancia para obtener resultados óptimos. Se ha propuesto que la evaluación mínima previa al procedimiento debe incluir una EVDA con biopsias de esófago, monitoria de pH más impedanciometría esofágica y manometría esofágica de alta resolución.

Se han formulado nuevas técnicas en el tratamiento de la ERGE como alternativas al tratamiento con IBP o la funduplicatura, las cuales tienen como objetivo ser menos invasivas y reducir los problemas posoperatorios relacionados (disfagia, duración de la mejoría de los síntomas); sin embargo, la evidencia disponible no ha permitido establecer la seguridad y eficacia a largo plazo de estas técnicas, por lo que estos procedimientos deben ser considerados con cautela en escenarios clínicos puntuales (5, 6). Estos tratamientos tienen como base tres modalidades: 1) ablación con radiofrecuencia (Stretta, Mederi Therapeutics); 2) fundoplicatura transoral (EsophyX, EndoGastric Solutions; MUSE, Medigus; GERDx, G-SURG GmbH); 3) resección de mucosa (mucosectomía antirreflujo). Por ahora, estas estrategias no han podido reemplazar a los IBP por completo, por lo que se necesitan más estudios con seguimiento a largo plazo y comparaciones aleatorias para establecer su papel (5, 51).

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes considerados como candidatos a procedimientos quirúrgicos son aquellos que presentan efectos secundarios a medicamentos, baja adherencia a pesar de una educación adecuada, acuerdo de descontinuar terapia crónica requerida, síntomas típicos con hernia hiatal mayor a 5 cm; pacientes no interesados en terapia médica; reflujo ácido persistente a pesar de dosis tope de IBP y síntomas relacionados con reflujo no ácido con dosis máxima de IBP (52). Dos estrategias quirúrgicas han demostrado utilidad, y se exponen a continuación.

Funduplicatura laparoscópica

La funduplicatura laparoscópica se considerada un procedimiento complejo debido al área anatómica por intervenir, dado que está sujeta a una multitud de tensiones mecánicas, lo que hace que la durabilidad de una funduplicatura puede debilitarse con el tiempo (en promedio cinco años), resultando en una hernia hiatal proximal o deslizamiento de la funduplicatura, que a su vez pueden causar disfagia y otros síntomas obstructivos hasta en el 30 % de los pacientes (43). Las tasas de éxito de la funduplicatura laparoscópica oscilan entre el 67 % y el 95 %, y dependen en gran medida de la experiencia quirúrgica, la evaluación preoperatoria adecuada y la selección adecuada de los pacientes (44). Por tal razón, la decisión debe ser individualizada, basada en un manejo multidisciplinario, en congruencia con la decisión del paciente posterior a una adecuada información sobre la indicación, complicaciones y alternativas terapéuticas (43, 53).

Aumento magnético de esfínter

Este es un nuevo procedimiento que utiliza el dispositivo LINX (Torax Medical Inc), aprobado por la FDA para el tratamiento de la ERGE refractaria a IBP. Este procedimiento laparoscópico implica colocar un dispositivo de cuentas magnéticas alrededor del LES para aumentar la presión en esta zona. Cuando se comparó con la funduplicatura de Nissen, este dispositivo mostró una mejora similar en la calidad de vida y el alivio sintomático, con menos efectos secundarios, pero tasas más bajas de eliminación de IBP (43, 54). Se ha reportado una mejoría posoperatoria en la calidad de vida, la frecuencia y la severidad de los síntomas relacionados con reflujo hasta en el 90 %. Los efectos secundarios más comunes son la disfagia (hasta 68 %), y la migración del dispositivo (54).

Referencias

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-20. doi: 10.1111/j.1572- 0241.2006.00630

2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035

3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722

4. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. BMJ.

2020;371:m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786. PMID: 33229333

5. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. JAMA. 2020;324(24):2536-47. doi: 10.1001/jama.2020.21360

6. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. J Clin Gastroenterol. 2017;51(6):467-78. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854

7. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267-76. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045

8. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589

9. Páramo-Hernández DB, Albis R, Galiano MT, de Molano B, Rincón R, Pineda-Ovalle LF, et al. Prevalence of gastro-esophageal reflux symptoms and associated factors: a population survey in the principal cities of Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2016; 31(4), 337-46. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/en_v31n4a03.pdf

10. Patti MG. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease. JAMA Surg. 2016;151(1), 73-8. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233

11. Ness-Jensen E,Gottlieb-Vedi E, Wahlin K, Lagergren J. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). Gut. 2018;67(2):209-15. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312514

12. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. Dis Esophagus. 2017;30(2):1-9. doi: 10.1111/dote.12511

13. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. N Engl J Med. 2020;383(20):1961-72. doi: 10.1056/NEJMra2000328

14. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP, et al. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(11):665-76. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130

15. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Surg Clin North Am. 2015;95(3):515-25. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.006

16. Wu J, Liu D, Feng C, Luo Y, Nian Y, Wang X, et al. The Characteristics of Postprandial Proximal Gastric Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. Med Sci Monit. 2018;24:170-6. doi: 10.12659/msm.904964

17. Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(9):1202-13. doi: 10.1111/nmo.12611

18. Chuang TW, Chen SC, Chen KT. Current status of gastroesophageal reflux disease : diagnosis and treatment. Acta Gastroenterol Belg. 2017;80(3):396-404.

19. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL; en representación del Grupo para el estudio de la ERGE 2015. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81(4):208-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.04.003

20. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5(3):105-12. doi: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105

21. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1

22. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018;115(3):214-8. Disponible en: http://www.omagdigital.com/publication/?m=11307&i=512824&p=40&-ver=html5

23. Pandit S, Boktor M, Alexander JS, Becker F, Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. Pathophysiology. 2018;25(1):1-11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001

24. Poincloux L, Rouquette O, Abergel A. Endoscopic treatment of benign esophageal strictures: a literature review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(1):53-64. doi: 10.1080/17474124.2017.1260002

25. Pech O. Screening and Prevention of Barrett's Esophagus.

Visc Med. 2019;35(4):210-4. doi: 10.1159/000501918

26. Kuipers EJ, Spaander MC. Natural History of Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2018;63(8):1997-2004. doi: 10.1007/s10620-018-5161-x

27. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018;154(2):390-405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046

28. ASGE Standars of Practice Comitee, Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90(3):335-59. e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.012

29. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019

30. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointest Endosc. 2015;81(6):1305-10. doi: 10.1016/j.gie.2015.02.021

31. Hani AC, Galindo A, Leguizamo A, Maldonado C, Páramo D, Costa V, et al. (2015). Clinical practice guideline for disease caused by gastroesophageal reflux. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(Supl 1):1-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572015000500002

32. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. J Gastroenterol. 2016;51(8):751-67. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8

33. Gyawali CP. Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: Friend or Foe. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(9):46. doi: 10.1007/s11894-017-0586-5

34. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):800-8.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.033

35. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol. 2019;54(8):718-29. doi: 10.1007/s00535-019-01572-y

36. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, et al. Direct Comparison of the Effi-

cacy and Safety of Vonoprazan versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2021;66(1):19-28. doi: 10.1007/s10620-020-06141-5

37. Nabi Z, Reddy DN. Update on Endoscopic Approaches for the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019;15(7):369-76. Disponible en: https://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2019/07/gh0719NabiReddy-1.pdf

38. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012

39. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. JAMA. 2016;315(19):2104-12. doi: 10.1001/jama.2016.5657

40. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(10):1-15. doi: 10.1111/nmo.13067

41. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Savarino V, Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. Dig Dis Sci. 2017;62(8):1881-9. doi: 10.1007/s10620-017-4625-8

42. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30(2):227-38. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.002

43. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gut Liver. 2018;12(1):7-16. doi: 10.5009/gnl16615

44. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. Cleve Clin J Med. 2020;87(4):223-30. doi: 10.3949/ccjm.87a.19114

45. Fass R, Fass SS. Psychological Comorbidity and Chronic Heartburn: Which Is the Chicken and Which Is the Egg? Dig Dis Sci. 2017;62(4):823-5. doi: 10.1007/s10620-017-4475-4

46. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2017;30(9):1-15. doi: 10.1093/dote/dox055

47. Villamil Morales IM, Gallego Ospina DM, Otero Regino WA. Impact of head of bed elevation in symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease: a randomized single-blind study (IBELGA). Gastroenterol Hepatol. 2020;43(6):310-21. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.01.007

48. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. PLoS One. 2021;16(1):e0245401. doi: 10.1371/journal.pone.0245401

49. Clarke JO, Fernandez-Becker NQ, Regalia KA, Triadafilopoulos G. Baclofen and gastroesophageal reflux disease: seeing the forest through the trees. Clin Transl Gastroenterol. 2018;9(3):137. doi: 10.1038/s41424-018-0010-y

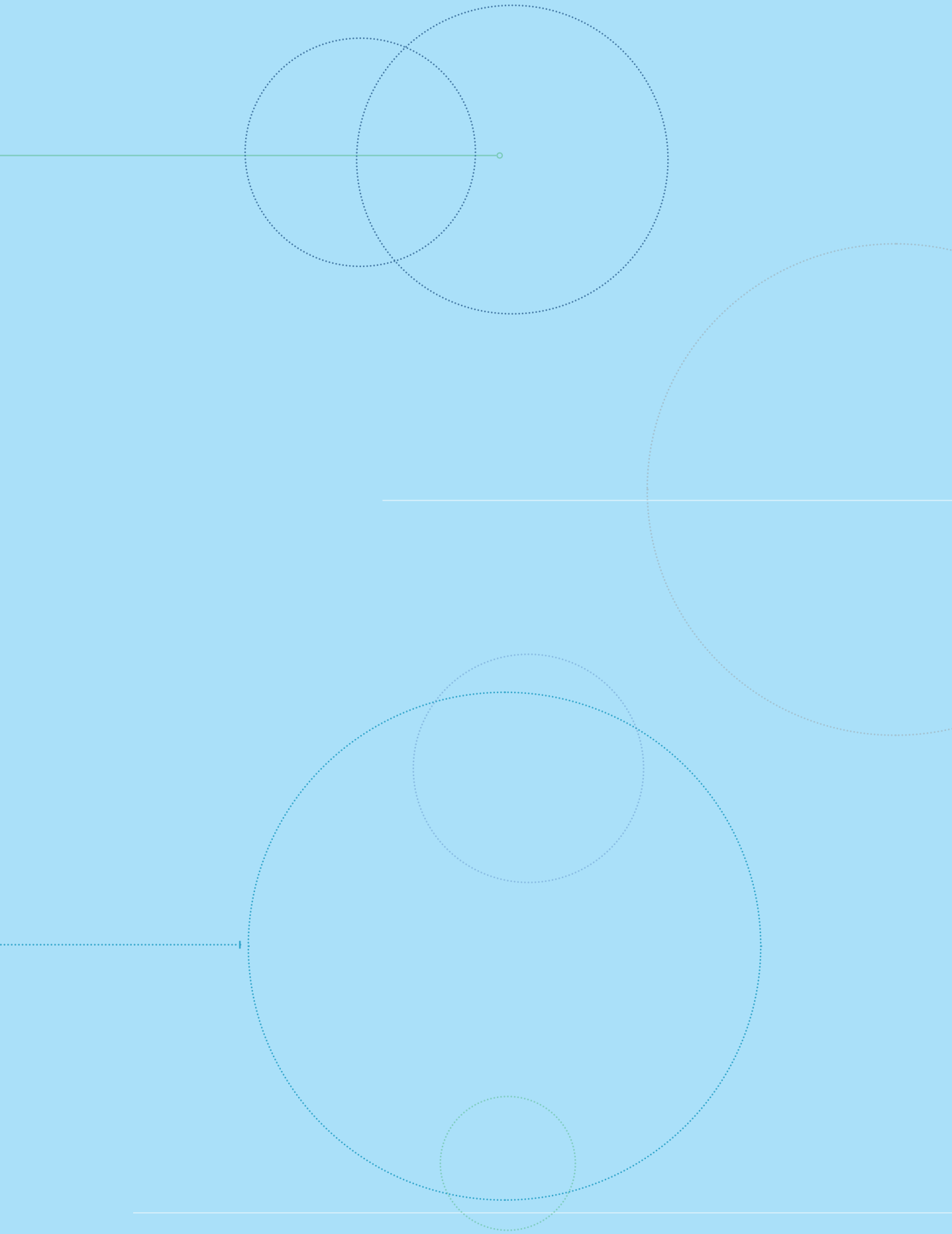
50. Sirinawasatien A, Kantathavorn N. Efficacy of the four weeks treatment of omeprazole plus mosapride combination therapy compared with that of omeprazole monotherapy in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:337-47. doi: 10.2147/CEG.S214677

51. Nabi Z, Reddy DN. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Revisited. Clin Endosc. 2016;49(5):408-16. doi: 10.5946/ce.2016.133

52. Seo HS, Choi M, Son SY, Kim MG, Han DS, Lee HH. Evidence-Based Practice Guideline for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2018. J Gastric Cancer. 2018;18(4):313-27. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e41

53. Azagury D, Morton J. Surgical Anti-Reflux Options Beyond Fundoplication. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(7):35. doi: 10.1007/s11894-017-0582-9

54. Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC, Zehetner J, Bildzukewicz NA, Taiganides PA, et al. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2016;30(8):3289-96. doi: 10.1007/s00464-015-4659-y



04.

Esófago de Barrett, una enfermedad de precisión

Rodrigo Antonio Daza Fernández
Internista. Gastroenterólogo, Universidad del Rosario. Énfasis en Enfermedades Hepáticas, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

Introducción

El esófago de Barrett (EB) es una condición premaligna que predispone el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (ACE). Su detección se realiza mediante estudio endoscópico e histológico (1). El diagnóstico de EB requiere la identificación endoscópica de la mucosa columnar que se extiende al menos 1 cm proximal a la unión esofagogástrica (UEG) y la confirmación histológica de que la mucosa es de tipo intestinal (2). El principal factor de riesgo para EB es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y el riesgo parece correlacionarse con la gravedad y la duración de la ERGE (3). Sin embargo, existen otros factores de riesgo que incluyen género masculino, raza blanca, fumadores y obesidad central (4). El EB se identifica entre el 5 % y el 15 % de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (5). Datos actuales sugieren que el riesgo de progresión a cáncer en pacientes con esófago de Barrett sin displasia (EBSD) es de 0,2 a 0,5 % por año, con una incidencia de 3,3 a 6,2 %/1.000 personas por año (6). La vigilancia en EB tiene como objetivo la detección precoz de la displasia, que se clasifica como indeterminada, bajo grado, alto grado o carcinoma. Las estrategias de manejo en EB dependen del estadio de la enfermedad. El uso de IBP a largo plazo está recomendado en todos los pacientes con esófago de Barrett, sin importar la presencia de síntomas de ERGE. El beneficio de agentes quimiopreventivos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no es claro en esta patología (7). El manejo endoscópico está indicado en displasia de bajo o alto grado y ACE con compromiso limitado a la mucosa, preferido sobre el tratamiento quirúrgico (1).

Patogénesis

La esofagitis péptica con compromiso mucoso fue el concepto inicial propuesto como factor etiológico de inflamación en esófago distal. La teoría fue propuesta por Asher Winkelstein en 1935 (8). En 2009, en contraste con el modelo de lesión por ácido, el grupo de la doctora Souza (9) describió que la inflamación no empieza en la mucosa, y la primera célula inflamatoria son los linfocitos, no neutrófilos o eosinófilos. Adicionalmente, encontraron en su modelo animal que la hiperplasia de células basales ocurrió mientras las células superficiales epiteliales aún estaban intactas. También encontraron que la células

escamosas de pacientes con reflujo gastroesofágico secretan interleucina 8 (IL-8) e interleucina 1β (IL-1β), potentes citosinas proinflamatorias, cuya secreción induce la migración de linfocitos y neutrófilos. En el modelo planteado por el grupo de la doctora Souza, se describe que el reflujo de ácido o bilis no destruye directamente las células epiteliales, pero sí las induce a producir citosinas proinflamatorias.

Este nuevo concepto postula que, en última instancia, son las células inflamatorias las que median la lesión epitelial a través de una cascada de citosinas, en lugar de los efectos cáusticos directos de una quemadura por ácido. Por otra parte, la metaplasia de Barrett puede resultar de la transdiferenciación, proceso en el que un tipo de célula completamente diferenciada (es decir, escamosa) cambia directamente a otro (intestinal). La transdiferenciación directa es un evento de reprogramación molecular que no requiere que la célula se divida para cambiar su fenotipo. Otra posibilidad en el proceso de transdiferenciación se genera a través de la vía de desdiferenciación, donde las células con características de ambos tipos de células (células de transición) representen células desdiferenciadas que pueden reprogramarse en el nuevo tipo de célula a través de una serie de divisiones celulares intermedias. Por último, el proceso de transmisión, células progenitoras inmaduras (nativas o que hayan migrado del estómago proximal) son reprogramadas para dar lugar a los tipos de células gástricas e intestinales que comprenden la metaplasia de Barrett (8).

Epidemiología

La prevalencia poblacional de Barrett sigue siendo en gran parte desconocida, principalmente debido al hecho de que muchos individuos son asintomáticos. Hay pocos datos que proporcionen una estimación precisa (10). Estudios desde 1990 en población americana y europea, utilizando modelos de simulación, han logrado establecer que la prevalencia poblacional de EB oscila entre 0,4 % y 5,6 % (10). El comportamiento en países asiáticos tiene algunas similitudes. Un metaanálisis con 307.273 individuos, de los que 1.948 tenían EB comprobada por biopsia, encontró variaciones en la prevalencia de acuerdo con el tipo de riesgo (11). La población general de bajo riesgo es de 0,8 %; en pacientes con ERGE, 3%, y en pacientes con ERGE más presencia de cualquier otro factor de riesgo, 12,2 %. En individuos con edad > 50 años, la prevalencia es de 6,1 %; con obesidad, 1,9 %, y de género masculino, 6,8 %.

En una publicación reciente, se describe una baja incidencia de adenocarcinoma de esófago en población asiática, a pesar de tener prevalencias similares a los de países occidentales. En relación con la incidencia, el denominador es el número de endoscopias en lugar de la población total en riesgo (10). Un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron

a esofagogastroduodenoscopia (EGD), desde enero de 1991 hasta diciembre del 2000, arrojó datos interesantes. En 18.163 endoscopias diagnosticadas con sospecha de EB, después de normalizar el número de EGD por año, las tasas de sospecha de EB en EGD aumentaron de 3,22/100 EGD a 8,28/100 EGD, y en histología, de 0,67/100 EGD a 2,76/100 EGD. El porcentaje de pacientes con hallazgos sugestivos de EB en EGD, confirmado como metaplasia intestinal especializada por histología, fue del 24,7 % (252/1.020) (12). Datos similares se concluyen en una publicación reciente que plantea un incremento en la incidencia de EB en la mayoría de países europeos (10).

Por otra parte, un estudio de cohorte que utilizó bases de datos de Reino Unido (RU) y Países Bajos (PB) acumuló datos entre el 2000 y el 2012, logrando una población de estudio mayor de 8.000.000 (13). Dicho estudio revela una incidencia de EB de 0,3 % en población de RU y 0,4 % en la población de PB, demostrando una estabilización en la incidencia desde el 2003. En la población estudiada también se encontró un aumento linear asociado con la edad al comparar pacientes entre 40 y 44 años y pacientes entre 70 y 74 años. Los datos de este estudio también confirmaron una mayor incidencia de EB en hombres de cualquier edad, llegando a ser 2 a 4 veces más frecuente que en mujeres. Un estudio retrospectivo, multicéntrico, de cooperación internacional, que incluyó pacientes de Colombia, Italia y Estados Unidos (14), reunió datos de 347 pacientes con sospecha endoscópica de EB. El diagnóstico de EB se confirmó mediante histología en 133 de ellos (38 %), tuvo una mayor presentación en hombres (54 %) comparado con mujeres (46 %).

En el 2020, se publicó un estudio de corte transversal, realizado en dos instituciones de Bogotá, Colombia (15). En él se revisaron reportes de EGD e histopatología de 3.000 pacientes que asistieron por cualquier indicación entre marzo y mayo del 2018. Se sospechó la presencia de EB en 77 pacientes (2,5 % del total de la muestra) y se confirmó el diagnóstico histológicamente en 22 pacientes (0,7 % del total de la muestra). En este estudio, el EB tuvo una mayor frecuencia de presentación en mujeres, con 14 pacientes que corresponde al 63,6 % del total de casos confirmados, y tuvo una mayor presentación en pacientes mayores de 60 años.

En relación con el adenocarcinoma de esófago (ACE), de acuerdo con datos publicados del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la tasa de incidencia general ajustada por edad durante 1975 a 2017 fue de 2,0 por cada 100.000 personas por año. Las tasas de incidencia aumentaron de 0,4 por cada 100.000 personas por año en 1975 a 2,8 por cada 100.000 personas por año en 2017; sin embargo, datos ajustados muestran que la rata de crecimiento ha disminuido desde el 2000 y se ha estabilizado hasta los datos del 2017. La mediana de supervivencia relativa ha aumentado de 10,5 meses en 2000 a 13,1 meses

para las personas diagnosticadas en 2016. Las tasas de supervivencia general observadas a cinco años aumentaron del 15,4 % al 18,4 % para los pacientes diagnosticados con ACE en el 2012. La mejora absoluta en las tendencias de supervivencia se produjo en los pacientes con ACE diagnosticados con enfermedad localizada.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago son variados. Incluyen la edad > 50 años, género masculino, raza caucásica, síntomas de ERGE, tabaquismo y obesidad (16), y se resumen en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Factores de riesgo asociados al esófago de Barrett.

Factor de Riesgo	Esófago de Barrett	Adenocarcinoma de esófago
	Dirección de asociación	
Edad (> 50 años)	+	+
Género	+ (hombre)	+ (mujer)
Raza	+ (blanco)	+ (blanco)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	+	+
Helicobacter pylori	–	–
Tabaquismo	+	+
Ingesta de alcohol	ND	ND
Índice de Masa Corporal (IMC)	ND	+
Circunferencia de cintura (> 102 cm)	+	+
Factores dietarios		
--Fibra, vitamina C, dietas ricas en frutas/ vegetales/pescado	–	–
--Betacarotenos, vitamina A	?	–
--Ácidos grasos omega 3, grasa poliinsaturada, vitamina E	–	?
--Alto consumo de grasas trans/carnes rojas	+	+
Aspirina/Antiinflamatorios no esteroideos	?	–
Influjo hormonal	?	–

Nota. + La presencia del factor de riesgo aumenta la probabilidad de la enfermedad. -- la presencia del factor de riesgo disminuye la probabilidad de la enfermedad. ? la relación es desconocida o inconsistente.

Fuente: elaboración propia.

Tamización en esófago de Barrett

El concepto de tamización en EB es complejo y debe evaluarse desde varios puntos de vista. Los factores de riesgo juegan un rol muy importante. La Asociación Americana de Gastroenterología condiciona su indicación a la presencia de síntomas de ERGE, cuyos datos correspondientes se resumen en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Indicaciones de tamización en esófago de Barrett.

Sociedad	Año	Indicaciones de tamización
Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal	2019	-Individuos con historia familiar de EB o AE (alto riesgo). -ERGE con ≥ 1 factor de riesgo (moderado riesgo): > 50 años, género masculino, caucásico, tabaquismo, obesidad.
Colegio Americano de Gastroenterología	2016	-Hombre > 50 años y ERGE. -Síntomas semanales positivos y ≥ 2 factores de riesgo: > 50 años, circunferencia cintura > 102 cm o relación cintura-cadera > 0,9, caucásico, tabaquismo, primer grado con EB o AE.
Sociedad Británica de Gastroenterología	2014	-ERGE con ≥ 3 factores de riesgo: > 50 años, caucásico, género masculino, obesidad e historia familiar.
Asociación Americana de Gastroenterología	2011	Múltiples factores de riesgo: > 50 años, caucásico, género masculino, ERGE crónico, hernia hiatal, obesidad.

Fuente: elaboración propia.

Es necesario tener en cuenta que hay aproximadamente 18.440 nuevos casos de cáncer de esófago y 16.170 muertes por este cáncer cada año. Adicionalmente, está descrito que el cáncer de esófago representa el 1 % de todos los cánceres diagnosticados en los Estados Unidos y, a pesar de los avances en su diagnóstico y reconocimiento más temprano, el ACE se asocia con una tasa de supervivencia pobre a cinco años del 10 % al 20 % (17). Por otra parte, se cree que el EB progresa hacia ACE de manera escalonada, pasando de EB no displásico (EBND) a displasia de bajo grado (DBG),

displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma de esófago. El riesgo de ACE en pacientes con EB es de 30 a 125 veces mayor que el de la población general. La tamización se realiza bajo el fundamento de que, luego de identificar la metaplasia, se establecen sistemas de vigilancia endoscópica para permitir la detección de displasia (bajo o alto grado) o carcinoma (en una etapa más temprana) (18).

Concepto de riesgo basado en modelos matemáticos

Se han realizado esfuerzos para fusionar diferentes factores de riesgo asociados con EB y ACE en el desarrollo de algoritmos de predicción más precisos. Estos incluyen la herramienta de prevención del esófago de Barrett de Michigan (M-BERET), la herramienta Gerson, la herramienta Locke, la herramienta Thrift, la herramienta Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), la herramienta Kunzman, entre otras. Muchas de estas herramientas de predicción no han sido validadas y pocos estudios las han comparado directamente (19). Un estudio realizado en Michigan validó y comparó la precisión de todas las herramientas de predicción con respecto a la presencia de EB en la primera endoscopia y la presencia de neoplasia temprana. Este estudio encontró que las herramientas M-BERET (http://mberet.umms.med.umich.edu/), HUNT (https://sites.google.com/view/oacrisk) y Kunzmann son las más precisas, particularmente para identificar el esófago de Barrett neoplásico temprano. Las herramientas deben validarse aún más para predecir el adenocarcinoma de esófago y debe identificarse el umbral ideal que debe modificar las estrategias de intervención y seguimiento (20).

Vigilancia del esófago de Barrett

El seguimiento en pacientes con esófago de Barrett se sustenta en que la metaplasia intestinal es la lesión precursora para adenocarcinoma. La posibilidad de diagnosticar pacientes con DBG, DAG o cáncer intramucoso que pueda ser susceptible de Terapia de Erradicación Endoscópica (TEE) es segura, costoefectiva y considerada un estándar de tratamiento al reducir la carga de la enfermedad en estados avanzados (21). Estudios iniciales sugerían un aumento de 30 a 40 veces el riesgo relativo de desarrollar ACE en paciente con EB (22). Posteriormente, otros estudios han documentado una incidencia de ACE de 1,2 casos/1.000 personas por ,año y un riesgo anual de progresión de 0,12 % (23). Existen diferentes recomendaciones respecto a la forma y el intervalo de seguimiento, que se describen en la Tabla 4.3 (24-27).

Tabla 4.3. Recomendaciones de seguimiento en esófago de Barrett.

Grado histológico	Recomendación
EBSD	Repetir endoscopia superior en tres a cinco años.
Displasia indefinida	Optimizar terapia de supresión ácida y repetir endoscopia en tres a seis meses. Si se confirma, realizar endoscopia de seguimiento anual.
DBG	Confirmar grado histológico con patólogo gastrointestinal experto. Si se confirma y persiste en segunda endoscopia, tratar con TEE. Para aquellos que no se someten a TEE, se debe realizar vigilancia anual.
DAG	Confirmar grado histológico con patólogo gastrointestinal experto. Si se confirma y persiste en segunda endoscopia, tratar con TEE, incluido resección mucosa endoscópica (RME) para lesiones visibles. Llevar a cabo endoscopia cada tres a seis meses para aquellos que no se someten a terapia de erradicación.

Fuente: elaboración propia.

Otras asociaciones han descrito opciones de seguimiento basadas en la longitud del segmento con metaplasia, que se resumen en la Tabla 4.4 (28-30).

Tabla 4. Recomendaciones de seguimiento en esófago de Barrett según la longitud del segmento metaplasico.

Guía	Recomendación
Europea (2017)	• No seguimiento para línea Z irregular < 1 cm. • Cinco años para segmento > 1 cm y < 3 cm. • Tres años para segmento > 3 cm y < 10 cm. • Derivar a expertos cuando segmento es > 10 cm.
Británica (2014) y Australiana (2015): pacientes sin displasia	• Cada dos a tres años para segmento de EBND > 3 cm. • Cada tres a cinco años para segmento < 3 cm.

Fuente: elaboración propia.

Enfoque diagnóstico

Una buena aproximación al diagnóstico empieza por tener clara su definición. El EB se define como un esófago en el que cualquier parte del revestimiento epitelial escamoso distal normal ha sido reemplazado por epitelio columnar metaplásico, que es visible endoscópicamente (≥ 1 cm) por encima de la unión gastroesofágica

(UGE) y confirmado por histología a partir de biopsias esofágicas (29). La evaluación inicial del segmento de EB debe comenzar con una inspección cuidadosa de los puntos de referencia anatómicos para orientar al endoscopista. Esto incluye la identificación del hiato diafragmático, la UGE (parte superior de los pliegues gástricos) y la unión escamoso-columnar. Estos reparos anatómicos (referenciados como distancia, medida en centímetros desde los incisivos) deben documentarse. La evaluación y documentación adicional del segmento de EB debe incluir los criterios C y M de Praga (21). La clasificación de Praga se desarrolló y validó como un sistema endoscópico para el reconocimiento del EB y para graduar su extensión utilizando el sistema C (extensión de metaplasia circunferencial) y M (máxima extensión de la metaplasia), como aparece en la **Figura 4.1** (31).

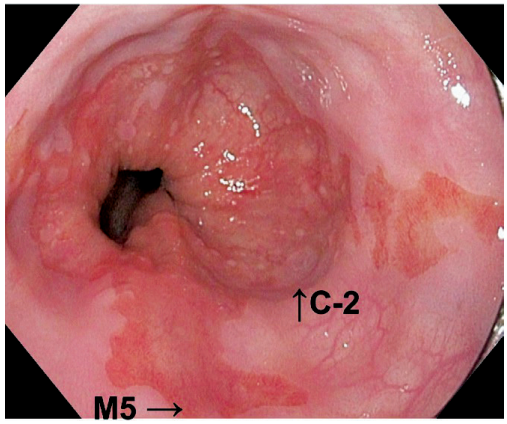


Figura 4.1. Extensión de los segmentos metaplásicos según la Clasificación de Praga para el esófago de Barrett.

Fuente: elaboración propia.

La inspección cuidadosa con un endoscopio de luz blanca de alta definición es el primer paso en el proceso diagnóstico del EB. La recomendación en la toma de biopsias es realizar el protocolo de Seattle (32), que consiste en tomar de cinco a diez biopsias de las lesiones mucosas endoscópicamente visibles dentro del esófago de Barrett. Luego, se obtienen biopsias de al menos cuatro cuadrantes a intervalos de 2 cm (intervalos de 1 cm si se diagnosticó previamente displasia de alto grado) desde la UGE (es decir, el final del esófago tubular), proximalmente a la unión escamoso-columnar.

Una vez obtenidas las muestras, el reporte histológico es otro de los factores importantes debido a que, basado en el resultado, se definen las conductas de seguimiento y terapéutica. Guías de patólogos sugieren que se debe utilizar un sistema estándar de cinco niveles para la displasia: 1 = negativo para displasia; 2 = displasia indefinida; 3 = DBG; 4 = DAG, y 5 = carcinoma (33). Existe mucha variabilidad interobservador y esta situación fue confirmada en diferentes estudios, donde se reclasificaron pacientes con DBG y pasaron a no displasia en 85 % de los casos (34); otra investigación reclasificó DBG a displasia indefinida o EBND en el 73 % de los casos (35). Todos coinciden en que esto se logró gracias a una segunda revisión por un patólogo gastrointestinal experto en EB. Basados en dichos hallazgos, se recomienda que todos los casos con displasia deben ser confirmados por un segundo patólogo experto en EB.

Otros métodos de diagnóstico

Existen métodos no endoscópicos para el diagnóstico de EB con resultados prometedores, pero que aún no están disponibles en nuestro medio. Estos deben tenerse en cuenta como parte de la evolución tecnológica y del conocimiento del tema que permita definir quién se beneficia de su utilización. Los datos se resumen en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Resumen y comparación de métodos de diagnóstico no endoscópico en esófago de Barrett.

Equipo	Biomarcador	EB (n)	Controles (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Citoesponja	TFPI 2	149	129	82,2	95,7
Esophacap (Mayo)	VAV 3 y ZN F682	19	20	100	100
Esophacap (Hopkins)	P16, NELL 1, AKAP 12, TACI y Age.	14	14	78,6	92,8
EsoCheck	EsoGuard Assay (CCNA! Y VIM)	50	36	90,3	91,7

Fuente: elaboración propia.

Opciones de tratamiento

Los grandes desarrollos respecto al tratamiento se focalizan en EB con displasia. La recomendación para el EBND se limita al uso de forma extendido de IBP por sus efectos pleomórficos. No existe evidencia que soporte tratamiento endoscópico en pacientes sin displasia. Las opciones de tratamiento endoscópico consisten en la eliminación del epitelio del Barrett. Se puede realizar por remoción de tejido mediante resección mucosa endoscópica (RME) o disección submucosa endoscópica (DSE) o la ablación del tejido mediante ablación por radio frecuencia (ARF), crioterapia o coagulación híbrida con argón plasma. La terapia es individualizada y se debe tener en cuenta la etapa de la enfermedad para decidir la mejor opción de tratamiento. La TEE debe ser realizada por expertos en centros de alto volumen que realicen como mínimo diez casos anualmente, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones potencialmente graves (Tabla 4.6). Todas las lesiones visibles deben ser resecadas. En este grupo, los métodos de ablación tienen riesgo de presentar neoplasia subescamosa residual, dada la naturaleza superficial de su efecto. La metaplasia in-

testinal del cardias gástrico (sin epitelio columnar residual en el esófago tubular) no debe justificar una terapia de ablación adicional.

Displasia de bajo grado

La primera medida de tratamiento en esta etapa de la enfermedad es confirmar el diagnóstico por un patólogo experto. Se debe repetir el estudio endoscópico en tres a seis meses; luego, se debe llevar a cabo una adecuada supresión de ácido y procurar utilizar un equipo de alta definición de luz blanca y cromoendoscopia digital para descartar lesiones que requieran intervención; de confirmarse, se puede considerar el uso de terapia endoscópica ablativas.

Displasia de alto grado

La terapia endoscópica es preferida sobre la esofagectomía. Debe tenerse en cuenta que la presencia de lesiones ulceradas dentro de la DAG debe aumentar la sospecha de cáncer invasivo. El diagnóstico de DAG plana requiere de la repetición del estudio endoscópico de alta definición con luz blanca (seis a ocho semanas) para evaluar la presencia de una lesión visible. Estas lesiones visibles deben eliminarse mediante RME. En esta etapa de la enfermedad se prefiere manejo endoscópico sobre manejo quirúrgico.

Adenocarcinoma de esófago intramucoso (T1a)

El tratamiento principal para el ACE con criterios de resección ha sido la esofagectomía con disección de nódulos linfáticos para remover el cáncer primario, así como las metástasis a nódulos linfáticos. Teniendo en cuenta que este tipo de ACE está confinado a la capa mucosa con una mínima posibilidad de compromiso de nódulos linfáticos o metástasis a distancia (< 2 %), es factible el manejo endoscópico. Un metaanálisis de siete estudios retrospectivos y prospectivos comparó resultados entre esofagectomía y TEE. Los resultados no encontraron diferencia en sobrevida en 1,3 y 5 años, y las muertes relacionadas a cáncer fueron similares alrededor de 0,3 %. Los eventos adversos fueron significativamente menores en el grupo de TEE (36).

Adenocarcinoma de esófago submucoso (T1b)

La esofagectomía es el tratamiento principal para el este tipo de cáncer, ya que las tasas de compromiso de los ganglios linfáticos pueden llegar hasta el 45 %. La TEE podría ser una alternativa razonable a la esofagectomía en pacientes con compromiso submucoso con características de bajo riesgo (< 500 micras de invasión de la submucosa, bien a moderadamente diferenciado,

sin invasión linfática), especialmente en pacientes que son malos candidatos a cirugía.

Terapia de resección mucosa

Este tipo de terapia se debe aplicar a todas las lesiones visibles, y deben ser complementadas con terapia de ablación. La TEE debe continuar hasta que se logre erradicar la displasia. En caso de erradicación endoscópica completa, se toman muestras de la mucosa neoescamosa y del cardias gástrico mediante biopsias de cuatro cuadrantes. Si las biopsias aleatorias obtenidas del epitelio neoescamoso demuestran metaplasia/displasia intestinal o epitelio columnar subescamoso, se debe repetir una endoscopia y las lengüetas visibles deben someterse a una ablación focal.

Terapia de ablación, ¿cuándo hacerla?

La terapia de ablación de la mucosa solo debe realizarse en presencia de EB plano sin signos de inflamación y en ausencia de anomalías visibles. En caso de cicatrización endoscópica incompleta, es preferible evitar las biopsias y posponer la terapia de ablación durante al menos seis semanas. Los pacientes deben utilizar un inhibidor de la bomba de protones en dosis dos veces al día durante la fase de tratamiento.

Tabla 4.6. Complicaciones de la TEE.

Tipo de complicación	Porcentaje
Tasa de complicación global	8,8 %
Estenosis posprocedimiento	6 %
Dolor significativo posprocedimiento	3,8 %
Sangrado	1 %
Perforación	0,7 %
RME > 50 % de la circunferencia esofágica está asociado con mayor tasa de estenosis.	
RME + ARF tiene más tasas de eventos adversos vs. RME.	

Fuente: elaboración propia.

La vigilancia endoscópica pos TEE debe realizarse con equipo de alta definición. Asimismo, se debe procurar realizar una inspección cuidadosa de la mucosa neoescamosa e inspección en retroflexión del cardias (Tabla 4.7). También se deben rea-

lizar biopsias de cuatro cuadrantes del cardias y mucosa neoescamosa, con el fin de descartar metaplasia intestinal y displasia.

En casos de recurrencia, el manejo es similar a la terapia inicial (REM para lesiones visibles y ablación para lesiones planas).

Tabla 4.7. Seguimiento pos erradicación completa*.

Tipo de lesión basal	Tiempo de seguimiento
DBG	Un año y tres años.
DAG y ACE	Tres, seis y doce meses y, luego, anualmente.

*El seguimiento poserradicación completa aplica para erradicación endoscópica e histológica.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

El esófago de Barrett es una patología que requiere una intervención multidisciplinaria con médicos expertos. El diagnóstico y tratamiento temprano modifica el pronóstico y ofrece terapia curativa con una baja tasa de complicaciones. Colombia debe apuntar a crear centros de excelencia en el manejo de EB y la Asociación Colombiana de Gastroenterología y Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva deben ser pioneras en su desarrollo.

Referencias

1. Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, Chak A, Blum A, Souza RF, et al. Barrett oesophagus. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):35. doi: 10.1038/s41572-019-0086-z

2. Que J, Garman KS, Souza RF, Spechler SJ. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2019;157(2):349-64.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.072

3. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. World J Gastroenterol. 2017;23(28):5051-67. doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5051

4. Kuipers EJ, Spaander MC. Natural History of Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2018;63(8):1997-2004. doi: 10.1007/s10620-018-5161-x

5. Singh T, Sanghi V, Thota PN. Current management of Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Cleve Clin J Med. 2019;86(11):724-32. doi: 10.3949/ccjm.86a.18106

6. Inadomi J, Alastal H, Bonavina L, Gross S, Hunt RH, Mashimo H, et al. Recent advances in Barrett's esophagus. Ann N Y Acad Sci. 2018;1434(1):227-38. doi: 10.1111/nyas.13909

7. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. Gastrointest Endosc. 2017;85(5):889-903. doi: 10.1016/j.gie.2017.01.007

8. Souza RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. J Gastroenterol. 2017;52(7):767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1

9. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. Gastroenterology. 2009;137(5):1776-84. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.055

10. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021;31(1):1-26. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.001

11. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, Ahemd Y, Sultan S, Bain P, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90(5):707-17.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.030

12. Irani S, Parkman H, Krevsky B, Thomas R, Fisher R. A decade (1991-2000) of increasing incidence of endoscopic and histologic Barrett's esophagus (BE) at a single academic medical center. Am J Gastroenterol. 2003;98(9):S16-S17. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07783.x

13. Masclee GM, Coloma PM, de Wilde M, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. The incidence of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma in the United Kingdom and The Netherlands is levelling off. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(11):1321-30. doi: 10.1111/apt.12759

14. Borráez BA, Bernal F, Solano J, Mendoza de Molano B, Ceballos C, Ortega DJ, et al. Endoscopia y esófago de Barrett: ¿en qué fallamos? Rev Colomb Cir. 2014;29(4):327-32. Disponible en: https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/430/385

15. Bernal Vaca ML, García HF, Mendoza de Molano B. Caracterización demográfica de la población con esófago de Barrett en dos instituciones médicas de Bogotá, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(3):311-8. 10.22516/25007440.488

16. Schneider JL, Corley DA. The Troublesome Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(3):353-364. doi: 10.1016/j.giec.2017.03.002

17. American Cancer Society. Key statistics for esophageal cancer. [Internet].

[Consultado 10 feb 2020]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/key-statistics.html.

18. Kamboj AK, Katzka DA, Iyer PG. Endoscopic Screening for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Rationale, Candidates, and Challenges. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021;31(1):27-41. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.002

19. Tan WK, Sharma AN, Chak A, Fitzgerald RC. Progress in Screening for Barrett's Esophagus: Beyond Standard Upper Endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021;31(1):43-58. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.004

20. Rubenstein JH, McConnell D, Waljee AK, Metko V, Nofz K, Khodadost M, et al. Validation and Comparison of Tools for Selecting Individuals to Screen for Barrett's Esophagus and Early Neoplasia. Gastroenterology. 2020;158(8):2082-92. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.037

21. Triggs JR, Falk GW. Best Practices in Surveillance for Barrett's Esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021;31(1):59-75. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.003

22. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 1986;315(6):362-71. doi: 10.1056/NEJM198608073150605

23. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2011;365(15):1375-83. doi: 10.1056/NEJMoa1103042

24. Standars of Practice Committee, Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. Gastrointest Endosc. 2018; 87(4):907-31. e9. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.011

25. ASGE Standars of Practice Committee, Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90(3):335-59.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.012

26. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2011;140(3):1084-91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030

27. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroen-

terol. 2016;111(1):30-50. doi: 10.1038/ajg.2015.322

28. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(5):804-20. doi: 10.1111/jgh.12913

29. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014;63(1):7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372

30. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017;49(2):191-8. doi: 10.1055/s-0042-122140

31. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology. 2006;131(5):1392-9. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.032

32. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2000; 95(5):1152-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02002.x

33. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. Hum Pathol. 2001;32(4):368-78. doi: 10.1053/hupa.2001.2351

34. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. Am J Gastroenterol. 2010l; 105(7):1523-30. doi: 10.1038/ajg.2010.171

35. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. Gut. 2015; 64(5):700-6. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307278

36. Wu J, Pan YM, Wang TT, Gao DJ, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2014;79(2):233-41.e2. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.005

05.

Dispepsia

Adán José Lúquez Mindiola
Médico internista. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia, Centro de Enfermedades Digestivas GutMédica, Bogotá, Colombia.

Laura Marcela Moya Valenzuela
Médica internista, Universidad El Bosque. Gastroenteróloga, Universidad del Rosario, Centro de Enfermedades Digestivas GutMédica, Hospital Universitario de la Samaritana, Clínica la Colina, Bogotá, Colombia.

Introducción

La dispepsia (DP) etimológicamente significa "mala digestión" o "indigestión" (1). Se refiere a un complejo conjunto de síntomas relacionados con la región gastroduodenal del tracto gastrointestinal que incluyen dolor, ardor epigástrico, llenura postprandial, y saciedad precoz (2). Frecuentemente se le denota como "gastritis crónica" o "enfermedad ácido-péptica"; sin embargo, es una denominación incorrecta (3). La prevalencia de DP en la población general es de aproximadamente 20 %, pero solo el 40 % consulta al médico de cuidado primario (4). En el 80 % de estos pacientes no hay hallazgos endoscópicos que expliquen los síntomas; tienen dispepsia funcional (DF) (5). El tratamiento se basa principalmente en erradicación de *Helicobacter pylori*, supresión ácida, neuromodulares (NM) y procinéticos (PC) (2). Esta entidad tiene un alto impacto económico con gastos superiores a los 18 billones de dólares por año en Estados Unidos (EE.UU.) (6). Además, afecta negativamente a la calidad de vida, asistencia y productividad laboral (7, 8); sin embargo, no afecta la sobrevida (9). El objetivo del presente capítulo es revisar la epidemiología, clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de DP con un enfoque en DF.

Epidemiología

En un metaanálisis se encontró que la prevalencia combinada de DP a nivel mundial es 21,8 % (4). La prevalencia en general de DF es aproximadamente del 16 %, pero puede variar de acuerdo con el país y criterio utilizado para definirla (2). Es más frecuente en mujeres, personas que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y fumadores (4). Adicionalmente, se ha asociado con trastornos de ansiedad y depresión (10), síndrome de fatiga crónica, fibromialgia y vejiga hiperactiva (2). Puede coexistir con otros trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), como pirosis funcional y síndrome de intestino irritable (SII), así como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (11).

Clasificación

Dispepsia no investigada (DNI) se refiere a un conjunto de síntomas en ausencia de estudios para identificar su origen. Si se realizan exámenes y se evidencia

lesión orgánica que explique la sintomatología, se denomina dispepsia secundaria (DS), y si no se encuentra una causa es dispepsia funcional (3, 12, 13). La DF se diagnostica con los criterios de Roma —la última versión, publicada en 2016, es Roma IV— y se clasifica en síndrome de dolor epigástrico (SDE) y síndrome de distrés postprandial (SDP), como se muestra en la **Tabla 5.1** (13). En la mitad de los pacientes los dos síndromes se pueden sobreponer (13). Los pictogramas que representan los diferentes síntomas son ayudas visuales que permiten una mejor comprensión del paciente, y mejora la concordancia entre paciente y médico con respecto a los síntomas de DF (14).

Tabla 5.1. Criterios diagnósticos de dispepsia funcional según Consenso de Roma IV.

Dispepsia funcional
Criterios diagnósticos[a,b] 1. Uno o más de los siguientes síntomas molestos: • Dolor epigástrico. • Ardor epigástrico. • Saciedad precoz. • Llenura postprandial. 2. No evidencia de enfermedad estructural (incluyendo alteraciones en la EVDA) que puedan explicar los síntomas. [a] Debe cumplir criterios para SDE y SDP. [b] Criterios presentes durante los tres meses previos con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.
Síndrome de dolor epigástrico (SDE)
Criterios diagnósticos[a] Debe incluir por lo menos uno de los siguientes síntomas molestos al menos un **día por semana:** • Dolor epigástrico (lo suficientemente grave como para impactar las actividades habituales). • Ardor epigástrico (lo suficientemente grave como para impactar las actividades habituales). No evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que probablemente explique los síntomas en las investigaciones de rutina (incluyendo alteraciones en la EVDA). [a] Criterios presentes durante los tres meses previos con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico. Comentarios de apoyo • El dolor puede ser inducido por ingesta de una comida, aliviado por la ingesta de una comida, o puede ocurrir durante el ayuno. • Pueden estar presentes distensión subjetiva epigástrica, eructos y náuseas. • El vómito persistente probablemente sugiere otro trastorno. • La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero frecuentemente puede coexistir. • El dolor no cumple criterios de dolor biliar. • Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse parte de la dispepsia. Otros síntomas digestivos (tales como de ERGE y SII) pueden coexistir con SDE.

Síndrome de distrés postprandial (SDP)

Criterios diagnósticos[a]

Debe incluir uno o ambos de los siguientes síntomas molestos al menos tres **días por semana:**

1. Llenura postprandial (lo suficientemente grave como para impactar en las actividades habituales).
2. Saciedad precoz (lo suficientemente grave como para impactar en las actividades habituales).

No evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicar los síntomas en las investigaciones de rutina (incluyendo alteraciones en la EVDA).

[a] Criterios presentes durante los tres meses previos con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

Comentarios de apoyo

- Pueden estar presentes dolor o ardor epigástrico postprandial, distensión subjetiva epigástrica, eructos excesivos y náuseas.
- El vómito justifica la consideración de otro trastorno.
- La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero frecuentemente puede coexistir.
- Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse parte de la dispepsia.

Otros síntomas digestivos individuales o grupos de síntomas, por ejemplo, de ERGE y SII, pueden coexistir con SDP.

Nota. EVDA: endoscopia de vías digestivas altas;
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; SII: síndrome de intestino irritable.
Fuente: elaboración propia.

Del 100 % de pacientes con DNI, menos del 25 % tiene DS (4). En un estudio en el que se evaluó la prevalencia de hallazgos endoscópicos, las causas más frecuentes fueron esofagitis erosiva (13,4 %), úlcera péptica (8 %), cáncer gástrico (0,25 %) y cáncer esofágico (0,1 %) (5). Entre otras causas, se encuentran los medicamentos, enfermedades pancreatobiliares, parásitos (*Giardia lamblia*, *Strongyloides*), enfermedades endocrinas (paratiroides, diabetes mellitus), gastroparesia e infección por *H. pylori* (15, 16). En el consenso de Kioto se categorizó una gastritis infecciosa orgánica: la DP asociada a *H. pylori*, una entidad específica aparte de DF, en la que los pacientes permanecen libres de síntomas entre seis y doce meses luego de erradicar exitosamente la infección, si los síntomas persisten después de seis meses de la erradicación el diagnóstico es DF (17). Adicionalmente, las infecciones gastrointestinales pueden inducir una entidad denominada DF-Posinfección (DF-PI), la cual se presenta por lo menos seis meses después de un episodio de gastroenteritis aguda, hasta en el 20 % de los pacientes (18).

Fisiopatología

La fisiopatología de esta entidad es compleja (3). Existen anormalidades como alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad y activación del sistema inmune a nivel local y sistémico (1, 13, 19, 20), con

regulación bidireccional en las comunicaciones del eje intestino-cerebro (21). A nivel gastroduodenal, se ha documentado principalmente alteraciones del vaciamiento y acomodación del fondo gástrico, e hipersensibilidad duodenal a la distensión y otros estímulos intraluminales como ácidos, bilis, microbiota y antígenos alimentarios (1, 15, 16, 22). En el 35 % de los pacientes el vaciamiento gástrico está retardado y, en algunos casos, se ha demostrado vaciamiento gástrico acelerado (13).

Clásicamente, la clasificación de DF en SDE y SDP se ha realizado por los mecanismos fisiopatológicos implicados (15). Así, en los pacientes con SDE, hay hipersensibilidad duodenal al ácido, nutrientes y distensión gástrica en ayuno y postprandial, pero tienen menos alteraciones de la motilidad (23, 24), mientras que los pacientes con SDP tienen más alteraciones de la motilidad gástrica (retardo del vaciamiento y alteración de la relajación del fondo) e hipersensibilidad gástrica (23, 24). Sin embargo, en un estudio en el cual se incluyeron pacientes con SDE, SDP y sobreposición de los dos síndromes, no se encontró asociación entre los mecanismos fisiopatológicos propios y las alteraciones motoras gástricas (25). Con esta evidencia se ha planteado que la etiología de los síntomas de DF no es una alteración gástrica primaria, por lo cual la clasificación inicial de DF según las alteraciones fisiopatológicas no permitiría orientar la terapéutica como se consideraba previamente (26).

Datos emergentes apuntan cada vez más hacia el duodeno como región clave subyacente en la fisiopatología de DF, ya que este juega un papel fundamental en el control y coordinación de la función gastroduodenal (22). Es así como estudios en adultos y niños han documentado más riesgo de DF en pacientes con eosinofilia duodenal (27, 28). Asimismo, se ha evidenciado infiltración de eosinófilos en bulbo y segunda porción duodenal en pacientes con SDE, y en pacientes con SDP se presenta infiltración de eosinófilos en la segunda porción duodenal (29). En otro estudio se encontró eosinofilia duodenal en pacientes con saciedad precoz (30). Además, los productos secretados por los eosinófilos pueden inducir alteraciones locales al estimular estructuras neuronales y contracción del músculo liso (31). Al evaluar los hallazgos ultraestructurales en biopsias de duodeno de pacientes con DF, se evidenció mayor grado de degranulación y disminución de la densidad granular en eosinófilos (32). Adicionalmente, en algunos estudios se ha documentado aumento en el recuento y degranulación de mastocitos a nivel duodenal (33), y un contenido granular más heterogéneo (32).

Observaciones recientes en el duodeno incluyen a) aumento de la permeabilidad mucosa e inflamación de bajo grado, que ha sido asociada con alteraciones en la señalización neuronal y activación inmune sistémica; b) pacientes con DF pueden tener un fondo alérgico o atópico con un perfil inmune, predominantemente Th2; c)

se desconoce la causa de la disfunción de la barrera epitelial, pero los posibles candidatos incluyen ácidos duodenales, sales biliares, componentes de alimentos, estrés y el microbioma mucoso; y d) la disfunción gástrica puede ser provocada por mecanismos de retroalimentación duodenogástricos alterados a través de señalización local o cambios en la activación inmune sistémica (22).

La disbiosis es un factor importante en la fisiopatología de la DF, independientemente de la asociación con *H. pylori*. A nivel de la microbiota gástrica se ha evidenciado más *Bacteroidetes*, menos *Proteobacteria* y ausencia de *Acidobacteria* (34). A nivel duodenal se ha encontrado aumento relativo de *Streptococcus*, con disminución en los géneros anaerobios *Prevotella*, *Veillonella* y *Actinomyces* (35). Adicionalmente, es más frecuente el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (36).

Con respecto a la DF-PI se ha encontrado alta prevalencia de alteraciones en la acomodación gástrica por disfunción de neuronas nitrérgicas (37). Los patógenos principalmente asociados a DF-PI son *Salmonella* spp., *Escherichia coli O157*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Giardia lamblia*, *Rotavirus y Norovirus* (38).

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico inicia con una historia clínica completa para identificar los síntomas asociados, antecedentes como uso de medicamentos —tales como AINES y aspirina— y los hallazgos del examen físico (3, 12, 13, 15). Si los síntomas predominantes son náuseas y vómito, hay que considerar la posibilidad de gastroparesia, e iniciar el respectivo abordaje diagnóstico y terapéutico (3). Se debe identificar la presencia de síntomas y signos de alarma: disfagia progresiva, vómito persistente, pérdida de peso involuntaria, melenas, hematemesis, anemia ferropénica, antecedente familiar de cáncer gástrico o esofágico, y masa abdominal palpable (3).

La decisión de realizar exámenes para descartar causas orgánicas en pacientes con DNI varía según los países, y depende de principalmente de la prevalencia de *H. pylori*, la incidencia de cáncer gástrico y la presencia de síntomas o signos de alarma (1). En Colombia, se recomienda realizar endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) en mayores de 35 años (39), al igual que en Asia (40); en Corea, a partir de los 40 años (41), y en EE.UU. y Canadá, en mayores de 60 años (12). Adicionalmente, se recomienda realizar EVDA a cualquier edad si hay síntomas o signos de alarma, o si no hay mejoría con los tratamientos empíricos previos (12). Aunque los signos de alarma son indicación de EVDA, tienen un rendimiento diagnóstico limitado para neoplasias gastrointestinales superiores (42).

Si los síntomas se presentan a una edad inferior a la cual se recomienda realizar EVDA, la opción es investigar infección por

H. pylori con métodos no invasivos como antígenos fecales o la prueba respiratoria con urea (UBT). Si *H. pylori* es positivo, se debe dar terapia de erradicación. Si los síntomas no mejoran después de erradicar *H. pylori*, se debe realizar EVDA y, si es necesario, exámenes adicionales como ecografía hepatobiliar y tomografía de abdomen (3). En la Figura 5.1 se presenta un algoritmo diagnóstico de DP.

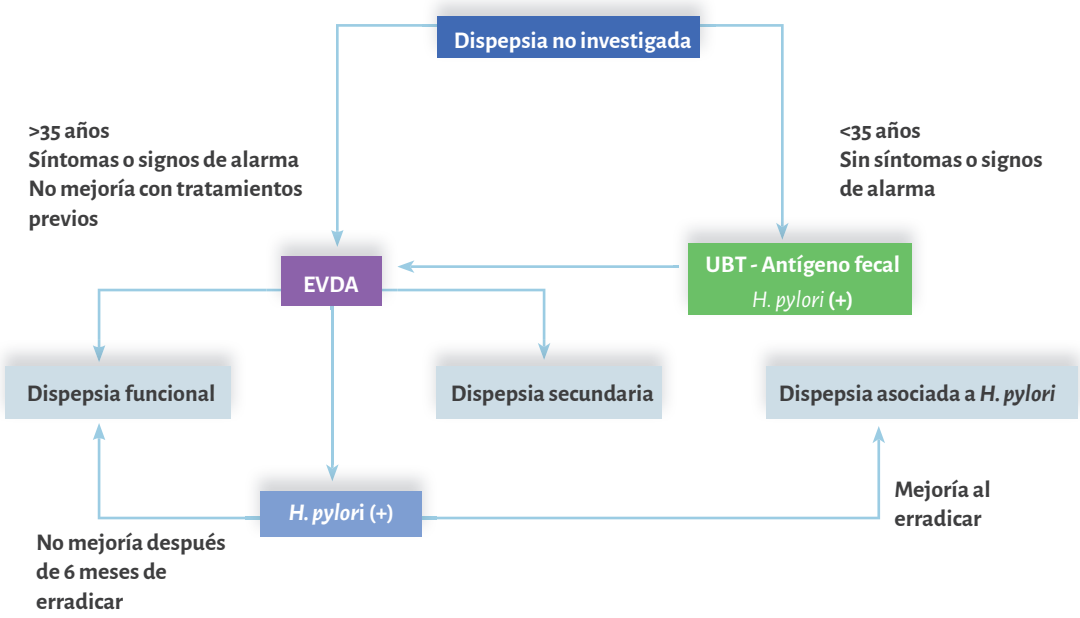


Figura 5.1. Algoritmo diagnóstico de dispepsia. UBT: prueba respiratoria con urea; *H. pylori: Helicobacter pylori;* EVDA: endoscopia de vías digestivas altas.

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

La base del tratamiento es una excelente relación médico-paciente (3). Se pueden realizar abordajes farmacológicos y no farmacológicos. Con respecto a las intervenciones no farmacológicas se incluyen principalmente las siguientes: modificaciones en el estilo de vida, psicoterapia (terapia cognitiva comportamental, hipnoterapia y otras), intervenciones en la dieta (libre de gluten), alimentos médicos (aceite de menta y alcaravea, STW 5), acupuntura y estimulación eléctrica (transcutánea y percutánea) (43).

El enfoque terapéutico de Roma tiene en cuenta la clasificación fisiopatológica, así en los pacientes con SDE recomienda ini-

ciar con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y, en SDP, iniciar con PC (Figura 5.2). La guía conjunta de EE.UU./Canadá recomienda iniciar con IBP (12). Si hay mejoría sintomática con el IBP, se continúa; si no hay mejoría, se recomienda iniciar antidepresivo tricíclico (ATC) a dosis baja como analgésico visceral (12, 16). Si hay mejoría con ATC, se continúa; si no hay mejoría, se recomienda administrar PC (12).

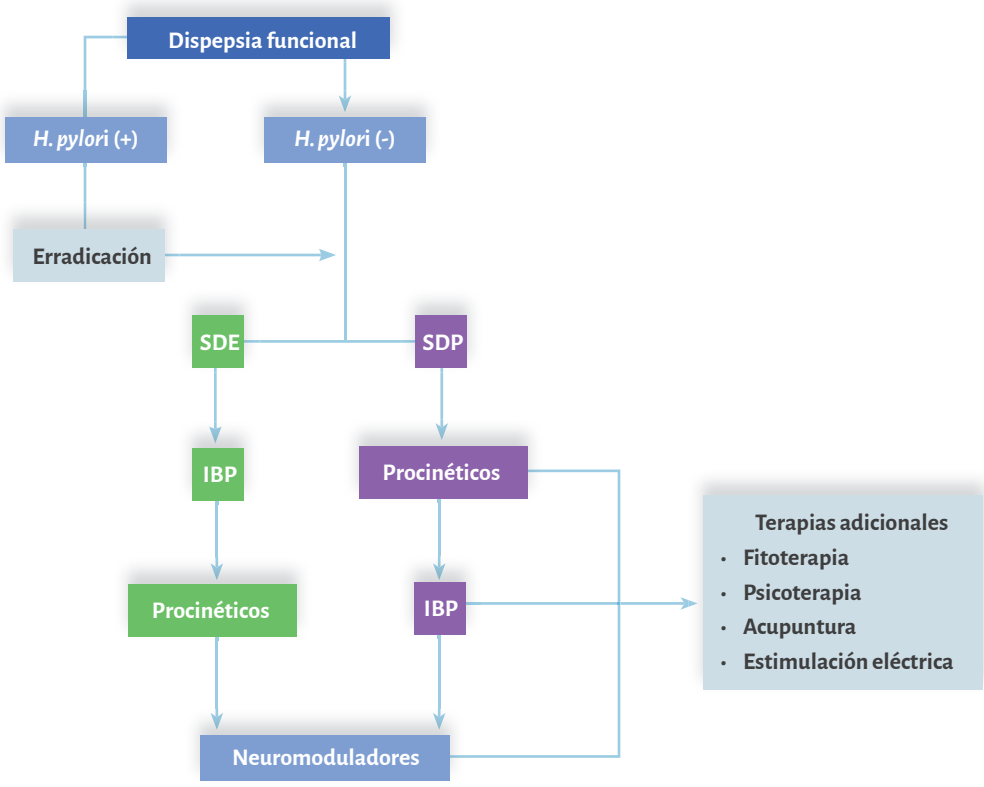


Figura 5.2. Enfoque terapéutico de dispepsia funcional según Consenso de Roma. H. pylori: Helicobacter pylori; SDE: síndrome de dolor epigástrico; SDP: síndrome de distrés posprandial; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Fuente: elaboración propia.

Supresión ácida

La mayoría de las guías recomiendan iniciar con IBP. El IBP, al controlar el ácido, mejora la hipersensibilidad duodenal al ácido (1, 24). Adicionalmente, se ha evidenciado que disminuye los eosinófilos a nivel duodenal, mejorando la cascada fisiopatológica relacionada con estos (44). El IBP es superior a placebo con un NNT de 10 (12, 45). Los estudios con IBP han utilizado una sola dosis diaria (12). Si no

hay mejoría sintomática a las ocho semanas, se sugiere suspenderlo (12, 16). La sintomatología de DF puede ser recurrente, por lo cual se sugiere manejo con IBP a demanda (46). El vonoprazán, un bloqueador ácido competitivo de los canales de potasio disponible en Japón, ha demostrado mejoría sintomática en pacientes con DF que no responden luego de ocho semanas de manejo con IBP (47). No hay evidencia contundente que soporte el uso de antagonistas de receptores de Histamina-2 (12, 16). Los antiácidos y el sucralfato no han demostrado eficacia en el control sintomático de pacientes con DF y han sido considerados iguales a placebo (16).

Neuromoduladores

La utilidad de los neuromoduladores (NM) en pacientes con DF se fundamenta en la relación del eje intestino-cerebro (48). Los NM tienen eficacia en DF con un NNT de 6 (49). En un metaanálisis reciente se encontró que sulpiride y levosupiride fueron los más eficaces, y los ATC fueron segundos en eficacia; sin embargo, cuando se evaluaron solo ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgos, los ATC fueron los más eficaces (50). Se debe tener en cuenta que los psicotrópicos producen más eventos adversos que placebo (49, 50). La guía conjunta de EE.UU./Canadá recomienda ATC cuando el paciente no responde a IBP, previo a utilizar PC (12). Según las recomendaciones derivadas de Roma, los NM son la tercera línea de manejo en SDE y SDP, luego de IBP y PC (51).

Procinéticos

La utilidad de los procinéticos (PC) en pacientes con DF deriva de los mecanismos fisiopatológicos implicados principalmente en SDP (23, 24). Es muy baja la evidencia con respecto a la eficacia de los PC en DF. No están disponibles en muchos países y tienen efectos adversos frecuentes si se administran por períodos prolongados (16, 52). En un metaanálisis se encontró que los PC tienen eficacia en DF con un NNT de 7, pero al excluir cisapride el NNT aumentó a 12 (53). Los PC que demostraron eficacia significativa con respecto a placebo fueron cisapride, tegaserod y acotiamida. Sin embargo, cisapride y tegaserod fueron retirados del mercado de EE.UU. y la acotiamida está disponible solo en India y Japón (54). La acotiamida ha demostrado mejoría global de síntomas con respecto a placebo en los pacientes con SDP, pero no mejoría en SDE, y los eventos adversos son similares al placebo (55).

La guía conjunta de EE. UU./Canadá recomienda PC como tercera línea, si no hay respuesta a IBP y ATC, respectivamente (12). Según las recomendaciones derivadas de Roma, se utilizan como primera línea en SDP y segunda línea en SDE (51).

Conclusiones

La DP es un complejo sintomático frecuente. Casi el 80 % de los pacientes no tiene hallazgos orgánicos que expliquen los

síntomas y tienen DF. La DF se clasifica en SDE y SDP según Consenso de Roma IV. La etiología de la DF aún no está claramente definida. Estudios novedosos apuntan hacia el duodeno como sitio clave en la fisiopatología de esta entidad, por lo cual los expertos recomiendan tomar biopsias de duodeno durante la exploración endoscópica. Ningún tratamiento es eficaz en todos los pacientes. Como en todos los TIIC, es muy importante una buena relación médico-paciente. Se puede realizar un abordaje no farmacológico y farmacológico. El tratamiento se basa principalmente en erradicación de *H. pylori*, IBP, NM y PC.

Referencias

1. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis and management of that cursed dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(4):467-79. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.002

2. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396(10263):1689-1702. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4

3. Lúquez Mindiola A, Otero Regino W, Schmulson M. Enfoque diagnóstico y terapéutico de dispepsia y dispepsia funcional: ¿qué hay nuevo en el 2019? Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(2):141-52. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v39n2/a09v39n2.pdf

4. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64(7):1049-57. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843

5. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(10):830-7. e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.031

6. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(2):170-7. doi: 10.1111/apt.12355

7. Aro P, Talley NJ, Agréus L, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Storskrubb T, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(11):1215-24. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x

8. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Balbinotto G, Mazzoleni F, Wortmann AC, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. Value Health. 2011;14(5 Supl 1):S126-9. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.021

9. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Effect of dyspepsia

on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. Am J Gastroenterol. 2012;107(6):912-21. doi: 10.1038/ajg.2012.69

10. Lin S, Gao T, Sun C, Jia M, Liu C, Ma A. The association between functional dyspepsia and depression: a meta-analysis of observational studies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(8):911-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001451

11. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. Ann Gastroenterol. 2018;31(6):639-48. doi: 10.20524/aog.2018.0314

12. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154

13. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011

14. Tack J, Carbone F, Holvoet L, Vanheel H, Vanuytsel T, Vandenberghe A. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(5):523-30. doi: 10.1111/apt.12855

15. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia – symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(3):134-41. doi: 10.1038/nrgastro.2013.14

16. Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1-17. doi: 10.1177/1756284818805597

17. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto Global Consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

18. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1558-63. doi: 10.1038/ajg.2013.147

19. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. N Engl J Med. 2015;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505

20. Burns G, Carroll G, Mathe A, Horvat J, Foster P, Walker M, et al. Evidence for local and systemic immune acti-

vation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: A systematic review. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):429-36. doi: 10.1038/s41395-018-0377-0

21. Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(3):143-59. doi: 10.1038/nrgastro.2016.191

22. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gut. 2020;69(3):591-600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536

23. Di Stefano M, Miceli E, Tana P, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani M, et al. Fasting and postprandial gastric sensorimotor activity in functional dyspepsia: postprandial distress vs. epigastric pain syndrome. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1631-9. doi: 10.1038/ajg.2014.231

24. Carbone F, Tack J. Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. Dig Dis. 2014;32(3):222-9. doi: 10.1159/000357854

25. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):132-140. doi: 10.1038/ajg.2016.499

26. Talley NJ. Moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. Am J Gastroenterol. 2018;112(1):141-4. doi: 10.1038/ajg.2016.519

27. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(10):1175-83. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.015

28. Wauters L, Nightingale S, Talley NJ, Sulaiman B, Walker MM. Functional dyspepsia is associated with duodenal eosinophilia in an Australian paediatric cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(10):1358-64. doi: 10.1111/apt.14045

29. Walker MM; Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(3):474-9. doi: 10.1111/jgh.12419

30. Lúquez Mindiola A, Otero Reginno W, Gómez Zuleta M. Eosinofilia duodenal en pacientes Colombianos con dis-

pepsia funcional: un estudio de casos y controles. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(1):21-6. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v39n1/a04v39n1.pdf

31. Walker MM, Talley NJ. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol. 2017;51(1):12-8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000740

32. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W, Vanuytsel T, Salvo-Romero E, Tack J, et al. Activation of eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: an ultrastructural evaluation. Sci Rep. 2018;8(1):5383. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-018-23620-y

33. Yuan HP, Li Z, Zhang Y, Li XP, Li FK, Li YQ. Anxiety and depression are associated with increased counts and degranulation of duodenal mast cells in functional dyspepsia. Int J Clin Exp Med. 2015;8(5):8010-4. Disponnible en: http://www.ijcem.com/files/ijcem0006959.pdf

34. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4(1):e000144. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000144

35. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, Koloski NA, Fletcher L, Morrison M, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. Gut. 2017;66(6):1168-9. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312574

36. Costa MB, Azeredo IL Jr, Marciano RD, Caldeira LM, Bafutto M. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. Arq Gastroenterol. 2012;49(4):279-83. doi: 10.1590/s0004-28032012000400009

37. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. Gastroenterology. 2002;122(7):1738-47. doi: 10.1053/gast.2002.33663

38. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(2):177-88. doi: 10.1111/apt.13006

39. Pineda LF, Rosas MC, Amaya M, Rodriguez A, Luque A, Agudelo F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia en adultos. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(Supl 1):9-16. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/3377/337744269003.pdf

40. Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(3):239-52. doi: 10.1111/apt.13028

41. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. J Neurogastroenterol Motil. 2020;26(1):29-50. doi: 10.5056/jnm19209

42. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2006;131(2):390-401. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.029

43. Wang YP, Herndon CC, Lu CL. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2020;26(1):6-15. doi: 10.5056/jnm19005

44. Potter MDE, Wood NK, Walker MM, Jones MP, Talley NJ. Proton pump inhibitors and supression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. Gut. 2019;68(7):1339-40. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316878

45. Pinto-Sánchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub2

46. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline [CG184] [Internet]. Londres: NICE; 3 de septiembre de 2014. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg184

47. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. Biomed Rep. 2017;6(2):175-180. doi: 10.3892/br.2016.828

48. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (Disorders of gut-brain interaction): A Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. 2018;154(4):1140-71.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279

49. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and me-

ta-analysis. Gut. 2017;66(3):411-20. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310721

50. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veettil SK, Mahadeva S, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(1):8-21. doi: 10.1111/apt.16072

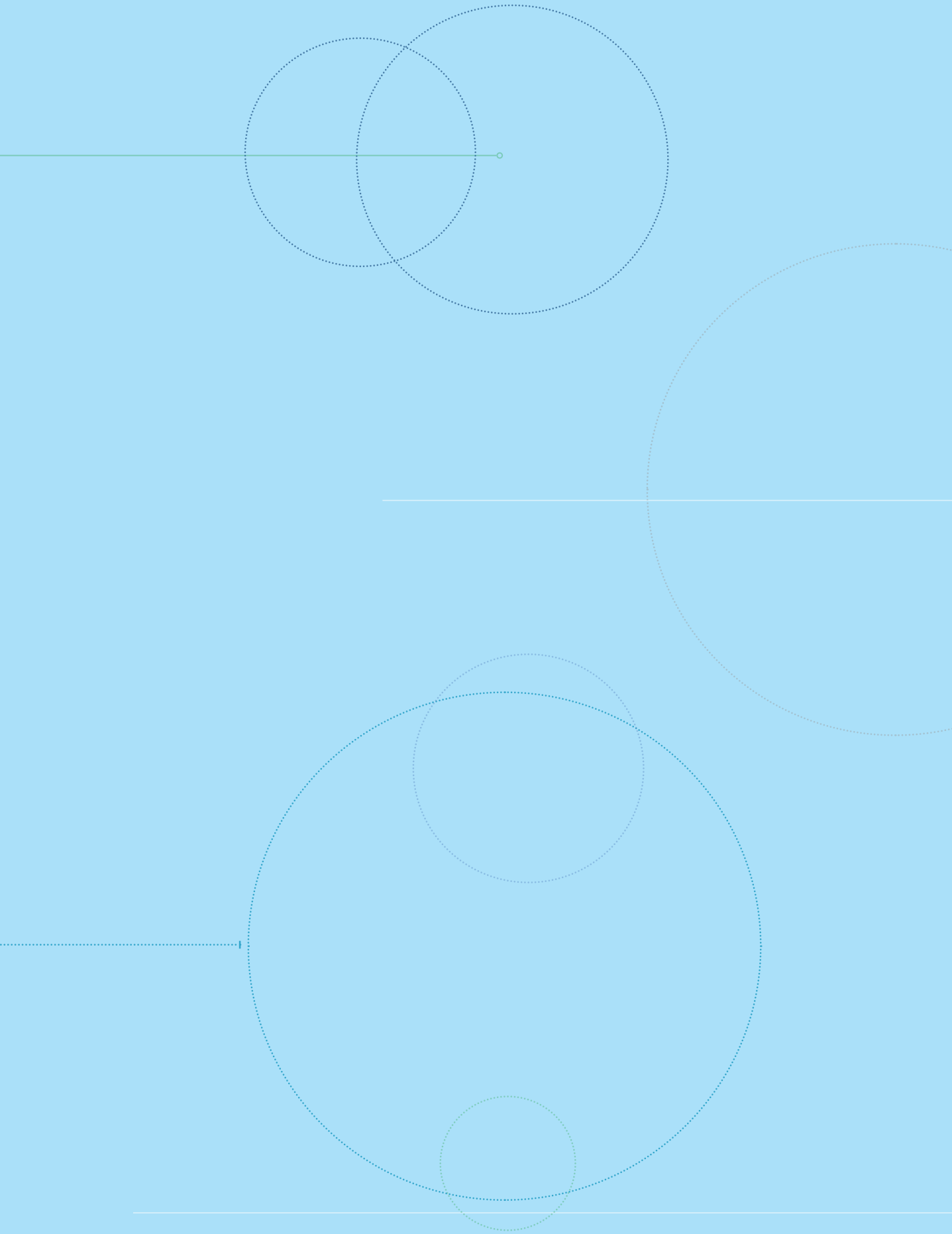
51. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Artículo de revisión: Treatment options for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(9):1134-72. doi: 10.1111/apt.15191

52. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD00943. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3

53. Pittayanoun R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Am J Gastroenterol. 2019;114(2):233-43. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6

54. Tack J, Van den Houte K, Carbone F. The unfulfilled promise of prokinetics for functional dyspepsia/postprandial distress syndrome. Am J Gastroenterol. 2019;114(2):204-6. doi: 10.14309/ajg.0000000000000072

55. Xiao G, Xie X, Fan J, Deng J, Tan S, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. Scientific World Journal. 2014;2014:541950. doi: 10.1155/2014/541950



06.

Helicobacter Pylori.
Cómo abordarlo en el 2022

William Otero Regino
Profesor titular de Medicina; coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Alba Trespalacios Rangel
Profesora titular de Departamento de Microbiología; directora de Posgrado de la Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Lina Otero Parra
Gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

Hernando Marulanda Fernández
Gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Hospital de Kennedy, Bogotá, Colombia.

Introducción

El *Helicobacter pylori (H. pylori)* es una infección de gran interés y preocupación mundial (1). Es la infección bacteriana más frecuente en el ser humano, afectando al 60 % de toda la población (2), con mayor prevalencia en África (79,1 %), América Latina y el Caribe (63,4 %), Asia (54,7 %) y, menos frecuente, Suiza (19 %) (2). Después del 2000, se ha documentado disminución de la prevalencia en Europa (48,8 % vs. 39,8 %) y en Norte América (42,7 % vs. 26,6 %) (2). En América Latina, la prevalencia es de 57,7 % en niños, 48,3 % en adolescentes y 69 % en adultos (3). Se adquiere fundamentalmente en la infancia, de manera intrafamiliar, más frecuentemente a partir de la madre, y rara vez en la etapa adulta (4-6). Una vez establecido en el estómago, altera el microambiente y su microbiota, facilitando la proliferación de microorganismos que normalmente no podrían hacerlo (7-9). En todos los infectados, el *H. pylori* produce gastritis crónica; desde el 2015, la gastritis asociada a *H. pylori* se considera una enfermedad infecciosa (1). Las consecuencias finales varían entre los individuos, dependiendo de la ancestría genética del huésped, de *H. pylori*, del medio ambiente, del estilo de vida (sal, no frutas, no verduras) y de la microbiota individual (10-12) (Figura 6.1).

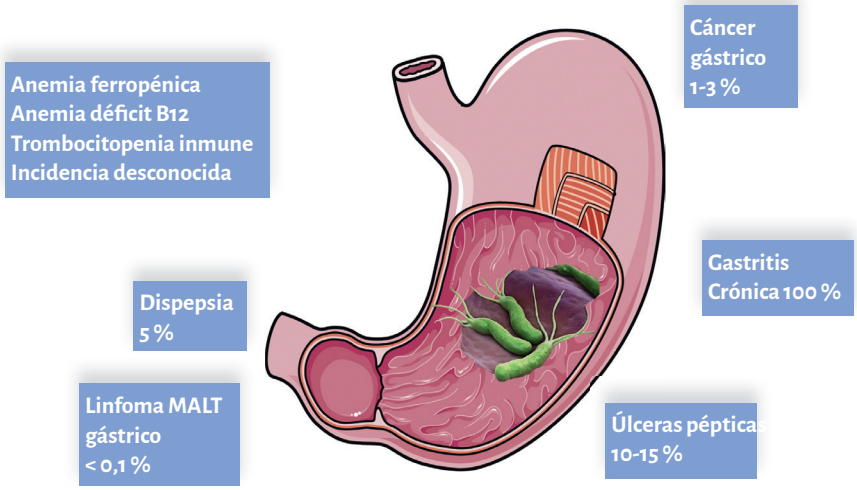


Figura 6.1. Posibles desenlaces de la infección por *Helicobactter pylori*.

Fuente: elaboración propia.

La compleja alteración inmunológica inducida por *H. pylori*, la acción de sus productos metabólicos y la alteración en la secreción de ácido inducen la alteración de la microbiota del resto del tracto intestinal (13-15). Una vez establecida la infección, solo desaparece si se erradica con antibióticos o se produce atrofia o metaplasia extensas, en las que no puede sobrevivir (1, 16).

No es posible identificar los individuos que tendrán enfermedades por *H. pylori*, por lo que se recomienda que todos los adultos infectados reciban terapia de erradicación, independientemente de la presencia o no de síntomas (1, 16, 17). En los niños se recomienda tratarlo en situaciones específicas, cuando existan entidades clínicas producidas por la infección (18). La gastritis antral aislada se asocia con úlceras duodenales y la corporoantral con úlceras gástricas y cáncer gástrico (CG) (11, 12). *H. pylori* es responsable del 90 % de los adenocarcinomas de tipo intestinal y algunos casos del tipo difuso (11, 12, 19). El 10 % restante de los CG son secundarios a virus de Epstein Barr y a otras causas menos frecuentes, que incluyen los cánceres hereditarios (20). En 1994 y 2009, la Organización Mundial de la salud (OMS) declaró el *H. pylori* como un carcinógeno definido o tipo 1 (21). A nivel mundial, *H. pylori* produce más cánceres gástricos que los hepatocarcinomas producidos por el virus B y C juntos (22).

Impacto de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación de *H. pylori* cura diversas entidades (1, 16, 23, 24) y disminuye el riesgo de CG (25-28). Los beneficios derivados de la erradicación de *H. pylori* se muestran en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1. Impacto de la erradicación de *H. pylori*.

Úlceras pépticas gastroduodenales por *H. pylori*	Cicatriza la úlcera y reduce sus recurrencias.
Uso de AINES o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el de las mismas.
En utilizadores crónicos de inhibidores de la bomba de protones (IBP) como, por ejemplo, los que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporoantral (pangastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico. En pacientes con ERGE que tomarán IBP por largos periodos, se recomienda que se erradique *H. pylori*.
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (según la clasificación de Lugano I-II), y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 % vs. 22 %) (15).

Continúa en la siguiente página

Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II *	Cura la gastritis crónica y puede regresar la atrofia del cuerpo gástrico. Detiene la progresión de la inflamación y el daño crónico de la mucosa, reduciendo el riesgo de CG en el futuro, especialmente si al momento de la erradicación no hay atrofia generalizada o metaplasia intestinal. La erradicación es la principal estrategia de profilaxis primaria y secundaria para el cáncer gástrico. En OLGA/OLGIM III y IV, también disminuye el riesgo de CG, aunque en menor proporción que en los estadios menos severos (0-II).
Dispepsia por *H. pylori*	Desaparición de la dispepsia en uno de cada catorce pacientes, en el seguimiento de seis a doce meses. Se desconoce si la mejoría se debe a la desaparición de *H. pylori* o al efecto de los antibióticos sobre la disbiosis ocasionada por *H. pylori*.
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG.
Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas.
Bypass gástrico en Y de Roux	Teniendo en cuenta que el 90 % del estómago, permanece lejos del alcance la endoscopia alta de rutina, consideramos pertinente erradicar *H. pylori*, para disminuir en el futuro el riesgo de CG y de úlceras pépticas y sus complicaciones.
Cáncer gástrico	La erradicación disminuye la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico.

Nota. * OLGA (Operative Link for Gastritis Assesment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman cinco biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) es la forma de determinar la extensión de la metaplasia intestinal.

Fuente: elaboración propia.

El beneficio de la erradicación sobre la incidencia y mortalidad del CG ha sido consistentemente demostrado y, en el último año, hay nuevos datos al respecto. En un trabajo taiwanés realizado en islas Matsu (25), se demostró que la erradicación masiva *H. pylori* disminuyó en un 53 % la incidencia de CG y en un 23 % la mortalidad. Cuanto más temprano se erradique *H. pylori*, mayor será la disminución del riesgo de CG (26, 27). Cuando no hay atrofia ni metaplasia (gastritis leve), la erradicación de *H. pylori* previene el CG en el 75 % de los casos, versus el 35 % si hay gastritis avanzada (26, 27). Un reciente metaanálisis de Cochrane, que incluyó seis ensayos clínicos controlados de Asia y uno de Colombia, encontró que la erradicación de *H. pylori* disminuye la incidencia de CG en un 46 % (IC 95 %: 40-72 %) y la mortalidad derivada del CG en 39 % (IC 95 %: 40-92 %) (28). En el Hospital de Veteranos de EE.UU., se encontró que la erradicación de *H. pylori* dis-

minuyó la incidencia de CG en un 76 %, comparado con individuos no tratados (HR 0,24), cuando los individuos fueron correctamente tratados y la erradicación fue verificada (29). Un metaanálisis de Japón demostró la eficacia de la erradicación de *H. pylori* como estrategia para prevención primaria de CG con un OR de 0,34 (IC 95 %: 0,25-0,46) y para CG metacrónico 0,42 (IC 95 %: 0,35-0,51) (30). El Consenso Global de Taipei, sobre tamización y erradicación de *H. pylori* para disminuir el CG, dio una recomendación "fuerte a favor" sobre la estrategia de erradicar *H. pylori* para disminuir el riesgo de CG (31).

Tratamiento

Muy pocos antibióticos son eficaces contra *H. pylori*; el constante aumento de la resistencia a estos sigue siendo un serio problema a nivel mundial. En 2017, la OMS incluyó en la lista de microrganismos de alta prioridad a *H. pylori* resistente a claritromicina (32). Expertos mundiales reiteradamente han cuestionado la forma en que los gastroenterólogos han abordado la erradicación de *H. pylori*, que básicamente ha sido un enfoque empírico basado en "ensayo y error" (33), sin adherirse a las recomendaciones universales para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, alejándose del estándar del uso de los antibióticos (34). Globalmente, la eficacia de los tratamientos contra *H. pylori* son pobres comparativamente con otras enfermedades infecciosas (33). Recientemente, Graham y Megraud (34) han propuesto clasificar las terapias de erradicación de *H. pylori* en ocho categorías (**Tabla 6.2**) y en tres categorías (**Tabla 6.3**) (35), teniendo en cuenta los principios básicos de administración de antimicrobianos (36, 37).

Tabla 6.2. Clasificación de las terapias de erradicación de *H. pylori*

Tipo A	Terapia basada en susceptibilidad: régimen optimizado para pacientes por ser tratados.
Tipo A2	Terapia basada en susceptibilidad indirecta: basada en resultados de prueba de curación en la población y utilizando un régimen optimizado para los pacientes por tratar.
Tipo B	Terapia basada en susceptibilidad: régimen no optimizado para el paciente por ser tratado.
Tipo B2	Terapia basada en susceptibilidad indirecta, basada en los resultados de prueba de curación en la población: régimen no optimizado para los pacientes por tratar.
Tipo C	Régimen optimizado para otra población prescrita sin referencia a la susceptibilidad local obtenida directa o indirectamente.
Tipo C2	Régimen no optimizado, administrado sin referencia a la susceptibilidad obtenida directa o indirectamente.
Tipo D	Las terapias incluyen al menos un antimicrobiano que no contribuye a la cura de la infección.
Tipo X	Consideraciones especiales en las que se prescribe un antibiótico, a pesar de la resistencia, basados en la evidencia de que la resistencia antimicrobiana puede ser vencida.

Fuente: adaptada de (34)

Tabla 6.3. Clasificación de las terapias anti *H. pylori* basada en la administración de antimicrobianos.

A	Terapias optimizadas basadas directa o indirectamente en pruebas de susceptibilidad para la población tratada.
B	Terapias que incluyen antimicrobiano(s) que no contribuye(n) a curar la infección.
X	Regímenes especiales donde un antibiótico es prescrito a pesar de la resistencia, basándose en la evidencia de que la resistencia antimicrobiana puede ser superada (vencida).

Fuente: adaptada de (35).

Consideramos que, aunque legítimo el cuestionamiento de la forma empírica en que se ha enfrentado la infección por *H. pylori*, también es real que este es un microorganismo difícil de cultivar (*fastidious*) y las pruebas de susceptibilidad, basadas en cultivo, son desafiantes, dispendiosas, consumen tiempo, tienen baja sensibilidad (< 80 %) (33, 38, 39), no se ofertan y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de microbiología (36, 39, 40). Además, estas pruebas son costosas, no por los aspectos relacionados con la microbiología, sino por la necesidad de realizar endoscopias y biopsias (39, 40, 41). El advenimiento de las técnicas de biología molecular al permitir identificar los mecanismos moleculares, responsables de la resistencia fenotípica de *H. pylori* a los antibióticos, brindaría en el futuro próximo un enfoque más científico para erradicar esta infección (33). La elección de los esquemas de tratamiento basados en pruebas de susceptibilidad evaluadas por cultivos o métodos moleculares podría aumentar la probabilidad de éxito (33, 42). Las pruebas moleculares tienen ventajas comparadas con los métodos basados en cultivo, ya que pueden utilizar muestras de biopsias frescas o ya fijadas en formol y, asimismo, muestras de materia fecal; adicionalmente, pueden proporcionar datos sobre múltiples antibióticos y con resultados más rápidos, en contraste con los cultivos que tomarían varias semanas (42, 43).

Recomendaciones básicas en la erradicación de *H. pylori*

La alta resistencia de *H. pylori*, debido al uso indiscriminado de antimicrobianos tanto en humanos (16) como en veterinaria (23), así como la utilización de esquemas ineficaces, conlleva a plantear recomendaciones básicas para su erradicación (33, 23, 44-50), las cuales se muestran en la Tabla 6.4.

Tabla 6.4. Recomendaciones básicas en terapias de erradicación de *H. pylori*.

Recomendación	Justificación
Tratamiento durante 14 días	Para lograr acceder a todos los sitios de crecimiento de *H. pylori* y, además, lograr que el microorganismo tenga suficiente tiempo de exposición a los antibióticos para evitar que las colonias "durmientes" reaparezcan y contribuya al fracaso terapéutico. Además, la máxima inhibición con los IBP convencionales se logra después de tres o cuatro días.
Utilizar cuatro medicamentos. Excepto cuando se utiliza terapia DUAL con altas dosis de amoxicilina y de IBP o terapia triple con rifabutina.	Aprovechar el sinergismo de los antibióticos que actúan en diferentes sitios y momentos de la replicación del microorganismo. La amoxicilina es un antibiótico al que rara vez *H. pylori* desarrolla resistencia (no tiene B lactamasa) y su actividad es dependiente de un pH no ácido.
Utilizar la máxima inhibición de ácido. Omeprazol 60 mg, dos veces por día o dosis equivalentes de los otros IBP (lansoprazol, 60 mg; esomeprazol y rabeprazol 40 mg, dos veces al día)	A mayor pH, mejor actividad de los antibióticos como amoxicilina, claritromicina y levofloxacina; además, mayor replicación de *H. pylori*.
No repetir macrólidos o quinolonas si ya fueron utilizados en esquemas previos fallidos	En el interrogarorio, se debe precisar si previamente el paciente ha utilizado claritromicina o quinolonas para otras infecciones. Si los ha recibido, estos medicamentos no deben utilizarse porque *H. pylori* desarrolla resistencia secundaria a estos.
Utilizar los esquemas que localmente hayan demostrado eficacia	Las recomendaciones de las guías y consensos internacionales no siempre son aplicables a todas las regiones.

Fuente: elaboración propia con base en (33, 23, 44-50).

Antibióticos

Los antibióticos utilizados contra *H. pylori* son muy pocos (23, 42, 45) y se muestran en la Tabla 6.5.

Tabla 6.5. Antibióticos utilizados para erradicar *H. pylori.*

Antibióticos	Comentarios
Amoxicilina	Bactericida, perteneciente a las penicilinas. Se une a las proteínas de unión de las penicilinas e interfiere con la síntesis de la pared bacteriana. Se libera mejor que otras penicilinas en el estómago. La dosis actual es 1 g por tres o cuatro veces al día, para mantener niveles durante las 24 horas. Dosificación cada 12 horas impide niveles permanententes en sangre. Mayor actividad en pH no ácido. Resistencia muy rara (0-2 %).
Tetraciclina	Bacteriostático, que se une al RNA ribosomal, subunidad 16S, inhibiendo la síntesis de proteínas. Dosis 500 mg tres o cuatro veces al día. Al igual que con la amoxicilina, *H. pylori* rara vez es resistente a Tetracicina. Resistencia informada de 0-2 %.
Claritromicina	Bacteriostático, perteneciente a los macrólidos. Comparado con otros macrólidos, es mejor absorbida en la capa de moco gástrico. Dosis 500 mg dos veces al día. Actúa mejor en un pH no ácido. Mundialmente hay resistencia creciente y superior al 15 %.
Metronidazol	Bactericida, perteneciente a los nitroimidazoles, prodrogas que necesitan ser activadas dentro de la célula blanco por un proceso de transferencia de uno o dos electrones para formar radicales e imidazoles intermedios que producen daño letal al DNA y estructuras subcelulares. Mínimamente afectado por el pH. Dosis en 500 mg tres o cuatro veces al día. Mundialmente hay altas tasas de resistencia. En Latinoamérica, es superior al 70-80 %, pero con dosis de 1.500 mg o más se vence la resistencia.
Bismuto	Subsalicilatos dos tabletas de 262 mg dos veces al día. *H. pylori* no hace resistencia a este antibiótico. Durante su consumo, las heces y mucosa oral pueden ser oscuras, color que desaparece al dejar de tomarlo.
Quinolonas	Bactericidas. Levofloxacina (500 mg 1 vez/día), Sitafloxacina (100 mg 2 veces/día), Gatifloxacina, moxifloxacina (400 mg 1 vecz/día). Mundialmente, hay altas tasas de resistencia (20-25 %). En 2017, la FDA (51) y la agencia Europea de Medicamentos (EMA) (52) han hecho alertas por efectos adversos graves (hipogicemia severa, lesiones de tendones, músculos y articulaciones, somnolencia y depresión). Asimismo, han desaconsejado su uso a menos que no exista disponibilidad de otros antibióticos. Se podría utilizar como terapia de tercera línea cuando otros esquemas han fracasado.
Furazolidona	100 mg tres veces al día. *H. pylori* rara vez hace resistencia a este antibiótico (< 3 %). Es un excelente antimicrobiano para las terapias de rescate cuando tres o cuatro esquemas previos han fracasado.
Rifabutina	Pertenece a las rifamicinas (rifampicina, rifaximina). Bactericida 150 mg 2 veces/día) (53, 54, 55). Excelente medicamento, con el que rara vez hay resistencia (0,6-1,3 %) (56). Tradicionalmente se ha recomendado como terapia de rescate; sin embargo, en 2019, la FDA la aprobó como terapia de primera vez.

Fuente: elaboración propia con en las fuentes citada.

Los diferentes esquemas son combinaciones con dosis variables de los antibióticos mencionados, asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (23, 44-50).

Importancia de la máxima inhibición de la secreción de ácido

El nivel del pH intragástrico es determinante para la replicación de *H. pylori*. En pH de 6-7, tiene replicación activa y no lo hace a pH ácido (23, 48, 57), en el que pasa a formas cocoides, resistentes a antibióticos (48). Este hallazgo es una de las razones para utilizar dosis altas de IBP (23, 48, 57). La influencia del pH intragástrico en la erradicación de *H. pylori* se muestra en la Tabla 6.6.

Las dosis mínimas de IBP son 60 mg de omeprazol dos veces al día o equivalentes de otros IBP (lansoprazol, 60 mg; esomeprazol o rabeprazol, 40 mg; vonoprazán, 20 mg) (33). En un metaanálisis (61) se encontró que, en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que las dosis usuales (82 % vs. 74 %; $p = 0{,}03$). En Italia, se ha demostrado que terapias triples con 40 mg de esomeprazol son más eficaces que las mismas terapias con 20 mg de esomeprazol (62), (81,9 % vs. 73,9 %). Diversas publicaciones respaldan que, a mayor inhibición de la secreción de ácido, hay mejores resultados con todas las terapias (57, 63, 64).

Tabla 6.6. Efectos del pH intragástrico sobre *H. pylori*

Niveles de pH	Consecuencias
pH ácido	Disminución de la actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina (58, 59).
Supresión de HCl	Disminución del volumen de distribución de los antibióticos, con mayor concentración de ellos (53, 60).
pH de 3-6	Disminución o no replicación de *H. pylori*, aparición de formas cocoides resistentes a los antibióticos.
pH de 6-7	Favorece replicación de *H. pylori*, haciéndolo más susceptible a la acción de los antibióticos, mejor actividad de antibióticos sensibles a ácido.

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

Los IBP se metabolizan en grado variable por el sistema enzimático hepático CYP2C19 (64). Con base en la velocidad de inactivación, hay "metabolizadores lentos" y "metabolizadores rápidos" del IBP (64). Los primeros inactivan lentamente el IBP, con lo cual se logra una profunda inhibición de ácido; en contraste, los "metabolizadores rápidos" inactivan rápidamente los IBP y tienen limitada inhibición del

ácido (64, 65). El metabolismo rápido y ultrarrápido de los IBP puede influir en falla terapéutica y, para obviar esa dificultad, se puede aumentar la dosis de los IBP que se metabolizan en ese sistema enzimático, como son los IBP de primera generación (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) (66). Los de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol) no son influidos por ese sistema enzimático (65, 66). En Colombia, más del 80 % de la población son metabolizadores rápidos y ultrarrápidos (67). El más reciente y potente IBP es el vonoprazán, un IBP de tercera generación que bloquea la unión del potasio (K) a la ATPasa H-K (bomba de protones), por lo cual se le denomina P-CAB (Potassium–Competitive Acid Blocker), los cuales inhiben más rápida y consistentemente la secreción de ácido comparados con los IBP convencionales (60). Vonoprazán es superior a los IBP de primera generación en diferentes terapias de erradicación de *H. pylori* (53, 54). Este medicamento está disponible en Asia desde el 2014; además, pronto estará en Sudamérica, pero no así en Europa y EE.UU., aunque en estos últimos ya se han iniciado los ensayos clínicos de fase tres con terapia triple y terapia dual (60).

Beneficio de las sales de bismuto

El bismuto complementa la acción de los demás antibióticos (68, 69). Entre sus diferentes efectos, bloquea el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, con los cual aumenta el pH interior y estimula su replicación (68, 70), permitiendo mayor efecto de los antibióticos (58). La adición de bismuto a las terapias triples de 14 días con claritromicina o levofloxacina aumenta la eficacia en 30 a 40 % (58, 59, 68). Un estudio español (59) encontró que la adición de bismuto dos veces al día a la terapia triple con levofloxacina tuvo eficacia de 91 % (IC95 % 87-95 %).

Terapias de erradicación

Las terapias de erradicación se construyen combinando varios medicamentos y, dependiendo del número y forma de administración, se clasifican como terapias cuádruples, híbridas, triples con rifabutina y terapia dual (Tabla 6.7).

Tabla 6.7. Esquemas de erradicación

Terapias disponibles	Cometarios
Cuádruple clásica 14 días)	IBP (omeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y de cena + metronidazol (500 mg, 3 veces/día) + tetraciclina HCl (500 mg, 4 veces/día) + bismuto subsalicilato (550 mg, 4 veces/día). Eficacia del 90-95 %. En Asia se demostró que el bismuto dos veces al día es tan eficaz como cuatro veces al día. La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1 g, por tres veces al día, y es igualmente eficaz. Recientemente, se ha demostrado que terapias cuádruples, administradas dos veces al día, tienen eficacia similar a cuatro veces al día (93,9 % vs. 92,9 % (71).
Cuádruples nuevas (72)	IBP (2 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día) + tetraciclina (500 mg, 4 veces/día) + subsalicilato de bismuto (2 tabl., 2 veces/día). IBP (2 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día) + metronidazol (500 mg, 4 veces/día) + subsalicilato de bismuto (2 tabl., 2 veces/día). Con ambas se ha encontrado eficacia superior al 90 %.
Híbrida	Se administra durante 14 días una terapia dual con amoxicilina más IBP y, en la última semana, se adicionan dos antibióticos. La híbrida reversa consiste en cambiar los antibióticos adicionales para la primera semana. Los dos antibióticos adicionales no deben ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa de resistencia a ambos. En Colombia, hemos investigado una híbrida que en la última semana adiciona subsalicilato de bismuto (2 tabletas, dos veces al día) y doxiciclina (100 mg, dos veces al día) (73). Este esquema logró eficacia del 86 % (como segunda o tercera línea) y 91 % como terapia de primera línea.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina	IBP (dos veces al día) + amoxicilina (1 g, tres veces al día) + claritromicina (500 mg, dos veces al día) o levofloxacina (500 mg, una vez al día) + subsalicilato de bismuto (2 tabletas con desayuno y comida). A pesar de la resistencia a claritromicina o levofloxacina, la adición de bismuto incrementa la eficacia del 20-30 %, alcanzando un éxito satisfactorio.
Terapia triple con rifabutina durante 14 días	Rifabutina (150 mg, tres veces al día) + amoxicilina (1 g, tres veces al día) + omeprazol (40 mg, tres veces al día) por 14 días (74). La eficacia como tratamiento de primera vez fue del 83,8 % (IC 95: % 78,4 % a 88 %). Recientemente, este esquema fue aprobado en USA (Talicia®), como terapia empírica de primera línea. La presentación comercial es cápsulas con rifabutina 12,5 mg, amoxicilina 250 mg, omeprazol 10 mg. La posología son cuatro cápsulas juntas tres veces al día (cada 8 h).
Terapia Dual amoxicilina más IBP	Amoxicilina (1 g, tres veces al día) + IBP (tres veces al día), media hora antes de cada comida. En primera línea y como rescate ha tenido eficacia superior al 90 %. El interés en esta terapia se debe a que *H. pylori* rara vez es resistente a amoxicilina y el pH no ácido permite una mejor actividad de este antibiótico.
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol. Por la alta tasa de resistencia simultánea a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual), en la actualidad no es recomendada, porque uno estos antibióticos se estaría suministrando de manera innecesaria (17).

Fuente: adaptada de (72).

Terapias de primera (iniciales), segunda y tercera línea

Las terapias se clasifican como de primera (inicial), de segunda y de tercera línea, de acuerdo con el momento de su administración (16, 17, 23, 49, 50, 71). Terapias de salvamento son las terapias utilizadas después de tres tratamientos fallidos. Idealmente, el primer tratamiento debería elegirse con base en pruebas de susceptibilidad. Sin embargo, mundialmente no están disponibles, ni las basadas en cultivo ni tampoco las pruebas moleculares; por lo tanto, en el mundo real, los esquemas se eligen empíricamente. No obstante, se ha encontrado que esquemas empíricos tienen eficacia similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90 %, con ambas terapias) (75). Las guías internacionales recomiendan que, cuando hay fracasos de terapias previas, las terapias posteriores deberían guiarse por pruebas de susceptibilidad, aunque la evidencia de esta recomendación no está disponible. Se ha encontrado que una terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina (1 g, tres veces al día) más bismuto (220 mg, dos veces al día), metronidazol (400 mg, cuatro veces al día) más IBP (dos veces al día) tuvo una eficacia del 95 %; fue estadísticamente similar a 93 % de otras terapias basadas en cultivo (76).

Si se tiene en cuenta que *H. pylori* rara vez hace resistencia a bismuto, amoxicilina, furazolidona, rifabutina y tetraciclina, teóricamente las pruebas de susceptibilidad para estos antibióticos no serías imprescindibles, en contraste con claritromicina, levofloxacina y metronidazl, los cuales no deberían utilizarse en terapias de primera línea, a menos que se disponga de pruebas de susceptibilidad (60). Las diferentes guías coinciden en que, cuando la resistencia a claritromicina es menor a 15 % y a metronidazol menor a 40 %, estos dos antibióticos podrían utilizarse en terapias empíricas triples durante 14 días, combinándolos con amoxicilina e IBP (2-5, 7, 45); en caso contrario, no se recomienda utilizarlas en terapias de primera línea. No es claro de dónde surgió el concepto de "15 %" para claritromicina, como el límite para utilizar o no este medicamento (33).

En Latinoamérica hay resistencias superiores a esos umbrales y, por lo tanto, no es un continente para utilizar esos antibióticos en terapias de primera línea. Lo mismo sucede con levofloxacina (45). El antecedente de consumo de tetraciclina o amoxicilina no impide volverlas a utilizar, ya que *H. pylori* no hace resistencia secundaria a esos antibióticos (16, 17, 49, 50, 77), como sí sucede con claritromicina y con levofloxacina. Para Latinoamérica, consideramos que los esquemas de primera línea serían las terapias cuádruples o híbridas (23, 78, 79) o terapia dual (78-80) mencionadas. La terapia dual, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos (78, 80). Esta terapia dual también es eficaz como terapia de rescate (80). Recientemente, se ha en-

contrado que, en los pacientes obesos, la terapia dual con vonoprazán, como terapia inicial, tiene eficacia inferior que en los no obesos (81). En los primeros, con un área de superficie corporal (ASC) > 1,723, la tasa de erradicación fue 79,6 %, versus 90,8 % en aquellos con ASC < 1,723 (p = 0,045). El índice de masa corporal tuvo un comportamiento similar (81). Se presume que la causa de la menor eficacia puede explicarse por una menor concentración de la amoxicilina, ya que el tejido adiposo tiene 30 % de agua, y esto hace que en la obesidad se aumente el volumen de distribución (81, 82). En nuestro grupo recientemente investigamos la terapia dual en 108 pacientes (esomeprazol, 40 mg antes de cada comida + amoxicilina, 1 g cada ocho horas: 7 a. m., 3 p. m. y 11 p. m.) (83). Por intención de tratar (ITT), se obtuvo una tasa de erradicación de 86,2 % (IC 95: % 79,9-94,4) pacientes sin tratamiento previo y de 85,7 % (IC 95 %: 71,8-99,5 %) (83).

Terapias de segunda y tercera línea

Después de uno o dos tratamientos fallidos previos, los tratamientos de segunda y tercera línea, respectivamente, podrán elegirse entre las diferentes opciones expuestas en la Tabla 6.7, que no se hayan utilizado previamente. Las terapias de salvamento (rescate) son limitadas e incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina (44) y terapia dual (23, 77, 80), como se expone en la Tabla 6.8.

Tabla 6.8. Terapias de rescate o salvamento

Terapias de salvamento	Comentario
Cuádruple, con furazolidona (FZLD) 14 días	IBP (2 veces/día) + FZLD (100 mg, 3 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día (o Tetraciclina 500 mg cada 6 h)) + subsalicilato de bismuto (dos tabletas con el desayuno y con la comida). Eficacia > 95 %.
Triple y cuádruple, con rifabutina 10-14 días	Rifabutina (150 mg) + amoxicilina (1 g) + IBP, todos dos veces al día. Después de cuatro tratamientos fallidos, hubo un 73 % eficacia en Italia. Con la adición de bismuto, se logra 96 % de eficacia en tratamiento de 10 días (84).
Terapia dual	Amoxicilina (1 g, tres veces al día) + IBP (tres veces al día). Eficacia superior a 90 % (77).

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, metronidazol, tetraciclina, bismuto) (16, 45, 49). Si la resistencia a claritromicina es baja (< 15 %), se podría utilizar

una triple terapia con este macrólido más metronidazol e IBP por 14 días (16, 85).

Efectos adversos

En el reciente estudio europeo que evaluó el perfil de eventos adversos (EA) en más de 22.000 pacientes que recibieron terapias de erradicación de *H. pylori* (86), globalmente se encontró que hubo EA en el 23 % de los pacientes tratados y la terapia peor tolerada fue la cuádruple con bismuto, con 37 % de EA. Los EA más frecuentes fueron alteración del gusto (7 %), diarrea (7 %), náuseas (6 %) y dolor abdominal (3 %). La mayoría de los efectos adversos fueron leves (57 %); los severos solo representaron el 6 %, mientras que serios, solo en el 0,08 %. En la mayoría de los casos, los síntomas solo estuvieron presentes mientras el paciente tomaba los medicamentos. La tasa de cumplimiento de los diferentes esquemas fue del 97 % y solo el 1,3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Mundialmente entre el 1-5 % de los pacientes suspenden el tratamiento por EA (86-89). Los efectos adversos son muy importantes en el tratamiento de *H. pylori*, ya que junto con la resistencia antibiótica son las principales causas de fracaso terapéutico (91-93).

Probióticos

Hasta el momento, no se ha demostrado que los probióticos tengan algún impacto en el tratamiento de *H. pylori*. El probiótico más utilizado es ***Lactobacillus reuteri*** que, combinado con IBP, erradicó ***H. pylori*** en el 12,5 % de los pacientes, versus 4,1 % en el grupo control (IBP más placebo) (94). En terapias triples, este probiótico aumenta la eficacia 10 %: 80 % vs. 70 % (94), y 78 % vs. 68 % (96). En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida del 90-95 %. En las terapias cuádruples, la eficacia de las terapias con probióticos es similar al placebo (97 % vs. 95 %, p = 0,4); su uso tampoco mejora el cumplimiento de la terapia (97, 98). Hasta el momento, no hay claridad sobre cuál es la dosis o qué tipo de probiótico, ni tampoco la temporalidad con el tratamiento con antibióticos (antes o después). Otro aspecto no estudiado es si con los probióticos existe diferencia cuando *H. pylori* es sensible o resistente a los antibióticos utilizados. Se necesitan mejores diseños de los estudios sobre probióticos y *H. pylori* (98).

Verificación de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación debe comprobarse después de cuatro semanas de terminar el tratamiento (en todos los pacientes). Es importante verificar siempre la erradicación, porque las terapias fracasan hasta en el 20 % de los pacientes (17) y, si la infección persiste, continúa el daño progresivo de la mucosa, con el riesgo de que aparezcan las patologías producidas por *H. pylori* (17), como se expone en la Figura 6.1. Es

muy importante hacer pedagogía entre los médicos sobre la necesidad de comprobar que la infección ha sido eliminada (60).

Los métodos recomendados son aquellos que identifican infección activa como prueba respiratoria de urea (Urea Breath test o UBT) o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales. Para ambos es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de realizarlos). En países con alta prevalencia de gastritis atrófica, el UBT puede ser falsamente positiva por la existencia de microorganismos ureasa positivos en el estómago. Aunque actualmente están en desuso, no es necesario suspender los antiácidos y anti H2 (17). Las pruebas serológicas no se recomiendan porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e, incluso, años después de la erradicación de *H. pylori* (16). La endoscopia es el método recomendado cuando está indicada para el seguimiento de la patología inicial (cáncer gástrico temprano tratado endoscópicamente, linfoma MALT gástrico o úlcera gástrica) (23). En la segunda endoscopia, *H. pylori* debe investigarse por histología y no con test de ureasa rápida. Teniendo en cuenta que la infección es en parches, se recomiendan biopsias del cuerpo y del antro (99). En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina (99) y, si no se detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata (99). La inmunohistoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas (99). Al igual que para las pruebas no invasivas, antes de endoscopia también deben suspenderse los IBP y antibióticos para evitar falsos negativos (99).

Recurrencia de la infección

Globalmente, la tasa de recrudescencia o reinfección varía entre 0-10 % (100-102). En un estudio sobre Latinoamérica, que no incluyó a Colombia (103), se encontró que la tasa de recurrencia en el primer año después de la erradicación fue 11,2 (IC del 95 %: 6,1-16,4), por cada 100 pacientes al año, y en los años posteriores fue solamente 6,2 (IC del 95 %: 3,8-8,7). Esta recurrencia temprana probablemente sería recrudescencia (103). En Colombia, un estudio de nuestro grupo encontró que el porcentaje de reinfección fue de 5,8 % (5/86) y la tasa anual de reinfección fue de 1,59 % (5/313,4 pacientes año por cada 100) (104). El primer caso de reinfección se presentó a los 32 meses y los demás ocurrieron a los 37, 42, 44 y 56 meses de seguimiento. La tasa de reinfección calculada fue del 1,8 %/año después de dos años de seguimiento (104). En un reciente metaanálisis se encontró que el tratamiento a todo el grupo familiar reduce la tasa de recurrencia probablemente al eliminar la fuente de transmisión dentro del hogar (105). En los niños, el tratamiento de todo el grupo familiar tuvo mayor tasa de erradicación que tratar solo al infectado; en cambio, no tuvo efecto en-

tre los esposos. Los autores consideran que la discrepancia se debe a que *H. pylori* se adquiere fundamentalmente en la infancia y rara vez en la etapa adulta (105).

Referencias

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

3. Curado MP, Moura de Oliveira M, de Araújo Fagundes M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol. 2019;60:141-8. doi: 10.1016/j.canep.2019.04.003

4. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:107-20. doi: 10.1007/5584_2019_361

5. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother -to- child and intraspousal, Helicobacter pylori infection in Japan determined by mutilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. Helicobacter. 2015;20(5):334-42. doi: 10.1111/hel.12217

6. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, et al. Analysis of intra-familial transmission of Helicobacter pylori in Japanese families. J Med Microbiol. 2015;64(Pt 1):67-73. doi: 10.1099/jmm.0.080507-0

7. Yao X, Smolka AJ. Gastric parietal cell physiology and Helicobacter pylori-induced disease. Gastroenterology. 2019;156(8):2158-73. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.036

8. Tao ZH, Han JX, Fang JY. Helicobacter pylori infection and eradication: Exploring their impacts on the gastrointestinal microbiota. Helicobacter. 2020;25(6): e12754. doi: 10.1111/hel.12754

9. Barra WF, Sarquis DP, Khayat AS, Khayat BCM, Demachki S, Anaissi AKM, et al. Gastric Cancer Microbiome. Pathobiology. 2021;88(2):156-69. doi: 10.1159/000512833

10. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. Dig Dis Sci. 2020;65(3):865-73. doi: 10.1007/s10620-020-06101-z

11. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

12. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. Annu Rev Pathol. 2021;16:123-44. doi: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949

13. Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. PLoS One. 2019;14(6):e0218274. doi: 10.1371/journal.pone.0218274

14. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, Franke A, Zimmermann K, et al. Helicobacter pylori infection associates with fecal microbiota composition and diversity. Sci Rep. 2019;9(1):20100. doi: 10.1038/s41598-019-56631-4

15. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(6):582-602. doi: 10.1111/apt.15650

16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Mangement of Helicobacter pylori infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288

17. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, et al. Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(7):992-1002.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.013

18. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia YDC Helicobacter pylori infection in children. BMJ Paediatr Open. 2020;4(1):e000679. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000679

19. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC, et al. The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):223. doi: 10.1186/s12876-020-01354-4

20. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(12):1833-43. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.023

21. International Agency for Research on Cancer. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Helicobacter pylori Working Group. Lyon, France: IARC; 2014. Working Group Reports, No. 8.

22. ̲de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2): e180-90. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7

23. Otero W, Buitrago J, Otero L. Helicobacter pylori: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? Revista GEN. 2019;73(3):90-98. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/17214

24. Rugge M, Sugano K, Scarpignato C, Sacchi D, Oblitas WJ, Naccarato AG. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. Helicobacter. 2019;24(2): e12571. doi: 10.1111/hel.12571

25. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut. 2021;70(2):243-50. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200

26. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150(5):1113-24.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028

27. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med. 2009;151(2):121-8. doi: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009

28. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD005583. doi: 10.1002/14651858.CD005583.pub3

29. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of Heicobacter pylori infection: A large cohort study. Gastroenterology. 2020;158(3):527-36.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.019

30. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(7):1158-70. doi: 10.1093/jjco/hyab055

31. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020;69(12):2093-112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368

32. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO Newsletter. 17 de febrero de 2017:1-7. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

33. Graham DY. Transitioning of Helicobacter pylori therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. Antibiotics (Basel). 2020;9(10):671. doi: 10.3390/antibiotics9100671

34. Graham DY, Megraud F. Classification system for Helicobacter pylori therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. Helicobacter. 2021;26(1):e12773. doi: 10.1111/hel.12773

35. Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for Helicobacter pylori Therapy Using Antibiotic Stewardship. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021:S1542-3565(21)00336-0. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.026

36. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshiP). What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):793-8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026

37. Hulscher MEJL, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):799-805. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.017

38. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for Helicobacter pylori infection? A comprehensive review. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1-16. doi: 10.1177/1756284820968736

39. Graham DY. Molecular-based Helicobacter pylori Susceptibility Testing Is Almost Ready for Prime Time. Gastroenterology. 2021;160(6):1936-7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.057

40. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S. A clinical practice viewpoint: To culture or not to culture Helicobacter pylori? Dig Liver Dis. 2003;35(5):357-61. doi: 10.1016/s1590-8658(03)00081-1

41. Shao Y, Lu R, Yang Y, Xu Q, Wang B, Ye G. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori to 16 antibiotics in clinical patients. J Clin Lab Anal. 2018;32(4):e22339. doi: 10.1002/jcla.22339

42. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Lazzarotto T, Borghi C, et al. Next Generation Sequencing for the Prediction of the Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Literature Review. Antibiotics (Basel). 2021;10(4):437. doi: 10.3390/antibiotics10040437

43. Brennan DE, Omorogbe J, Hussey M, Tighe D, Holleran G, O'Morain C, et al. Molecular detection of Helicobacter pylori antibiotic resistance in stool ***vs*** biopsy samples. World J Gastroenterol. 2016;22(41):9214-21. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9214

44. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(10):697-721. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003

45. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5(6):321-31. doi: 10.1038/ncpgasthep1138

46. Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(6):577-85. doi: 10.1080/14787210.2016.1178065

47. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham DY. Treating Helicobacter pylori effectively while minimizing misuse of antibiotics. Cleve Clin J Med. 2017;84(4):310-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110

48. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in Helicobacter pylori treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. World J Gastroenterol. 2019;25(34):5097-104. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5097

49. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563

50. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology. 2016;151(1):51-9.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006

51. U.S. Food & Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 7 de octubre de 2018; Safety Announcement. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-refuerza-la-informacion-de-seguridad-sobre-hipoglucemia-grave-y-efectos-secundarios-en-la

52. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA. 16 de noviembre de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/

disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone

53. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line Helicobacter pylori Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. Digestion 2020 Epub ahead Jan 8.

54. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as Helicobacter pylori Infection Therapy.Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(10):276. doi: 10.3390/ph13100276

55. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into Helicobacter pylori and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42:922-33.

56. Gisbert JP Rifabutin for the Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Review. Pathogens. 2020;10(1):15. doi: 10.3390/pathogens10010015

57. Morcillo-Muñoz JA, Regino-Otero W, Gómez M. Helicobacter pylori: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Rev Colomb Gastroenterol. 2018;33(4):437-47. doi: 10.22516/25007440.314

58. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for Helicobacter pylori treatment failures: a randomized clinical trial. Scand J Gastroenterol 2015; 50:1185–90.

59. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. Helicobacter pylori second–line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:768-75.

60. Howden CW, Graham DY Recent Developments Pertaining to H. pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2021 Jan 1;116(1):1-3

61. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(7):868-77. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x

62. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, et al. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line H. pylori Eradication. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25(2):147-50. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.2w3

63. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of ***H.pylori*** eradication therapies. Helicobacter. 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392

64. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradicaction therapy for Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(3):465-80. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.007

65. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichilkawa H, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of Helicobacter pylori with amoxicillin-based triple therapy. J Clin Pharmacol. 2013;54(3):258-66. doi: 10.1002/jcph.195

66. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, Zullo A. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line H. pylori Eradication. J Gastrointestin Liver Dis 2016; 25: 147-150.

67. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. PLoS One. 2021;16(1):e0245401. doi: 10.1371/journal.pone.0245401

68. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into Helicobacter pylori and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(7):922-33. doi: 10.1111/apt.13346

69. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. Gut. 2016;65(5):870-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019

70. Park CS, Lee SM, Park CH, Koh HR, Jun CH, Park SY, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1595-602. doi: 10.1038/ajg.2014.222

71. Kim JY, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS. Efcacy and safety of twice a day, bismuth-containing quadruple therapy using high-dose tetracycline and metronidazole for second-line Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2020;25(2):e12683. doi: 10.1111/hel.12683

72. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of Helicobacter pylori Infections. Adv Exp Med Biol. 2019; 1149:211-225. doi: 10.1007/5584_2019_367

73. Otero-Regino W, Gutierrez O, Saabagh LC. Effectiveness of a hybrid ther-

apy in eradicating Helicobacter pylori (HP) in a Colombian population. Gastroenterology. 2016;150(4):S246. doi: 10.1016/S0016-5085(16)30889-7

74. Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus IN Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 2020;172(12):795-802. doi: 10.7326/M19-3734

75. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(11):1385-94. doi: 10.1111/apt.15273

76. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, et al. Susceptibility-guided therapy for Helicobacter pylori infection treatment failures. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819874922. doi: 10.1177/1756284819874922.

77. Saleem N, Howden CW. Update on the Management of Helicobacter pylori Infection. Curr Treat Options Gastroenterol. 2020:1-12. doi: 10.1007/s11938-020-00300-3

78. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line Helicobacter pylori therapy: A randomized trial. Helicobacter. 2019;24(4):e12596. doi: 10.1111/hel.12596

79. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of Helicobacter pylori Infection 2019. Helicobacter. 2019;24(Supl 1):e12640. doi: 10.1111/hel.12640

80. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2020;25(4):e12692. doi: 10.1111/hel.12692

81. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, et al. Impact of body size on first-line Helicobacter pylori eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. Helicobacter. 2021;26(2):e12788. doi: 10.1111/hel.12788

82. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. Lancet. 2010;375(9710):248-51. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60743-1

83. Buitrago EJ, Ruiz CE, Otero W. Eficacia de la terapia dual para la erradicación de H. pylori en una población colombiana. Acta Med Col, 2021, en prensa.

84. Sung J, Kim N, Park YH, Hwang YJ, Kwon S, Na G, Choi JY, Kang JB, Kim HR, Kim JW, Lee DH. Rifabutin-based Fourth and Fifth-line Rescue Therapy in Patients with for *Helicobacter pylori* Eradication Failure. Korean J Gastroenterol. 2017 Feb 25;69(2):109-118. doi: 10.4166/kjg.2017.69.2.109

85. Ono S, Kato M, Nakagaewa S. Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy with a régimen consiting of clarithromycin and metronidazole in patients ellergic to penicillin. Helicobacter. 2017;22(3):e12374. doi: 10.1111/hel.12374

86. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, et al. Adverse Event Profile During the Treatment of Helicobacter pylori: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1220-9. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246

87. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for Helicobacter pylori infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice? Scand J Gastroenterol. 1995;30(5):401-7. doi: 10.3109/00365529509093298

88. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, Ho HJ, Lin JT, Wu MS, et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(1):59-67. doi: 10.1111/jgh.14462

89. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea: Is it time to change?. J Korean Med Sci. 2014;29(5):704-13. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.704

90. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. Helicobacter. 2017;22(4):e12392. doi: 10.1111/hel.12392

91. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology. 1992;102(2):493-6. doi: 10.1016/0016-5085(92)90095-g

92. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, et al. Eradication rate of Helicobacter pylori infection is directly influenced by adherence to therapy in children. Helicobacter. 2017;22(4):e12383. doi: 10.1111/hel.12383

93. NyssenOP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, et al. Room for improvement in the treatment of Helicobacter pylori infection:

Lessons from the European registry on H. pylori management (Hp-EuReg). J Clin Gastroenterol. 2021. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482

94. Dore MP, Bibbò S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019;2019:3409820. doi: 10.1155/2019/3409820.

95. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. Infect Drug Resist. 2016;9:275-89. doi: 10.2147/IDR.S117886

96. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, et al. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Helicobacter. 2018;23(5):e12529. doi: 10.1111/hel.12529

97. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. Helicobacter. 2018;23(4):e12502. doi: 10.1111/hel.12502

98. Graham DY. Editorial.Avoiding Unethical Helicobacter pylori Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. Helicobacter. 2015;20(5):321-5. doi: 10.1111/hel.12244

99. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT Torres M, Pardo R, et al. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(Supl 1):17-33. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30s1/v30s1a04.pdf

100. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):773-9. doi: 10.1111/apt.14319

101. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakusolvong S, Maneerattanaporn M, et al. Helicobacter pylori management in ASEAN: the Bangkok consensus report. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(1):37-56. doi: 10.1111/jgh.13911

102. Xue Y, Zhou LY, Lu HP, Liu JZ. Recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and influential factors. Chin Med J. 2019;132(7):765-71. doi: 10.1097/CM9.0000000000000146

103. Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. Helicobacter pylori recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. World J Gastrointest Oncol. 2017;9(4):184-193. doi: 10.4251/wjgo.v9.i4.184

104. Otero W, Trespalacios AA, Mercado M. Tasa de reinfección por Helicobacter pylori en una cohorte de pacientes colombianos tratados exitosamente con seguimiento superior a 2 años. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(1):53-9. doi: 10.22516/25007440.22

105. Zhao JB, Yuan L, Yu XC, Shao QQ, Ma J, Yu M, et al. Whole family-based Helicobacter pylori eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2021;26(3):e12793. doi: 10.1111/hel.12793

07.

Dolor de pared abdominal

Javier Francisco Estarita Guerrero
Especialista en Medicina Interna y gastroenterología,
Universidad Nacional de Colombia.

Introducción

El dolor abdominal crónico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica (1). Las etiologías pueden ser variables, lo cual lleva al clínico a contemplar un sinnúmero de estudios. Una causa frecuentemente ignorada, y que puede impactar significativamente la calidad de vida del paciente, es la del dolor de pared abdominal que, de no ser diagnosticada adecuadamente, puede llevar a la prescripción de medicamentos ineficaces e, incluso, en los casos más severos, a intervenciones quirúrgicas, sin lograr ninguna mejoría (2).

Definición

El dolor de pared abdominal se define como aquel que procede de las estructuras de la pared abdominal, pudiendo originarse en la piel, el tejido celular subcutáneo, el peritoneo parietal, los músculos y los nervios cutáneos anteriores de las raíces dorsales de T7 a T12, siendo este último la causa más frecuente (3).

Epidemiología

La prevalencia del dolor de pared abdominal varía entre los diferentes estudios. Se calcula que el 30 % de todos los casos de dolor abdominal sin etiología clara son secundarios a este; representa el 43 % de los casos de dolor abdominal crónico que son referidos a gastroenterología**.** La edad media de presentación está entre los 30 y los 50 años; sin embargo, puede presentarse en cualquier edad, dependiendo de las condiciones individuales del paciente (4). Los factores de riesgo para el dolor crónico de pared abdominal son obesidad, embarazo, cirugías abdominales y lesiones deportivas.

Fisiopatología

Las estructuras que componen la pared abdominal son peritoneo, grasa, aponeurosis, músculos y piel. La sensibilidad deriva de las ramas anteriores de los nervios intercostales de T7 a T12 (5). La fisiopatología del dolor crónico de la pared abdominal va a depender, entonces, de la estructura afectada y la etiología subyacente, dentro de las cuales se encuentran el herpes zoster, la neuropatía diabé-

tica, el hematoma de la fascia de los rectos, las hernias, endometriosis y las neoplasias.

La etiología más frecuente es la del atrapamiento o compresión del nervio cutáneo anterior; como su nombre lo indica, esta se presenta cuando una rama cutánea de los nervios torácicos es comprimida al pasar por los rectos abdominales (6). Estos presentan un ángulo de 90° justo antes de entrar por un anillo en la fascia posterior del recto, y nuevamente después de pasar por la fascia anterior (7). Durante su recorrido, viajan en un paquete neurovascular rodeados por un cojinete graso, que permite que estos se deslicen libremente a través del anillo fibroso. De presentarse herniación, atrapamiento-compresión o alteración en la grasa, puede haber dolor (8).

Estas alteraciones pueden obedecer a tres mecanismos diferentes: el primer mecanismo está ligado al aumento de tamaño del abdomen, el cual puede causar herniación a través del anillo fibroso, con el atrapamiento posterior del nervio, lo que conlleva isquemia y dolor (9); el segundo mecanismo está ligado a cualquier proceso que alargue el curso del nervio, causando su estiramiento contra el anillo fibroso, con el consecuente dolor, lo cual explica que el dolor de pared abdominal se presente más en pacientes obesos y en mujeres embarazadas (10). Finalmente, el tercer mecanismo consiste en el atrapamiento del nervio dentro de una cicatriz posterior a una intervención quirúrgica (por ejemplo, colecistectomía, apendicectomía o laparotomías) (9).

Manifestaciones clínicas

El dolor de pared abdominal se caracteriza por ser un dolor focal (área menor a 2 cm), constante o que fluctúa escasamente, generalmente ubicado a nivel del hipocondrio derecho; tiene una intensidad variable, pues se incrementa al tensionar la pared abdominal (signo de Carnett) y con los cambios de posición. El dolor puede exacerbarse al sentarse o al acostarse sobre el lado afectado, así como al realizar actividades que generen tensión en la pared abdominal, como el ponerse de pie, caminar, reír, estirarse, toser o estornudar (11).

Una característica que frecuentemente permite diferenciar el dolor de pared abdominal de aquel ocasionado por vísceras es que no se asocia con las comidas, ni con los hábitos intestinales. Hay que tener en cuenta que la distensión de la cámara gástrica, posterior a la ingesta de alimentos, conlleva una contracción refleja de la pared abdominal, la cual puede desencadenar el dolor. Un hallazgo que ayuda a orientar el diagnóstico es la precisa localización del dolor; al ser descrito por el paciente, generalmente lo hace utilizando un dedo para señalar el área afectada, en escasas ocasiones el dolor visceral se encuentra tan bien localizado (12). Estos hallazgos no son patognomónicos del dolor de pared abdominal y su espectro de presentación

clínica es amplio. La intensidad es variable, pues puede ir de leve hasta incapacitante; además, puede ser continuo o intermitente, con períodos asintomáticos que pueden durar años, afectar diferentes puntos del abdomen de forma simultánea. En algunos casos se han descrito irradiación del dolor a otras áreas anatómicas (13).

Enfoque diagnóstico

El diagnóstico del dolor de pared abdominal está fundamentado en el interrogatorio y el examen físico. El principal error que comete el clínico consiste en no considerar el diagnóstico. Un hallazgo frecuente es el de la capacidad del paciente de localizar el dolor en una pequeña área factible de señalar con la punta del dedo; es frecuente, además, la renuencia para permitir la valoración clínica del área señalada, retirando la mano del examinador, signo de Hover (descrito por Hershfield). Los criterios diagnósticos para el dolor de pared abdominal son (14) dolor localizado, o un área fija de dolor, y dolor superficial en un área menor a 2,5 cm, o un signo de Carnett positivo.

Descrito en 1927 por el Dr. John Carnett, un cirujano de Filadelfia, el test de Carnett (**Figura 7.1**) consiste en la palpación del abdomen, buscando desencadenar el dolor; una vez localizada el área dolorosa, se le pide al paciente que contraiga el abdomen mediante la elevación del torso o de las extremidades inferiores, o alternativamente con tos forzada (en desuso debido a la pandemia por SARS-CoV2), mientras se mantiene la presión en el punto doloroso. En este momento, se le pregunta al paciente si el dolor ha presentado cambios en la intensidad. Se considera que cursa con un signo de Carnett positivo cuando el paciente refiere que el dolor se mantiene o empeora con la contracción de los músculos de la pared abdominal. Si el dolor es de origen visceral, la contracción de los músculos de la pared abdominal protege las vísceras, con la subsecuente mejoría de este, mientras que, si este proviene de la pared abdominal, se mantiene constante o empeora.

Figura 7.1. Test de Carnett. Primero, se confirma el área dolorosa con el paciente relajado en decúbito supino; luego, se confirma si el dolor persiste, empeora o mejora en el mismo punto, mientras el paciente eleva las piernas y el torso.

Fuente: Cedida por Otero et al. (15).

La presencia de un signo de Carnett positivo es sugestivo de dolor de la pared abdominal, con una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 88 % (15). La mejoría del dolor, posterior a la inyección de anestésicos locales en el punto gatillo, se considera una prueba terapéutica confirmatoria del diagnóstico. Este procedimiento es una de las intervenciones más costoefectivas en gastroenterología (16). En el síndrome de compresión del nervio cutáneo anterior es frecuente que se encuentren, además del dolor, alteraciones somatosensoriales, como las hiperestesias o hipoestesias. Otro hallazgo que puede orientar al diagnóstico es la presencia del signo del pellizco positivo (17), que se caracteriza por una diferencia en la percepción del dolor al pellizcar la piel y el tejido celular subcutáneo, entre el lado afectado y el lado sano, siendo esta marcadamente más dolorosa en el lado afectado (hiperalgesia).

Es importante tener en cuenta que la presencia de dolor de pared abdominal no descarta una causa intraabdominal del dolor. Del 3 % al 9 % de los pacientes con dolor de pared abdominal, con signo de Carnett positivo, presenta una patología intraabdominal concomitante (18). Adicionalmente, puede haber coexistencia del dolor de pared abdominal con trastornos en la interacción del eje intestino-cerebro (19). Por todo lo anterior, siempre es fundamental una historia clínica completa y enfocada, y la presencia de signos de alarma, o hallazgos sugestivos de otras patologías. Finalmente, hay patologías que, por sus características clínicas, pueden simular un dolor de pared abdominal, como, por ejemplo, hernias de la pared abdominal, endometriosis, radiculopatía del nervio torácico, dolor costal, patologías psiquiátricas y apendicitis.

Tratamiento

El primer elemento por tratar en el manejo del dolor de pared abdominal debe ser la perspectiva del paciente. En virtud a la severidad y cronicidad de los síntomas, no es infrecuente que se encuentren pacientes ansiosos. El clínico debe entonces explicar al paciente la naturaleza benigna de la patología, lo cual puede llevar a disminuir los costos en visitas a urgencias, así como en estudios complementarios. En esta, como en una gran proporción de las patologías clínicas, la relación médico-paciente es fundamental. Desde el punto de vista terapéutico existen diferentes intervenciones por realizar.

Inyecciones en el punto gatillo

La inyección de anestésicos en el punto doloroso se ha asociado con mejoría del dolor a largo plazo, aunque el mecanismo no está claramente establecido. La inyección de anestésicos locales genera mejoría entre en el 50 % y el 70 % de los pacientes (20). Otra alternativa terapéutica es la combinación de anestésicos locales con

corticosteroides, que se ha documentado que funciona mediante la estabilización de la membrana, encontrando en algunos estudios mayores tasas de respuesta con respecto a los anestésicos locales como monoterapia; sin embargo, no hay estudios que hagan una comparación cabeza a cabeza (21).

La variabilidad en las tasas de respuesta a la inyección en el punto gatillo se explica por varios factores:

1. Fracaso en localizar adecuadamente el sitio del dolor, condición que se puede presentar sobre todo en pacientes obesos; se puede resolver administrando inmediatamente una segunda dosis de anestésico.
2. Error en el diagnóstico.

Una alternativa que se ha propuesto para mejorar la técnica, a la hora de administrar la inyección en el punto gatillo, es aquella guiada por ultrasonido**.** Sin embargo, a la fecha, la inyección en el punto gatillo guiada por ultrasonido no ha sido más precisa que la técnica convencional para mejorar la eficacia del tratamiento (22).

La tasa de complicaciones de la inyección en el punto gatillo es baja. La complicación más frecuente es la presencia de hematomas en el sitio de inyección (23). Siempre debe interrogarse la presencia de alergias antes de la administración del medicamento.

Neurolisis química

Hay algunos reportes en la literatura de neurolisis química con fenol (24); sin embargo, las tasas de respuesta son bajas al compararla con la inyección de anestésicos con o sin corticoides (54 %). Es posible que la terapia guiada por ultrasonido mejore las tasas de respuesta, pero no hay estudios suficientes para recomendarla como primera elección (25).

Manejo quirúrgico

En aquellos pacientes que no han presentado mejoría con el manejo médico, se encuentran disponible la descompresión del nervio y la neurectomía**.** El procedimiento consiste en ubicar el paquete nervioso en el punto de mayor dolor, exponerlo y, posteriormente, ligar y seccionar un segmento de 5 cm. Esta terapia debe reservarse exclusivamente para aquellos pacientes con dolor severo, que presentan mejoría temporal con la inyección en el punto gatillo, y en quienes se han descartado otras causas de dolor abdominal. De acuerdo con un estudio, las tasas de éxito pueden ser tan altas como el 70 %; de presentarse mejoría parcial, podría considerarse una segunda intervención, con tasas de éxito entre el 60 % y el 70 % (26). Sin embargo, la respuesta al segundo procedimiento depende de que la primera intervención haya sido favorable. Antes de considerar el manejo quirúrgico, deben descartarse otras etiologías. En la Figura 7.2 se provee un algoritmo para el manejo del dolor crónico de pared abdominal.

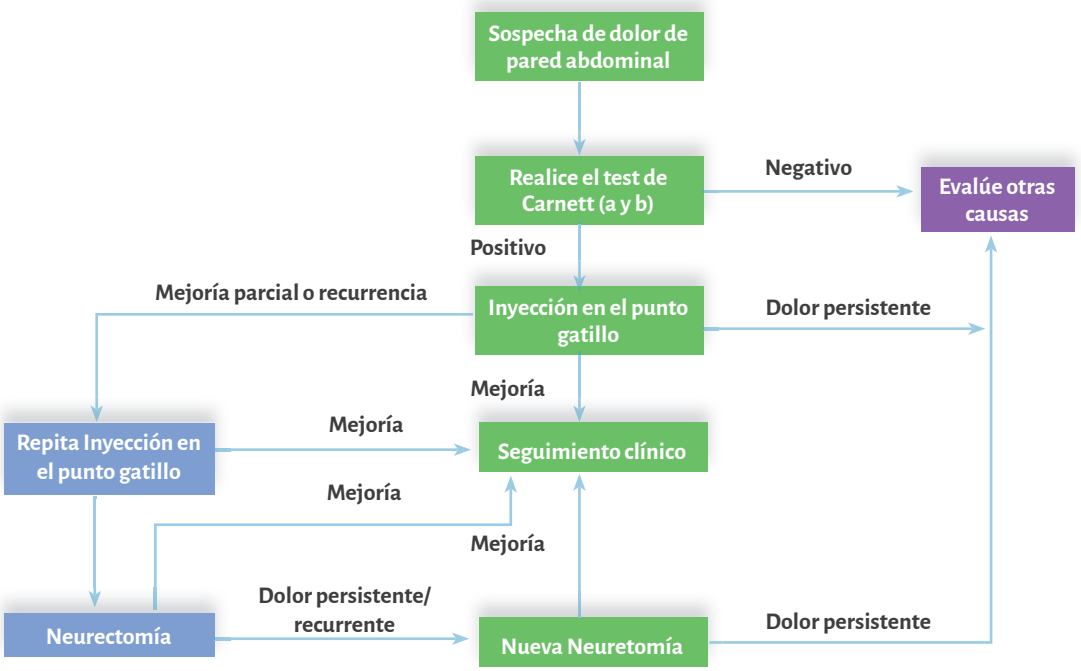


Figura 7.2. Algoritmo de manejo del dolor de pared abdominal.

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

El dolor crónico de pared abdominal es una enfermedad poco diagnosticada, en algunos casos por omisión del médico y en otras por desconocimiento, lo que conlleva el uso desproporcionado de recursos que no aportan a la mejoría ni permiten identificar esta patología. Es frecuente encontrar pacientes cansados y desgatados luego de múltiples consultas; para evitarlo, una buena relación médico-paciente es fundamental. El adecuado diagnóstico y tratamiento resultan ser altamente costo-efectivos, con un efecto positivo en la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. Am J Gastroenterol. 2002;97(4):824-30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05662.x

2. Greenbaum DS, Greenbaum RB, Joseph JG, Natale JE. Chronic abdominal wall pain: diagnostic validity and costs. Dig Dis Sci. 1994;39(9):1935-41. doi: 10.1007/BF02088128

3. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(5):395-9. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00124-7

4. McGarrity TJ, Peters DJ, Thompson C, McGarrity SJ. Outcome of patients with chronic abdominal pain referred to chronic pain clinic. Am J Gastroenterol. 2000;95(7):1812-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02170.x

5. Suleiman S, Johnston DE. The abdominal wall: an overlooked source of pain. Am Fam Physician. 2001;64(3):431-9. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2001/0801/afp20010801p431.pdf

6. Anyfantakis D, Kastanakis M, Petrakis G, Bobolakis E. Rectus sheath hematoma in a single secondary care institution: a retrospective study. Hernia. 2015;19(3):509-12. doi: 10.1007/s10029-013-1186-4

7. Towfigh S, Anderson S, Walker A. When it is not a Spigelian hernia: abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. Am Surg. 2013;79(10):1111-4. doi: 10.1177/000313481307901032

8. Ozel L, Sagiroglu J, Unal A, Unal E, Gunes P, Baskent E, et al. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(3):526-30. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01739.x

9. Applegate WV, Buckwalter NR. Microanatomy of the structures contributing to abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. J Am Board Fam Pract. 1997;10(5):329-32. doi: 10.3122/jabfm.10.5.329

10. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest. 2010;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843

11. Boelens OB, Scheltinga MR, Houterman S, Roumen RM. Management of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in a cohort of 139 patients. Ann Surg. 2011;254(6):1054-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822d78b8

12. Peleg R, Gohar J, Koretz M, Peleg A. Abdominal wall pain in pregnant women caused by thoracic lateral cutaneous nerve entrapment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;74(2):169-71. doi: 10.1016/s0301-2115(97)00114-0

13. Hershfield NB. The abdominal wall: a frequently overlooked source of abdominal pain. J Clin Gastroenterol. 1992;14(3):199-202. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/1992/04000/The_Abdominal_Wall__A_Frequently_Overlooked_Source.4.aspx

14. Carnett JB. Chronic pseudoappendicitis due to intercostal neuralgia. Am J Med Sci. 1927;174:579-99.

15. Otero W; Martinez, E, Lúquez. El costo de ignorar el signo de Carnett: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol. 2017;32(1):75-81. doi: 10.22516/25007440.134

16. Sharpstone D, Colin-Jones DG. Chronic, non-visceral abdominal pain. Gut. 1994;35(6):833-6. doi: 10.1136/gut.35.6.833

17. Carnett JB, Bates W. The treatment of intercostal neuralgia of the abdominal wall. Ann Surg. 1933;98(5):820-9. doi: 10.1097/00000658-193311000-00002

18. Scheltinga MR, Roumen RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). Hernia. 2018;22(3):507-16. doi: 10.1007/s10029-017-1710-z

19. Van Assen T, Boelens OB, Kamphuis JT, Scheltinga MR, Roumen RM. Construction and validation of a questionnaire distinguishing a chronic abdominal wall pain syndrome from irritable bowel syndrome. Frontline Gastroenterol. 2012;3(4):288-94. doi: 10.1136/flgastro-2012-100207

20. Nazareno J, Ponich T, Gregor J. Long-term follow-up of trigger point injections for abdominal wall pain. Can J Gastroenterol. 2005;19(9):561-5. doi: 10.1155/2005/274181

21. Koop H, Koprdova S, Schürmann C. Chronic abdominal wall pain. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(4):51-7. doi: 10.3238/arztebl.2016.0051

22. Boelens OB, Scheltinga MR, Houterman S, Roumen RM. Randomized clinical trial of trigger point infiltration with lidocaine to diagnose anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. Br J Surg. 2013;100(2):217-21. doi: 10.1002/bjs.8958

23. Alnahhas MF, Oxentenko SC, Locke GR III, Hansel S, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Outcomes of ultrasound-guided trigger point injection for abdominal wall pain. Dig Dis Sci. 2016;61(2):572-7. doi: 10.1007/s10620-015-3857-8

24. Mehta M, Ranger I. Persistent abdominal pain. Treatment by nerve block. Anesthesia. 1971;26(3):330-3. doi: 10.1111/j.1365-2044.1971.tb04794.x

25. Hong MJ, Kim YD, Seo DH. Successful treatment of abdominal cutaneous entrapment syndrome using ultrasound guided injection. Korean J Pain. 2013;26(3): 291-4. doi: 10.3344/kjp.2013.26.3.291

26. Van Assen T, Boelens OB, van Eerten PV, Scheltinga MR, Roumen MR: Surgical options after a failed neurectomy in anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. World J Surg. 2014;38(12):3105-11. doi: 10.1007/s00268-014-2737-2

08.

Hemorragia digestiva alta no varicosa

Mario Andrés Jaramillo Santos
Internista, gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia.

Ángel Rojas Espinosa
Cirujano general, Universidad Industrial de Santander. Fellow de gastroenterología, Universidad de Caldas.

Lázaro Antonio Arango Molano
Gastroenterólogo, coordinador del programa de Gastroenterología, Universidad de Caldas. Presidente de Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED).

Introducción

La hemorragia de vías digestivas altas (HVDA) es definida como cualquier sangrado gastrointestinal originado por encima del ligamento de Treitz, que incluye esófago, estómago y duodeno proximal. El sangrado gastrointestinal medio o del intestino delgado es originado entre la ampolla de váter y la válvula ileocecal; el sangrado digestivo bajo, entre la válvula ileocecal y el orificio anal. El sangrado digestivo alto se puede clasificar como varicoso (HVDAV) y no varicoso (HVDANV). La hemorragia de vías digestivas altas no varicosa (HVDANV) es frecuentemente causada por úlcera péptica o duodenal (Figura 8.1), en gran porcentaje asociada a la infección por *Helicobacter pylori* o por el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y representa una emergencia médica importante con considerable mortalidad (1).

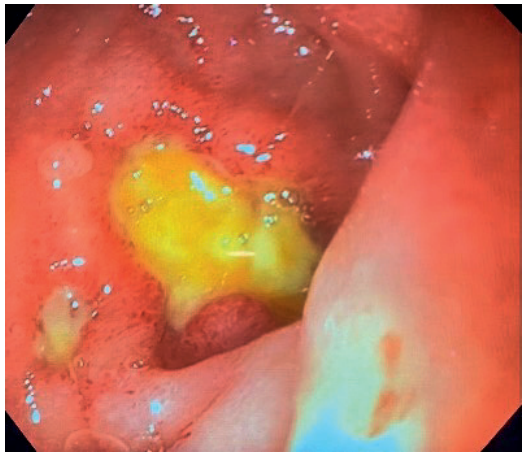


Figura 8.1. Úlcera duodenal secundaria al uso de AINES

Fuente: propiedad de los autores.

Epidemiologia

Las causas más comunes de HVDANV son la úlcera péptica gastroduodenal, seguida por las erosiones gastroduodenales; lesiones esofágicas pépticas (esofagitis o úlcera esofágica); lesiones vasculares como la lesión de Dieulafoy, una condición médica causada por una arteriola tortuosa anormal que penetra en la

mucosa gastrointestinal (Figura 8.2); las ectasias vasculares como las angiectasias, desgarros de Mallory weiss (laceración de la mucosa de la unión gastroesofágica causa por vomito recurrente, muchas veces generado por consumo excesivo de alcohol o comidas copiosas), y lesiones neoplásicas (2, 3). La incidencia de HVDANV ha disminuido en los últimos 20 años. En los Estados Unidos, la incidencia de HVDANV de cualquier causa disminuyó de 78,4 por cada 100.000 personas en 2001 a 60,6 por cada 100.000 personas en 2009. Datos más recientes han demostrado una reducción en la incidencia de 81 a 67 casos por cada 100.000 personas entre 2002 y 2012 (4). Asimismo, la mortalidad global asociada a HVDANV ha disminuido con el tiempo. Un estudio inglés de casos y controles mostró que la mortalidad dentro de los 28 días de ingreso hospitalario se redujo de 14,7 % en 1999 a 13,1 % en 2007 (5).

Figura 8.2. Lesión de Dieulafoy del cuerpo gástrico con sangrado activo

Fuente: propiedad de los autores.

Patogénesis

Existen dos alteraciones fundamentales en la fisiopatología del sangrado digestivo alto no varicoso: 1) la disrupción de la barrera mucosa asociada a la infección por *H. pylori* y el uso de AINES, y 2) la exposición del vaso sanguíneo al contenido luminal, por consecuencia de eventos como el síndrome de Mallory Weis, lesiones vasculares y lesiones neoplásicas (6). La interacción entre *H. pylori* y la respuesta inmune del huésped desempeña un papel fundamental en el daño a la mucosa y la formación de la úlcera. Se ha encontrado que aquellas cepas de *H. pylori* que exhiben el islote patogénico Cag codifican factores de virulencia que inducen una respuesta inmune de mayor intensidad. Estos antígenos son CagA, VacA , OipA y BabA, por lo que *H. pylori* se ha convertido en un blanco terapéutico preponderante en el manejo de la ulcera péptica (7, 8). La erradicación de la infección por *H. pylori* reduce el riesgo de úlcera 2,8 veces y el riesgo de sangrado por úlcera 6,4 veces (9).

El sistema de coagulación es muy sensible a pequeños cambios en el pH. Estudios *in vitro* han demostrado cómo la coagulación se altera a un pH de 6,8, la agregación plaquetaria se reduce > 50 % a un pH 6,4, la agregación plaquetaria y la coagulación plasmática son abolidas, y las plaquetas previamente agregadas se desagregan a un pH < 5,9. Un incremento en el pH a 6,8 induce la agregación plaquetaria, liberación de calcio y serotonina de las plaquetas, y normaliza el tiempo de coagulación

sanguínea (10). La pepsina es una enzima proteolítica que se activa a un pH < 6, aumentando la desagregación plaquetaria y la desintegración del coágulo. Esta enzima está presente en abundancia en el lumen gástrico, haciendo del estómago y la primera porción del duodeno un ambiente propicio para el sangrado. El tratamiento médico de las lesiones sangrantes busca mantener el pH gástrico por encima del rango de actividad proteolítica de la pepsina, esto es, un pH > 6. Un metaanálisis ha demostrado cómo los inhibidores de bomba de protones a altas dosis en infusión continua reducen el sangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad en pacientes con úlceras sangrantes de alto riesgo después de la terapia endoscópica, comparado con placebo (11).

Diagnóstico

Manejo preendoscópico

La presentación de la HVDANV varía entre pacientes asintomáticos ambulatorios con melenas y aquellos con hematemesis franca de gran volumen, que tienen hipotensión y compromiso de la vía aérea. La presencia de hematemesis indica que la fuente del sangrado es el tracto digestivo alto; para el caso de las melenas, en un gran porcentaje (90 %) son originados por encima del Ángulo de Treitz (**Figura 8.3**); sin embargo, también pueden ser la manifestación de sangrado del intestino delgado o del colon derecho. Pacientes con sangrado de origen en cavidad oral o nasofaríngea pueden deglutir sangre fresca y presentarse con hematemesis o melenas. La evaluación inicial en el servicio de urgencias va enfocada en proteger la vía aérea y la estabilidad circulatoria. En general, los pacientes de alto riesgo son aquellos que se presentan con hipotensión, vómito de sangre fresca, rectorragia franca, y tienen múltiples comorbilidades.

Figura 8.3. Pólipo duodenal como causa de melenas y anemia

Fuente: propiedad de los autores.

Estatificación del riesgo (12, 13)

Establecer el riesgo de complicaciones asociadas al sangrado digestivo alto no varicoso es el primer paso en la atención de urgencias. Para tal fin, se han descrito múltiples escalas, siendo la de Glasgow-Blatchford (GBS) la más utilizada (**Tabla 8.1**). Esta escala permite identificar aquellos pacientes con indicación de endoscopia de emergencia (puntajes mayores de 7) y aquellos que pueden ser manejados de manera ambulatoria (puntajes de 0-1).

Tabla 8.1. Escala Glasgow-Blatchford.

Parámetros al ingreso	Puntos
Urea (mg/dL)	
≥ 38 ≤ 47	2
≥ 47 ≤ 58	3
≥ 58 ≤ 147	4
Mayor a 147	6
Hemoglobina (g/dL) Hombres	
≥ 12 ≤ 13	1
≥ 10 ≤ 12	3
Menor a 10	6
Hemoglobina (g/dL) Mujeres	
≥ 10 ≤ 12	1
Menor a 10	6
Presión arterial sistólica (mmhg)	
100-109	1
90-99	2
Menor a 90	3
Otros marcadores	
Frecuencia cardiaca ≥ 100 lpm	1
Melenas	1
Síncope	2
Enfermedad hepática previa	2
Falla cardiaca	2

Fuente: elaboración propia.

La escala de Rockall (**Tabla 8.2**) fue desarrollada en Inglaterra por la Auditoría Nacional de la Hemorragia Gastrointestinal Aguda. Esta permite la evaluación clínica antes y después del estudio endoscópico, tomando los parámetros de edad, *shock*, diagnóstico a la endoscopia, comorbilidad y estigmas mayores de hemorragia reciente; asimismo, tiene utilidad en la predicción de mortalidad y resangrado.

Tabla 8.2. Escala de Rockall preendoscópico.

Variables	Puntos			
	0	1	2	3
Edad (años)	< 60	60-79	> 80	
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	< 100	> 100		
Presión arterial sistólica (mmhg)	> 100		< 100	
Comorbilidad			Enfermedad coronaria, falla cardiaca, comorbilidad mayor.	Insuficiencia renal crónica, paciente oncológico.

Fuente: elaboración propia.

Transfusión de glóbulos rojos

La transfusiones pueden generar aumento del flujo sanguíneo y presión de los vasos esplénicos, lo que puede interferir en la coagulación (14). Se recomienda, por lo tanto, un esquema restrictivo, en el que la hemoglobina final se encuentre entre 7 y 9 g/dL, posterior a la transfusión. En pacientes con comorbilidades críticas, el esquema de transfusión debe individualizarse de acuerdo con el criterio médico (15). En pacientes con enfermedad cardiovascular, el esquema de transfusión es más liberal, y una hemoglobina < 8 mg/dL obliga a soporte transfusional con la meta de lograr una hemoglobina > 10 mg/dL (16).

Inhibidor de bomba de protones

El uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) favorece un pH gástrico mayor de 6, condición óptima para lograr la hemostasia en las lesiones ulcerosas (10). En la revisión de Cochrane del 2010 se evalúo el uso de IBP antes de la endoscopia, sin encontrar impacto significativo en la mortalidad, riesgo de nueva hemorragia, o necesidad de cirugía; sin embargo, sí se encontró una mayor visualización endoscópica de las lesiones causantes del sangrado (17). La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomienda el uso intravenoso de IBP, administrando un bolo de 80 mg previo al procedimiento endoscópico, seguido de infusión a 8 mg/hora durante 72 horas en aquellos pacientes que requirieron alguna terapia hemostática durante la endoscopia (16). Se pueden considerar regímenes alternativos con terapias en bolo a dosis altas o formulación oral dos veces al día (18).

Terapia de antiagregación

El uso de aspirina en ancianos es de aproximadamente el 24 % y se presume que la mitad de ellos pueden cursar con erosiones gástricas, y entre el 15 % y el 30 % pueden tener úlceras (19). La edad avanzada (mayores de 60 años) ha demostrado ser un factor de riesgo significativo para eventos

gastrointestinales asociados al consumo de antinflamatorios no esteroideos (AINES) y antiplaquetarios, debido a que sus mecanismos protectores de mucosa son deficientes y a la disminución del flujo sanguíneo gástrico (20).

Los antiplaquetarios más utilizados en nuestro medio son la aspirina y el clopidogrel, que a menudo se utilizan de manera simultánea, aumentando hasta tres veces el riesgo de sangrado digestivo alto. La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) sugiere evitar la suspensión de la antiagregación en pacientes con historia de *stent* coronario medicado (20). En pacientes con antiagregación dual, como profilaxis cardiovascular secundaria, se debe continuar la administración de aspirina como monoterapia durante el evento de sangrado, y el segundo antiagregante se debe reiniciar tan pronto como sea posible una vez se haya contralado el sangrado (16).

Si el paciente esta tomando dosis bajas de aspirina en monoterapia como prevención primaria cardiovascular, esta se debe suspender, por ausencia de beneficio demostrable (16). Si la esta tomando en monoterapia como profilaxis cardiovascular secundaria, esta no se debe suspender y, en caso de suspenderla, se debe reiniciar lo antes posible (16).

Anticoagulantes orales

En el sangrado digestivo alto se recomienda suspender los anticoagulantes orales directos y warfarina. En caso de una hemorragia potencialmente mortal se indica la utilización de complejo de protrombina, vitamina K o plasma fresco, sin que se haya demostrado que el valor del índice internacional normalizado (INR) tenga relación directa con la severidad del sangrado (21). El manejo endoscópico no debe retrasarse ante la severidad del evento (22). La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en el 2015 aprobó la utilización de indarucizumab como antídoto del dabigatrán, aunque la evidencia sobre su beneficio en sangrado digestivo alto no varicoso es escasa (23). Una vez controlado el sangrado, la decisión de reiniciar la anticoagulación oral debe ser tomada por un grupo multidisciplinario integrado por cardiología, gastroenterología y cuidado intensivo. La ESGE recomienda reiniciar la anticoagulación lo antes posible, preferiblemente en los primeros siete días (16).

Acido tranexámico

En el ensayo HALT-IT se incluyeron 12.009 pacientes de 164 hospitales y 15 países con hemorragia digestiva alta o baja significativa, y se asignaron al azar para recibir ácido tranexámico o placebo, encontrándose que el ácido tranexámico no disminuyó la mortalidad por sangrado digestivo y, por el contrario, se asoció con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos y convulsiones (24). La ESGE 2021 no recomienda el uso de ácido tranexámico en sangrado digestivo alto (16).

Diagnostico endoscópico

Recientemente se han adoptado las siguientes definiciones en cuanto al tiempo de realización de endoscopia digestiva alta en pacientes con HVDANV: urgente, < 12 horas; temprana, < 24 horas, o tardía, > 24 horas. La endoscopia temprana (< 24 horas de presentación del paciente) es asociada con una menor mortalidad hospitalaria, menor duración de estancia hospitalaria y menores costos, y es la elección en pacientes con HVDANV (25-27). Estudios recientes han demostrado que la endoscopia urgente (realizada < 12 horas del ingreso) no se asocia con menores tasas de resangrado ni con menores tasas de mortalidad (28). Un estudio realizado en Dinamarca ha demostrado que la endoscopia de emergencias (realizada < 6 horas del ingreso) se asocia con mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria, y a 30 días, especialmente en el grupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica. Esto demuestra que en este grupo de pacientes es más importante la estabilidad circulatoria y el manejo de comorbilidades que la realización de la endoscopia (29).

La endoscopia digestiva alta debe aclarar la causa del sangrado y definir la necesidad de manejo endoscópico de acuerdo con la clasificación de Forrest, la cual estratifica el riesgo de resangrado, cirugía y mortalidad. La clasificación de Forrest se define así:

- FIa: sangrado en jet.
- FIb: sangrado babeante.
- FIIa: vaso visible no sangrante.
- FIIb: coágulo adherido.
- FIIc: mancha plana pigmentada.
- FIII: úlcera con base limpia (30).

Los hallazgos endoscópicos que permiten predecir un riesgo alto de recurrencia de la hemorragia es la presencia de un sangrado activo, de un vaso visible no sangrante o un coágulo adherente (Tabla 8.3).

Tabla 8.3. Escala de Forrest.

Grupo	Hallazgo endoscópico	Riesgo de resangrado (%)
Ia	Hemorragia en chorro	80-90
Ib	Hemorragia babeante	10-30
IIa	Vaso visible	50-60
IIb	Coagulo adherido	25-35
IIc	Mancha pigmentada	0-8
III	Cubierto por fibrina	0-12

Fuente: elaboración propia.

Las guías de la Sociedad Europea de Endoscopia recientemente publicadas recomiendan que las úlceras con sangrado en yet (FIa), con sangrado en capa (FIb) y aquellas con vaso visible (FIIa) reciban hemostasia endoscópica por considerarse de alto riesgo para sangrado persistente o resangrado. A las úlceras con coágulo adherido (FIIb) se les debe remover el coágulo y, ante cualquier estigma de sangrado activo o vaso visible no sangrante, se debe realizar hemostasia endoscópica (16). Otras características endoscópicas de las úlceras pépticas que implican alto riesgo de desenlace adverso o falla a la terapia endoscópica son tamaño de la úlcera > 2 cm, gran tamaño del vaso visible no sangrante, y localización de la úlcera en la pared duodenal posterior o curvatura menor proximal del estómago (31, 32). Para las úlceras pépticas con mancha plana pigmentada y aquellas cubiertas por fibrina, no se recomienda el tratamiento con hemostasia endoscópica y, de acuerdo con el contexto clínico, estos pacientes pueden ser dados de alta (16).

Terapia endoscópica

Existen diferentes métodos para lograr la hemostasia endoscópica de lesiones sangrantes que incluye técnicas de inyección, así como modalidades térmicas, mecánicas y tópicas. Se ha demostrado que cualquier terapia de hemostasia endoscópica es superior a la farmacoterapia sola, como tratamiento de úlceras Forrest IA, IB y IIA (33, 34). La terapia de inyección se puede realizar con adrenalina diluida 1:10.000 o 1:20.000, en solución salina normal, en alícuotas de 0,5 a 2 mL en la base de la úlcera y alrededor de esta, produciendo taponamiento y vasoconstricción local. La terapia de inyección también se puede realizar con agentes esclerosantes como etanol, etanolamina y polidocanol, que causan injuria tisular directa y trombosis. Otra clase de agentes inyectables menos usados son trombina, fibrina y cianoacrilato, que crean un sellante primario en el sitio de sangrado.

Los dispositivos térmicos se dividen en aquellos de contacto y los de no contacto. Dentro de los dispositivos de contacto se encuentran la sonda caliente, el electrocauterio multipolar/bipolar, y los forceps hemostáticos monopolar/bipolar. Por otra parte, dentro de los dispositivos térmicos de no contacto está la coagulación con argón plasma. Las terapias mecánicas incluyen los hemoclips (**Figura 8.4**), las ligaduras con bandas y los *over the scope clip*, el cual es un clip largo con forma de trampa de oso que se fija en la punta del endoscopio y es usado comúnmente para el cierre de fístulas y perforaciones (**Figura 8.5**). Las terapias tópicas han incrementado su uso en los últimos años, dentro de las que se encuentra el TC-325, también conocido como *hemospray*. Estas modalidades tienen la ventaja de su facilidad de uso, pues no precisa la necesidad de una lesión blanco, acceso a lesiones en localizaciones difíciles y la posibilidad de tratar una mayor área de superficie (35). Estudios recientes soportan

la superioridad de la terapia endoscópica dual, inyección con adrenalina más terapia térmica o terapia con adrenalina, más la terapia mecánica sobre la monoterapia con inyección con adrenalina en aquellas úlceras con estigmas de alto riesgo (FIA, FIB, FIIA), en términos de resangrado y necesidad de cirugía (36, 37).

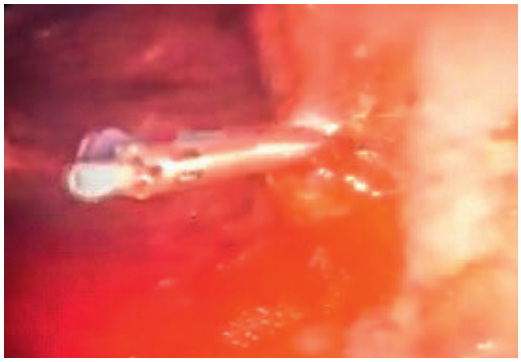


Figura 8.4. Hemostasia endoscópica con hemoclip.

Fuente: propiedad de los autores.

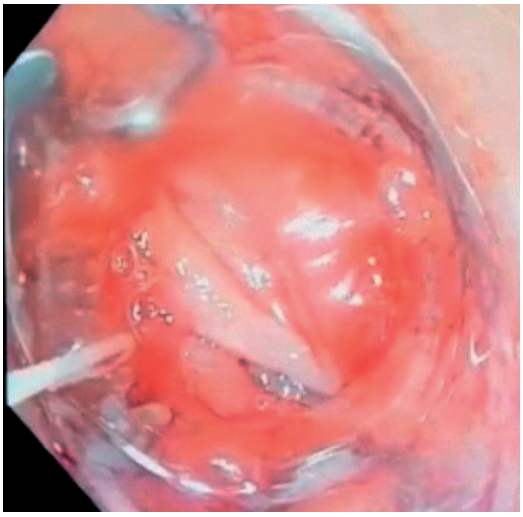


Figura 8.5. Hemostasia endoscópica con clip montado en un cap (Ovesco).

Fuente: propiedad de los autores.

El uso de los clips montados en cap, como es el *over the scope clip,* ha venido aumentando en los últimos años. Una serie de casos retrospectivo de 67 pacientes demostró que el uso de estos dispositivos en pacientes con úlceras sangrantes, con criterios de alto riesgo de desenlace adverso —definidos como úlcera > 2 cm de diámetro; vaso visible > 2 mm; localización de la úlcera en región de alto riesgo vascular (arteria gástrica izquierda, arteria gastroduodenal); úlcera penetrante, excavada o fibrótica— tuvo éxito técnico del 100 %, con éxito verdadero definido como ausencia de sangrado a 30 días en el 71,8 % de los casos, sin reporte de eventos adversos (38). Las guías de la ESGE recientemente publicadas recomiendan que las úlceras con sangrado activo FIA y FIB con estas características de alto riesgo sean tratadas con clip montado sobre cap como primera línea (16).

El sangrado persistente es definido como la presencia de hemorragia activa en jet o en escurrimiento (Forrest IA o IB) al final de la endoscopia, lo cual indica que es refractaria a las modalidades de hemostasia estándar (39). En estos casos, las guías de la ESGE recomiendan como última medida endoscópica de salvamento el uso del *spray* hemostático tópico (*hemospray*) o el uso de un clip montado en un cap (Ovesco) (16). En caso de que el sangrado sea refractario a todas las modalidades endoscópicas, se debe considerar la embolización angiográfica transcateter (EAT) o la cirugía en sitios donde no se disponga del recurso de la EAT o en casos que sean refractarios

a esta. Los diferentes estudios han demostrado que la EAT tiene menor mortalidad, pero mayor tasa de resangrado, mientras que la cirugía ha mostrado mayor tasa de eventos adversos (40-43).

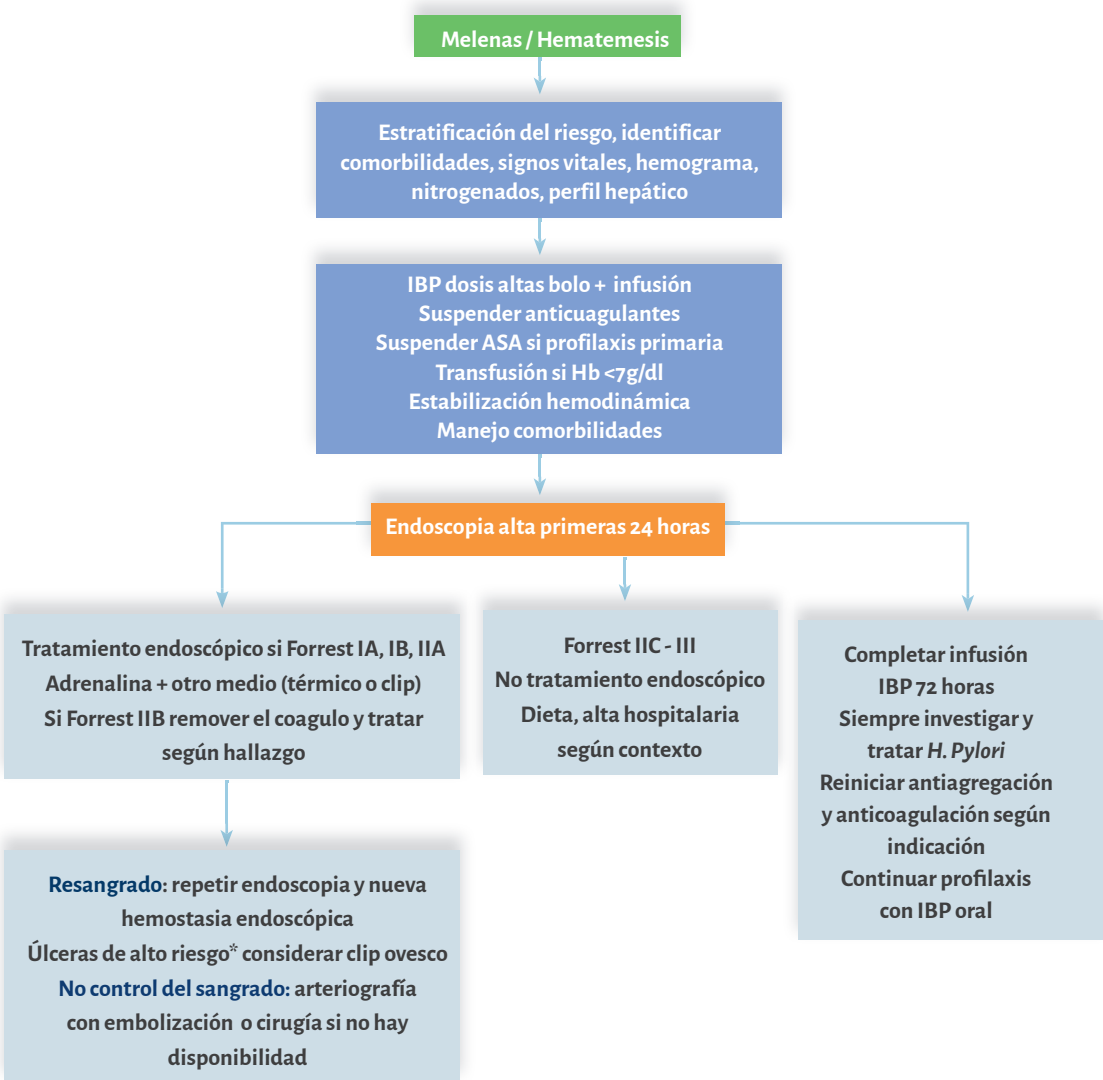
La revisión endoscópica —o *second look* en inglés— es aquella endoscopia que se realiza 24 horas después de la endoscopia diagnóstica índice. Esta no se debe realizar de rutina y se debe reservar para aquellos casos considerados como de alto riesgo de resangrado. Esto incluye pacientes en quienes en la endoscopia inicial se encontró una lesión sangrando activamente, pobre visualización endoscópica inicial, falla en identificar la fuente definitiva del sangrado o cuando la hemostasia endoscópica fue considerada subóptima (16).

El sangrado recurrente es definido como aquel que se presenta después de una hemostasia endoscópica considerada exitosa (44). Clínicamente, se define como la presencia de hematemesis recurrente o aspirado sanguinolento nasogástrico después de la endoscopia índice; hipotensión o taquicardia recurrente después de haber logrado la estabilidad hemodinámica; melenas o hematoquecia después de haber normalizado el color de las heces; o reducción en la hemoglobina > 2 g/dL, después de que un valor estable de hemoglobina ha sido alcanzado (45). Un ensayo clínico controlado que comparó el retratamiento endoscópico versus la cirugía en pacientes con sangrado recurrente encontró que en el 73 % de los pacientes asignados al retratamiento endoscópico se logró un control duradero del sangrado con menor tasa de eventos adversos comparado con la cirugía. Por esta razón, la recomendación actual es que a los pacientes que tienen resangrado se les realice una revisión endoscópica con nuevo tratamiento si está indicado (46). En caso de no realizar control del sangrado, la indicación es la realización de embolización arterial transcateter (EAT) o cirugía en caso de falla a la embolización o en sitios donde no se tenga el recurso disponible (16).

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Ante la historia de úlcera péptica, se debe evaluar la presencia de infección por *H. pylori*, con el objetivo de prevenir un primer sangrado o un resangrado. La identificación de *H. pylori* durante un sangrado digestivo es un reto, ya que las pruebas invasivas como el test de ureasa rápida pueden presentar resultados falsos negativos, ya sea por presencia de sangre en la cámara gástrica, errores en la muestra o uso previo de inhibidores de bomba de protones. El análisis histológico o el cultivo en muestras de biopsias también puede dar resultados falsos negativos. En este contexto clínico, la presencia de infección por *H. pylori* debe ser evaluada una vez la úlcera ha cicatrizado cuatro a ocho semanas después del sangrado, asegurando que el paciente esté libre del uso de IBP siete días antes del examen y sin uso previo de

antibióticos durante un mes antes del examen. Un resultado positivo obliga a la pronta erradicación de *H. pylori* con posterior confirmación de la erradicación de cuatro a seis semanas después de finalizada la terapia (47) (Figura 8.6).



*Úlceras de alto riesgo: mayores a 2cm, con vaso visible no sangrante mayor a 2mm, localizadas en territorio de gástrica izquierda o gastroduodenal, penetrantes, excavadas o fibróticas

Figura 8.6. Algoritmo de manejo para la hemorragia digestiva. *Úlceras de alto riesgo: mayores a 2 cm, con vaso visible no sangrante mayor a 2 mm, localizadas en territorio de gástrica izquierda o gastroduodenal, penetrantes, excavadas o fibróticas.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La hemorragia digestiva alta no variocosa es la principal emergencia médica en gastroenterología. El pronóstico depende del estado clínico del paciente, adecuado manejo de sus comorbilidades y estabilización hemodinámica. De acuerdo con la estratificación del riesgo de complicaciones, se debe realizar endoscopia digestiva alta en las primeras 24 horas y tratar de acuerdo con los hallazgos endoscópicos. Aquellos pacientes con sangrado activo o lesiones de alto riesgo de resangrado deben recibir manejo endoscópico con terapia dual. Ante la presencia de úlcera péptica siempre se debe evaluar y tratar la infección por *H. pylori* para disminuir el riesgo de recurrencia de la úlcera.

Referencias

1. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. Am J Gastroenterol. 2010;105(1):84-9. doi: 10.1038/ajg.2009.507

2. Rotondano, G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(4):643-63. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.001

3. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. Scand J Gastroenterol. 2013;48(4):439-47. doi: 10.3109/00365521.2012.763174

4. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. Dig Dis Sci. 2018;63(5):1286-1293. doi: 10.1007/s10620-017-4882-6

5. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology. 2011;141(1):62-70. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.048

6. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7

7. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett. 2014;345(2):196-202. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.016

8. Datta De D, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. World J. Gastroenterol. 2015;21(10):2883-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.2883

9. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of He-

licobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9300):9-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07272-0.

10. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. Gastroenterology. 1978;74(1):38-43. doi: 10.1016/0016-5085(78)90352-9

11. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton- pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(6):677-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02391.x

12. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2011;74(6):1215-24. doi: 10.1016/j.gie.2011.06.024.

13. Sung JJ, Chiu PC, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. Gut. 2018;67(10):1757-68. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316276

14. Hearnshaw SA, Logan RF, Palmer KR, Card TR, Travis SP, Murphy MF. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(2):215-24. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04348.x

15. Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, et al. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Gut Liver. 2020;14(5):560-70. doi: 10.5009/gnl20154

16. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Endoscopy. 2021;53(3):300-32. doi: 10.1055/a-1369-5274

17. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database SystRev. 2010;2010(7):CD005415. doi: 10.1002/14651858

18. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med.

2014;174(11):1755-62. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4056

19. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. Circulation. 2013;128(17):1869-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004747

20. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2016;83(1):3-16. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.035

21. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I, et al. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(9):1010-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04618.x

22. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2017;38(19):1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454

23. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017;377(5):431-41. doi: 10.1056/NEJMoa1707278

24. The HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;395(10241):1927-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30848-5

25. Garg SK, Anugwom C, Campbell J, Wadhwa V, Gupta N, Lopez R, et al. Early esophagogastroduodenoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study. Endosc Int Open. 2017;5(5):E376-86. doi: 10.1055/s-0042-121665

26. Siau K, Hodson J, Ingram R, Baxter A, Widlak MM, Sharratt C, et al. Time to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: results from a prospective multicentre trainee-led audit. United European Gastroenterol J. 2019;7(2):199-209. doi: 10.1177/2050640618811491

27. Jeong N, Kim KS, Jung YS, Kim T, Shin SM, et al. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage. Am J Emerg Med. 2019;37(3): 277-80. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.049

28. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2020;382(14):1299-1308. doi: 10.1056/NEJMoa1912484

29. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. Gastrointest Endosc. 2017;85(5):936-44. doi: 10.1016/j.gie.2016.08.049

30. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ.Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974;2(7877): 394-97. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91770-x

31. Camus M, Jensen DM, Kovacs TO, Jensen ME, Markovic D, Gornbein J. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(10):1080-9. doi: 10.1111/apt.13591

32. Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. Scand J Gastroenterol. 2016;51(10):1165-71. doi: 10.1080/00365521.2016.1190398

33. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(1):33-47. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.016

34. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. Gastrointest Endosc. 2009;69(4):786-99. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.031

35. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18020. doi: 10.1038/nrdp.2018.20

36. Baracat F, Moura E, Bernardo W et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of ran- domized controlled trials. Surg Endosc 2016: 2155-68.

37. Shi K, Shen Z, Zhu G et al. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. BMC Gastroenterology. 2017;17(5):55. doi:10.1186/s12876-017-0610-0.

38. Brandler J, Baruah A, Zeb M, Mehfooz A, Pophali P, Wong Kee Song L, et al. Efficacy of over-the-scope clips in management of high-risk gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(5):6906.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.020

39. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;42-43:101610. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.003

40. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: A meta-analysis. Endosc Int Open. 2014;2(1):E6-E14. doi: 10.1055/s-0034-1365235

41. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Clin Exp Gastroenterol. 2014;7:93-104. doi: 10.2147/CEG.S56725

42. Tarasconi A, Baiocchi G, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. World J Emerg Surg. 2019;14:3. doi: 10.1186/s13017-019-0223-8

43. Sverdén E, Mattsson F, Lindström D, Sondén A, Lu Y, Lagergren J. Transcatheter arterial embolization compared with surgery for uncontrolled peptic ulcer bleeding. A population-based cohort study. Ann Surg. 2019;269(2):304-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002565

44. Laine L, Spiegel B, Rostom A, Moayyedi P, Kuipers EJ, Bardou M, et al. Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):540-50. doi: 10.1038/ajg.2009.702

45. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group. Ann Intern Med. 2019;171(11):805-22. doi: 10.7326/M19-1795

46. Lau JYW, Sung JJY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic re-treatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcer. N Engl J Med. 1999;340(10):751-6. doi: 10.1056/NEJM199903113401002

47. Malfertheiner, P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gut-jnl-2016-312288

09.

Sangrado de intestino delgado

María Alejandra Amaya
Médica internista, Universidad de La Sabana. Fellow gastroenterología y endoscopia digestiva, Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

Jorge Alberto Ceballos
Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Endoscopia Intervencionista, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia.

Introducción

El sangrado gastrointestinal es una condición potencialmente fatal según sea su presentación clínica, localización y posibilidad de tratamiento oportuno. Por lo tanto, es un reto diagnóstico y terapéutico tanto para el equipo de urgencias como para el gastroenterólogo (1). A través del tiempo, se ha clasificado de acuerdo con su forma de presentación clínica: manifiesto, oscuro y oculto, así como por su localización anatómica: el sangrado digestivo alto tiene origen proximal al ligamento de Treitz; el de origen bajo se produce en algún segmento comprendido entre el colon, recto y ano (2). De esta manera, el sangrado del intestino delgado estaba enmarcado en este último, teniendo diferentes formas de presentación, abordaje, localización y tratamiento (3). Si bien el intestino delgado es la localización menos común, es el sitio donde se localiza la mayoría de las lesiones de los pacientes con sangrado oscuro.

Hasta la publicación de las guías de la ACG en 2015 por Gerson ***et al***., era denominado "sangrado oscuro" aquel que se caracterizaba por la presencia de hemorragia manifiesta u oculta y, tras la realización de esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia, no se lograba determinar el sitio del sangrado (4). Sin embargo, con el advenimiento de técnicas endoscópicas y radiológicas, principalmente videocápsula endoscópica y enteroscopia, se logró identificar que la mayoría de las causas (cerca del 75 %) del llamado "sangrado oscuro" tienen origen en el intestino delgado, y se acuñó el término "sospecha de sangrado de intestino delgado", para clasificar a este grupo de pacientes. El término "sangrado oscuro" se reserva para aquellos pacientes que tienen manifestaciones de sangrado sin documentarse su causa en evaluaciones endoscópicas que incluyan el intestino delgado (5-7).

El sangrado de intestino delgado ocurre distal a la ampolla de váter o proximal a la válvula ileocecal, y corresponde al 5 % de todos los pacientes que cursan con sangrado del tracto gastrointestinal. Esta es una entidad infrecuente y se sospecha cuando tiene curso clínico recurrente (hasta el 5 %), persistente, masivo y no se logra identificar una causa evidente por medio de endoscopia, colonoscopia e imágenes diagnósticas (8, 9). El impacto económico derivado de esta condición es alto y requiere estudios costosos que incrementan la estancia hospitalaria, de manera que la efectividad en el tratamiento depende del diagnóstico rápido y oportuno, que logre parar el sangrado con el menor costo posible (3, 9).

Epidemiología y etiología

Estimar la verdadera prevalencia del sangrado de intestino medio se ha convertido en un reto; los datos provienen de algunos estudios sobre sangrado oculto u oscuro reportados en series de casos. La información consignada en las bases de datos nacionales incurre en sesgos de información, teniendo en cuenta que los estudios del intestino medio se realizan en centros de tercer y cuarto nivel de atención. Cabe resaltar que, a través del tiempo, y a medida que ha evolucionado la tecnología en métodos diagnósticos, se han presentado cambios en las definiciones y diferencia de conceptos para englobar esta entidad, generando dificultades en la recolección de la información (8). La prevalencia del sangrado de intestino medio es de aproximadamente 5 % al 10 % de los pacientes que presentan sangrado gastrointestinal; de ellos, no se logra identificar el sitio de sangrado en un 10 % a 20 % después de un abordaje exhaustivo y se considera sangrado oscuro (1, 4, 8). La etiología del sangrado gastrointestinal es diferente para cada segmento. La úlcera péptica y la enfermedad diverticular son las principales causas para el sangrado de origen alto y bajo, respectivamente; sin embargo, para lo que atañe al intestino delgado, la etiología vascular es predominante, como lo veremos más adelante. La mayoría de las veces no causa inestabilidad hemodinámica, debido a que la fuente del sangrado es principalmente capilar o venosa, con algunas excepciones como fístulas aortoentéricas o lesiones de Dieulafoy (8, 10).

Basados en un metaanálisis realizado en 2008, que incluía datos de países occidentales y asiáticos, comparando hallazgos en videocápsula endoscópica y enteroscopia asistida por balón, las principales causas de sangrado de intestino medio fueron lesiones vasculares, en el 24 % de los casos; las lesiones inflamatorias, en 16-18 %, y las neoplásicas, en el 11 % de los casos. Al comparar los datos de los pacientes, se documentó que los pacientes asiáticos tuvieron mayor probabilidad de hallazgos neoplásicos; por el contrario, las angiectasias fueron más frecuentes en la población occidental. La edad es un factor determinante para el tipo de lesión detectada en el intestino delgado. Los pacientes menores de 40 años son más propensos a presentar enfermedad inflamatoria intestinal y divertículo de Meckel. Las lesiones tumorales y de Dieulafoy pueden presentarse en pacientes jóvenes y mayores; sin embargo, las lesiones vasculares como angiectasias y úlceras secundarias a inflamación o consumo de medicamentos son más probables en pacientes mayores de 40 años. Por lo tanto, las causas de sangrado del intestino delgado se pueden dividir en no comunes y comunes y, a su vez, las comunes se pueden subdividir según la edad de presentación entre mayores y menores de 40 años (1). En la **Tabla 9.1** podemos ver en detalle las causas de sangrado de intestino delgado.

Tabla 9.1. Etiología de sangrado de intestino delgado.

Causas más comunes		Causas menos comunes
Menores de 40 años	Mayores de 40 años	
• Enfermedad inflamatoria intestinal • Lesiones de Dieulafoy • Neoplasia • Divertículo de Meckel • Síndromes polipósicos	• Angiectasias • Lesiones de Dieulafoy • Neoplasia • Consumo de AINES	• Púrpura de Henoch – Schonlein • Enteropatía hipertensiva portal • Amiloidosis • Síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus • Pseudoxantoma elástico • Síndrome de Osler Weber-Rendu • Sarcoma de Kaposi • Síndrome de Plummer-Vinson • Síndrome de Ehlers- Danlos • Síndromes polipósicos hereditarios • Hematobilia • Fístula aorto-entérica • Hemosuccus entericus • Papulosis atrófica maligna

Fuente: adaptada de (4).

La causa más común de las lesiones sangrantes del intestino delgado es vascular, siendo el principal hallazgo en el 70 % al 80 % en la población occidental; entre estas, se encuentran las angiodisplasias, telangiectasias, flebectasias, malformaciones arteriovenosas, lesiones de Dieulafoy y várices.

Angiodisplasias

También llamadas angiectasias, malformaciones arteriovenosas o ectasia vascular, las angiodisplasias son lesiones superficiales, caracterizadas por vasos de pared delgada, dilatados, tortuosos, que incluyen capilares, venas y arterias. Estas se observan dentro de la capa mucosa y submucosa del intestino. Tienen ausencia de cambios inflamatorios y fibróticos (**Figura 9.1**). Suelen estar localizadas en cualquier segmento del tubo digestivo (1, 11). La revisión sistemática realizada por Liao *et al*. incluyó 227 estudios y 22.840 cápsulas endoscópicas, que mostraron este trastorno vascular como la principal causa de sangrado de intestino delgado en un 50 % al 60 % de los casos (10). La localización más frecuente es el ciego y colon derecho, y el intestino delgado en menor proporción; sin embargo, series de casos han encontrado dichas lesiones en el duodeno hasta en el 50 % de los casos; yeyuno, en el 37 %, e íleon, en el 15 % (12). Para el grupo de Cañadas *et al.*, en 2020, en un estudio realizado en un centro de tercer nivel en Bogotá, se documentó que la localización

más frecuente de las angiectasias se encontraba en el yeyuno, en un 31 % de los casos, seguido del duodeno en el 17 %, e íleon, en el 12 % (13). Las angiodisplasias están asociadas a múltiples condiciones y comorbilidades. La estenosis aórtica es una de ellas; también, la enfermedad renal crónica, posiblemente relacionada con la disfunción plaquetaria urémica. La falla cardiaca, cardiopatía isquémica, arritmias, hipertensión arterial y las enfermedades respiratorias crónicas se han asociado como factores de riesgo para angiodisplasias en el intestino delgado (14).

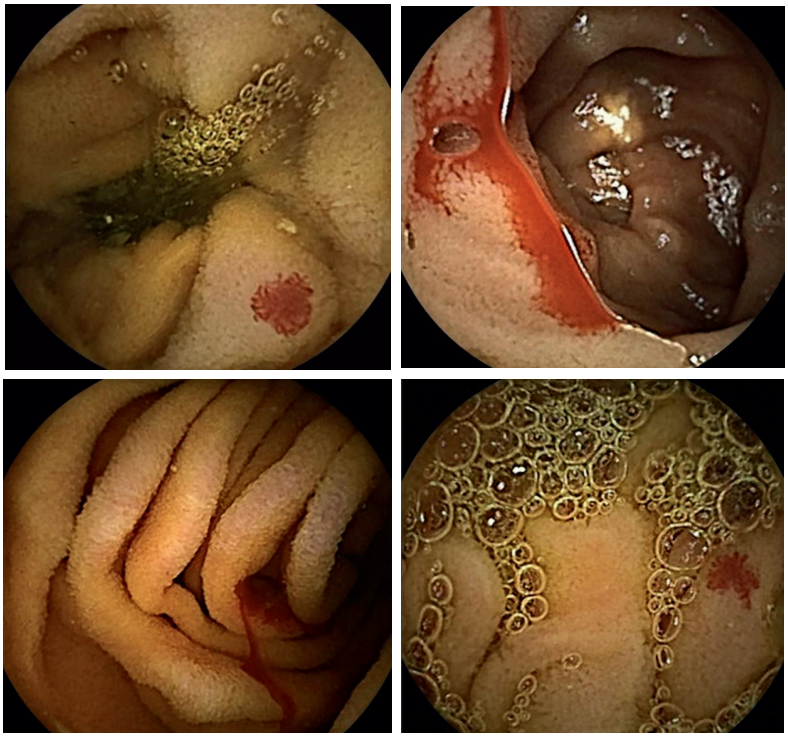


Figura 9.1. Angiodisplasias y sangrado secundario.

Fuente: propiedad de los autores.

Lesión de Dieulafoy

La lesión de Dieulafoy consiste en una úlcera mucosa solitaria que erosiona una arteria submucosa, tortuosa y anormalmente grande. La evaluación histológica no revela cambios en la pared del vaso, la ulceración se limita a la mucosa y no hay cambios en la mucosa circundante. Endoscópicamente, requiere alguno de los siguientes criterios para su diagnóstico: a) sangrado activo o micro-pulsátil por el diminuto defecto de la mucosa; b) visualización de un vaso protuberante con o sin sangrado activo; c) coágulo adherido a defecto mucoso diminuto, en todos los escenarios la mucosa circundante debe ser normal. Esta lesión es una causa rara de sangrado gastrointestinal,

principalmente ubicada en la curvatura menor del estómago, con algunos reportes en intestino delgado; Dulic-Lakovic *et al.* incluyeron 284 enteroscopias realizadas en nueve centros de Austria, y documentaron que la lesión de Dieulafoy era el 3,5 % de las causas de sangrado de intestino delgado (15).

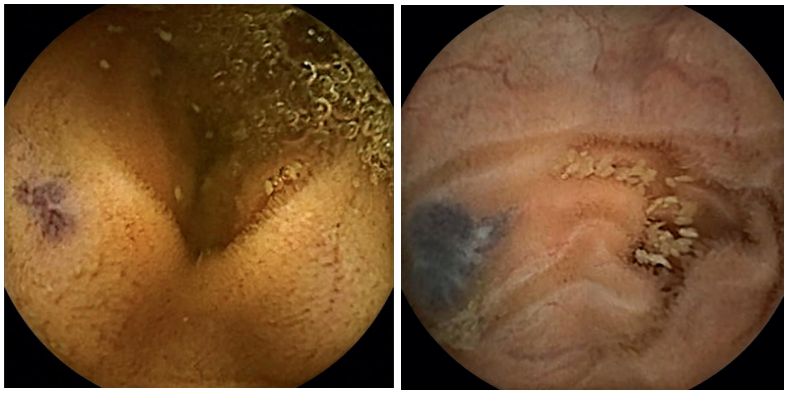


Figura 9.2. Ectasia venosa.

Fuente: propiedad de los autores.

Várices del intestino delgado y enteropatía hipertensiva portal

La hipertensión portal genera grandes colaterales venosas portosistémicas en el intestino delgado, que generan dilataciones y ectasias venosas (**Figura 9.2**), que pueden predisponer a sangrado hasta en un 8 % de los casos. Se ha asociado a pacientes cirróticos descompensados, así como a aquellos con antecedentes de cirugía abdominal y trombosis portal de otras causas. La localización más frecuente es el duodeno (16, 17). Tienen menor probabilidad de ruptura, ya que la pared de la várice se encuentra más profunda en la pared intestinal que las várices esofágicas (**Figura 9.3**).

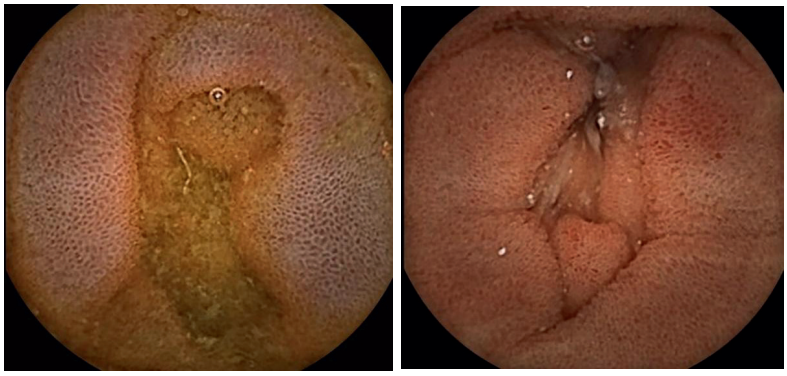


Figura 9.3. Yeyunopatía hipertensiva portal.

Fuente: propiedad de los autores.

Tumores del intestino delgado

Los tumores del intestino delgado son una causa poco frecuente. Las neoplasias del intestino delgado ocupan el 5 % de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal y constituyen entre el 5 % y el 10% de todas las causas de sangrado de intestino delgado.

El adenocarcinoma es la principal y más común neoplasia maligna, pues ocupa del 35 % al 50 % de todos los tumores de este segmento gastrointestinal (**Figura 9.4**); los tumores carcinoides se encuentran entre el 20 % y el 40 % de los casos, así como los linfomas en el 14 % (15).

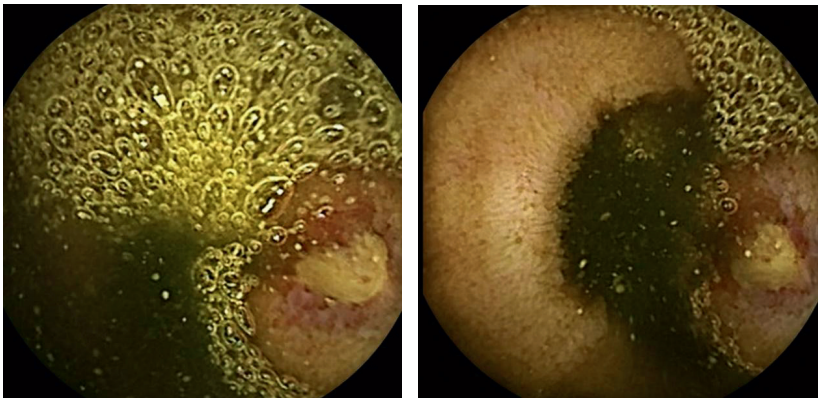


Figura 9.4. Lesión tumoral ulcerada.

Fuente: propiedad de los autores.

Úlceras del intestino delgado

La úlceras del intestino delgado son multifactoriales; involucran etiología inflamatoria, farmacológica e infecciosa (**Figura 9.5**). En un estudio realizado en India en 385 pacientes con sangrado oscuro, las úlceras eran la principal causa de sangrado gastrointestinal (156 pacientes); de estos, la enfermedad inflamatoria intestinal (42 pacientes), tuberculosis intestinal (12 pacientes) y enteropatía por AINES (12 pacientes) fueron las responsables de dicha manifestación clínica. En Colombia, Rey *et al.*, en una cohorte de 73 pacientes llevados a enteroscopia con doble balón, encontraron que las úlceras del intestino delgado fueron la principal causa de sangrado en el 46 % de los casos (18). En otra serie, en el 2014, García del Risco *et al.* incluyeron 50 pacientes con indicación de videocápsula endoscópica, en donde se documentó que en el 13,7 % de los casos la causa de las úlceras y del sangrado de intestino delgado era secundario a infección parasitaria (19). La tuberculosis intestinal no es una causa menospreciable: en un estudio que incluyó 40 pacientes con sangrado oscuro, fue responsable del 10 % de los casos de sangrado. La fiebre entérica ha reportado melenas en el 38 % de los casos con principal compromiso de la válvula ileocecal en el 72 % de los casos.

Figura 9.5. Úlceras yeyuno-ileales con sangrado secundario.

Fuente: propiedad de los autores.

Otras causas

Las otras causas de sangrado del intestino delgado incluyen enteritis por radiación, divertículo de Meckel, fístula aortoentérica, hemobilia, haemosuccus pancreaticus, isquemia mesentérica y endometriosis (20). Entre las menos comunes, se incluyen sarcoma de Kaposi, síndrome de Plummer Vinson, síndrome de pseudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers – Danlos, púrpura de Henoch-Schonlein, neurofibromatosis, síndromes polipósicos (1, 4, 16). En Colombia, el registro nacional publicado por Juliao *et al*. mostró que el principal hallazgo en las videocápsulas realizadas fue erosiones y úlceras en el 31,6 %; angiectasias, en el 35,7 %; parásitos, en el 2,7 %, principalmente uncinaria y áscaris; masas o tumores, en el 2,3 % (21). Consecuente con este hallazgo, García del Risco *et al*. reportaron en un 51,9 % el hallazgo de lesiones vasculares; tumorales, en el 20 %, y parasitarias, en el 13,7 %, con un tamaño de muestra menor al usado en el registro nacional previamente mencionado (50 y 1.883 VCE, respectivamente) (19).

Abordaje

El principal abordaje de un paciente con sangrado de intestino delgado debe ser la historia clínica detallada y el examen físico exhaustivo. Las manifestaciones del sangrado de este segmento gastrointestinal pueden variar desde el manifiesto (melenas, heces color marrón o hematoquecia) hasta el oscuro oculto (anemia por deficiencia de hierro) (8). En algunos casos, puede ser masivo con inestabilidad hemodinámica o puede ser recurrente e intermitente, acarreando múltiples ingresos hospitalarios, estudios endoscópicos y transfusión de hemoderivados (9). La presencia de hematemesis puede ser una pista importante, pues denota en la

mayoría de las ocasiones que el sangrado se encuentra en el duodeno proximal; sin embargo, hay algunos reportes literarios que mencionan esta presentación clínica en casos de sangrado de duodeno distal e, incluso, yeyuno proximal; asimismo, la presencia de melenas enmarca como probable fuente de origen proximal al ligamento de Treitz y duplica la posibilidad de encontrar la fuente del sangrado en los primeros 2/3 del intestino delgado; sugiere adicionalmente la vía de ingreso anterógrada para la enteroscopia (22).

La historia clínica debe incluir detalladamente el uso de AINES, aspirina, anticoagulantes, antecedente de radiación, trastornos de coagulación, cirrosis, cirugía o trauma previo, y si ha requerido intervenciones endoscópicas, así como historia familiar de sangrado recurrente (epistaxis o gastrointestinal), lesiones pigmentadas en los labios, historia de poliposis que hagan pensar en síndrome de Peutz–Jegher, así como angiectasias y hallazgos que sugieran hipertensión portal. También se debe evaluar la presencia de Triada de Sandblom para descartar hemobilia (dolor en hemiabdomen superior, hematemesis e ictericia). La ausencia de dolor abdominal y sangrado evidente sugiere lesiones vasculares; por el contrario, dolor y sangrado sugieren lesiones secundarias a AINES o tumores. Las condiciones de vivienda, manipulación de alimentos y salubridad en general ameritan descartar infección parasitaria. En cuanto a los pacientes con pérdidas crónicas de sangre y en estudio de ferropenia, es necesario evaluar la presencia de coiloniquia, queilitis angular, glositis atrófica y palidez conjuntival (2, 8, 13).

El tiempo de inicio de los síntomas y la realización de estudios complementarios tienen estrecha relación, teniendo en cuenta que, entre los primeros dos a siete días del inicio del sangrado, hay más probabilidad de hallazgos en la videocápsula endoscópica; el rendimiento diagnóstico y terapéutico de la prueba aumenta ocho veces si esta es realizada en las primeras 48 a 72 horas del sangrado manifiesto, con una posibilidad de encontrar las lesiones causantes del sangrado en un 60 % a 70 %; asimismo, disminuye la tasa de resangrado y el tiempo libre de resangrado a largo plazo. Cuanto más evidente es el sangrado y más severa sea su presentación, las videocápsulas endoscópicas realizadas en las primeras 48 horas lograrán un impacto diagnóstico hasta en el 91 % de los casos (23).

Anemia por deficiencia de hierro

La anemia por deficiencia de hierro ocurre en un 2 % al 5 % en mujeres posmenopaúsicas y hombres adultos en países desarrollados; además, constituye la primera causa de anemia en Estado Unidos. La principal fuente de sangrado es el tracto

gastrointestinal, incluso en pacientes con pruebas de detección de sangre oculta en materia fecal negativas. En mujeres premenopaúsicas la anemia por deficiencia de hierro está asociada al sangrado menstrual; sin embargo, también pueden ser de otro origen, incluyendo tumores del tracto gastrointestinal. De esta manera, si el sangrado menstrual no explica la anemia y si no hay otra causa evidente de la pérdida hemática (hematuria, epistaxis, entre otras), debe evaluarse de forma exhaustiva el tracto gastrointestinal (24).

Hasta en un 30 % de los pacientes no se logra identificar la causa de la anemia ferropénica; su tratamiento se basa en transfusión de hemoderivados, suplencia de hierro, sin impactar en la causa de base, hecho que conlleva un aumento de morbilidad y mortalidad, empeora la calidad de vida y aumenta los costos para el sistema de salud (5). Las pérdidas hemáticas de aproximadamente 100 mL en el intestino delgado dan como resultado heces aparentemente normales. Virtualmente, cualquier lesión mucosa puede generar sangrado y dar positivo en una prueba de sangre oculta en materia fecal y, por ende, generar anemia por deficiencia de hierro (25).

En una revisión sistemática se encontró que la sensibilidad de la prueba para detección de SOMF fue de 0,58 (IC 95 %: 0,53-0,63) con especificidad de 0,84 (IC 95 %: 0,75-0,89), resultados similares con el uso de guayaco o prueba inmunohistoquímica fecal. En coherencia con dichos hallazgos, una prueba negativa para detección de SOMF no debe impedir la realización de estudios endoscópicos (26). El estudio incluye endoscopia digestiva alta y colonoscopia, seguido de videocápsula endoscópica o enteroscopia, en caso de no ser filiada la causa del sangrado en estudios iniciales. Adicionalmente, se debe realizar serología para enfermedad celiaca y, para nuestro contexto de país en vía de desarrollo, la baja ingesta de alimentos ricos en hierro y la infección parasitaria (25).

Métodos diagnósticos

La principal limitación para el estudio del intestino delgado es su longitud (6 m), técnicamente con mucha dificultad para su intubación con el endoscopio convencional. Los avances tecnológicos nos permiten tener herramientas como la videocápsula endoscópica, enteroscopia profunda (único balón, doble balón, espiral) e imágenes diagnósticas (enterografía por tomografía, enterografía por resonancia), no solo para su diagnóstico, sino para una posible intervención terapéutica en caso de necesitarlo (5).

Segunda endoscopia (*Second-look*)

Los reportes de estudios realizados previamente han demostrado que los pacientes que cursan con sospecha de sangrado de

intestino delgado con un estudio endoscópico previo que no logra identificar la causa pueden tener una lesión no detectada; el rendimiento diagnóstico de la segunda endoscopia alta varía entre el 2 % y el 25 %, mientras que el de la colonoscopia varía entre el 6 y el 23 % (27). La mayoría de las fuentes de sangrado se pueden evaluar con una segunda endoscopia. En caso de no haber sido canulada la válvula ileocecal en la primera colonoscopia, se debe evaluar la porción distal del íleon; asimismo, está indicada la realización de enteroscopia de empuje o enteroscopia *push*, para evaluar el duodeno distal o yeyuno proximal (9). La recomendación de la guía del Colegio Americano de Gastroenterología, publicada en el 2015, sugiere realizar una segunda endoscopia en casos de hematemesis recurrente, melenas o un estudio previo incompleto. Igualmente, está recomendada la segunda colonoscopia en casos de hematoquecia recurrente o si se sospecha origen en tracto gastrointestinal bajo (4).

Videocápsula endoscópica

En los países occidentales, la videocápsula endoscópica es el examen de elección para el estudio del sangrado de intestino delgado. Su alta capacidad diagnóstica sobre las otras técnicas de imágenes la han convertido en una alternativa que provee la vía de ingreso terapéutico de la enteroscopia (8). Se trata de un dispositivo desechable de 26 × 11 mm, con la capacidad de tomar dos fotogramas por segundo, por un periodo de 8 a 12 horas, características que cambian según el tipo de dispositivo que se utilice. Las imágenes son transmitidas de forma inalámbrica a un dispositivo-grabadora para luego ser visualizadas en el programa de cómputo. Debe ser deglutido y, posteriormente, va avanzando por el tracto gastrointestinal mediante los movimientos intestinales (28). Las guías de manejo actuales (Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal [ESGE] 2015 y Colegio Americano de Gastroenterología [ACG] 2016), así como la *Guía de Sospecha de Sangrado de Intestino Delgado*, publicada por Kuo *et al*. en el 2019, recomiendan la videocápsula endoscópica como el método diagnóstico de elección para el estudio del sangrado del intestino medio (4, 9, 15). Este es un examen fácilmente tolerable, no invasivo y tiene la posibilidad de evaluar el intestino delgado en toda su extensión (7).

Liao *et al*. realizaron una revisión sistemática en el 2010, en la cual incluyeron 227 artículos para un total de 22.840 procedimientos, donde la principal indicación era el sangrado oscuro en un 66 % de los casos. La tasa de detección alcanzó el 60,5 %, y la principal causa reportada fueron angiodisplasias en el 50 % de los casos, con una tasa de retención del 1,2 % (10). La probabilidad de encontrar la causa del sangrado en intestino delgado varía de acuerdo con la presentación de este; para la etiología vascular es mayor en sangrado manifiesto que para el no manifiesto, con 40,3 % vs

25,7 %, respectivamente; un valor de hemoglobina más bajo, mayor edad y consumo de antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes aumentan dicha probabilidad (29). Los resultados del registro nacional realizado en Colombia recopiló la información de siete centros de referencia, que reunió 1.883 VCE realizadas, donde el 64,4 % fueron realizadas por sospecha de sangrado de intestino delgado. El rendimiento diagnóstico fue similar al reportado en la literatura mundial alcanzando el 60 %, el cual aumentó al 66 % en sangrado evidente, comparado con el oculto que fue de 56 %, la tasa de complicaciones fue tan solo del 0,7 %, y la visualización completa del intestino delgado se logró en el 96,6 % (21).

García del Risco *et al*. reportaron una serie de 50 casos llevados a VCE por sangrado de intestino delgado, con un rendimiento diagnóstico del 58 %, que aumentó al 61 % en sangrado manifiesto (19). Los estudios que han comparado el rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón, como el realizado por Shabana *et al*., en el cual incluyeron once artículos, demostraron que el potencial diagnóstico es equiparable, 60 % vs. 57 %, respectivamente; para la etiología vascular, los resultados son similares para ambas técnicas, 24 % para VCE vs. 24 % para EDB (7). En Colombia, Cañadas *et al*. realizaron un estudio de concordancia diagnóstica entre la VCE, la enteroscopia de único balón y la EDB, en el cual analizaron 74 VCE con posterior realización de 71 enteroscopias asistidas por balón en pacientes con sospecha de sangrado de intestino delgado, encontrando un rendimiento diagnóstico para la VCE de 86,5 %, mientras que para enteroscopia fue del 58,1 %; sin embargo, la concordancia para hallazgos positivos entre la VCE y la enteroscopia fue débil (Ik = 0,17); analizando los datos por etiología, para lesiones inflamatorias fue bueno, pues aumentó a Ik = 0,71; para lesiones vasculares, fue moderado (Ik = 0,45, al igual que para tumores (Ik = 0,40) (13).

La visualización de toda la extensión del intestino delgado con la VCE no logra ser del 100 %; como se mencionó previamente, el porcentaje de visualización completa es del 90 % al 95 %. Hay factores que favorecen mejorar el rendimiento de la prueba; la preparación intestinal adecuada es uno de ellos. Comparado con la colonoscopia o enteroscopia, la falta de irrigación de agua, insuflación de aire y control de la punta limitan su precisión diagnóstica (8). La preparación puede hacerse con dos litros de polietilenglicol más simeticona y dieta líquida clara el día anterior a la inserción de la cápsula; este régimen favorece la mejor visualización. La retención de la VCE se define como la permanencia del dispositivo por más de dos semanas tras la inserción, que requiera una intervención para la extracción; la tasa de retención varía de acuerdo con las comorbilidades, siendo normalmente del 1 % al 2 %, pero puede

aumentar hasta el 20 % en pacientes con historia de enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal, enfermedad diverticular, antecedente de cirugía abdominal, hernias o tumores.

Si bien la principal contraindicación para la realización de la VCE es la obstrucción intestinal, existen algunas contraindicaciones relativas que impiden la realización del estudio, entre las que se encuentran los pacientes con trastornos de deglución, dispositivos cardiacos y el embarazo. En los pacientes con trastornos de deglución, se realiza inserción endoscópica de la cápsula localizándola en el duodeno para minimizar el riesgo de retención o aspiración. Los dispositivos implantables cardiacos han evolucionado en los últimos años; actualmente, solo requieren monitorización durante la realización del examen por el riesgo de interferencias en la señal (9).

Enteroscopia de empuje

La enteroscopia de empuje es realizada con un enteroscopio o, en su defecto, con un colonoscopio pediátrico; permite la evaluación del intestino delgado proximal, 70 cm, distal al ligamento de Treitz, con un enteroscopio o 45-60 cm con un colonoscopio, y hasta 90 cm aplicando rigidez variable. La mayoría de las lesiones encontradas son de origen vascular y la localización se encuentra incluso en áreas accesibles para un endoscopio convencional, lo que apoya la tesis de la importancia de una segunda endoscopia. El uso del sobretubo en la enteroscopia de balón sencillo permite avanzar hasta 1,50 m aproximadamente; sin embargo, su rendimiento diagnóstico no cambia drásticamente. Este procedimiento puede causar molestias y su uso está reservado para abordaje terapéutico en las lesiones del intestino delgado proximal (1, 4, 9).

Enteroscopia profunda

La enteroscopia asistida por dispositivo comprende la enteroscopia de único balón, doble balón y la enteroscopia en espiral. Desde hace 15 años que se introdujo esta modalidad, se ha convertido en el siguiente paso por realizar cuando se documenta una lesión durante la VCE. El rendimiento diagnóstico y terapéutico es similar para las tres modalidades; sin embargo, la enteroscopia de doble balón se ha asociado con mayor tasa de éxito que las otras. Existen dos técnicas: por una parte, la que funciona por medio de retracción y empuje, bajo cuyo principio funciona la enteroscopia de único y doble balón; por la otra, se encuentra la enteroscopia en espiral que se realiza mediante el principio de rotación (30). Su potencial terapéutico se basa en la posibilidad de realizar marcación de las lesiones en la pared intestinal que permita una fácil ubicación durante el procedimiento quirúrgico; permite hemostasia endoscópica (electrofulguración con argón plasma, escleroterapia con adrenalina, inserción de clips), resección endoscópica, dilatación,

extracción de cuerpos extraños, inserción de prótesis metálicas (31).

Ha sido comparada contra la VCE como método diagnóstico en varios estudios epidemiológicos, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis, los cuales han mostrado similar rendimiento entre los dos procedimientos, dejando como primera opción en el algoritmo a la VCE por ser más tolerada y menos invasiva (28). La localización de la lesión mediante VCE se realiza de acuerdo con el tiempo transcurrido en el estudio al momento de documentar la lesión; la vía anterógrada es escogida cuando las lesiones encontradas están a un valor índice de tiempo menor o igual a 0,6 del píloro al tiempo cecal o menor a 0,75 de la ingestión al tiempo cecal. El rendimiento diagnóstico es mayor, debido a que la mayoría de las lesiones se encuentran proximales al ligamento de Treitz (32). La vía retrógrada es preferida para las lesiones más distales (33).

En Colombia se han realizado varios estudios para evaluar el rendimiento diagnóstico de la enteroscopia de único y doble balón. En el 2009, Ospina *et al*. reportaron una serie de 40 pacientes llevados a enteroscopia de único balón, logrando un rendimiento diagnóstico del 81 % para sangrado oculto (34). En el 2018, Rey *et al*. reportaron un potencial diagnóstico del 86 % y terapéutico del 13,98 % en una serie de 93 procedimientos mediante enteroscopia con doble balón (18). Las complicaciones son raras, mayores a la reportadas en estudios endoscópicos básicos; pueden llegar hasta el 4,3 % cuando proveen intervención endoscópica; la perforación, pancreatitis, se pueden presentar en pacientes con antecedente de cirugía abdominal mayor, anatomía alterada o presencia de anastomosis (35).

Imágenes diagnósticas

A través del tiempo, se han optimizado las técnicas para obtener imágenes de mejor calidad del intestino delgado con mejor rendimiento que la tomografía de rutina. Estas técnicas permiten la visualización completa de las asas intestinales sin superposición y las estructuras extraluminales con mayor precisión, mediante resonancia magnética o tomografía computarizada. Pueden realizarse mediante enterografía, que incluye la ingestión de abundantes cantidades de volumen o por medio de enteroclisis con la administración del medio de contraste mediante sonda nasoentérica. La tomografía es más usada en comparación con la resonancia magnética, debido a su mayor disponibilidad y capacidad resolutiva (4) En los pacientes hemodinámicamente inestables o que no puedan consumir el medio de contraste oral, se prefiere una tomografía multicorte de vasos abdominales, en la cual puede visualizarse el sangrado activo; para los pacientes con sangrado no manifiesto, la enterografía con contraste oral es la técnica de elección (9).

Enterografía por tomografía (enterotomografía)

El uso de medio de contraste oral neutro y la adecuada distensión del lumen intestinal favorecen el rendimiento de la enterotomografía, que puede facilitar la localización del sangrado activo, el cual se representa como hiperdensidad en el lumen intestinal o extravasación del contraste hacia el lumen. El estudio realizado por Lee *et al.*, donde incluyeron 65 pacientes con sagrado oscuro, arrojó sensibilidad del 55,2 %; especificidad, del 100 %, y valor predictivo positivo que alcanzó el 100 % (36).

El rendimiento combinado de la enterotomografía es inferior al de la videocápsula endoscópica: 40 % vs 53 %; varía de acuerdo con el tipo de lesión por evaluar, siendo mayor para el diagnóstico de lesiones vasculares e inflamatorias y similar en el diagnóstico de lesiones tumorales. En el metaanálisis publicado por Wang *et al.*, fue comparado el rendimiento de la enterotomografía y la enteroscopia asistida por balón, logrando un 38 % vs. 78 %, respectivamente; por lo tanto, la enterotomografía es una técnica útil como complemento diagnóstico a la videocápsula endoscópica o a la enteroscopia asistida por balón (37). Se sugiere la realización de imágenes del intestino delgado cuando la videocápsula es negativa o se encuentra contraindicada (9).

Enterografía por resonancia magnética (enterorresonancia)

Esta es una alternativa para evaluación del intestino delgado sin la exposición a radiación ionizante, útil en pacientes jóvenes en quienes se sospecha enfermedad inflamatoria intestinal y aporta más información que la enterotomografía cuando no es posible la utilización de medio de contraste. Sus principales limitantes son el alto costo, el tiempo que requiere la realización del estudio y la escasa disponibilidad. No tiene utilidad en el paciente hemodinámicamente inestable (38).

Angiografía por tomografía computarizada (Angiografía TC)

Esta técnica no requiere distensión de asas del intestino delgado ni contraste oral; detecta sangrado a una tasa de 0, mL/min. En los pacientes hemodinámicamente inestables, puede ser útil para localizar el sitio de sangrado activo con una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 85 %. El sangrado activo y la necesidad de transfusión de hemoderivados aumenta la sensibilidad de la prueba. Sin embargo, la imposibilidad para proveer un tratamiento específico es su principal limitante (16).

Arteriografía y embolización selectiva

Esta técnica requiere la inyección de medio de contraste intraarterial, con canulación

mesentérica selectiva y supraselectiva de arterias viscerales; asimismo, permite la embolización de los vasos con sangrado activo mediante el uso de diferentes agentes que se pueden usar solos o en combinación, entre los que existe el alcohol polivinílico, microesferas, cianoacrilato y microcoils. El procedimiento puede alcanzar el 100 % de efectividad si se logra identificar el sangrado; sin embargo, en pacientes con sangrado inactivo puede disminuir hasta el 20 % su rendimiento diagnóstico (39) La tasa de complicaciones es baja, aproximadamente del 5 %, e incluye el hematoma en el sitio de la punción, pseudoaneurisma, trombosis arterial y la infección (4, 16).

Tratamiento

Algoritmo diagnóstico

Las guías del 2015 del Colegio Americano de Gastroenterólogos sugieren la realización de imágenes diagnósticas en los pacientes con sospecha de obstrucción intestinal ante el riesgo de retención de VCE, la cual es de 1 % a 2 %; sin embargo, aumenta hasta el 5 % o el 10 % en pacientes con sospecha o antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, así como también en pacientes con antecedente de radiación, dolor abdominal y uso de antiinflamatorios. En caso de ser negativo el estudio radiográfico, se deberá realizar VCE y el tratamiento específico de acuerdo con sus hallazgos. Aquellos en quienes se realice VCE como primera instancia y no se documenten hallazgos positivos deberán llevarse a enterotomografía o enterorresonancia magnética y, de acuerdo con sus hallazgos, se instaurará el tratamiento específico (4).

Al final, cuando se han realizado estudios endoscópicos y radiográficos de calidad óptima sin encontrar lesiones que expliquen sangrado y descenso de hemoglobina, se podrá catalogar el caso como sangrado oscuro. Si el paciente persiste con sangrado activo, deberá realizarse nuevo abordaje y repetir estudios endoscópicos y radiográficos; sin embargo, no hay un orden secuencial predeterminado para este punto (Figura 9.6). El rendimiento diagnóstico de la segunda VCE aumenta en los casos de sangrado persistente y manifiesto en las siguientes dos semanas del episodio de sangrado, además de que puede alcanzar un 50 %-75 % de potencial diagnóstico (20). En el caso de los pacientes con sangrado manifiesto con compromiso del estado hemodinámico, se ha propuesto desde la guía del 2005 la realización de angiografía, la cual logra detectar sangrado activo a una velocidad de 1 a 2 mL/minuto, lo que permite localizar el sitio de sangrado y realizar embolización (20, 31).

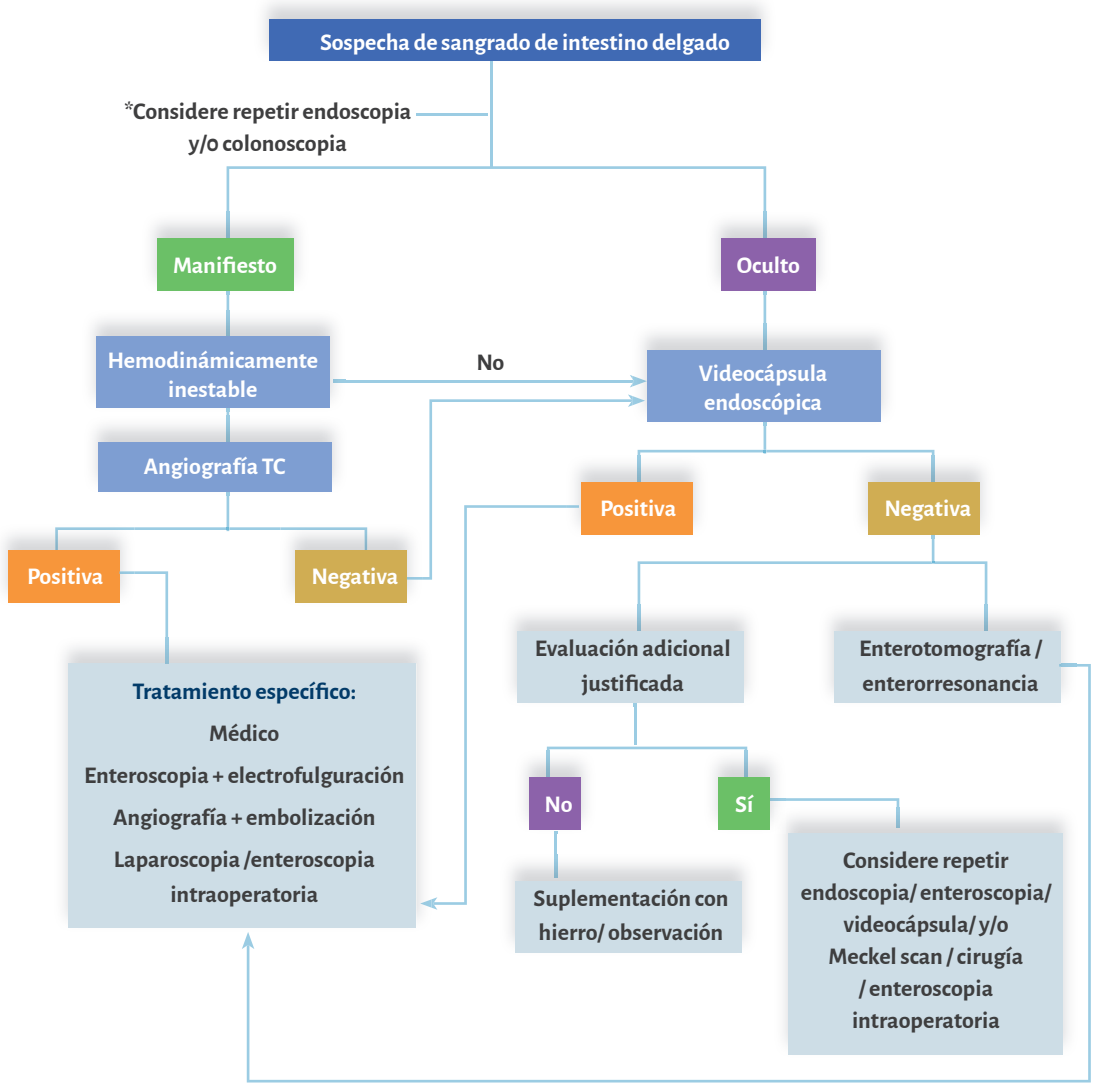


Figura 9.6. Algoritmo de abordaje y tratamiento del sangrado de intestino delgado.

Fuente: elaboración propia.

Manejo endoscópico

El tratamiento del sangrado de intestino delgado depende de la causa subyacente, pues puede ser radiológica, farmacológica, endoscópica o quirúrgica, y la decisión está supeditada a la disponibilidad y experticia del centro. Dentro de las opciones de tratamiento endoscópico, se encuentran la electrofulguración con argón plasma, la escleroterapia con inyección de adrenalina, la inserción de hemoclips y la ligadura con bandas. La clasificación de Yano-Yamamoto se utiliza para la caracterización de lesiones vasculares en seis categorías.

- Tipo 1a: eritema puntiforme de <1 mm, con o sin sangrando en capa.
- Tipo 1b: eritema puntiforme de 1 mm con o sin sangrando en capa.
- Tipo 2a: lesiones puntiformes de <1 mm con sangrado pulsátil.
- Tipo 2b: protuberancia roja pulsátil, sin dilatación venosa circundante.
- Tipo 3: protuberancia roja pulsátil, con dilatación venosa circundante.
- Tipo 4: otras lesiones no clasificadas en ninguna de las categorías anteriores

Las lesiones tipo 1a y 1b son angiodisplasias, y el tratamiento está enfocado en su erradicación mediante cauterización, al ser la principal causa del sangrado de intestino delgado. Tipo 2a y 2b son lesiones de Dieulafoy susceptibles de inserción de hemoclip, electrofulguración con argón plasma o cirugía. Las tipo 3 son lesiones típicas de malformaciones arteriovenosas, cuyo manejo endoscópico varía entre escleroterapia con inyección de adrenalina, inserción de hemoclips y ligadura con bandas o cirugía (16). La cirugía está reservada para pacientes con cuadros recurrentes e intratables con múltiples ingresos hospitalarios y necesidad de transfusión de hemoderivados (9).

Manejo médico

El manejo médico del sangrado del intestino delgado leve se basa en la administración de hierro oral o parenteral según sea el grado de deficiencia. La suplencia disminuye la necesidad de transfusiones, mantiene adecuados niveles de hemoglobina y es tratamiento coadyuvante a las otras terapias (4, 9). En la era precápsula se usaban terapias hormonales; sin embargo, los estudios epidemiológicos reportaron eventos trombóticos como principal efecto adverso asociado al uso de estos fármacos. La talidomida también fue un fármaco usado como antiangioagénico, pero su aplicación clínica es limitada, debido a sus efectos teratogénicos. Los análogos de somatostatina pueden ser una opción útil en caso de sangrado refractario secundario a lesiones vasculares. El octreótido ha sido asociado a disminución en tasas de resangrado y necesidad de transfusión (11).

Referencias

1. Pennazio M. Introduction to small-bowel bleeding. Tech Gastrointest Endosc. 2012;14(2):94-9. doi: 10.1016/j.tgie.2012.01.004

2. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;42-43:101610. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.003

3. Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. Gastrointest Endosc. 2003;58(3)330-5. doi: 10.1016/s0016-5107(03)00003-8

4. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1265-87. doi: 10.1038/ajg.2015.246

5. Naut ER. The Approach to Occult Gastrointestinal Bleed. Med Clin North Am. 2016;100(5):1047-56. doi: 10.1016/j.mcna.2016.04.013

6. Ell C, May A. Mid–gastrointestinal Bleeding: Capsule Endoscopy and Push–and – pull Enteroscopy Give Rise to a New Medical Term. Endoscopy. 2006 ;38(1):73-5. doi: 10.1055/s-2005-921131

7. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, et al. Double-Balloon Enteroscopy and Capsule Endoscopy Have Comparable Diagnostic Yield in Small-Bowel Disease: A Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(6):671-6. doi: 10.1016/j.cgh.2008.01.005

8. Sey MSL, Yan BM. Optimal management of the patient presenting with small bowel bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;42-43):101611. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.004

9. Kuo JR, Pasha SF, Leighton JA. The Clinician's Guide to Suspected Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol. 2019;114(4):591-8. doi: 10.1038/s41395-018-0424-x

10. Liao Z, Gao R, Xu C, Li Z. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2010;71(2):280-6. doi: 10.1016/j.gie.2009.09.031

11. Beg S, Ragunath K. Review on gastrointestinal angiodysplasia throughout the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(1):119-25. doi: 10.1016/j.bpg.2016.11.004

12. Jackson CS, Strong R. Gastrointestinal Angiodysplasia: Diagnosis and Management. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(1):51-62. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.012

13. Cañadas Garrido R, Rincón Sánchez RA, Costa Barney VA, Roa Ballestas PA, Espinosa Martínez CA, Pinzón Arenas DF, et al. Concordancia diagnóstica entre la videocápsula endoscópica y enteroscopia mono y de doble balón en la hemorragia de intestino delgado en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia. Rev Gastroenterol Mex. 2021;86(1):51-58. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.03.004

14. Sakai E, Ohata K, Nakajima A, Matsuhashi N. Diagnosis and therapeutic strategies for small bowel vascular lesions. World J Gastroenterol. 2019;25(22):2720-33. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2720

15. Dulic-Lakovic E, Dulic M, Hubner D, Fuchssteiner H, Pachofszky T, Stadler

B, et al. Bleeding Dieulafoy lesions of the small bowel: A systematic study on the epidemiology and efficacy of enteroscopic treatment. Gastrointest Endosc. 2011;74(3):573-80. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.027

16. Gunjan D, Sharma V, Rana SS, Bhasin DK. Small bowel bleeding: A comprehensive review. Gastroenterol Rep. 2014;2(4):262-75. doi: 10.1093/gastro/gou025

17. Bhavsar I, Rooney AW, Corning B, Shah NL. Ectopic varices: A potential cause of gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018225031. doi: 10.1136/bcr-2018-225031

18. Rey AM, Reyes GA, Sierra F, Patarroyo OJ, Ardila AF, Prada LP. Double-balloon enteroscopy: Experience with an innovative endoscopic technique at the Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Rev Gastroenterol Mex. 2020;85(1):25-31. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.01.001

19. Del Risco FG, López EA. Rendimiento diagnóstico y hallazgos con la cápsula endoscópica en pacientes con sangrado digestivo de origen oscuro en la clínica Universitaria San Juan de Dios en Cartagena, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2014;29(2):102-11. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v29n2/v29n2a03.pdf

20. Gerson LB. Small Bowel Bleeding: Updated Algorithm and Outcomes. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(1):171-80. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.010

21. Juliao-Baños F, Galiano MT, Camargo J, Mosquera-Klinger G, Carvajal J, Jaramillo C, et al. Clinical utility of the small bowel capsule endoscopy in the study of small bowel diseases in Colombia: Results of a national registry. Gastroenterol Hepatol. 2021;44(5):346-54. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.011

22. Ningfu C, Joshua Z, Brian F, Aze Y, Jamie W, Vipul G, et al. Presence of Melena in Obscure Gastrointestinal Bleeding Predicts Bleeding in the Proximal Small Intestine. Dig Dis Sci. 2018;63(5):12805. doi: 10.1007/s10620-018-5003-x

23. Gomes C, Pinho R, Rodrigues A, Ponte A, Silva J, Rodrigues JP, et al. Impact of the timing of capsule endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding on yield and rebleeding rate - is sooner than 14 d advisable? World J Gastrointest Endosc. 2018;10(4):74-82. doi: 10.4253/wjge.v10.i4.74

24. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. Lancet. 2021;397(10270):233-48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0

25. Rondonotti E, Koulaouzidis A, Silvia P, Franco R, Pennazio M. Obscure gas-

trointestinal bleeding and iron-deficiency anemia-Where does capsule endoscopy fit? Tech Gastrointest Endosc. 2015;17(1):12-8. doi: 10.1016/j.tgie.2015.02.007

26. Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, Kalmaz D. AGA Technical Review on Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. Gastroenterology. 2020;159(3):1097-119. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.045

27. Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Mönkemüller K. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. 2009;29(3):342-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03888.x

28. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2015;47(4):352-76. doi: 10.1055/s-0034-1391855

29. Martínez-González J, Téllez Villajos L, Aicart-Ramos M, Crespo Pérez L, Graus Morales J, Boixeda de Miguel D, Albillos Martínez A. Cápsula endoscópica y hemorragia digestiva de origen oscuro: ¿importa la forma de presentación? Gastroenterol Hepatol. 2015;38(2):47-53. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.09.004

30. May A. Double-Balloon Enteroscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017 Jan;27(1):113-122. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.006

31. May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: Feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. Gastrointest Endosc. 2005;62(1):62-70. doi: 10.1016/s0016-5107(05)01586-5

32. Li X, Chen H, Dai J, Gao Y, Ge Z. Predictive role of capsule endoscopy on the insertion route of double-balloon enteroscopy. Endoscopy. 2009;41(9):762-6. doi: 10.1055/s-0029-1215009

33. Sanaka MR, Navaneethan U, Kosuru B, Yerneni H, Lopez R, Vargo JJ. Antegrade Is More Effective Than Retrograde Enteroscopy for Evaluation and Management of Suspected Small-Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(8):910-6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.020

34. Ospina Nieto J, Villamizar Suárez J. Enteroscopia de un balón. Una nueva herramienta para la evaluación gas-

trointestinal. Rev Colomb Gastroenterol. 2009;24(3):241-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v24n3/v24n3a04.pdf

35. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications Associated With Double Balloon Enteroscopy at Nine US Centers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1177-82.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.005

36. Morrison TC, Wells M, Fidler JL, Soto JA. Imaging Workup of Acute and Occult Lower Gastrointestinal Bleeding. Radiol Clin North Am. 2018;56(5):791-804. doi: 10.1016/j.rcl.2018.04.009

37. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2013;57(3):263-73. doi: 10.1111/1754-9485.12035

38. Fidler JL, Goenka AH, Fleming CJ, Andrews JC. Small Bowel Imaging: Computed Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, Angiography, and Nuclear Medicine. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(1):133-52. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.008

39. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: Comparison of guidelines between Japan and other countries. Dig Endosc. 2020;32(2):204-18. doi: 10.1111/den.13554

40. Yano T, Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Iwamoto M, Hayashi Y, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). Gastrointest Endosc. 2008;67(1):169-72. doi: 10.1016/j.gie.2007.08.005

10.

Hemorragia de vías digestiva bajas

Javier Humberto Riveros Vega
Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Hospital de Kennedy, Clínica de la Mujer, Hospital Santa Clara, Universidad Nacional de Colombia.

Introducción

La hemorragia de vías digestivas bajas (HVDB) corresponde al 20 % aproximadamente del total de pacientes con hemorragia digestiva que consultan al servicio de urgencias (1), responsable de 612.000 días de estancia hospitalaria y 1,2 billones de dólares de costos al sistema de salud en Estados Unidos para el 2009 (2). La tasa de hospitalización se estima entre 33 a 87 por cada 100.000 habitantes (3), con una mortalidad del 2,5 % al 3,9 % durante la hospitalización (4) y tasas de resangrado del 13 % al 19 % al año (5).

El síntoma predominante es la hematoquezia; sin embargo, cuando la hemorragia tiene como origen el ciego, el primer síntoma puede ser melenas (6); asimismo, se debe considerar que la hematoquezia también puede ocurrir en la hemorragia digestiva alta, encontrándose hasta en el 15 % de los pacientes con hemorragia por encima del ligamento de Treitz (7). De forma clásica, se ha definido la HVDB como aquella que se da distal al Ligamento de Treitz; sin embargo, con el advenimiento de los métodos endoscópicos y radiológicos para el estudio del intestino delgado, el término de *hemorragia digestiva intermedia* o *de intestino delgado* es cada vez más aceptado (8), por lo que para términos prácticos se debe considerar la HVDB como aquella localizada en el colon y el recto (9).

El comportamiento clínico de la HVDB por lo general es autolimitado; sin embargo, en aquellos pacientes con hemorragia severa, edad avanzada o comorbilidades puede afectar severamente su estado de salud con una carga mórbida y de mortalidad significativa (4). Las causas más comunes de HVDB son la enfermedad diverticular (26-33 %), las hemorroides (10-20 %), los pólipos colónicos (3-13 %) y la colitis (11-13 %) (4, 10), aunque las angioectasias han incrementado su frecuencia como otro agente etiológico de la HVDB (11). Este capítulo se enfocará en la evaluación inicial, estratificación del riesgo, los estudios diagnósticos y terapéuticos, y el pronóstico de las diferentes condiciones.

Evaluación inicial

En el estudio inicial de un paciente con sospecha de HVDB, es de vital importancia realizar una historia clínica detallada, enfocada en la descripción

de los síntomas, su tiempo de evolución, manifestaciones asociadas, presencia de manifestaciones gastrointestinales altas, alteración reciente del hábito intestinal o pérdida de peso. El paciente también debe ser interrogado acerca de los antecedentes personales, las comorbilidades como enfermedad hepática o renal crónica, ya que pueden tener relación con la causa de la hemorragia (12), los fármacos recibidos por el paciente —como lo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anticoagulantes o antiagregantes—, las cirugías recientes, los procedimientos endoscópicos —como polipectomías— también deben ser tenidos en cuenta.

En el examen físico se debe observar si se presentan signos de inestabilidad hemodinámica, por lo que lo primero que se debe hacer es la toma de los signos vitales. Otros hallazgos dentro del examen físico que pueden ser relevantes son la presencia de soplos, que pueden indicar patología valvular, o presencia de anemia severa; la ascitis y la circulación colateral abdominal deben generar sospechas de hipertensión portal, por ejemplo. Una parte valiosa del examen físico debe ser la realización del tacto rectal, el cual no solo debe buscar la presencia de sangre en la ampolla rectal, sino que se debe realizar de forma estricta mediante la inspección y la palpación, en búsqueda de lesiones del canal anal como fisuras, fístulas, hemorroides internas o externas, o masas palpables a nivel rectal.

Una vez se ha completado la anamnesis y el examen físico, y se tiene claro el diagnóstico de HVDB, es imperante iniciar una reanimación hídrica óptima, con el fin de compensar hemodinámicamente al paciente; esta debe ser guiada de acuerdo con su estado hemodinámico (estable vs. inestable) (13). Como exámenes de ingreso, se deben realizar los siguientes: hemograma, con el fin de descartar la presencia de anemia y, con ello, la indicación de transfusión, así como observar en detalle el conteo de plaquetas y los tiempos de coagulación, que pueden indicar la causa de la hemorragia o el riesgo de mayor sangrado; los azoados son otro paraclínico obligatorio, no solo para para cuantificar la función renal, ya que la relación nitrógeno ureico:creatinina mayor de 30:1 se relaciona con HVDA como causa del cuadro clínico (14). Todo paciente con hematoquezia e inestabilidad hemodinámica debe descartar HVDA con EVDA antes de considerar realizar una colonoscopia total (15). Otro caso similar se da con la presencia de sangre en el aspirado nasogástrico, ya que este hallazgo incrementa la probabilidad de HVDA con un LR de 9,6 (14).

Ingreso a urgencias

La prioridad en el abordaje del paciente con HVDB a su llegada a urgencias debe estar encaminada en conocer su estabilidad hemodinámica y, con ello, clasificarlo como estable o inestable. Para esto,

una herramienta útil puede ser el índice de choque (frecuencia cardiaca/presión arterial sistólica): si este es mayor a 1, se correlaciona con mayor mortalidad (16) y con la presencia de extravasación de medio de contraste en arteriografía por TAC (ATC) (17), indicando sangrado activo severo, por lo que se puede considerar que todo paciente con HVDB que tenga un índice de choque mayor a 1 es inestable (18). Una vez se considera que el paciente cursa con HVDB inestable, se debe iniciar la reanimación hídrica (19); hay controversia sobre la cantidad y el tipo del fluido (20), pues no se han encontrado diferencias entre coloides y cristaloides (21), por lo que esta en principio debe ser llevada a cabo con cristaloides en dos venas periféricas de gran calibre a una velocidad y duración que depende de sus comorbilidades y respuesta a la administración inicial (19).

En cuanto a la transfusión de glóbulos rojos, la mayoría de estudios se han llevado a cabo en pacientes con HVDA: en un metaanálisis de tres estudios, se encontró que transfundir GRE se relacionó con un mayor riesgo de resangrado y muerte (22); asimismo, en un estudio clínico aleatorizado, donde se comparó una estrategia de transfusión restrictiva (< 7 g/dL), esta redujo la mortalidad y la tasa de resangrado cuando se comparaba con una estrategia liberal (< 9 g/dL) (23). Hay que tener en cuenta que en este estudio no se incluyeron pacientes con sangrado masivo, por lo que en estos la estrategia transfusional depende del estado hemodinámico, más que de sus niveles de hemoglobina.

En caso de que el paciente tenga signos vitales normales con un índice de choque menor a 1, se debe considerar como estable, por lo que el paso siguiente es la estratificación del riesgo. El puntaje de Oakland se puede utilizar para clasificar la HVDB estable como mayor o menor (11); este comprende siete variables (**Tabla 10.1**): edad, género, ingreso previo por hemorragia, hallazgos del tacto rectal, frecuencia cardiaca, presión arterial y hemoglobina. Un puntaje menor o igual a ocho se considera como una hemorragia menor, lo que significa que tiene un 95 % de probabilidad de una salida segura del servicio de urgencias y que a su vez se traduce en ausencia de resangrado, transfusión de glóbulos rojos, intervenciones terapéuticas, muerte hospitalaria y reingreso en los próximos 28 días (24). Por otro lado, si el puntaje es mayor a ocho se debe considerar como HVDB estable mayor y, con ello, debe hospitalizarse para continuar con estudios y manejo complementarios. En la **Figura 10.1,** se resumen aspectos claves por tener en cuenta durante la atención del paciente en el servicio de urgencias.

Tabla 10.1. Escala de Oakland.

Predictor	Valor
Edad	
< 40 años	0
40 a 69 años	1
> 70 años	2
Género	
Femenino	0
Masculino	1
Ingreso previo por HVDB	
No	0
Sí	1
Tacto rectal	
Sin sangre	0
Con sangre	1
Frecuencia cardiaca	
< 70	0
70-89	1
90-109	2
> 110	3
Presión arterial sistólica	
< 90	5
90-119	4
120-129	3
130-159	2
> 160	0
Hemoglobina (g/dL)	
< 7	22
7 - 8,9	17
9 - 10,9	13
11 - 12,9	8
13 - 15,9	4
> 16	0

Nota. Si el puntaje es > 8 se considera sangrado mayor; si este es < 8, se trata de una hemorragia menor.

Fuente: elaboración propia.

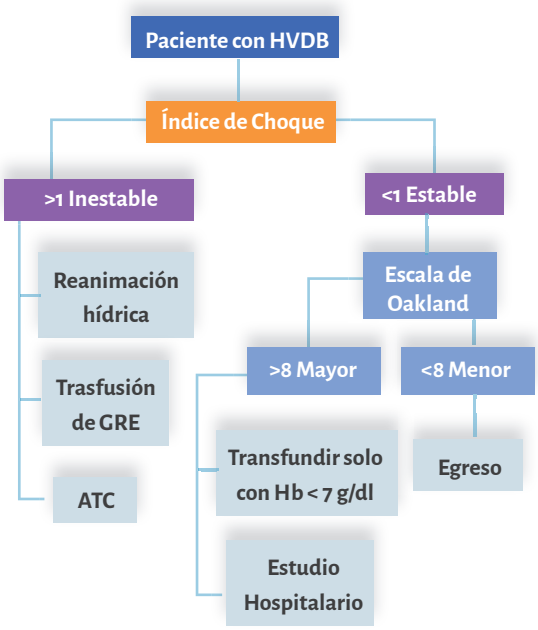


Figura 10.1. Abordaje inicial del paciente con HVDB.

Fuente: elaboración propia.

Defectos de coagulación

La prolongación de tiempos de coagulación (INR > 1,5) se correlaciona con incremento en la mortalidad con un OR de 1,96 (intervalo de confianza del 95 %: 1,13-3,41) (25). Se considera que la colonoscopia puede ser hecha de forma segura en pacientes con INR < 2,5, considerando el uso de agentes de reversión en pacientes con un INR mayor (26). Con respecto al conteo de plaquetas, la literatura recomienda mantener unos niveles de plaquetas por encima de 50.000, en presencia de hemorragia masiva de cualquier etiología (27); también se debe considerar infundir plaquetas en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a transfusión masiva de

GRE, definiéndose esta como más de 10 UI de GRE en 24 horas o más de 3 UI de GRE en 1 hora (28); se sugiere una relación de 1 UI de plaquetas y de 1 UI de plasma fresco por cada unida de GRE administrada (29). Un estudio clínico aleatorizado mostró reducción de la mortalidad al utilizar esta estrategia (30).

Diagnóstico

Para el estudio de la HVDB, hay una amplia serie de estudios endoscópicos y radiológicos, cada uno de los cuales tiene indicaciones y escenarios precisos, que serán detallados a continuación.

Colonoscopia

La colonoscopia es el estudio endoscópico de elección en la mayoría de escenarios, ya que no solo tiene utilidad diagnóstica, sino también terapéutica (19). Por medio de esta es posible diagnosticar las etiologías más frecuentes de HVDB como sangrado diverticular, colitis isquémica, angiectasias, hemorragia pospolipectomía (31); también la colonoscopia puede valorar lesiones neoplásicas del colon y lesiones del canal anal y el recto como úlcera rectal solitaria o proctopatía por radiación.

El procedimiento debe ser realizado con adecuada preparación intestinal. Siempre debe valorarse el íleon distal (32); se debe hacer énfasis en buscar estigmas de hemorragia reciente: sangrado activo, coágulo adherido o vasos visible sin sangrado activo, con el fin de dar manejo endoscópico. La evidencia muestra que en aquellos pacientes con estigmas de hemorragia que no son llevados a intervención endoscópica hay un riesgo del 66 % de resangrado a 30 días (33).

Preparación intestinal

La colonoscopia total requiere una preparación adecuada (34); no hay ninguna indicación para realizarla sin esta, ya que la tasa de intubación cecal y de detección de lesiones sospechosas es baja cuando no se cuenta con la preparación optima (55-70 %) (35). Los estudios a este respecto en su mayoría utilizan preparación oral con polietilenglicol 4 a 6 L previos al procedimiento (36); al realizar el examen, una hora después de ingerir la preparación, se ha encontrado una alta tasa de diagnóstico definitivo (22-42 %) y de hemostasia (34 %) (32); las complicaciones derivadas de la limpieza intestinal son bajas, pero las más frecuentes son la aspiración y los trastornos hidroelectrolíticos (37). En caso de que el paciente objeto de estudio no pueda ingerir por sus propios medios la solución, se debe suministrar por sonda nasogástrica (38), aplicando previamente proquinético para reducir la probabilidad de emesis al mejorar el vaciamiento gástrico (38).

Tiempo de colonoscopia

La recomendación actual es realizar la colonoscopia en las primeras 24 horas del ingreso del paciente con HVDB. En el más grande de estudio observacional sobre tiempo de

colonoscopia en HVDB, un total de 58.296 egresos hospitalarios fueron analizados, encontrando un total de 22.720 colonoscopias, 9.156 realizadas en las primeras 24 horas y 13.564 hechas 24 horas después; Se pudo observar que, aunque no había diferencias en la mortalidad, el grupo de pacientes de colonoscopia temprana tuvo un tiempo de estancia hospitalaria menor y un costo mucho menor cuando se comparaba con el grupo de colonoscopia retrasada (39). En otro estudio con 48 pacientes con hemorragia diverticular severa, intervenidos endoscópicamente en las primeras 12 horas, y 73 controles sometidos a colonoscopia sin intervención endoscópica, se encontró que el grupo de intervención endoscópica presentó menor tasa de resangrado (0 % vs. 55 %), cirugía de emergencia (0 % vs. 35 %) y tiempo de estancia hospitalaria (2 días vs. 5 días) (32). Otro estudio con 100 pacientes con HVDB aleatorizados a colonoscopia urgente en las primeras ocho horas o realizada después de 24 horas mostró que la intervención urgente mejoraba la tasa de diagnóstico definitivo (42 % vs. 22 %, OR, 2,6; IC 95 %: 1,1-6,2), sin encontrar diferencias en la tasa de resangrado, cirugía o estancia hospitalaria (36). Se puede concluir con la evidencia actual que la colonoscopia urgente en las primeras 24 horas en un paciente estable hemodinámicamente con una HVDB mayor es justificada ante la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y de resangrado; sin embargo, no hay evidencia contundente a favor de realizar el procedimiento entre las 8 y 12 horas de su ingreso.

Endoscopia alta

Se debe tener en cuenta que entre el 11 y el 15 % de pacientes en quienes se sospechó de ingreso HVDB en realidad tenían una fuente superior de la hemorragia (40); los indicadores que más hacen sospechar este hecho son rectorragia o hematoquezia profusa, con inestabilidad hemodinámica; antecedente de úlcera péptica; hipertensión portal y relación BUN:creatinina mayor de 30:1 (14). En estos escenarios, tan pronto se consiga la estabilidad hemodinámica, debe ser realizada una EVDA (18).

Radiología

Las guías británicas recomiendan realizar una arteriografía por Ttmografía computarizada (ATC) en todos los pacientes con HVDB inestables (con índice de choque > 1), con el fin de valorar el sitio del sangrado y, así, planear la mejor alternativa terapéutica, ya sea endoscópica o radiológica (18). En estudios retrospectivos, la ATC tiene una sensibilidad del 79 % al 95 %, y una especificidad del 95 % al 100 % para detectar hemorragia. Este procedimiento puede encontrar sangrados que tenga una velocidad entre 0,3 a 1 mL/min (41, 42). La opción radiológica es preferida por sobre la endoscópica en pacientes inestables en virtud de su amplia disponibilidad en centros de referencia, debido a la no necesidad de preparación intestinal y la posibilidad de lograr ubicar hemorragias en el tracto gastrointestinal superior y en intestino delgado (18).

Tratamiento

Hemostasia endoscópica

Existen una gran variedad de opciones de terapia endoscópica para el manejo de la HVDB (Figura 10.2), desde la terapia de inyección con epinefrina, pasando por la terapia térmica con o sin contacto, la terapia mecánica con clips a través del endoscopio y la ligadura con bandas. Cada una de estas intervenciones ha demostrado ser segura y efectiva. Aunque la mayoría de estudios son hechos en HVDA (43), se ha podido observar que su uso tiene una baja tasa de complicaciones, entre el 0,3 al 1,3 % de un total de 2.400 colonoscopias realizadas en pacientes con HVDB (43). La elección del tipo de terapia que se va a utilizar depende principalmente de dos factores: 1) el tipo de lesión y 2) la localización de esta.

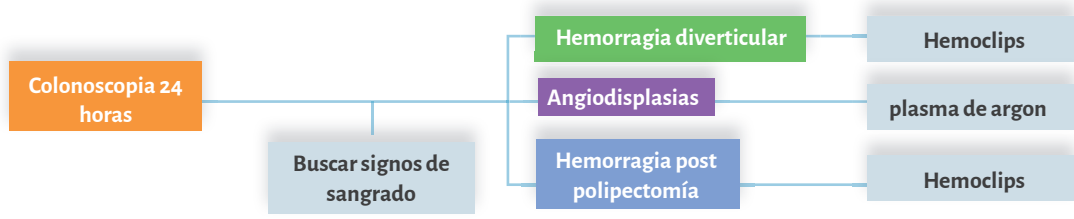


Figura 10.2. Terapia endoscópica en las causas mas frecuentes de HVDB.

Fuente: elaboración propia.

- *Hemorragia diverticular.* Se caracteriza por ser una hematoquezia, acompañada por dolor abdominal localizado. Casi siempre la hemorragia es de origen arterial y puede estar ubicada en la base o en el ápex del divertículo. Se debe brindar terapia endoscópica a todos aquellos que tengas estigmas de sangrado (sangrado activo, vaso visible no sangrante) (32). Aunque existen estudios que han valorado la terapia de inyección y la coagulación térmica de contacto ha mostrado una efectividad aceptable con bajas tasas de resangrado temprano y tardío —8 y 12 %, respectivamente (45)—, la terapia mecánica con hemoclips reduce el riesgo de daño térmico y de perforación transmural; además, el clip es de aplicación técnica mas precisa y ejerce una mayor presión sobre el vaso sangrante. La técnica preferida es la su liberación directa sobre la lesión, casi siempre un vaso visible con o sin sangrado, pero también ha demostrado efectividad aplicándolo mediante el cierre del divertículo en forma de cremallera, ejerciendo un efecto de tapón (46). En el escenario donde hay una hemorragia activa se prefiere inyectar adrenalina sobre la lesión para reducir la hemorragia y permitir la aplicación precisa

del hemoclip; asimismo, en caso de divertículos pequeños o profundos, de difícil acceso, se puede colocar un cap en la punta del equipo, con el fin de hacer su localización más exacta, para luego succionar el divertículo, y tener un mejor acceso a la lesión (47). En un estudio con 24 pacientes con hemorragia diverticular, llevados a terapia con hemoclips, se encontró una utilidad del 88 %, sin encontrar complicaciones asociadas, con una tasa de resangrado después de 30 días del 24 % (47). Otro método mecánico menos utilizado es la ligadura con bandas, casi siempre reservado en escenarios donde no hay disponibilidad de hemoclips. En una serie de casos de 36 pacientes, se encontró eficacia y seguridad en el control de lesiones con estigmas de sangrado (48).

- *Angiectasias.* Estas son más frecuentes en el colon derecho y en los ancianos (49). En el recto se relacionan la mayoría de las veces a proctopatía por radiación (50). La terapia de elección en este escenario es la terapia térmica sin contacto, específicamente el plasma de argón, que ha demostrado ser segura y efectiva, reduciendo el requerimiento de transfusión y mejorando los niveles de hemoglobina (51); por lo general, se utiliza una corriente de 20 a 60 W, prefiriendo la menor para el colon derecho con un flujo de entre 1 a 2,5 L/min (52).

- *Hemorragia pospolipectomía.* Esta es una complicación que puede ocurrir hasta 15 días después del procedimiento, cuyos factores de riesgo asociado son lesiones mayores de 2 cm, pedículo grueso, localización en el colon derecho y reinicio de anticoagulación. El método preferido es el hemoclip, dada su precisión, fácil aplicación y bajos efectos adversos (53).

Embolización

En el paciente inestable o en aquel que no ha podido obtener control de la hemorragia por vía endoscópica, es preciso realizar una arteriografía, buscando observar extravasación del medio de contraste, con el fin de realizar una embolización del vaso afectado. Este es un método útil para lograr su control, aunque no hay estudios clínicos cabeza a cabeza que comparen la embolización con la terapia endoscópica, por lo que casi siempre la forma de elegir a los pacientes que serán llevados a este procedimiento se basa en la estabilidad hemodinámica, y en la disponibilidad y experiencia del centro (18). Se pueden utilizar *coils*, partículas de alcohol polinivinilico o N butil cianoacrilato, con una tasa de utilidad técnica reportada entre el 93 % al 100 %, aunque hay que tener en cuenta que esta puede ser inefectiva cuando el sangrado es lento (< 0,5 mL/min) (54). La complicación más frecuente es la isquemia intestinal que se da entre el 7 % y el 24 % (55); el resangrado varía entre el 10 %

y el 50 % (56). Cuando se observa el sitio de sangrado en el ATC, la embolización debe ser realizada a los 60 minutos de detectada la fuente de la hemorragia (18). En un estudio con 48 pacientes, se encontró que practicar la arteriografía antes de los 90 minutos de identificado el sangrado por ATC tenía una probabilidad ocho veces mayor de observar extravasación del medio de contraste y tener así la posibilidad de embolizar la lesión (57).

Cirugía

La laparotomía de emergencia se reserva a los casos en que no fue posible obtener la ubicación del sangrado, ya sea por vía endoscópica o radiológica. Esta es poco recomendada dada su morbilidad y mortalidad asociada (58); sin embargo, hay algunos escenarios especiales como la fístula aortoentérica, donde este tipo de terapia es la elección (10). En el escenario de una HVDB sin localización exacta e inestabilidad hemodinámica sin otra alternativa diagnóstica ni terapéutica, el procedimiento quirúrgico de elección es la hemicolectomía de emergencia (58).

Manejo médico

Dado que hay una relación clara tanto en la ocurrencia como en la recurrencia de HVDB con el uso de AINES (59), su suspensión inmediata debe ser siempre considerada (18). En un estudio con 342 pacientes, el HR para resangrado fue de 2,0 (IC 95 %: 1,2-3,3) (60). En otro estudio con 132 pacientes con hemorragia diverticular, los AINES mostraron aumentar las tasas de resangrado a 12 meses (77 % vs. 9 %) (61). Los agentes antiplaquetarios también se relacionan con incremento de la ocurrencia y la recurrencia de HVDB hasta de tres veces más, cuando se compara con el riesgo de HVDA (62). En un estudio de cohorte retrospectivo, se encontró que suspender el ácido acetilsalicílico (ASA), de forma posterior a un evento de HVDB, se relacionó con un incremento de eventos cardiovasculares (37 %), cuando se comparaba con continuarla (23 %) (63); asimismo, en hemorragia alta, en un estudio clínico controlado aleatorizado, no se encontró relación de la ASA con resangrado, mas sí se observó un incremento en la tasa de eventos cardiovasculares en aquellos que la suspendían (64), por lo que se concluye que, en pacientes que utilizan ASA como prevención secundaria, este no debe ser suspendido en el escenario de HVDB (65); por otro lado, el ASA como profilaxis primaria en pacientes sin alto riesgo cardiovascular tiene muy bajo efecto protector (reducción absoluta del riesgo 0,07 %), por lo que debe ser suspendido en HVDB (66). En cuanto a la terapia dual, hay que tener en cuenta el riesgo individual, ya que los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas tienen un riesgo muy alto de un nuevo evento si se suspende la antiagregación dual en los primeros 30 días (67). En cuanto a los anticoagu-

lantes, se recomienda mantener un INR < 2,5 en el escenario de una HVDB (68); a diferencia de la HVDA, en donde las variaciones en el INR se ha relacionado con un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos hasta de ocho veces, principalmente embolias pulmonares (68) y de mortalidad en hemorragia varicosa hasta de cinco veces (25). En caso de cursar con HVDB masiva, cuando el paciente recibe warfarina y tiene un INR > 2,5, se debe considerar administrar vitamina K, plasma congelado en fresco o complejo de protrombina (69); en caso de utilizar anticoagualantes de acción directa, se pude realizar hemodiálisis o con dabigatran administrar idarucizumab. En la Figura 10.3, se describen los ajustes faramcológicos necesarios luego de un episodio de sangrado digestivo bajo (70).

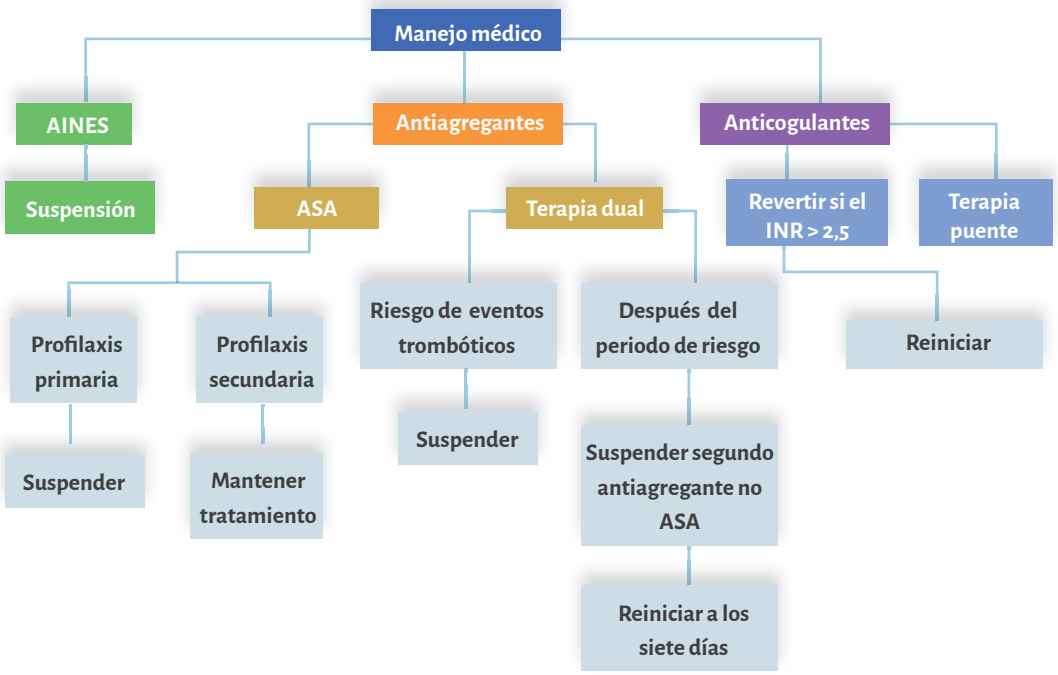


Figura 10.3. Ajustes farmacológicos durante un episodio de HVDB.

Fuente: elaboración propia.

Una vez la emergencia se resuelva, hay que tener en cuenta que es de capital importancia reiniciar los anticoagulantes, ya que se ha demostrado que no hacerlo incrementa de forma significativa la probabilidad de eventos tromboembólicos (HR: 0,68; IC 95 %: 0,52-0,88) y mortalidad (HR: 1,20; IC 95 %: 0,97-1,48) (71). El momento de reiniciar la terapia no es claro, aunque se ha propuesto recientemente el límite de siete días para ello. En un estudio de cohorte retrospectivo, el HR de resangrado,

eventos tromboembólicos y mortalidad al reiniciar anticoagulación a los siete días vs. 30 días fue de 3,27 (IC 95 %: 1,82-5,91), 0,76 (IC 95 %: 0,37-1,59), y 0,56 (IC 95 %: 0,33-0,93), respectivamente (72).

Conclusiones

La HVDB es una condición de alta frecuencia, que requiere una atención inmediata y minuciosa, que comienza con una historia clínica completa y un examen físico detallado, que tiene como prioridad determinar si el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente, para lo cual se puede utilizar un índice de choque >1. En el escenario de un paciente inestable, se debe iniciar reanimación hídrica con cristaloides y transfusión de hemoderivados y, preferiblemente, iniciar los estudios con un ATC.

Por otro lado, si el paciente es considerado como estable, debe estratificar el riesgo preferiblemente con la escala de Oakland, la cual clasifica la HVDB en mayor y menor si el puntaje es mayor o menor a 8, respectivamente. En estos pacientes, la vigilancia estricta y la transfusión de GRE, solo si la Hb < 7 g/dL, es el manejo inicial. Asimismo, es importante resaltar que hasta el 15 % de pacientes con sospecha de HVDB tiene una fuente alta del sangrado, razón por la cual se debe estar alerta a rectorragias masivas con inestabilidad hemodinámica, incremento de la relación BUN:Creatinina mayor de 30:1 o presencia de sangre en el aspirado nasogástrico. La colonoscopia es el estudio de elección en el paciente estable o en el inestable una vez se ha detectado la fuente del sangrado; esta debe ser realizada en las primeras 24 horas y el tratamiento varía de acuerdo con su etiología, siendo prioritario en el examen buscar estigmas de sangrado, con el fin de darles manejo endoscópico a estos.

La arteriografía con embolización se reserva para el escenario de pacientes inestables en centros con la experiencia necesaria. Preferiblemente se debe realizar en los primeros 60 minutos de realizada la ATC. La cirugía no es el procedimiento de elección, dada su alta morbilidad, salvo casos específicos, como el caso de fístula aortoentérica; en caso de ser necesaria, la hemicolectomía de urgencias es el procedimiento de elección. Finalmente, es vital suspender los AINES, manejar la anticoagulación y la antiagregación para evitar el riesgo de resangrado sin incrementar el riesgo cardiovascular o de eventos trombóticos.

Referencias

1. Chait MM. Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. World J Gastrointest Endosc. 2010;2(5):147-54. doi: 10.4253/wjge.v2.i5.147

2. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gas-

troenterology. 2012;143(5):1179-87.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002

3. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am J Gastroenterol. 2009;104(7):1633-41. doi: 10.1038/ajg.2009.164

4. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(9):1004-10. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.021

5. Anthony T, Penta P, Todd RD, Sarosi GA, Nwariaku F, Rege RV. Rebleeding and survival after acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Surg. 2004;188(5):485-90. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.07.020

6. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-1985. A 39-year-old man with melena and a radiologic abnormality of the cecum. N Engl J Med. 1985;312(20): 1311-8. doi: 10.1056/NEJM198505163122008

7. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. Am J Gastroenterol. 2010;105(12):2636-41. doi: 10.1038/ajg.2010.277

8. Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with signifi cantly diff erent economic implications compared with GI bleeding from other locations. Gastrointest Endosc. 2003;58(3):330-5. doi: 10.1016/s0016-5107(03)00003-8

9. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 2008;103(8):1881-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02075.x

10. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. Gut. 2018;67(4):654-62. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313428

11. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Quintero E, Perez- Aisa MA, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(5):585-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x

12. Newman J, Fitzgerald JE, Gupta S, von Roon AC, Sigurdsson HH, Allen-Mersh TG. Outcome predictors in acute surgical admissions for lower gastrointestinal bleeding. Colorectal Dis.

2012;14(8):1020-6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02824.x

13. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2014;79(6):875-85. doi: 10.1016/j.gie.2013.10.039

14. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? JAMA. 2012;307(10):1072-9. doi: 10.1001/jama.2012.253

15. Sittichanbuncha Y, Senasu S, Thongkrau T, Keeratikasikorn C, Sawanyawisuth K. How to differentiate sites of gastrointestinal bleeding in patients with hematochezia by using clinical factors? Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:265076. doi: 10.1155/2013/265076

16. National Confidential Enquiry into Patient Outcomes and Death. Time to get control? A review of the care received by patients who had a severe gastrointestinal haemorrhage. Londres: NCEPOD; 2015. Disponible en: https://www.ncepod.org.uk/2015report1/downloads/TimeToGetControl-FullReport.pdf

17. Nakasone Y, Ikeda O, Yamashita Y, Kudoh K, Shigematsu Y, Harada K. Shock index correlates with extravasation on angiographs of gastrointestinal hemorrhage: a logistics regression analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30(5):861-5. doi: 10.1007/s00270-007-9131-5

18. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2019;68(5):776-89. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317807

19. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. Am J Gastroenterol. 2016;111(4):459-74. doi: 10.1038/ajg.2016.41

20. Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(3):CD002245. doi: 10.1002/14651858.CD002245.pub2

21. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub6

22. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, Doree C, Hopewell S, Hyde C, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal

haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD006613. doi: 10.1002/14651858.CD006613.pub3

23. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C,. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2013;368(1):1362-3.doi: 10.1056/NEJMoa1211801

24. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, Guy R, Ayaru L, Mortensen N, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(9):635-43. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30150-4

25. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, Logan RF, Hearnshaw SA, Travis SP, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. Transfusion. 2013;53(5):1069-76. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03849.x

26. Restellini S, Kherad O, Jairath, VMartel M, Barkun AN. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(3):316-22. doi: 10.1111/apt.12170

27. Razzaghi A, Barkun AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. J Clin Gastroenterol. 2012;46(6):482-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823d33e3

28. Savage SA, Sumislawski JJ, Croce MA, Zarzaur BL. Using critical administration thresholds to predict abbreviated laparotomy. J Trauma Acute Care Surg. 2014;77(4):599-603. doi: 10.1097/TA.0000000000000301

29. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D et al. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products—massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. Crit Care. 2011;15(6):242. doi: 10.1186/cc10498

30. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12

31. Aoki T, Hirata Y, Yamada A, Koike K. Initial management for acute lower gastrointestinal bleeding. World J Gastroenterol. 2019;25(1):69-84. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.69

32. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of se-

vere diverticular hemorrhage. N Engl J Med. 2000;342(2):78-82. doi: 10.1056/NEJM200001133420202

33. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Jutabha R, Ghassemi K, Dulai GS, et al. Natural history of definitive diverticular hemorrhage based on stigmata of recent hemorrhage and colonoscopic Doppler blood flow monitoring for risk stratification and definitive hemostasis. Gastrointest Endosc. 2016;83(2):416-23. doi: 10.1016/j.gie.2015.07.033

34. The role of endoscopy in the patient with lower gastrointestinal bleeding. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc. 1998;48(6):685-8.

35. Ohyama T, Sakurai Y, Ito M, Daito K, Sezai S, Sato Y. Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. Digestion. 2000;61(3):189-92. doi: 10.1159/000007756

36. Green BT, Rockey DC, Portwood G, Tarnasky PR, Guarisco S, Branch MS, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2395-402. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00306.x

37. Dominitz JA, Eisen GM, Baron TH, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2003;57(4):441-5. doi: 10.1016/s0016-5107(03)80005-6

38. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1997;7(3):477-98.

39. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Sanaka MR. Timing of colonoscopy and outcomes in patients with lower GI bleeding: a nationwide population-based study. Gastrointest Endosc. 2014;79(2):297-306.e12. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.001

40. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. Gastroenterology. 1988;95(6):1569-74. doi: 10.1016/s0016-5085(88)80079-9

41. Ren JZ, Zhang MF, Rong AM, Fang XJ, Zhang K, Huang GH, et al. Lower gastrointestinal bleeding: role of 64-row computed tomographic angiography in diagnosis and therapeutic planning. World J Gastroenterol. 2015;21(13):4030-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4030

42. Dobritz M, Engels HP, Schneider A, Wieder H, Feussner H, Rummeny EJ, et al. Evaluation of dual-phase

multi-detector-row CT for detection of intestinal bleeding using an experimental bowel model. Eur Radiol. 2009;19(4):875-81. doi: 10.1007/s00330-008-1205-5

43. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. Gastrointest Endosc. 1998;48(6):606-17. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70043-4

44. Barkun AN, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2013;77(5):692-700. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.020

45. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(4):333-43. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.017

46. Yen EF, Ladabaum U, Muthusamy VR, Cello JP, McQuaid KR, Shah JN. Colonoscopic treatment of acute diverticular hemorrhage using endoclips. Dig Dis Sci. 2008;53(9):24805. doi: 10.1007/s10620-007-0151-4

47. Kaltenbach T, Watson R, Shah J, Friedland S, Sato T, Shergill A, et al. Colonoscopy with clipping is usefu in the diagnosis and treatment of diverticular bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):131-7. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.029

48. Farrell JJ, Graeme-Cook F, Kelsey PB. Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an in-vivo and ex-vivo pilot study. Endoscopy. 2003;35(10):823-9. doi: 10.1055/s-2003-42611

49. Diggs NG, Holub JL, Lieberman DA, Eisen GM, Strate LL. Factors that contribute to blood loss in patients with colonic angiodysplasia from a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(5):41520. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.003

50. Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, Nishioka NS. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. Dig Dis Sci. 1989;34(10):15426. doi: 10.1007/BF01537107

51. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. Am J Gastroenterol. 2006;101(1):58-63. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x

52. Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera L, Tobal F, Dávolos JR. Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in

100 consecutive patients with colonic angiodysplasia. Dis Colon Rectum. 2006;49:150716. doi: 10.1007/s10350-006-0684-1

53. 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(6):67681. doi: 10.1067/mge.2000.105203

54. Chan DK, Soong J, Koh F, Tan KK, Lieske B. Predictors for outcomes after super-selective mesenteric embolization for lower gastrointestinal tract bleeding. ANZ J Surg. 2016;86(6):459-63. doi: 10.1111/ans.12762

55. De Barros J, Rosas L, Cohen J, Vignati P, Sardella W, Hallisey M. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization. Dis Colon Rectum. 2002;45(6):802-8. doi: 10.1007/s10350-004-6301-2

56. Tan KK, Strong DH, Shore T, Ahmad MR, Waugh R, Young CJ. The safety and efficacy of mesenteric embolization in the management of acute lower gastrointestinal hemorrhage. Ann Coloproctol. 2013;29(5):205-8. doi: 10.3393/ac.2013.29.5.205

57. Koh FH, Soong J, Lieske B, Cheong WK, Tan KK. Does the timing of an invasive mesenteric angiography following a positive CT mesenteric angiography make a difference? Int J Colorectal Dis. 2015;30(1):57-61. doi: 10.1007/s00384-014-2055-z

58. Plummer JM, Gibson TN, Mitchell DI, Herbert J, Henry T. Emergency subtotal colectomy for lower gastrointestinal haemorrhage: over-utilised or under-estimated? Int J Clin Pract. 2009;63:865-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01632.x

59. Yamada A, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Watabe H, Maeda S, et al. Assessment of the risk factors for colonic diverticular hemorrhage. Dis Colon Rectum. 2008;51(1):116-20. doi: 10.1007/s10350-007-9137-8

60. Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, et al. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):488-94.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.023

61. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Sekine K, Okubo H, et al. Impact of discontinuing non-steroidal antiinflammatory drugs on long-term recurrence in colonic diverticular bleeding. World J Gastroenterol. 2015;21(4):1292-18. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1292

62. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. Risk

of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. Circulation. 2013;128(17):1869-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004747

63. Chan FK, Leung Ki EL, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, et al. Risks of Bleeding Recurrence and Cardiovascular Events With Continued Aspirin Use After Lower Gastrointestinal Hemorrhage. Gastroenterology. 2016;151(2):271-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.013

64. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152(1):1-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179

65. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1

66. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. Gastrointest Endosc. 2014;80(6):1124-31. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.039

67. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. Gastrointest Endosc. 2003;58(3):369-73. doi: 10.1067/s0016-5107(03)00010-5

68. Nagata N, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, Okubo H, Watanabe K, et al. Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding. PLoS One. 2017;12(9):e0183423. doi: 10.1371/journal.pone.0183423.

69. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(Supl 2):e152S-e184S. doi: 10.1378/chest.11-2295

70. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate-a novel, revers-

ible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758

71. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. Thromb Haemost. 2013;109(4):596-605. doi: 10.1160/TH12-08-0573

72. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014; 113(4):662-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044

11.

Gastropatía inducida por AINES

Fernando García del Risco
Internista. Gastroenterólogo. Profesor titular, Universidad de Cartagena. Coordinador, Posgrado de Gastroenterología. Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterologia (ACG).

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son fármacos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas ampliamente utilizados en todo el mundo por su efectividad para el alivio del dolor, la fiebre y cefaleas, así como de dolores articulares y musculoesqueléticos (1). El consumo de AINES ha aumentado en todos los grupos etarios, especialmente en personas de edad avanzada. Hasta el 70 % de los ancianos toman AINES regularmente. En los últimos años, los AINES se han utilizado en la prevención de algunas neoplasias y como terapia adyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (2). Los AINES deben ser tomados siempre bajo prescripción médica; sin embargo, en muchos países son de venta libre, con el riesgo de la automedicación que conlleva un aumento de los efectos adversos que, en ocasiones, pueden ser graves (3, 4).

Historia

Hace 3.500 años Hipócrates describió el uso de hojas y extractos de la corteza del sauce en el tratamiento de la fiebre y la inflamación (5). En 1829, Henri Leroux obtuvo en Francia un compuesto de ácido salicílico conocido como *salicina* en forma cristalina; logró dividirlo y obtener el ácido en estado puro. En 1859, el profesor Hermann Kolbe descubrió en Alemania la estructura química del ácido salicílico y logró sintetizarlo. En 1875 el salicilato de sodio se utilizó por primera vez para el tratamiento de la fiebre reumática. En 1899, Félix Hoffman sintetizó también en Alemania el ácido acetilsalicílico (ASA) y, a partir de allí, surgió su uso comercial. En 1914, Bayer Pharmaceutical comenzó a fabricar el ASA con el nombre de *aspirina*. En 1961, el profesor inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos (6). En 1971, el científico británico John Vane descubrió el mecanismo acción del ASA mediante la inhibición de la producción de prostaglandinas por el bloqueo de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX). Este hallazgo trascendental le mereció el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1982, que compartió con Sune Bergström y Bengt Samuelson (7). En 1999 la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó los AINES inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En el 2000, surgen nuevos fármacos con acción

de inhibición más selectiva de la COX-2, como el celecoxib o el roxicoxib, con otras propiedades adicionales como una acción antineoplásica en la prevención del cáncer de colon, en la disminución de los adenomas en la poliposis adenomatosa familiar y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (8).

Epidemiología

En el mundo, más de 30 millones de personas toman AINES regularmente. En Estados Unidos, al menos lo hacen 13 millones. Cada año, alrededor de 103.000 individuos son hospitalizados por complicaciones relacionadas con su consumo. Entre el 20 % y el 50 % de los consumidores de AINES desarrolla dispepsia; 25 %, úlcera péptica, y entre el 2 % y el 4 %, complicaciones como hemorragias, perforación o sangrado. Se estima que 47/100.000 consumidores de AINES requieren hospitalización por eventos adversos del tracto digestivo. La mortalidad varía entre el 5 % y el 10 %, con 16.000 muertes por año. La gran cantidad de pacientes que toman AINES conllevan una carga económica muy significativa en cualquier sistema de salud (9).

Factores de riesgo asociados

Los siguientes factores han sido asociados a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales por el uso de AINES:

1. Edad avanzada.
2. Antecedentes de úlcera péptica.
3. Uso concomitante de corticoides.
4. Enfermedades sistémicas serias.
5. Uso de anticoagulantes.
6. Infección por *Helicobacter pylori*, cigarrillo, alcohol (10).

Prostaglandinas y mucosa gástrica

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima encargada de la síntesis de las prostaglandinas (PG). Convierte el ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de las membranas celulares, en endoperóxidos cíclicos (EPC): PGG2 y PGH2, que por la acción de las sintetasas celulares son convertidos en PG y compuestos prostanoides (tromboxano A2), como se presenta en la Figura 11.1. Existen dos isoenzimas de la ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa 1 (COX-1), enzima constitutiva, y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), enzima inducible. La COX-1 interviene en la síntesis de las PG con funciones fisiológicas. Su expresión es bastante estable en la mayoría de las células del cuerpo; en la mucosa gástrica juega un papel muy importante como agente citoprotector. La COX-2 interviene en la síntesis de PG con propiedades proinflamatorias; al ser una enzima inducible, se expresa en muchas células en respuesta a una variedad de

estímulos como endotoxinas, citocinas proinflamatorias, polisacáridos bacterianos, FNT, IL-1b, y factores de crecimiento. La COX-2 es responsable de la producción de prostanoides que son intermediarios en los procesos que llevan a la inflamación, el dolor y la fiebre (11). La citoprotección mediada por las PG incluye la estimulación de la secreción de moco y bicarbonato, para formar una capa de agua alcalina no agitada en la mucosa gástrica, evitando la retrodifusión del ácido clorhídrico y la pepsina desde la luz gástrica hacia el epitelio glandular (12).

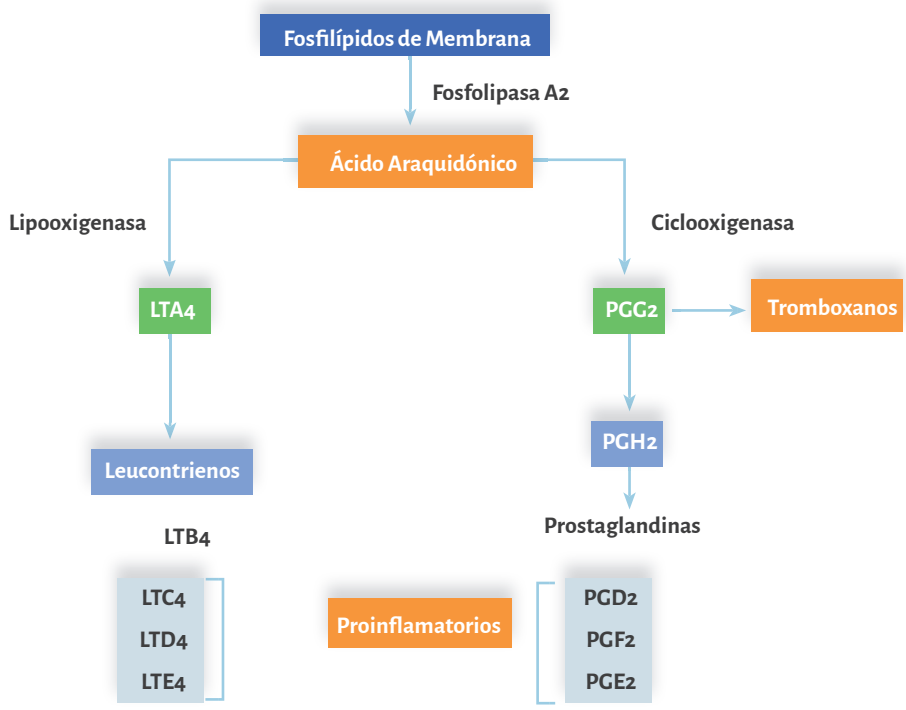


Figura 11.1. Síntesis de las prostaglandinas.

Fuente: elaboración propia.

Papel del óxido nítrico

El óxido nítrico (ON), producido por la acción de la óxido nítrico-sintasa (ONS), es un intermediario clave en la citoprotección gástrica con un papel similar al de la COX-1. Estimula la secreción de moco, bicarbonato, aumento del flujo sanguíneo y una mayor proliferación de células epiteliales (13, 14).

Patogénesis

El principal mecanismo de acción de los AINES (Figura 11.2) resulta ser su principal efecto nocivo sobre la mucosa gastrointestinal. La lesión esta mediada por dos mecanismos bien identificados:

- *Acción sistémica*. Inhibición de la actividad de la COX, cuyo resultado se expresa en la disminución de los procesos fisiológicos citoprotectores.
- *Acción tópica*. Al ser ácidos débiles, no se ionizan al pH de la luz gástrica, ingresando al interior de las células, produciendo alteraciones a nivel mitocondrial, lo que altera la cadena de fosforilación oxidativa que a su vez conlleva un aumento de la permeabilidad de la membrana, daño epitelial, necrosis y apoptosis de las células gástricas (3) (Figura 11.3).

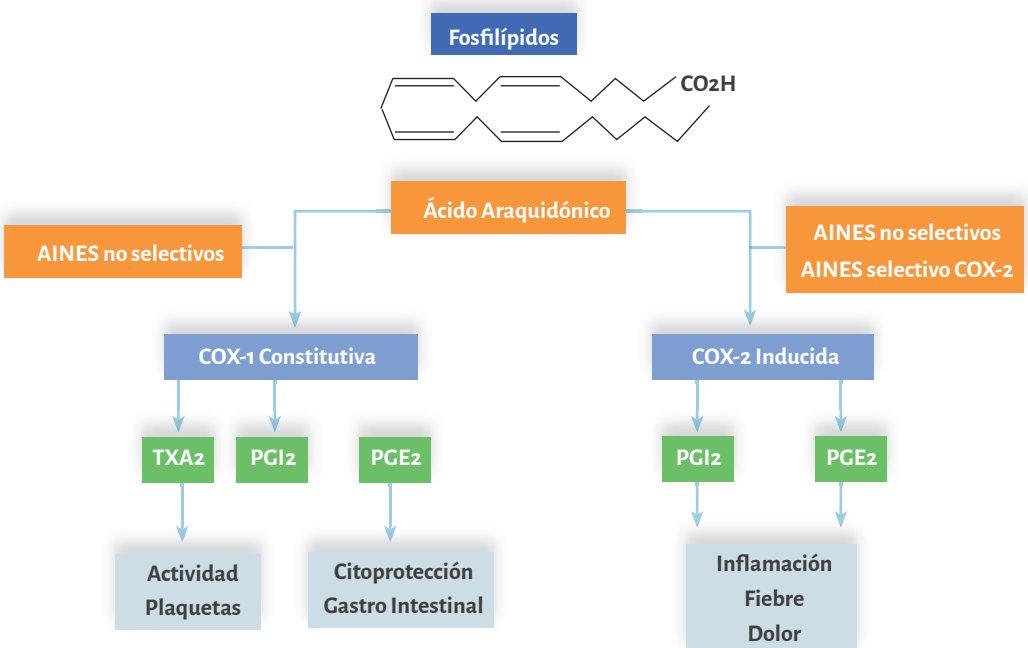


Figura 11.2. Mecanismo de acción de los AINES

Fuente: elaboración propia.

Un AINE es más gastrolesivo cuanto más inhiba la COX-1; por lo tanto, el índice COX-2/COX-1 es más alto. Un AINES es menos gastrolesivo y mejor tolerado cuanto menor sea la inhibición de la COX-1, con un índice COX-2/COX-1 más bajo.

Los AINES selectivos de la COX-2 preservan la protección de la mucosa gastrointestinal mediada por las PG. Los más utilizados son los coxibs (celecoxib, etoricoxib) y el etodolaco. Los inhibidores selectivos de COX-2, a pesar de ser selectivos, también pueden bloquear la COX-1 en una menor proporción; por lo tanto, aunque menor, también tienen el potencial de causar daño a la mucosa gástrica (15).

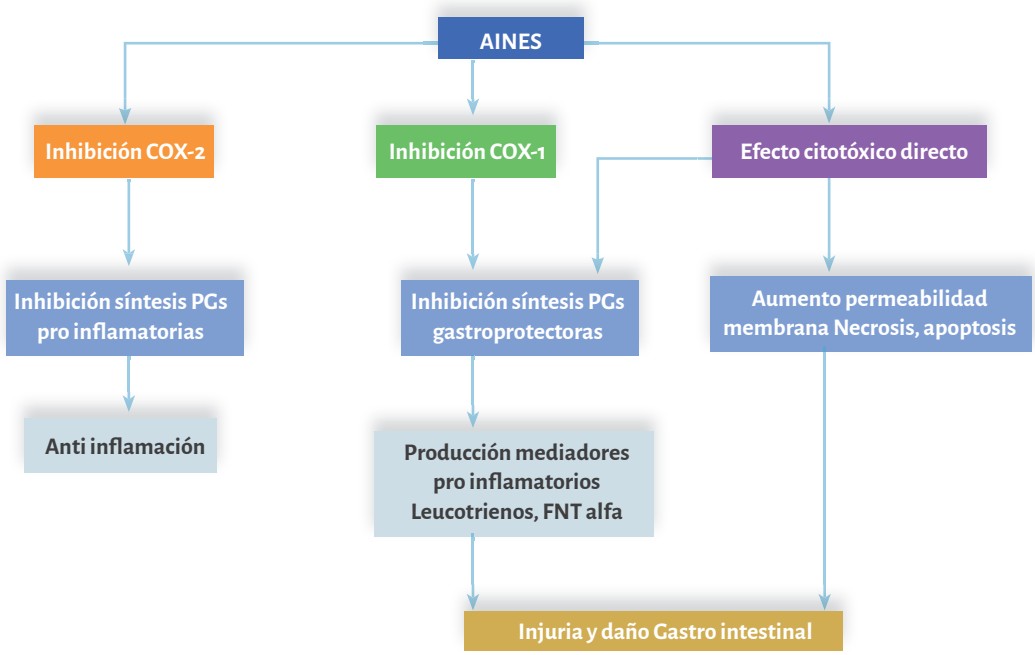


Figura 11.3. Patogénesis de la lesión mucosa inducida por AINES

Fuente: elaboración propia.

Espectro de las lesiones sobre la mucosa gastroduodenal

Las lesiones inducidas por AINES son múltiples, desde alteraciones sutiles, como daño microscópico en las células del epitelio gástrico, hasta lesiones macroscópicas, con edema, eritema de la mucosa, hemorragias subepiteliales, erosiones, úlceras y complicaciones graves como sangrado, perforación y obstrucción gástrica (16) (**Figura 11.4**).

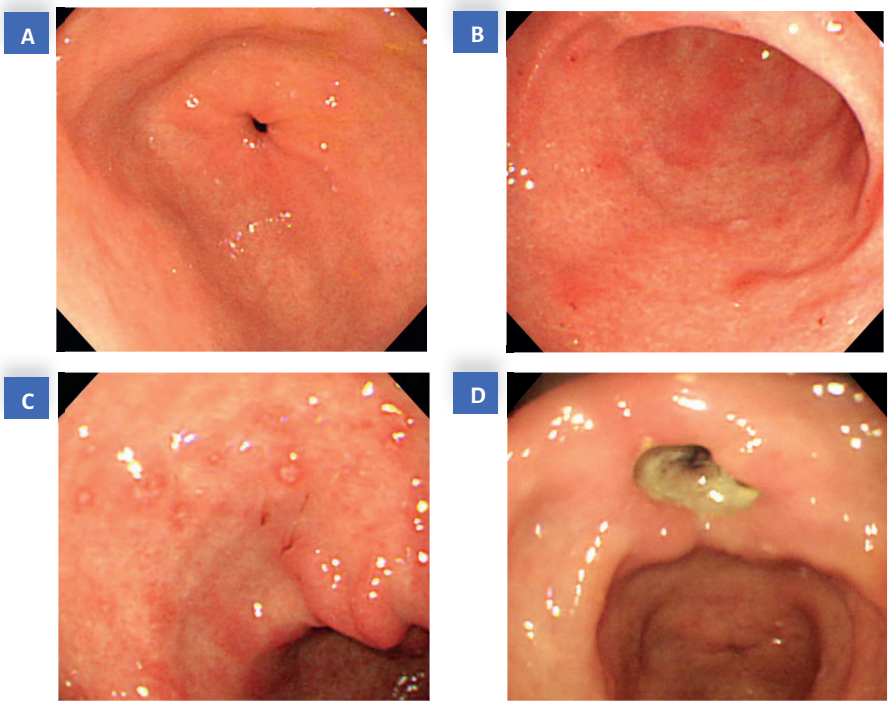


Figura 11.4. Lesiones gástricas inducidas por AINES. A. Hiperemia y edema de la mucosa; B. Erosiones gástricas; C. Ulceraciones mucosa; D. Úlcera gastrica.

Fuente: fotografias tomadas de (17).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables. Pueden tener un curso asintomático o síntomas leves como náuseas, vómitos, plenitud postprandial, llenura, epigastralgia, pirosis, y otros más graves como hemorragias, abdomen agudo o choque. La presencia de síntomas no predice el grado de lesión mucosa gástrica. La mitad de los pacientes consumidores de AINES presenta síntomas sin lesión gástrica o duodenal evidente; además, hasta el 50 % de los pacientes con úlcera péptica complicada no refiere síntomas previos. El periodo de mayor riesgo de presentar síntomas o complicaciones es durante el primer mes de consumo de AINES, con un riesgo relativo (RR) de 5,7 (18).

Diagnóstico

La endoscopia de vías digestivas altas (EGD) es el estudio de primera elección en el diagnóstico de las lesiones inducidas por AINES, porque permite visualizar todas las lesiones del tracto digestivo superior que varían desde la hiperemia, edema de la mucosa, erosiones, ulceraciones y úlceras, hasta el diagnóstico de complicaciones como hemorragias con sangrado activo, estenosis y perforación gástrica (17). La EGD también

permite la toma de biopsias para confirmar una infección por *H pylori*, microorganismo responsable de la gastritis crónica, cuya presencia ante la ingestión de AINES amplifica el daño de la mucosa gástrica. El uso de un inhibidor de bomba de protones (IBP), en conjunto con AINES, reduce el riesgo de lesiones gástricas y duodenales inducidas por estos fármacos. Siempre que se diagnostica una infección por *H pylori* en un paciente consumidor de AINES, se debe llevar a cabo su erradicación (19-21).

Prevención de las lesiones gástricas inducidas por AINES

Para reducir el riesgo de las lesiones inducidas por AINES se recomienda lo siguientes:

1. En pacientes de alto riesgo que requieren el uso de AINES permanente, se recomienda la terapia dual con AINES y un IBP, para reducir el riesgo de úlceras y complicaciones asociadas.
2. En pacientes de alto riesgo, se recomienda el uso de AINES selectivos de la inhibición de la COX-2 o el acetaminofén. Esta estrategia no elimina completamente las lesiones inducidas por AINES, pero reduce el riesgo de su aparición.
3. En pacientes que requieren terapia con AINES a largo plazo, se recomienda tomar la dosis más baja por el menor tiempo posible.
4. En pacientes que requieren terapia con AINES a largo plazo, se recomienda de manera sistemática investigar y tratar la infección por *H pylori* (22).

Conclusiones

La lesión inducida por los AINES se deben principalmente a la inhibición de la COX-1 a nivel de la mucosa gastroduodenal. La edad avanzada, el antecedente de úlcera péptica, el uso de corticoides o anticoagulantes, el antecedente de enfermedades sistémicas graves, la infección por ***H pylori***, el consumo de cigarrillo o alcohol, la duración y dosis de los AINES, todos estos factores están asociados a un mayor riesgo de toxicidad gastroduodenal y complicaciones con el uso de estos fármacos. La EGD es el examen de primera elección en el diagnóstico de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINES. Siempre se recomienda el uso de AINES con inhibición selectiva de la COX-2 o el acetaminofén, que son menos gastrolesivos. En pacientes que requieren terapia con AINES a largo plazo, se recomienda de manera sistemática investigar y tratar la infección por *H pylori*.

Referencias

1. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizárraga-López J, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma JM, et al. The Mexican consensus on the diag-

nosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2020;85(2):190-206. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.11.003

2. Huang XZ, Chen Y, Wu J, Zhang X, Wu CC, Zhang CY, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: A dose-response meta-analysis. Oncotarget. 2017 17;8(3):4781-4795. doi: 10.18632/oncotarget.13591

3. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012;35(12):1127-1146. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000

4. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. Am J Manag Care. 2013 Nov;19(14 Suppl): s267-72.

5. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. Vascul Pharmacol 2019;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008

6. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev Gastroenterol Peru. 2015;35(1):63-71. http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v35n1/a07v35n1.pdf

7. Shampo M, Kyle R, Steensma D. John Robert Vane—British Pharmacologist and Nobel Laureate. Mayo Clin Proc. 2013;88(7): e71. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.030

8. McCarberg B, Gibofsky A. Need to develop new nonsteroidal anti-inflammatory drug formulations. Clin Ther. 2012;34(9):1954-1963. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.08.005

9. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol Suppl. 1999;56(Suppl.):18-24.

10. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology. 2001;120(3):594-606. doi: 10.1053/gast.2001.21907

11. Aronson J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). En: Meyler's Side Effects of Drugs. 16 Ed. Barcelona; Elsevier; 2016. p. 236-272.

12. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology. 1975; 77(4):761-767. doi: 10.1016/0016-5085(79)90235-X

13. Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. Gastroenterology.

2000;119(2):512-20. doi: 10.1053/gast.2000.9304

14. Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308(1):277-83. doi: 10.1124/jpet.103.057752

15. Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013;382(9894):769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9

16. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39:433-464.

17. Tsujimoto S, Mokuda S, Matoba K, Yamada A, Jouyama K, Murata Y, et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. PLoS ONE. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023

18. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboa A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. Am J Med. 2019;132(4):447-456. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009

19. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. Helicobacter pylori Infection: New Facts in Clinical Management. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(4):605-615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8

20. Jonaitis L, Pellicano R, Kupcinskas L. Helicobacter pylori and non malignant upper gastrointestinal diseases. Helicobacter. 2018;23(Suppl. 1):e12522. doi: 10.1111/hel.12522.

21. Venerito M, Sceider C, Costanzo R, Breja R, Röhl F-W, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(11):1464-1471. doi: 10.1111/apt.14652

22. Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouski YC, Manuc M, Ramesh GN, Aye KS, Dmitry S Bordin, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. Euroasian J Hepato Gastroenterol. 2018;8(2):148-160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281

12.

Síndrome de intestino irritable: nuevos conceptos en el 2022

Lina Otero Parra
Internista, gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

William Otero Regino
Profesor titular de Medicina, coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico, orgánico, multifactorial, heterogéneo, que reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes (1, 2). Se caracteriza por dolor abdominal recurrente y alteración en la frecuencia o consistencia de las heces (1, 2). Hace parte del grupo de entidades secundarias a una alteración del eje intestino-cerebro (3). El inadecuado tratamiento o pobre control de los síntomas no solo impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes, sino la economía de un país (4, 5).

Epidemiología

El SII es una entidad frecuente cuya prevalencia varía de acuerdo con los criterios utilizados. En el Reino Unido, Estados Unidos (EE. UU.) y Canadá, aplicando los criterios del Consenso de Roma III, es del 9,6 %, mientras que con el Consenso de Roma IV es del 4,6 % (6). Estos datos son exactamente iguales a los encontrados en la más reciente encuesta mundial, de la que hicieron parte 33 países de los cinco continentes, con más de 73.000 personas encuestadas por Internet (7). En este trabajo, con los criterios del Consenso de Roma III, la prevalencia fue del 10,1 %, y con el Consenso de Roma IV, del 4,1 % (7). La diferencia entre ambos criterios en estos trabajos, que utilizaron metodología similar, probablemente se debe a que en el Consenso de Roma IV hay dos cambios fundamentales: la eliminación del síntoma *bloating* (sensación subjetiva de distensión abdominal) y la exigencia de dolor abdominal por lo menos una vez a la semana en los últimos tres meses (8), en contraste con el Consenso de Roma III, que exige dolor o *bloating* dos a tres veces en el último mes (9-10). En el estudio mundial, la prevalencia para Colombia fue de 4,3 % (3,4 %-5,2 %), pero no hubo datos con el Consenso de Roma III (7). Una debilidad del trabajo sobre prevalencia mundial es que la encuesta fue respondida fundamentalmente por personas del área urbana (43,3 %) versus la rural (9,7 %) (7).

El SII afecta más frecuentemente a las mujeres (6, 7, 11) y la edad de comienzo es antes de los 50 años (6). Esta es la segunda causa de ausentismo laboral, seguida del resfriado común (12), y constituye más del 50 % de las consultas en gastroenterología (13)

Fisiopatología

Desde los criterios del Consenso de Roma IV, se eliminó la denominación *funcional* (14), cuyo significado era exactamente "trastorno de la función" (disfuncional) y, en ningún momento, "ausencia de enfermedad orgánica", como errónea y tradicionalmente se sigue interpretando; incluso, se ha llegado a considerar como "una enfermedad psicológica" (15). La denominación "enfermedad gastrointestinal funcional" significa que hay una alteración de la función gastrointestinal con aparente ausencia de hallazgos físicos tradicionales (16). Por lo anterior, ha sido reemplazada por trastorno de "interacción del eje intestino-cerebro" (3). Actualmente, hay sólida evidencia de que el SII es una enfermedad orgánica, con múltiples alteraciones que participan en la patogénesis de las manifestaciones clínicas, en los diferentes grupos de pacientes (Figura 12.1).

Figura 12.1. Alteraciones fisiopatológicas en SII.

Fuente: elaboración propia.

Alteración en la motilidad gastrointestinal

En los pacientes con SII, se ha investigado la motilidad del intestino delgado y del colon (17). Consistentemente, se ha encontrado un incremento en la frecuencia e irregularidad de las contracciones, con aumento de la repuesta a colecistoquinina en pacientes con SII-Diarrea (SII-D) (17-20). Si bien estas alteraciones no han demostrado que puedan desencadenar síntomas, sí se ha encontrado que pacientes a los cuales se les modifica el tránsito intestinal farmacológicamente presentan una reducción en la retención de gas intestinal (21), lo que implicaría que el tratamiento de estas alteraciones podría ser el blanco terapéutico para mejorar los síntomas de dolor y distensión abdominal.

Hipersensibilidad visceral

La hipersensibilidad visceral es una alteración orgánica, que consiste en una mayor percepción de los estímulos mecánicos o químicos aplicados en el intestino, manifestado como dolor o malestar (22). La alodinia es una sensación nociceptiva elevada a estímulos normales (22). Hasta el 90 % de los pacientes con SII presenta hiperalgesia visceral (23, 24) y una mayor percepción de los estímulos normales, en los receptores de los nervios aferentes de la pared intestinal (25-27). Se desconoce si la alteración se encuentra en el sistema nervioso entérico o central, si es el resultado de una menor inhibición descendente de la sensación dolorosa o una activación exagerada de las sensaciones viscerales (28, 29). Los pacientes con hipersensibilidad visceral tienen un aumento significativo de mediadores inflamatorios como histamina, serotonina y quininas entre otros (30-32). También se ha encontrado en ellos activación anormal del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual adicionalmente aumenta la hipersensibilidad, el dolor visceral y la excitabilidad de los receptores de dolor en la medula espinal (2). Estas alteraciones están relacionadas con dolor abdominal, el *bloating* y la distensión abdominal. La hipersensibilidad visceral es una causa importante del dolor abdominal en los pacientes con SII-Estreñimiento versus estreñimiento funcional (33).

Inflamación intestinal

En los pacientes con SII, hay un aumento tanto de las células del sistema inmune (34, 35), como de los marcadores inflamatorios (36, 37). En la pared intestinal y en los plexos mientéricos, hay aumento de linfocitos y, asimismo, mayor actividad de proteasas de serina, las cuales participan en el aumento de la permeabilidad intestinal y del dolor visceral (30, 38). En el yeyuno, en el íleon y en el colon se ha encontrado aumento de mastocitos, cuya densidad se correlaciona con la intensidad del dolor abdominal de los pacientes (35, 39). Adicionalmente, se ha demostrado elevación de citoquinas inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleukina 6 (IL-6), e inteleukina IB (IL-1B) (40, 41). El aumento tanto de las células

inflamatorias como de las citoquinas pro-inflamatorias perpetúa la inflamación intestinal y los síntomas del SII.

Alteración de la microbiota intestinal o disbiosis

La microbiota gastrointestinal (MBGI) contiene trillones de microbios, los cuales hacen parte del microbioma humano, y realizan funciones que las células humanas no pueden hacer (42). La interacción entre este microbioma y el huésped crea un balance normalmente favorable, que modula el sistema inmune y mantiene la homeostasis gastrointestinal (42-44). Los cambios en la microbiota (disbiosis) altera la función de la barrera intestinal, así como también el sistema inmune local, la producción de metabolitos antiinflamatorios, generando modificaciones en los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal con activación del sistema inmune local y sistémico, alteración del sistema nervioso entérico e inflamación crónica (43, 44). Estas variaciones producen profundas alteraciones de la fisiología gastrointestinal, que generan trastornos de la motilidad e hipersensibilidad visceral, que clínicamente se manifiestan con dolor, estreñimiento o diarrea (44-46). Globalmente los pacientes con SII tienen disminución de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillos* y aumento en de *Bacteroides Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Veillonellas*, Proteobacterias (42-44). Además, hay evidencia de que la disbiosis se puede asociar con síntomas neuropsiquiátricos (47, 48).

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es el aumento anormal en el número de bacterias en ese segmento intestinal (49). El SIBO puede ser diagnosticado mediante cultivo de un aspirado del intestino delgado o un test de H_2 positivo con lactulosa o con glucosa ($\geq 10^3$ bacterias/mL) (49). Utilizando el test respiratorio de hidrógeno, con glucosa o lactulosa, múltiples estudios han encontrado una mayor prevalencia de SIBO en pacientes con SII, comparados con los controles sanos (30 % vs. 9 %) (50, 51). La probabilidad de que los pacientes con SII tengan SIBO es de 3,7 % (52). El aumento de metano se correlaciona con estreñimiento y disminución del peristaltismo intestinal (52-54). Otros, mediante cultivo ($\geq 10^3$ bacterias/mL), han encontrado hallazgos similares en pacientes con SII y controles (49, 55). En relación con lo anterior, no es precisamente el aumento de bacterias lo que se correlaciona con los síntomas del SII y específicamente con SII-E, razón por la cual el diagnóstico de SIBO mediante cultivo o test respiratorio de hidrógeno da resultados contradictorios entre SIBO y SII. Esto se debe a que en estudios como el de Kunkel *et al.* (52) da respuestas preliminares a la verdadera fisiopatología. Un test respiratorio de positivo para metano (CH4) indica sobrecrecimiento de bacterias metanogénicas, las cuales se asocian con estreñimiento y el fenotipo SII-Estreñimiento (52, 53). El aumento de CH4 produce retardo en la motilidad intestinal, disminución del pe-

ristaltismo y estreñimiento, debido a la desregulación de la motilidad al amplificar la actividad neuronal intestinal a través de vías anticolinérgicas (54). Entre las bacterias metanogénicas, las más importantes son *Methanosphaera stadtmanae* y *Methanobrevibacter smithii* (53). Este último microorganismo es el más importante y responsable del test de CH4 positivo, así como también el que está asociado con estreñimiento (56); no es una bacteria, sino una arquea que puede sobrevivir por fuera del intestino delgado y, por ello, recientemente se ha propuesto el término "sobrecrecimiento intestinal metanogénico" (IMO, por sus siglas en inglés) (53). Este nuevo concepto de sobrecrecimiento intestinal metanogénico explica en parte la mejoría de los pacientes con SII, al recibir tratamiento con antibióticos intraluminales (57). En la actualidad, el tratamiento con antibióticos intraluminales, como rifaximina, da como resultado una disminución en los niveles de CH4, que se traduce en mejoría de los pacientes con SII-estreñimiento y de otros fenotipos (49, 52, 53). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no están asociados con SIBO (59). El SIBO y el SII comparten muchas manifestaciones clínicas (dolor abdominal, distensión, *bloating*, diarrea) (49, 53).

Respuesta inmunológica a la dieta

Aunque no está clara la correlación que tiene cada alimento específicamente con la fisiopatología de SII, sí hay evidencia de que más del 50 % de los pacientes identifica la ingestión de algún alimento con el inicio o empeoramiento de los síntomas de SII (59). Hay diversas hipótesis para explicar esas asociaciones, tales como anticuerpos específicos contra los alimentos, sensibilidad al gluten, malabsorción de carbohidratos, intolerancia a los componentes de los alimentos, interacciones con el sistema nervioso entérico y modificación de la microbiota, la cual es específica en cada paciente (60-62). Con respecto a lo anterior, la formación de anticuerpos IgG, como una función normal del sistema inmune, no se podría establecer como una alergia a algún alimento; sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que los títulos elevados de IgG contra algunos alimentos se disminuyen al retirarlos y coincide con la disminución de los síntomas de SII (63, 64). A pesar de esto, los valores de estos anticuerpos no están estandarizados, y no se ha establecido su uso rutinario, como tampoco la validación del ajuste de la dieta con base en este marcador (63, 64).

La sensibilidad al gluten usualmente se observa en pacientes con superposición de SII y enfermedad celiaca (65). Sin embargo, Vázquez-Roque *et al*. (66) encontraron que pacientes con SII-D, sin enfermedad celiaca, presentaban aumento de la permeabilidad del intestino delgado al ingerir dieta con gluten, así como también aumento en las células mononucleares periféricas, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor de crecimiento transformante alfa (66). No obstante, el hallazgo más importante del estudio fue que se

encontró una disminución en la expresión de proteínas de uniones estrechas, ZO-1, claudina 1 y ocludina en la mucosa recto-sigmoidea (66) que, a pesar de que pueda parecer algo incidental y sin importancia clínica, es un hallazgo sin precedentes que refuerza el concepto de que el SII es una enfermedad orgánica, en la cual hay alteraciones tisulares y daño en la arquitectura de la pared intestinal.

Otra hipótesis con respecto a la dieta es la malabsorción de carbohidratos, representada por los FODMAP (de la sigla del ingés *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*) (62). Fisiopatológicamente, se considera que los componentes no digeridos ni absorbidos en el intestino delgado, al llegar al colon, son fermentados por las bacterias propias del intestino grueso y se producen metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, metano, H_2, entre otros, que podrían afectar la fisiología normal del colon generando dolor, distensión abdominal, *bloating*, diarrea y flatulencia (67). Sin embargo, la implicación terapéutica que puede tener la restricción en estos alimentos es controversial y se discutirá más adelante en tratamiento cuando se hable de la dieta baja en FODMAP.

Ácidos biliares en el colon y acoplamiento a receptores de proteínas G

Los ácidos biliares (AB) afectan la motilidad gastrointestinal, la secreción de agua y electrolitos, la producción de moco y la permeabilidad de la mucosa (68). Desde hace mucho tiempo, se sabe que la malabsorción de ácidos biliares es una causa de diarrea en SII y se ha encontrado que el 25 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen aumento de la cantidad de ácidos biliares totales, y lo más importante en este concepto es que estos ácidos biliares tienen mayor concentración en el colon (69). Este aumento de los ácidos biliares y su estímulo sobre los receptores de la proteína G en el colon aumentan la secreción, la motilidad y también la sensibilidad visceral (70, 71). La unión a receptores acoplados a proteína G se han convertido en un importante foco de investigación, ya que están implicados en la señalización de proteínas que controlan el dolor crónico en el sistema digestivo y se expresan como neuronas primarias sensitivas que pueden desencadenar o inhibir la transmisión de estímulos dolorosos (72). Los pacientes con SII-Diarrea tienen más probabilidad de tener malabsorción de sales biliares que el fenotipo estreñimiento (70). Un metaanálisis estimó que el 28 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen malabsorción de sales biliares, de acuerdo con el test de retención SeHCAT, lo que se traduce en mayor exposición de estas sales biliares en el colon (70).

Alteraciones del eje cerebro-intestino

El eje intestino-cerebro y la teoría del mecanismo de las compuertas para el control

del dolor gastrointestinal, la cual se ha explicado como el estímulo que genera dolor, se transmite desde el intestino y asciende hacia los cuerpos posteriores de la médula espinal; luego, hacia el mesencéfalo y estructuras límbicas; posteriormente, el estímulo es trasmitido a las neuronas de tercer orden en la corteza cerebral, lugar en el que se percibe el dolor (73). En SII, la alteración del eje intestino-cerebro se manifiesta por el aumento en la señal del dolor percibida en el tracto gastrointestinal, la sobrerregulación de la médula espinal y del cerebro; es decir, en SII hay una hipersensibilidad visceral y central (74-77) El eje intestino cerebro es fundamental en la regulación de la motilidad, las secreciones, la sensibilidad (73-76) y la microbiota del tracto gastrointestinal (77-79), así como también del sistema nervioso entérico. Estas alteraciones inducen modificaciones del microbioma, originando disbiosis (78, 80), lo que perpetúa el dolor en pacientes con SII (76-79).

Disfunción psicosocial

Se ha encontrado que las alteraciones psicológicas son más frecuentes en pacientes con SII versus la población general, con un riesgo de tres veces de tener ansiedad o depresión (81). Los factores psicosociales pueden influenciar la aparición de los síntomas en pacientes con SII (82). Algunos estudios han encontrado una asociación entre la aparición de SII y antecedentes de abuso físico y psicológico (83-85). Sin embargo, hace más de 20 años, se encontró que las patologías psiquiátricas se identificaron después del diagnóstico de SII (86) y más recientemente se ha encontrado que, en la mitad de los pacientes con SII, las manifestaciones intestinales precedieron las alteraciones psicológicas (87). En ensayos preclínicos, las señales bacterianas modularon el comportamiento afectivo, e incluso el perfil de expresión de genes, la activación cerebral (88) y los niveles séricos de anticuerpos antiflagelina, se correlacionan con la severidad de la ansiedad (89) Los elevados niveles de norepinefrina, característicos de sistema nerviosos simpático y activación del eje hipotálamo-hipófisis, pueden aumentar el crecimiento de diversos patógenos incluyendo *Eschericia coli (E. coli)*, *Campylobacter jejuni* (90), y también influir en el comportamiento de microorganismos no patógenos como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, que pueden facilitar el ingreso de bacterias patógenas (91).

En el subtipo SII-Diarrea, se ha encontrado aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa colónica y también a partir de células sanguíneas mononucleares, las cuales se asocian con depresión y ansiedad (92). En esos pacientes, la disbiosis se asocia con disminución de ácidos grasos de cadena corta que normalmente evitan inflamación en el colon y mantienen la barrera intestinal (91). La mayor permeabilidad intestinal permite que epítopes bacterianos alcancen la circulación general y estos, a su vez, también alteran la barrera (91). Los microorganismos productores de butirato como *Copococcus* y *Faecolabacteria*

se asocian con mejor calidad de vida (93). De lo anterior se desprende que el eje cerebro intestino se puede alterar por factores intestinales tales como inflamación intestinal, disminución de ácidos grasos de cadena corta y citoquinas proinflamatorias (91). Las alteraciones psicológicas encontradas en los pacientes con SII son en realidad una consecuencia de las alteraciones de la microbiota intestinal y, a su vez, estas pueden influir de manera recíproca en la composición bacteriana del intestino. Este concepto está claramente comprendido, puesto que ese eje es bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (94).

Alteración genética y epigenética

El antecedente familiar en primer grado de SII aumenta el riesgo de presentar esta patología (95). Aunque en estudios de gemelos se ha encontrado información contradictoria, también se ha documentado que hay mayor prevalencia en gemelos monocigotos vs. gemelos dicigotos, del 17,2 % vs. 8,4 % (96), aunque aún no se conocen los genes específicos que predisponen a la enfermedad (97). En cuanto a los cambios epigenéticos, así como se ha demostrado que los pacientes con SII han presentado un evento estresante o experiencias traumáticas, que antecede a la aparición de SII, recientemente se ha encontrado que estos eventos provocan cambios epigenéticos a nivel molecular que permite modificar la expresión de genes, sin alteración de la secuencia genética (98). Los cambios epigenéticos que se han encontrado en pacientes con SII son metilación del DNA, modificación de histonas, microRNA, precedidos por factores estresantes, infecciones gastrointestinales, disbiosis, que conllevan a un cambio en la expresión de los genes, y dando como resultado alteración de la modulación del dolor, alteraciones en la permeabilidad de la pared intestinal, alteraciones en el tránsito y secreción colónica, entre otros (98).

Síndrome de intestino irritable postinfeccioso

El SII postinfeccioso (SII-PI) se desarrolla después de un episodio de gastroenteritis infecciosa aguda, independientemente de la causa (bacteriana, virales, protozoos) (99). Este tipo de infección es considerado uno de los más importantes factores de riesgo para el SII (100). La probabilidad de tener SII después de una gastroenteritis infecciosa aguda es de 10 % (100, 101) (**Figura 12.2**).

En un reciente metaanálisis (102), se encontró que la infección por *Clostridoides difficile* (*C. difficile*) puede desencadenar SII-PI en el 20 % de los individuos y, al parecer, no influyen en este desenlace los criterios diagnósticos utilizados, ni el tratamiento para el *C. difficile* (102). Se desconoce la patogénesis exacta de esta entidad, aunque se considera que participan diversos mecanismos, tales como lesión de la mucosa postinfección, con presencia histológica de macrófagos y linfocitos T (103). También se han documentado niveles elevados de

IL-1 (104, 105) y aumento de la permeabilidad intestinal, la cual permitiría que antígenos del lumen intestinal alcanzaran la submucosa, desencadenando la activación de células inmunológicas (103, 105). Esto explica, entre otros, los niveles elevados de IL-6, IL-8, factor de crecimiento transformante 1B y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales mantendrían un estado inflamatorio constante de bajo grado (104, 105). Además, también hay activación de vías la serotonina, disrupción del eje intestino-cerebro y, adicionalmente, alteraciones epigenéticas (98).

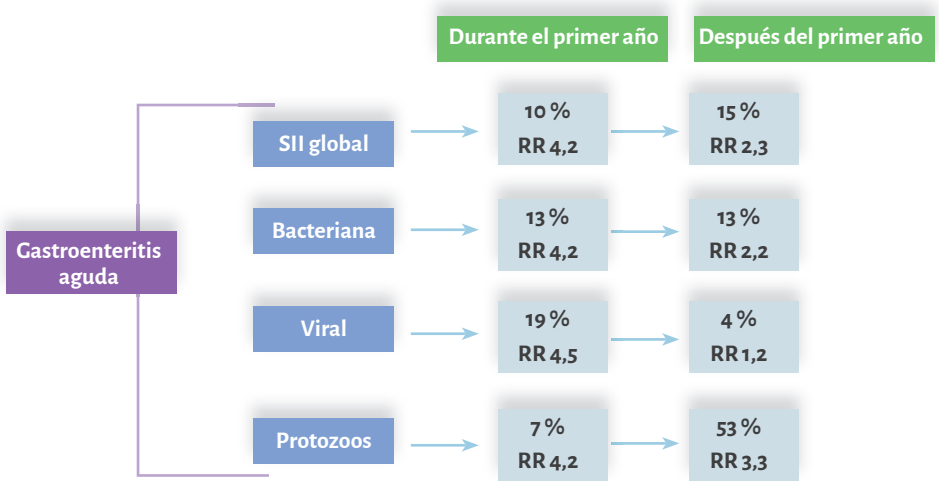


Figura 12.2. Síndrome de SII postinfeccioso.

Fuente: elaboración propia.

Recientemente, se ha demostrado la autoinmunidad desencadenada por bacterias Gram negativas, como *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter*, las cuales tienen la toxina distensora citoletal B (CdtB) (106). Esta toxina tiene homología con la proteína vinculina, la cual hace parte de la integridad estructural celular y participa en la adhesión y migración celular en muchas células, incluyendo las del sistema nervioso entérico (107). En ratones "Knock-out" de esta proteína se ha demostrado su papel en el desarrollo, función e integración neuronal (107). La homología entre la CdtB con la vinculina puede generar autoinmunidad, ya que los anticuerpos anti CdtB atacarían la vinculina, ocasionando trastornos neuromuscular-intestinales a largo plazo (106-108). En pacientes con SII-Diarrea, se han estudiado biomarcadores como antiCdtB y antivinculina para establecer el diagnóstico de la entidad (106-108).

Recientemente, Morales *et al.* (107) encontraron los puntos de corte de estos biomar-

cadores, para diagnosticar SII. Anticuerpos antiCdtB > 1,56 tienen especificidad de 93,5 y un valor predictivo positivo de 95,6 % para SII; anticuerpos antivinculina > 1,60 tienen especificidad de 90,9 y un valor predictivo positivo de 96,3 %. Si ambos biomarcadores son positivos con esos puntos de corte, la especificidad y el valor predictivo positivo para el diagnóstico de SII sería de 100 % (107). Con la tecnología de segunda generación, estos biomarcadores han abierto una fascinante y nueva avenida de investigación en el componente de autoinmunidad en el SII y representan una nueva era en su diagnóstico. En pacientes con esclerosis sistémica, una enfermedad autoinmune, se ha encontrado que niveles elevados de antivinculina se correlacionan con síntomas gastrointestinales (108).

Para el diagnóstico de SII-PI, los síntomas usualmente aparecen inmediatamente después de la gastroenteritis infecciosa aguda (101). Los criterios del Consenso de Roma IV, para esta entidad (99), se muestran en la Figura 12.3.

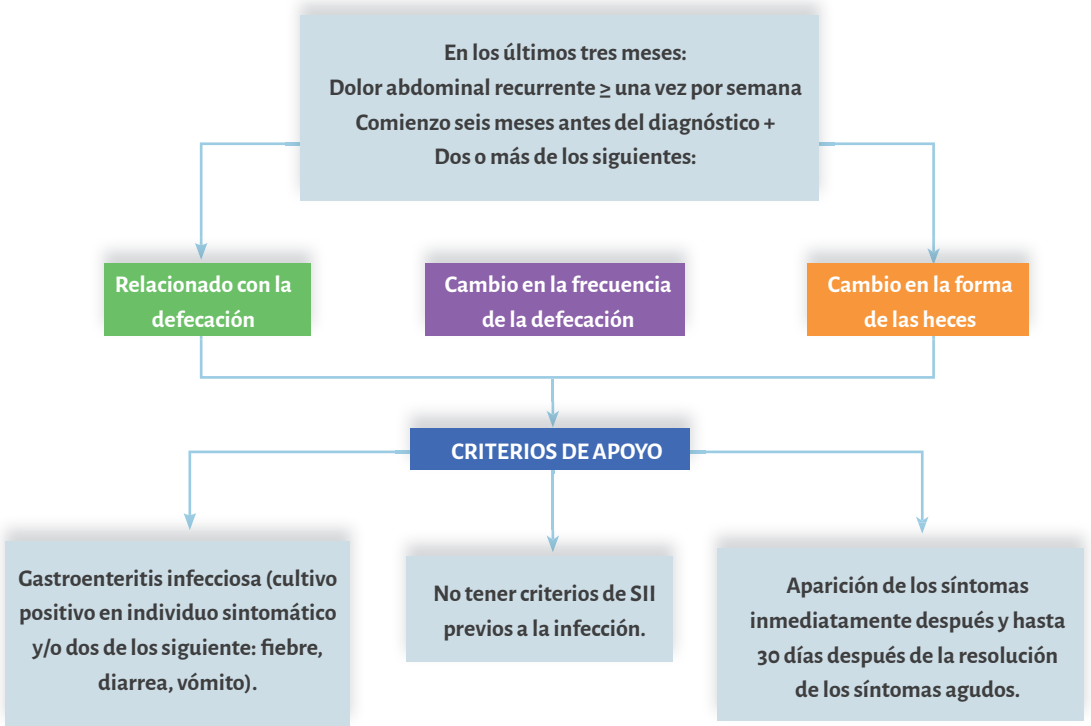


Figura 12.3. Criterios para el diagnóstico de SII pos infeccioso.

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas del síndrome de intestino irritable

A pesar de que el SII es una enfermedad orgánica, su diagnóstico se basa en síntomas, ya que aún no se dispone de biomarcadores para identificarlo (8). No es un diagnóstico de exclusión, es decir, solo se llega a este después de múltiples exámenes negativos (1, 8, 9). Considerar el diagnóstico solo cuando muchos exámenes son negativos aumenta considerablemente los costos (109), confunde al paciente y no aumenta la certeza diagnóstica. Para un diagnóstico correcto, es fundamental una historia clínica completa. Típicamente, los pacientes son menores de 50 años, con una historia clínica negativa para síntomas o signos de alarma ("banderas rojas") (57), como se expone en la Tabla 12.1, que cumple los criterios del Consenso de Roma IV (8), los cuales actualmente son considerados el *gold standard* para el diagnóstico de la entidad (1, 8, 9, 110), como aparece en la Figura 12.4. Estos criterios son recomendados tanto para el diagnóstico en la práctica diaria como en protocolos de investigación (1, 8).

Los pacientes con banderas rojas deben ser llevados a exámenes complementarios, aunque cumplan los criterios de SII. w

Tabla 12.1. Síntomas y signos de alarma.

Edad 50 años
Anorexia
Pérdida involuntaria de peso: ≥ 10 % en tres meses
Estreñimiento reciente en ancianos
Síntomas nocturnos
Sangrado rectal
Anemia, leucocitosis
Masa abdominal, Masa Rectal
Ascitis, fiebre
Historia familiar de primer grado: Cáncer de colon, o Enfermedad inflamatoria intestinal o de enfermedad celíaca

Fuente: elaboración propia.

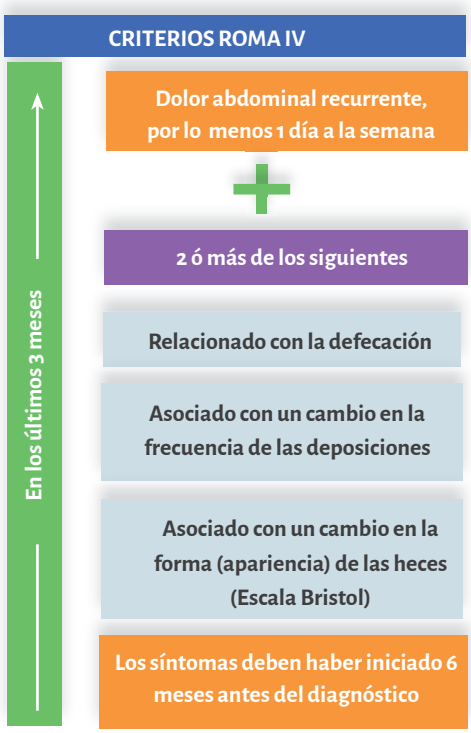


Figura 12.4. Criterios del Consenso de Roma IV.

Fuente: elaboración propia.

Con base en las características morfológicas de las deposiciones (escala de Bristol), los pacientes que cumplen los criterios del Consenso de Roma IV se clasifican en cuatro subtipos: 1) SII con diarrea (SSI-D), 2) SII estreñimiento (SII-E), 3) SII mixto (SII-M) o SII alternante y 4) SII inclasificable (SII-I), como se expone en la Figura 12.5.

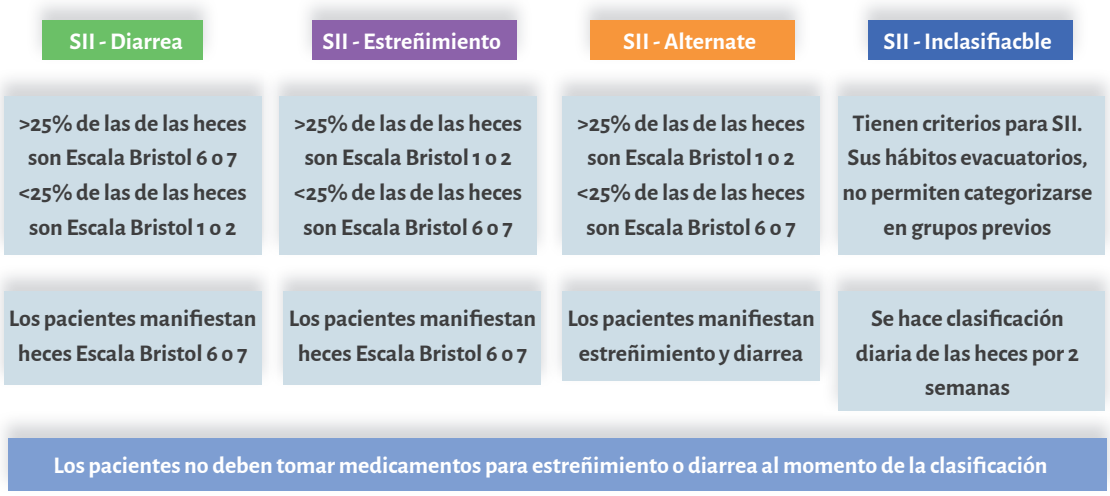


Figura 12.5. Subtipos del síndrome de intestino irritable.

Fuente: elaboración propia.

Aunque no hacen parte de los criterios para el diagnóstico, diversos síntomas extraintestinales pueden apoyarlo. Entre esas alteraciones están las siguientes: dispepsia, migraña, cefalea, fibromialgia, cistitis intersticial y dispareunia (8).

En un reciente estudio del Reino Unido, con más de 570 pacientes (110), se encontró una alta sensibilidad, LR (+), y valor predictivo positivo de los criterios del Consenso de Roma IV para SII con estreñimiento, patrón mixto, pero menor rendimiento para SII con diarrea, y globalmente tuvieron mejor desempeño que los criterios del Consenso de Roma III (Tabla 12.2).

Con el Consenso de Roma IV, se encontraron patologías orgánicas en 4,8 % de los pacientes, siendo las siguientes las más frecuentes: malabsorción de sales biliares (3,5 %), insuficiencia pancreática exocrina (0,8 %), colitis microscópica (0,3 %) y enfermedad de Crohn del intestino delgado (0,3 %), similares a las prevalencias encontradas con el Consenso de Roma III (110). Los resultados de ese estudio ratifican la importancia de una adecuada historia clínica en quienes cumplan los criterios de SII. Cuando hay deposiciones blandas o diarreicas, es necesario indagar sobre colecistectomía o hemicolectomía previa, ya que estas pueden su-

gerir malabsorción de sales biliares y no SII-D (111); asimismo, es clave descartar el consumo de metformina o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (enteropatía por AINES), que también podrían explicar la diarrea (111). En pacientes con SII-D que no mejoren, es importante tener en cuenta patologías identificables tales como colitis microscópica, malabsorción primaria de ácidos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca (8, 110, 111). Las recientes guías del Colegio Americano de Gastroenterología (1) y de la Sociedad Británica de Gastroenterología (112) recomiendan serología para enfermedad celíaca y calprotectina fecal. Sin embargo, los estudios sobre este tema son de baja calidad y consideramos que esa recomendación no puede ser universal, sino dependiendo de cada región o país (1, 2).

Tabla 12.2. Rendimiento diagnóstico de los criterios del Consenso de Roma IV para el síndrome de intestino irritable.

	Especificidad	LR + (IC del 95 %)	Valor predictivo positivo (IC del 95 %)
Criterios del Consenso de Roma IV	82,9 % (74,8-89,2)	4,82 (3,30-7,28)	94,9 % (92,3-96,9)
SII con estreñimiento	97,0 % (84,2-99,8)	25,7 (5,07-145)	98,9 % (93,9-99,9)
SII mixto	92,0 % (74,9-99,9)	10,6 (3,39-38,2)	98,6 (95,2-99,8)
SII con diarrea	60,5 (44,4-75,0)	2,07 (1,48-3,12)	88,4 (82,0-93,1)
Criterio del Consenso de Roma III	65 % (54,6-74,4)	2,45 (1,90-3,27)	90,4 (86,9-93,3)

Fuente: elaboración propia.

La calprotectina fecal (CPF) no es específica para enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya que puede elevarse en infecciones, obesidad, tumores, medicamentos (inhibidores de bomba de protones) AINES y edad mayor a 45 años (112). Una CPF menor de 100 ug/g es normal, de 100-249 ug/g es limítrofe y ≥ 250 ug/g está elevada y amerita investigar EII (112). Con base en lo anterior, la mejor estrategia sería solicitar paraclínicos adicionales en pacientes en los cuales se sospeche una patología diferente a SII o una superposición de SII con otra entidad. En relación con otras pruebas sanguíneas de rutina como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, hemograma y perfil tiroideo, se considera que tienen un bajo rendimiento (111). Su solicitud debe ser individualizada y depende del criterio del médico. Consideramos que es una conducta incorrecta y costosa realizar "colonoscopias para descartar" en

menores de 45 años sin banderas rojas. Hasta el momento, la colonoscopia no tiene ningún rendimiento en el diagnóstico de SI (1, 2, 8, 113). Por el contrario, es fundamental realizar colonoscopia en pacientes adultos mayores que tengan síntomas sugestivos de SII, ya que, en ese grupo etario, existen más frecuentemente patologías orgánicas que simulan SII, tales como cáncer de colon, colitis isquémica, *Clostridioides difficile*, etc. (57).

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento en SII es una excelente relación médico-paciente (1, 2, 8, 57). Se considera que una correcta interacción del médico con el paciente debe incluir una explicación clara y comprensible sobre el SII, la naturaleza benigna de este, así como también reasegurar que no predispone a cáncer de colon u otras enfermedades, e informarle sobre los objetivos del tratamiento al tiempo que escuchan las expectativas del paciente y le resuelve sus inquietudes (8, 14, 57, 112, 114). En un trabajo realizado hace más de dos décadas (115), se demostró que el grado de empatía de la relación médico-paciente se correlaciona con el número de vistas al año. Cuando la empatía es cinco, hay una vista al año y, si es cero, el paciente acude al médico más de cuatro veces al año (115). Recientemente, se ha concluido que esta es la intervención no farmacológica más eficaz en el manejo del SII (116).

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento farmacológico que cure o modifique el curso del SII. El tratamiento farmacológico debe ser individualizado y está dirigido a controlar los síntomas del paciente, como dolor abdominal, diarrea, estreñimiento o alternancia de los hábitos intestinales (8). El *bloating* es un síntoma presente en más del 90 % de los pacientes, que adicionalmente les altera su calidad de vida (117, 118) y debe ser intervenido farmacológicamente. Los medicamentos se utilizan cuando los síntomas que presentan los pacientes son moderados a severos, y cuando interfieran con la calidad de vida (57, 114). Es importante resaltar que los pacientes con SII tienen la tasa más alta de respuesta a los placebos, estimada en 37,5 % (119).

Dolor abdominal

El dolor abdominal es necesario para el diagnóstico de SII (8). Se dispone de diversos medicamentos para tratarlo. Los medicamentos con eficacia superior a placebos incluyen los antiespasmódicos, sustancias herbales (aceite de menta), neuromoduladores viscerales y rifaximina (120).

- *Antiespasmódicos.* Son la piedra angular del manejo del dolor y son los medicamentos de primera línea. Disminuyen el tono y la contractilidad del músculo liso intestinal (121). Se dividen en los que inhiben directamente la contractilidad del músculo liso intestinal, actuando sobre los canales de calcio (bromuro de otilonium, bro-

muro de pinaverium, mebeverine y menta oleosa) y los que tienen efectos anticolinérgicos y antimuscarínicos (diciclomine, cimetropium y bromuro de hioscina) (121, 122). Estos últimos tienen efectos anticolinérgicos por fuera del tracto digestivo, con efectos colaterales (boca seca, taquicardia, visión borrosa) (121, 122) Los más frecuentemente utilizados y con eficacia superior a un placebo son el bromuro de otilonium, el bromuro de pinaverium y la menta oleosa.

- *Bromuro de otilonium.* Es un espasmolítico perteneciente a los derivados del amonio cuaternario, que se concentra localmente en capa circular del músculo liso del colon (123). Bloquea la entrada del calcio a través de los canales de calcio tipo L, con lo cual evita la excesiva contractilidad intestinal y el dolor abdominal (123). Tiene mínima absorción sistémica, alto perfil de seguridad; más del 97 % es eliminado por las heces y menos de < 1 % a nivel renal; no penetra el sistema nervioso central (124). Estudios experimentales demuestran que se acumula fundamentalmente en la capa muscular circular del colon (123, 124). La dosis recomendada es de 40 mg tres veces al día (122, 125). El beneficio por encima del placebo comienza después de la semana 10, para el dolor, *bloating* y evaluación global de dolor ($p < 0{,}001$), con respuesta máxima a la semana 15 ($p < 0{,}001$) (124); sin embargo, no hay datos más allá de ese tiempo (126). Alivia el dolor en todos los subtipos de SII (126).

- *Bromuro de pinaverio.* También es un derivado de amonio cuaternario que bloquea receptores muscarínicos y canales de calcio del músculo liso intestinal (127). La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día (128, 129). En ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo, se demostró que bromuro de pinaverio con o sin simeticona es eficaz en el control del dolor en pacientes con SII (128, 129). Schmulson *et al*. (128) demostraron que el bromuro de pinaverio no solo fue efectivo en la mejoría del dolor, sino también en la mejoría del *bloating;* asimismo, Zheng *et al*. (129) demostraron que fue superior al placebo para disminuir el dolor desde la segunda semana (40,4 % vs. 16,7 %; $p < 0{,}001$) y con una respuesta superior a las cuatro semanas de tratamiento (62,4 % vs. 29,7 %; $p < 0{,}001$). En este último ensayo, también se mejoró la consistencia de las heces a las dos semanas (22,9 % vs. 11,5 %; $p < 0{,}001$) y a las cuatro semanas (52,4 % vs. 20,6 %; $p < 0{,}001$). Comparado con bromuro de otilonium, este último actúa más rápidamente: segunda versus décima semanas (124, 126, 129).

- *Menta oleosa.* El principal componente de la menta oleosa (MO) es el mentol, el cual produce relajación del músculo liso gastrointestinal (130). Este es antagonista del receptor 3 de la serotonina

y de los canales de calcio y agonista de los receptores opioides k (130). Normaliza el tiempo de tránsito orocecal y favorece la expulsión de gases (carminativo), en dosis de cápsulas entéricas de 250-750 mg, dos o tres veces al día (130, 131). La MO, además de antiespasmódico, es también miorrelajante y analgésico, que ha demostrado eficacia en SII (130). Un efecto adverso frecuente de la menta oleosa es la pirosis, por lo cual se ha diseñado una nueva forma de liberación del principio activo en región íleocolónica, para mejorar la tolerancia (132). En un metaanálisis, se encontró que la MO con cubierta entérica es segura y eficaz para el alivio del dolor y los síntomas globales (130), y en otro reciente metaanálisis (133) se encontró que la MO es superior a placebo. A pesar de esta información, un reciente ensayo clínico multicéntrico, que utilizó criterios del Consenso de Roma IV (134), no demostró eficacia de la forma de liberación intestinal comparada con placebo. Sin embargo, la guía del Colegio Americano de Gastroenterología (AGG) la recomienda para el alivio global de síntomas (1). Otros antiespasmódicos como trimebutina, mebeverina y rociverina no son superiores al placebo para mejorar el dolor (135, 136) y no serán discutidos en este capítulo. La hioscina, hiosciamina y diciclomine, únicos antiespasmódicos disponibles en EE.UU., recientemente han sido desaconsejados por el ACG, ya que la evidencia que los respalda es muy limitada y obsoleta (1).

- *Antidepresivos tricíclicos.* Los antidepresivos actúan como neuromoduladores viscerales y han demostrado su eficacia en disminuir los síntomas en los pacientes con SII (137, 138); el blanco terapéutico de estos medicamentos es el sistema nervioso entérico (136, 137). La desipramina se suministra en dosis de 25 mg cada día, o amitriptilina, en dosis bajas de 10 mg una vez al día y hasta una dosis máxima de 30-50 mg una vez al día (112). En nuestro medio, al no haber presentación de 10 mg, consideramos que se podría iniciar con 12,5 mg (media tableta de 25 mg) y aumentar la dosis, de acuerdo con la respuesta en cada paciente. Los antidepresivos tricíclicos son considerados medicamentos de segunda línea para el dolor abdominal y síntomas globales (112). Es muy importante explicar a los pacientes que, a pesar de que son medicamentos antidepresivos, en el SII se utilizan como neuromoduladores viscerales (137). Además del dolor abdominal, los antidepresivos tricíclicos son eficaces en la sensación de bienestar global y también la diarrea (133).

Síndrome de intestino irritable con diarrea

Los medicamentos de elección son rifaximina y eluxadoline (139):

- *Rifaximina.* Es un antibiótico intraluminal, que actúa fundamentalmente en el intestino delgado (140, 141). La

molécula original es un cristal polimorfo, con mínima absorción sistémica (< 0,5 %) (140), contraste con formulaciones genéricas que son amorfas, las cuales se absorben (142). Múltiples estudios clínicos (141, 143, 144) y metaanálisis (145) consistentemente han demostrado los beneficios de este medicamento. En este metaanálisis, el número necesario a tratar (NNT) encontrado fue de 9, comparado con placebo (145). La dosis es 550 mg tres veces al día durante 14 días. Se ha demostrado que el retratamiento hasta por dos veces beneficia a aquellos pacientes que recaen (144). La base fundamental para utilizar este antibiótico es la alteración del microbioma en los pacientes con SII, especialmente SIBO. Adicionalmente, también se ha encontrado que la rifaximina puede modular la actividad de citoquinas inflamatorias y también disminuir la permeabilidad intestinal (146). La rifaximina es un medicamento muy seguro con un número necesario a dañar (NNH, por las siglas del inglés *number needed to harm*) de 8.971 versus 18,3 para antidepresivos tricíclicos y 19,4 para alosetrón (147, 148). El número de pacientes que se beneficia por cada paciente que tiene un efecto colateral es de 846 versus 2,3 para tricíclicos y 2,6 para alosetrón (147, 149).

- *Eluxadoline.* Su blanco terapéutico son los receptores opiodes μ, δ, κ, produciendo una disminución en la hipersensibilidad visceral, y retraso en la motilidad gastrointestinal (150). La dosis de este medicamento es de 75-100 mg dos veces al día por 26 semanas. Además, está aprobado tanto por la FDA como por EMA (151). Los eventos adversos serios que se han asociado son pancreatitis aguda y espasmo del esfínter de Oddi, por lo cual la FDA ha recomendado no administrarse en pacientes con antecedente de obstrucción biliar, colecistectomía, pancreatitis, estreñimiento severo y cirrosis (152).

Otros medicamentos utilizados en síndrome de intestino irritable con diarrea

A continuación, se presentan otros medicamentos en el tratamiento de SSI-D:

- *Loperamida.* Es una agonista opioide. La dosis varía entre 2-8 mg, sin superar los 16 mg/día, debido a que por encima de esta dosis hay riesgo de arritmias, palpitaciones, desmayos y pérdida del conocimiento (152). Su actividad produce una disminución en el peristaltismo y ha demostrado que mejora la consistencia de las heces, la urgencia y el dolor (153). En el momento no se recomienda su uso rutinario; sin embargo, podría ser utilizado profilácticamente antes de situaciones de riesgo para una crisis (154, 155).

- *Colestiramina.* Se utiliza con el fin de disminuir las sales biliares, y de esta manera evitar un aumento de estas a

nivel colónico (70, 72). La dosis recomendada es de 4g dos a tres veces al día (156).

- *Antagonistas 5-HT3 (Alosetron y Ondansetron)* (157, 158). El blanco terapéutico de estos medicamentos son los receptores 5HT3. La finalidad terapéutica es mejorar la consistencia de las heces, la frecuencia y la urgencia. La dosis de ondansetron es de 4-8 mg, tres veces al día (157, 158). Alosetrón es probablemente el medicamento con mayor eficacia hasta el momento en pacientes con SII-D. Fue retirado voluntariamente en el 2000 (159), por efectos adversos serios como isquemia colónica (0,3 %) y estreñimiento severo (160, 161), y reintroducido en el 2002 (162), con indicación limitada a mujeres con SII-D refractario a otras terapias. Se considera que hay SII-D severo si cumple uno o más de las siguientes características: frecuente y severo dolor o malestar abdominal; urgencia e incontinencia fecal frecuente, o incapacidad o restricciones en las actividades diarias secundarias a SII (163). Se recomienda usar en mujeres con SII-D severo que tengan síntomas por lo menos por seis meses, sin alteraciones anatómicas o bioquímicas del tracto gastrointestinal que predisponga a colitis isquémica o riesgo de estreñimiento y que hayan tenido fracaso de terapias convencionales previas (163). La dosis recomendada es de 0,5-1 mg al día, iniciando con la dosis más baja (1).

Síndrome de intestino irritable con estreñimiento

Los pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) comparten mecanismos fisiopatológicos similares a los encontrados en estreñimiento crónico primario (ECP) y, para los expertos, no son entidades sindromáticamente diferentes, ya que solo difieren por dolor más intenso en SII (33) y es un mito considerarlas dos entidades distintas (164). En nuestro concepto, son entidades con muy pocas diferencias, ya que, en términos generales, su tratamiento es similar al utilizado en ECP. Para ambas, el arsenal terapéutico incluye fibra, secretagogos tales como linaclotide, tenapanor, lubiprostione y plecanatide (165). Los secretagogos son los medicamentos con mayor eficacia demostrada con evidencia de alta calidad. Con el procinético prucalopride no hay estudios, en contraste con tegaserod (165), lo que se discutirá más adelante.

- *Fibra soluble*. Puede mejorar el estreñimiento y el dolor abdominal y también aumentar el bolo fecal, aunque la evidencia de su eficacia es de baja calidad (166-168). La dosis recomendada es de 30 g/día en dosis divididas. No se ha asociado con efectos adversos serios; por bajo costo, algunas guías lo recomiendan como terapia inicial (1). Al igual que en estreñimiento primario

(EP), si a las cuatro semanas no hay mejoría, sería necesario utilizar medicamentos más eficaces como los secretagogos (lubiprostone o linaclotide, etc).

- *Lubiprostone*. Su mecanismo de acción es la activación de canales de cloruro, generando aumento de secreción de agua y electrolitos con ablandamiento de las heces, así como aumento de la motilidad intestinal y mejoría del dolor abdominal (169, 170). La dosis es de 8 mcg dos veces al día por 12 semanas (169, 170).

- Linaclotide (171, 172) y *plecanatide* (173, 174). Son similares a la guanilina humana y la uroguanilina, las cuales activan la guanil ciclasa C de la mucosa intestinal, aumentando a su vez los niveles intra y extracelulares del GMP cíclico con lo también se aumenta la secreción de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal (173, 174). De manera consistente, han demostrado que mejoran el estreñimiento y el dolor abdominal visceral. La dosis de linaclotide es 290 mcg cada día por 12 semanas (171, 172), mientras que la de plecanatide es de 3-6 mg al día (173, 174).

- *Tenapanor.* Es un inhibidor selectivo del intercambiador de hidrógeno NH_3, con lo cual se produce aumento en la secreción de agua en el lumen intestinal y un aumento en la motilidad colónica. La dosis es de 50 mg dos veces al día (175, 176).

- *Polietilenglicol* (PEG). Es un laxante osmótico (177), desaconsejado por la guía del ACG (1), aduciendo escasa evidencia para respaldarlo en SII-E (1); en contraste, la guía japonesa de 2021sí lo recomienda (178). En nuestro concepto, el PEG es una opción recomendable como terapia de primera línea en SII-E. Al igual que en el ECP (177), también ha demostrado eficacia en SII-E (179, 180) y además tiene un alto perfil de seguridad, incluyendo adultos mayores (181) y niños, incluso menores de 24 meses (182). Adicionalmente, tiene bajo costo comparado con los secretagogos (183). Al igual que en ECP, la dosis podría ser de 17-34 g al día (177). Si el paciente no mejora, se podría escalar a los secretagogos y, si no hay respuesta, a tegaserod, recientemente reintroducido para el manejo de pacientes con SII-E, que sean mujeres menores de 65 años, sin historia de eventos isquémicos cardiovasculares (1, 184). La dosis es 6 mg dos veces al día (184).

Otros medicamentos

Otros medicamentos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En este grupo se encuentran la paroxetina (10-40 mg al día), sertralina (25-100 mg al día) y citalopram (10-40 mg al día). Su blanco terapéutico es la unión al receptor de serotonina presináptico bloqueando la captación de serotonina (185, 186), con lo cual aumenta la motilidad intestinal, la frecuencia de las deposiciones y se genera una mejoría del dolor abdominal (185, 186).

Pacientes con estreñimiento refractario

En pacientes con SII-E refractario o síntomas sugestivos de desorden del piso pélvico, se recomiendan pruebas de fisiología anorrectal (1).

Síndrome de intestino irritable con estreñimiento alternante

En este subgrupo de pacientes con SII, es difícil lograr un tratamiento altamente eficaz debido precisamente a la variabilidad de los síntomas. En un reciente metaanálisis (187), se encontró que los medicamentos más eficaces para este patrón son alosetrón (1 mg, dos veces al día), ramosetrón (2,5 mcg, una vez al día), y rifaximina (550 mg, tres veces/día). La rifaximina fue el medicamento con mejor perfil de seguridad, ya que en pacientes con diarrea no indujo estreñimiento (187).

Bloating

Aunque este síntoma no hace parte de los criterios del Consenso de Roma IV, para el diagnóstico de SII, la mayoría de los pacientes lo presentan y su severidad se correlaciona con menor calidad de vida (117, 118). Los medicamentos que han demostrado eficacia en la resolución del *bloating* son los siguientes: rifaximina, eluxadolina, bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio (58, 122-129, 150, 151). Los pacientes con este síntoma más frecuentemente tienen alteración de la microbiota, y esto ha estimulado la exploración de la posibilidad de trasplante fecal, en casos severos (188, 189). En un estudio piloto inicial, abierto, no controlado, investigadores belgas demostraron que el 75 % de los pacientes mejoraron los síntomas globales y el *bloating* (188). Recientemente, este mismo grupo realizó un ensayo clínico aleatorizado, con trasplante fecal, controlado con placebo, en pacientes con *bloating* severo, refractarios a por lo menos tres ciclos de tratamiento (189). El 56 % de los pacientes que recibieron el trasplante fecal mejoraron versus el 26 % de los que recibieron placebo (p = 0,03). El beneficio logrado disminuyó después del primer año (189).

Probióticos, prebióticos y simbióticos

Estos preparados han sido utilizados teóricamente para "mejorar" la microbiota, teniendo en cuenta que en el SII hay una profunda alteración de esta. Sin embargo, los estudios primarios con estas sustancias son de baja calidad y hasta el momento no han demostrado que sean de utilidad en esta entidad (145, 190, 191).

Dieta baja en FODMAP

Esta alternativa terapéutica debe ser tomada con precaución, aunque recientemente ha sido recomendada en consensos de expertos (1). También en las mismas publicaciones se hace referencia a la muy baja calidad en la evidencia y el riesgo que existe al utilizar este tratamiento (1). Los resultados de la dieta FODMAP (acrónimo de *Fermen-*

table Oligo, Di, Monosaccharides And Polyol) son inciertos y contradictorios, aunque algunos estudios han demostrado mejoría de los síntomas y la calidad de vida (192-194). Asimismo, otras publicaciones han demostrado que dietas bajas en FODMAP no tiene ningún impacto en la mejoría de los síntomas o en la calidad de vida de los pacientes (195-197), Hustoft *et al.* (195) encontraron que, después de tres semanas en el grupo de dieta baja en FODMAP, solo 30 % de los pacientes con SII mejoraron los síntomas vs. 80 % de los pacientes en el grupo placebo, es decir, hubo una mejoría significativa en el grupo placebo (p = 0,013); adicionalmente, se encontró que hubo una disminución en las bacterias "buenas" en el grupo de dieta baja en FODMAP (*Actinobacteria, Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*). No solo es controversial su eficacia, sino que la dieta baja en FODMAP no es inocua y su uso a largo plazo puede conllevar deficiencias nutricionales, alteración del microbioma y metaboloma, así como alteraciones psicológicas y riesgo de conllevar desorden de alimentación (1, 195, 198-200). Teniendo en cuenta lo anterior, su uso debe ser tomado con precaución. La mayoría de las publicaciones a la fecha a favor de la dieta baja en FODMAP tiene baja calidad en su diseño y, por lo tanto, se necesitan más estudios (193, 201).

Terapia psicológica

Algunos estudios han mostrado eficacia en SII, pero en general son de mala calidad y pueden exagerar el beneficio (138).

Trasplante de materia fecal

Debido a las alteraciones en el microbioma, se ha impulsado la utilización del Trasplante de materia fecal (TMF) en pacientes con síntomas moderados a severos o refractarios. Aunque en la actualidad hay evidencias de la eficacia del TMF, ninguna de las guías más recientes sobre manejo del SII lo recomienda y todavía es una estrategia que tiene controversia (16, 126). El fundamento central es la infusión de materia fecal, de donadores sanos al tracto intestinal de pacientes con SII y restablecer la microbiota alterada (202-204). Johnsen *et al.* (202) condujeron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de trasplante de materia fecal en pacientes con síntomas moderados a severos, con diarrea o diarrea-estreñimiento (pero no estreñimiento solo). Incluyeron 83 pacientes (55 en el grupo de TMF y 23 en el grupo placebo) y, a los tres meses, el 65 % de los que recibieron el TMF tenía resolución global de los síntomas versus 43 % en el grupo placebo (p = 0,049). La respuesta no se mantuvo a los 12 meses (202). En estudios más recientes El-Sahy *et al.* (203) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 165 pacientes, aleatorizados a recibir placebo o 30 g de TMF o 60 g FMT en una proporción 1:1:1, con un seguimiento a tres meses, y encontraron mejoría significativa de los síntomas globales en el 76,9 % en el grupo que recibió 30 g de TMF versus 23,6 % en el grupo placebo y 89,1 % en el grupo 60 g TMF (compa-

rado con 30 g, $p \leq$ 0,0001). En este estudio hubo mejoría significativa de los síntomas globales, la fatiga y la calidad de vida (203). Otros ensayos clínicos han demostrado mejoría global de los síntomas a los tres meses del TMF (204, 205). En pacientes con *bloating* severo, el más reciente ensayo clínico encontró beneficios dentro del primer año del TMF (189). Algunos expertos recomiendan que la dosis de TMF es de 60 g y que se debe repetir el TMF hasta la resolución de los síntomas y cuando reaparezcan los síntomas (206).

Pronóstico e impacto del síndrome de intestino irritable

El pronóstico del SII es bueno, ya que es una entidad benigna que no conlleva un desenlace fatal, aún sin tratamiento; sin embargo, el impacto económico, social y familiar de todos los subtipos es devastador sin tratamiento (207-210), siendo el subtipo SII-D, el que más altera la calidad de vida, comparado con los otros subtipos (207). No obstante, la calidad de vida es un concepto subjetivo en cada individuo y dependerá del concepto social y cultural en el que se desenvuelva el paciente. Los pacientes de diferentes regiones del mundo en Asia, Sudamérica y Norteamérica coinciden en que, una vez inicia la enfermedad, hay un empeoramiento en la calidad de vida, sobre todo en el SII-D, lo cual lleva al individuo a aislarse, evitar lugares sin baños, evitar dejar la casa; en general, los pacientes manifiestan pérdida de la libertad (207, 209).

A nivel laboral, según Buono *et al*. (210), los costos indirectos de las pérdidas laborales y de productividad de un paciente con SII -D son de aproximadamente USD $7.008 dólares/año. Las pérdidas económicas no son solo para la persona y su trabajo, sino también para el país y la sociedad, lo que se refleja en un incremento en los gastos de consultas médicas de diferentes especialidades, tratamientos inapropiados, hospitalizaciones y cirugías innecesarias, atenciones en el servicio de urgencias, etc., Estos costos en salud han sido calculados y el costo en salud anual para la población con diagnóstico de SII, en Reino Unido, es de aproximadamente £ 200 millones/año (211). El impacto en la calidad de vida es alarmante: Drossman *et al*. (211) demostraron que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir un tratamiento que les quitara los síntomas y entregarían el 25 % de su vida restante (aproximadamente 15 años); incluso, el 14 % de los pacientes aceptaría tener la probabilidad de morir súbitamente con el beneficio de curar su condición (211). Esto explica claramente la importancia de tratar adecuadamente a estos pacientes. En la **Tabla 12.3** se destacan algunas de las recomendaciones populares entre médicos y pacientes, sin ningún sustento científico, que incrementan de forma global costos y deterioro en calidad de vida. Un algoritmo general del SII se muestra en la **Figura 12.6.**

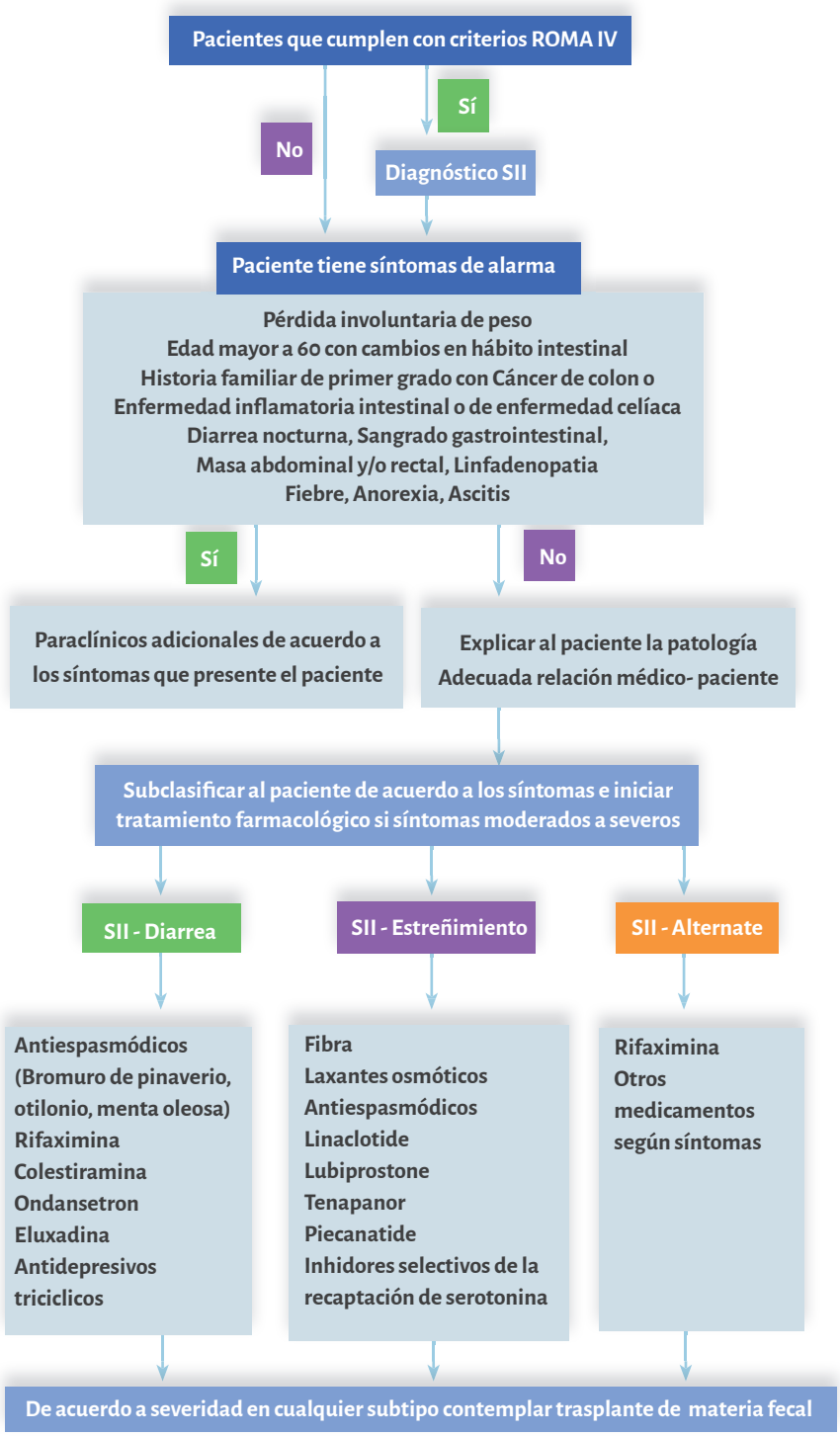


Figura 12.6. Algoritmo general del síndrome de intestino irritable.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12.3. Recomendaciones populares en síndrome de intestino irritable sin evidencia científica.

Recomendaciones
Suspender la leche
Dieta libre de gluten
Pruebas de alergia a alimentos
"Colonoscopia en personas < 50 años sin "banderas rojas", "para descartar"
"Test de aliento" para evaluar los síntomas de SII
Terapia herbal
Acupuntura
Salvado de trigo

Fuente: elaboración propia.

Referencias

1. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036

2. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Lancet. 2020;396(10263):1675-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8

3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150:1262-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

4. Buono, J, Carson R, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):35. doi: 10.1186/s12955-017-0611-2

5. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, O'Keefe C, Kaltenthaler E, Morgan A, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. Pharmacoeconomics. 2002;20(7): 455-62. doi: 10.2165/00019053-200220070-00003

6. Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada and United Kingdom. Gastroenterology. 2020;158(5):1262-73.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.021

7. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014

8. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1393-1407.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031

9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061

10. Camilleri M Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(11):e13957. doi: 10.1111/nmo.13957

11. Camilleri M1. Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2020;13(7):e13802. doi: 10.1111/nmo.13802

12. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. Gastroenterology. 1991;100(4):998-1005. doi: 10.1016/0016-5085(91)90275-p

13. Hearn M, Whorwell PJ, Vasant DH. Stigma and irritable bowel syndrome: a taboo subject? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(6):607-15. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30348-6

14. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035

15. Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. J Neurogastroenterol Motil. 2017;23(3):334-40. doi: 10.5056/jnm17020

16. O´Toole PW, Shnahan F. Transplanting microbes for irritable bowels or irritade microbes or both? Gastroenterology. 2021;160(1):15-17. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.023

17. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. Am J Gastroenterol. 2009;104(8):1998-2004. doi: 10.1038/ajg.2009.251

18. Simrén M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Björnsson E. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. Dig Dis Sci. 2000;45(11):2151-61. doi: 10.1023/a:1010770302403

19. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 1996;31(6):581-9. doi: 10.3109/00365529609009131

20. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal

pain and diarrhea. Am J Gastroenterol. 2001;96(5):1499-506. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x.

21. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. Gastroenterology. 2002;122(7):1748-55. doi: 10.1053/gast.2002.33658.

22. Ghoshal UC. Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(5):712-21. doi: 10.1111/jgh.15032

23. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. Neurogastroenterol Motil. 2007;19(Supl. 1):62-88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00875.x

24. Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. 2006;41(3):217-22. doi: 10.1007/s00535-005-1748-z

25. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1995;109(1):40-52. doi: 10.1016/0016-5085(95)90267-8

26. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, Mazzacca G, Ciacci C. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2006;101(3):596-603. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00414.x

27. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2007;13(27):3699-704. doi: 10.3748/wjg.v13.i27.3699.

28. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology. 1997;112(1):64-72. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70220-8

29. Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeoh KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. Pain. 2006;126(1-3):79-90. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.017

30. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, Veldhuis NA, Poole DP, Rolland C, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome.

Gastroenterology. 2015;149(2):433-44.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.011

31. Bueno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000;278(5):G670-6. doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.5.G670

32. Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. Gastroenterology. 2010;139(1):249-58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.032

33. Ruffle JK, Tinkler L, Emmett C, Ford AC, Nachev P, Aziz Q, et al. Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation Are Not Discrete Disorders: A Machine Learning Approach. Am J Gastroenterol. 2021;116(1):142-151. doi: 10.14309/ajg.0000000000000816

34. Liebregts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007;132(3):913-21. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.046

35. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2004;126(3):693-700. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055

36. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008;12(Supl 1):95-102. Disponible en: https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/520.pdf

37. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? Gastroenterology. 2006;130(2):304-11. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.033

38. Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic lumenal factor impairing colonic permeability and sensitivity. Gut. 2008;57(5):591-9. doi: 10.1136/gut.2007.140210

39. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut. 2007;56(2):203-9. doi: 10.1136/gut.2006.100594

40. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflamma-

tory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. Cytokine. 2017;93:34-43. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.005

41. Chao G, Wang Z, Chen X, Zhang S. Cytokines in the colon, central nervous system and serum of irritable bowel syndrome rats. Eur J Med Res. 2021;26(1):7. doi: 10.1186/s40001-021-00479-w

42. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immuno- modulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell. 2005;122(1):107-18. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007

43. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515

44. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2020;65(3):829-39. doi: 10.1007/s10620-020-06109-5

45. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. Gastroenterology. 2019;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049

46. Bhattarai Y, Muniz D, Kashyap P. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;312(1):G52-62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016

47. Jeffery I, O'Toole P, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut. 2012;61(7):997-1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501

48. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. Am J Gastroenterol. 2005;100(2):37382. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x

49. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020;115(2):165-78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501

50. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(11-12):1157-60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02690.x

51. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):412-19. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x

52. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2011;56(6):1612-8. doi: 10.1007/s10620-011-1590-5

53. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. Front Psychiatry. 2020;11:664. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00664

54. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(6):G1089-95. doi: 10.1152/ajpgi.00574.2004

55. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2007;56(6):802-8. doi: 10.1136/gut.2006.108712

56. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. Dig Dis Sci. 2012;57(12):3213-8. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1

57. Otero W, Otero L. Síndrome de Intestino Irritable: síntomas, diagnóstico, impacto. En Otero W, Otero L, editores. Enfermedades digestivas tratables con antibióticos intraluminales. México: Editorial MCGraw Hill; 2016. p. 27-56.

58. Weitsman S, Celly S, Leite G, Mathur R, Sedighi R, Barlow GM, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Small Bowel and Stool Microbiomes. Dig Dis Sci. 2021. doi: 10.1007/s10620-021-06857-y.

59. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr. 2006;60(5):667-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602367.

60. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(3):164-74. Disponible en: http://www.gastroenterologyandhe-

patology.net/files/2014/04/gh0314_quigley1.pdf

61. Moayyedi P, Simrén M, Bercik P. Evidence- based and mechanistic insights into exclusion diets for IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(7):406-13. doi: 10.1038/s41575-020-0270-3

62. Thomas A, Quigley EM. Diet and irritable bowel syndrome. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31(2):166-71. doi: 10.1097/MOG.0000000000000158

63. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 2005;40(7):800-8. doi: 10.1080/00365520510015593

64. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut. 2004;53(10):1459-64. doi: 10.1136/gut.2003.037697

65. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1587-94. doi: 10.1038/ajg.2009.188

66. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology. 2013;144(5):903-11. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049

67. Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. Annu Rev Med. 2020;71:303-14. doi: 10.1146/annurev-med-050218-013625

68. Appleby RN, Walters JR. The role of bile acids in functional GI disorders. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(8):1057-69. doi: 10.1111/nmo.12370

69. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijay- vargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Bio-markers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2016;65(12):1951-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309889

70. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(1):3-11. doi: 10.1111/apt.13227

71. Oddsson E, Rask-Madsen J, Krag E. A secretory epithelium of the small intestine with increased sensitivity to

bile acids in irritable bowel syndrome associated with diarrhoea. Scand J Gastroenterol. 1978;13(4):408-16. doi: 10.3109/00365527809181914

72. Gottesman-Katz L, Latorre L, Vanner S, Schmidt BL, Bunnett NW. Targeting G protein-coupled receptors for the treatment of chronic pain in the digestive system. Gut. 2021;70(5):970-81. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321193

73. Rome Foundation. Raleigh: The Foundation; 2021 [acceso 1 de mayo de 2021]. Rome Foundation's Brain-Gut Axis Card. Disponible en: https://theromefoundation.org/resources/rome-foundations-brain-gut-axis-card/ Accesado 01/05/2021.

74. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;6(2):133-48. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003

75. Karakan T, Ozkul C, Küpeli Akkol E, Bilici S, Sobarzo-Sánchez E, Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2021;13(2):389. doi: 10.3390/nu13020389

76. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology. 2014;146(6):1500-12. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037

77. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 2016;7(5):365-83. doi: 10.1080/19490976.2016.1218585

78. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. Intestinale Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse und Reizdarmsyndrom. Wien Med Wochenschr. 2018;168(3-4):62-6. doi: 10.1007/s10354-017-0592-0

79. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. J Clin Med. 2020;9(3):685. doi: 10.3390/jcm9030685

80. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27(1):28-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523

81. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(2):132-43. doi: 10.1111/apt.15325

82. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms

in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011;140(3):761-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.032

83. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. A history of abuse in community subjects with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: the role of other psychosocial variables. Digestion. 2005;72(2-3):86-96. doi: 10.1159/000087722.

84. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li ZM, Gluck H, Toomey TC, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. Ann Intern Med. 1990;113(11):828-33. doi: 10.7326/0003-4819-113-11-828

85. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. Gut. 1998;42(1):47-53. doi: 10.1136/gut.42.1.47.

86. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. J Behav Med. 2003;26(4):361-72. doi: 10.1023/a:1024209111909

87. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut- to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(6)592-600. doi: 10.1111/apt.13738

88. Jacobs JP, Mayer EA. Psychobiotics: Shaping the Mind with Gut Bacteria. Am J Gastroenterol. 2019;114(7):1034-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000281

89. Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, Mohammadian Kermani G, Nyström J, Abdurahman S, et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and antiflagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(12):1747-54. doi: 10.1111/nmo.12670

90. Xu F, Wu C, Guo F, et al. Transcriptomic analysis of Campylobacter jejuni NCTC 11168 in response to ephinephrine and norephinephrine. Front Microbiol 2015;6:452. doi: 10.3389/fmicb.2015.00452

91. Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, Lobo B, Vicario M, Santos J, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(4):463-86. doi: 10.1111/nmo.12717

92. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syn-

drome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(2):133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1

93. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Nat Microbiol. 2019;4(4):623-632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x

94. Malagelada JR. The Brain-Gut Team. Dig Dis. 2020;38(4):293-8. doi: 10.1159/000505810

95. Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. Gut. 2003;52(12):1703-7. doi: 10.1136/gut.52.12.1703

96. Henström M, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. Mol Cell Pediatr. 2016;3(1):7. doi: 10.1186/s40348-016-0038-6

97. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology. 2001;121(4):799-804. doi: 10.1053/gast.2001.27995

98. Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. Front Psychiatry. 2020;11:805. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00805

99. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2019;156(1):46-58.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011

100. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;152(5):1042-54.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039

101. Berumen A, Edwinson AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Clin N Am. 2021;50(2):445-61. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.007

102. Saha S, Sehgal K, Singh S, Grover M, Pardi D, Khanna S. Postinfection Irritable Bowel Syndrome Following Clostridioides difficile Infection: A Systematic-review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2021 May 28. doi: 10.1097/MCG.0000000000001536

103. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut. 2000;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804

104. Sadeghi A, Biglari M, Nasseri Moghaddam S. Post-infectious irritable bowel syndrome: a narrative review. Middle East J Dig Dis. 2019;11(2):69-75. doi: 10.15171/mejdd.2019.130

105. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2010;16(1):30-4. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.30

106. Morales W, Triantafyllou K, Parodi G, Weitsman S, Park SC, Rezaie A, et al. Immunization with cytolethal distending toxin B produces autoantibodies to vinculin and small bowel bacterial changes in a rat model of postinfectious irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(10):e13875. doi: 10.1111/nmo.13875

107. Morales W, Rezaie A, Barlow G, Pimentel M. Second-Generation Biomarker Testing for Irritable Bowel Syndrome Using Plasma Anti-CdtB and Anti-Vinculin Levels. Dig Dis Sci. 2019;64(11):3115-21. doi: 10.1007/s10620-019-05684-6

108. Suliman Y, Kafaja S, Oh SJ, Alemam M, Bagnato G, Abignano G, et al. Anti-vinculin antibodies in scleroderma (SSc): a potential link between autoimmunity and gastrointestinal system involvement in two SSc cohorts. Clin Rheumatol. 2021;40(6):2277-84. doi: 10.1007/s10067-020-05479-5

109. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):848-58. doi: 10.1038/ajg.2010.47

110. Black CJ, Craig O, Gracie DJ, Ford AC. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. Gut. 2021;70(6):1110-6. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322519

111. Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. Front Gastroenterology. 2019;11(2):140-7. doi: 10.1136/flgastro-2019-101211

112. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021;70(7):1214-40. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598

113. Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, Ball AJ, Rej A, David Tai FW, et al. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. Clin Gastroenterol Hepa-

tol. 2020;S1542-3565(20)31221-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.062

114. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. United European Gastroenterol J. 2017;5(6):773-88. doi: 10.1177/2050640617731968

115. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. Ann Intern Med. 1995;122(2):107-12. doi: 10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00005

116. Kurlander JE, Chey WD, Morris CB, Hu YJB, Padival RK, Bangdiwala SI, et al. Development and validation of the Patient-Physician Relationship Scale among patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(10):1-8. doi: 10.1111/nmo.13106

117. Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Predictors of patientassessed illness severity in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2008;103(10):2536-43. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01997.x

118. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(2):219-31. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.056

119. Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(2):144-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x

120. Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Pimentel M. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Transl Gastroenterol. 2020;11(3):e00144. doi: 10.14309/ctg.0000000000000144

121. Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. Am J Gastroenterol. 2021 May 17. doi: 10.14309/ajg.0000000000001266

122. Boeckxstaens G, Corazziari ES, Mearin F, Tack J. IBS and the role of otilonium bromide. Int J Colorectal Dis. 2013;28(3):295-304. doi: 10.1007/s00384-012-1598-0

123. Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action. Curr Pharm Des. 2018;24(16):1772-9. doi: 10.2174/1381612824666180507122935

124. Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(3):311-22. doi: 10.1177/1756283X16681708

125. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(4):432-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x

126. Masuy I, Pannemans J, Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. Minerva Gastroenterol Dietol. 2020;66(2):136-50. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02640-0

127. Boyer JC, Magous R, Christen MO, Balmes JL, Bali JP. Contraction of human circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide. Cell Calcium. 2001;29(6):429-38. doi: 10.1054/ceca.2001.0205

128. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, Remes-Troche JM, et al. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. J Clin Gastroenterol. 2020;54(4):30-9. doi: 10.1097/MCG.0000000000001242

129. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(7):1285-92. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.015

130. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al.The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):21. doi: 10.1186/s12906-018-2409-0

131. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. Dig Dis Sci. 2016;61(2):560-71. doi: 10.1007/s10620-015-3858-7

132. Weerts ZZRM, Keszthelyi D, Vork L, Aendekerk NCP, Frijlink HW, Brouwers JRBJ, et al. A Novel Ileocolonic Release Peppermint Oil Capsule for Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Phase I Study in Healthy Volunteers. Adv Ther. 2018;35(11):1965-78. doi: 10.1007/s12325-018-0802-1

133. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(2):117-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30324-3

134. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2020;158(1):123-36. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.026

135. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1253-69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02267.x

136. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(3):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x

137. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. Curr Gastroenterol Rep. 2018;20(12):58. doi: 10.1007/s11894-018-0664-3

138. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5

139. Munjal A, Dedania B, Cash BD. Current and emerging pharmacological approaches for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(1):63-71. doi: 10.1080/14656566.2019.1691524

140. Gupta K, Ghuman HS, Handa SV. Review of Rifaximin: Latest Treatment Frontier for Irritable Bowel Syndrome Mechanism of Action and Clinical Profile. Clin Med Insights Gastroenterol. 2017;10:1179552217728905. doi: 10.1177/1179552217728905

141. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(8):557-63. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00004

142. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. Pharmacol Res. 2014;85:39-44. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.001

143. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syn-

drome without constipation. N Engl J Med. 2011;364(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409

144. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment with Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2016;151(6):1113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003

145. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(10):1044-60. doi: 10.1111/apt.15001

146. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic Benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. Ther Adv Gastroenterol. 2020;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531

147. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. Am J Med. 2012;125(4):381-93. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.026

148. Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of the treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(8):817-30. doi: 10.1111/apt.14948

149. Shah E, Pimentel M. Evaluating the functional net value of pharmacologic agents in treating irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(9):973-83. doi: 10.1111/apt.12692

150. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. N Engl J Med. 2016;374(3):242-53. doi: 10.1056/NEJMoa1505180

151. Brenner DM, Sayuk GS. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. Adv Ther. 2020;37(1):83-96.doi: 10.1007/s12325-019-01116-z

152. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: fda.gov; 2021 [acceso 1 de mayo de 2021]. Drug Safety and Availability. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability

153. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. Scand J Gas-

troenterol. 1996;31(5):463-8. doi: 10.3109/00365529609006766

154. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol. 2019;2(1):6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071

155. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113(Supl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x

156. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: The prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(7):707-17. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x

157. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxy- tryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017;12(3):e0172846. doi: 10.1371/journal.pone.0172846

158. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut. 2014;63(10):1617-25. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305989

159. Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. Curr Gastroenterol Rep. 2019;21(6):25. doi: 10.1007/s11894-019-0692-7

160. Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. Am J Gastroenterol. 2006;101(5):1069-79. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00459.x

161. Lewis JH. Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: safety and efficacy in perspective. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4(1):13-29. doi: 10.1586/egh.09.72

162. Nee J, Zakari M, Lembo AJ. Novel Therapies in IBS-D Treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2015;13(4):432-40. doi: 10.1007/s11938-015-0068-5

163. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndro-

me: A Review Article. Anesth Pain Med. 2017;7(2):e42747. doi: 10.5812/aapm.42747

164. Staller K, Cash BD. Myths and Misconceptions About Constipation: A New View for the 2020s. Am J Gastroenterol. 2020;115(11):1741-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000947

165. Black CJ, Burr NE, Ford AC. Relative Efficacy of Tegaserod in a Systematic Review and Network Meta-analysis of Licensed Therapies for Irritable Bowel Syndrome With Constipation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(5):1238-9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.007

166. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1367-74. doi: 10.1038/ajg.2014.195

167. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):718-27. doi: 10.1038/ajg.2013.63

168. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. BMJ. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154

169. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-Results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(3):329-41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x

170. Raschi E, De Ponti F. Lubiprostone: pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and regulatory aspects in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(2):293-305. doi: 10.1517/17425255.2013.876410

171. Love BL, Johnson A, Smith LS. Linaclotide: a novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(13):1081-91. doi: 10.2146/ajhp130575

172. Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(4):371-84. doi: 10.1111/apt.12604

173. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, et al.

Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. Dig Dis Sci. 2013;58(9):2580-6. doi: 10.1007/s10620-013-2684-z

174. Miner PB Jr, DeLuca R, LaPortilla M, et al. Plecanatide, a novel uroguanylin analog: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial to evaluate efficacy and safety in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). Am J Gastroenterol. 2014;109:S541. doi: 10.14309/00000434-201410002-01831

175. Markham A. Tenapanor: First Approval. Drugs. 2019;79(17):1897-1903. doi: 10.1007/s40265-019-01215-9

176. Zielińska M, Wasilewski A, Fichna J. Tenapanor hydrochloride for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(8):1093-9. doi: 10.1517/13543784.2015.1054480

177. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idipathic constipation: Systematic review and meta-analysis. Gut. 2011;60(2):209-18. doi: 10.1136/gut.2010.227132

178. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. J Gastroenterol. 2021;56(3):193-217. doi: 10.1007/s00535-020-01746-z

179. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1508-15. doi: 10.1038/ajg.2013.197

180. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(1):191-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02705.x

181. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. J Nutr Health Aging. 2017;21(4):429-39. doi: 10.1007/s12603-016-0762-6

182. Rachel H, Griffith AF, Teague WJ, Hutson JM, Gibb S, Goldfeld S, et al. Polyethylene Glycol Dosing for Constipation in Children Younger Than 24 Months: A Systematic Review. J Pediatr Gas-

troenterol Nutr. 2020;71(2):171-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000002786

183. Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2016;315(2):185-91. doi: 10.1001/jama.2015.16994

184. Shah ED, Lacy BE, Chey WD, Chang L, Brenner DM. Tegaserod for Irritable Bowel Syndrome With Constipation in Women Younger Than 65 Years Without Cardiovascular Disease: Pooled Analyses of 4 Controlled Trials. Am J Gastroenterol. 2021 May 25. doi: 10.14309/ajg.0000000000001313

185. Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8898-909. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8898

186. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8(2):159-66. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00273.x

187. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, Houghton LA, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2020;69(1):74-82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160

188. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. Gut. 2016;66(5):980-2. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312513

189. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. Gastroenterology. 2021;160(1):145-57. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.013

190. Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2020;26(2):66-77. doi: 10.4103/sjg.SJG_384_19

191. Yang M, Yu Y, Lei PG, Yuan J. Comparative efficacy and safety of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis protocol. BMJ Open. 2019;9(12):e027376. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027376

192. Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low

in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:1890-9.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.044

193. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten free diet and a low FODMAP diet in treating symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113(9):1290-300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4

194. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2014;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046

195. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(4). doi: 10.1111/nmo.12969

196. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified nice guidelines in US adults with IBS-D. Am J Gastroenterol. 2016;111(12):1824-32. doi: 10.1038/ajg.2016.434

197. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2015;149(6):1399-407.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.054

198. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. Nutrients. 2017;9(3):292. doi: 10.3390/nu9030292

199. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. Gut. 2017;66(8):1517-27. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313750

200. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017;13(1):36-45. Disponible en: http://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2017/01/gh0117Hill-1.pdf

201. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: Quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther.

2017;45(12):1506-13. doi: 10.1111/apt.14065

202. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2

203. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2020;69(5):859-67. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319630

204. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut. 2018;67(12):2107-2115.

205. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(12):1321-31. doi: 10.1111/apt.15740

206. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). Nutrients. 2019;11(6):1415-24. doi: 10.3390/nu11061415

207. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(8):473-46. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8

208. 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(3):654-60. doi: 10.1053/gast.2000.16484

209. Singh P, Staller K, Barshop K, Dai E, Newman J, Yoon S, et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. World J. Gastroenterol. 2015;21(26):8103-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8103

210. Buono, J, Carson R, Flores N. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with

irritable bowel syndrome with diarrhea. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):35. doi: 10.1186/s12955-017-0611-2

211. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, O'Keefe C, Kaltenthaler E, Morgan A, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. Pharmacoeconomics. 2002;20:455-62. doi: 10.2165/00019053-200220070-00003

13.

Diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico en adultos

Luis Fernando Pineda Ovalle
Internista especialista en gastroenterología. Coordinador del Servicio de Motilidad GUT médica.

Introducción

El estreñimiento crónico es una condición de alta prevalencia a nivel mundial que afecta alrededor del 11-20 % de la población adulta anualmente. Su definición es amplia y a menudo confusa. La mayoría de los médicos consideran la baja frecuencia defecatoria como signo de estreñimiento; sin embargo, muchos pacientes se quejan de un esfuerzo excesivo durante la evacuación como la mayor molestia clínica, aunque la frecuencia de las evacuaciones sea normal. El estreñimiento puede deberse a muchas enfermedades sistémicas o al consumo de medicamentos. Sin embargo, en la mayoría de las veces esos factores no están presentes, lo cual se enmarca dentro del concepto de estreñimiento primario o funcional. El estreñimiento crónico funcional puede asociarse a síndrome de intestino irritable o estar relacionado con una disfunción de la coordinación anorrectal durante la defecación, algo conocido como disinergia defecatoria. La mayoría de los pacientes con estreñimiento se automedican con fármacos de venta libre, consumen medicinas herbales tradicionales o hacen cambios de la dieta y del estilo de vida para controlarlo; por esta razón, solo una pequeña porción de ellos busca ayuda médica. En los servicios de gastroenterología y de medicina de cuidado primario, el estreñimiento es una causa frecuente de consulta, por lo que debe existir un conocimiento básico de este síndrome en todos los médicos. El abordaje clínico exige una adecuada elaboración de la historia y un análisis juicioso de los factores de riesgo de cada paciente para individualizar el tratamiento. En este capítulo, haremos una revisión de los aspectos fundamentales, como la definición, el diagnóstico y el tratamiento del estreñimiento crónico, focalizándolo en el manejo clínico del estreñimiento crónico funcional.

Epidemiología

La prevalencia media poblacional de estreñimiento en Estados Unidos es de 16 %. En adultos mayores de 60 años, es de 33,5 % (1). Es más frecuente en población no blanca, mujeres, estratos socioeconómicos bajos y baja educación escolar. Adultos mayores internos en instituciones de cuidado geriátrico tienen mayor riesgo comparado con aquellos que viven en comunidad (1). Factores de riesgo asociados con estreñimiento crónico incluyen bajo consumo de fibra, historia familiar de estreñimiento, estrés psicológico, ansiedad, depresión, desorden obsesivo compulsivo y trastornos de somatización (2). La presencia de otros trastornos funcionales como dolor torácico, enfermedad por reflujo gastroesofá-

gico y dispepsia funcional también se han asociado positivamente con estreñimiento (3). Por último, estudios observacionales han encontrado que el grupo de estreñimiento con defecación disinérgica y con tránsito lento tienen menor calificación en los indicadores de calidad de vida y mayor comorbilidad psicológica asociada (3).

Definición

La definición del estreñimiento suele ser amplia y variable, según los parámetros clínicos que se tomen para ese propósito. En general, el estreñimiento se define como un disturbio de la función intestinal que puede ocasionar diferentes síntomas tales como frecuencia reducida de las evacuaciones (menos de tres veces por semana), heces duras, esfuerzo defecatorio incrementado, sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal, maniobras digitales durante la deposición o sensación de evacuación incompleta (4). Algunos médicos solo toman en cuenta la frecuencia defecatoria disminuida como criterio diagnóstico, lo cual puede ocasionar un diagnóstico equivocado, ya que muchos pacientes pueden tener una frecuencia normal, incluso diaria, pero una actividad defecatoria difícil e insatisfecha. El Comité de Roma ha publicado criterios para estreñimiento funcional (5), como se recoge en la **Tabla 13.1.** Estos criterios enfatizan la variedad de síntomas que tienen los pacientes que incluyen heces duras o grumosas, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorrectal o bloqueo, maniobras para facilitar la defecación, y menos de tres evacuaciones por semana. Cualquiera de estos dos síntomas durante al menos tres meses e iniciados en los últimos seis meses califican al paciente para un diagnóstico de estreñimiento (si no hay criterios suficientes para síndrome de intestino irritable). Cuando el estreñimiento funcional se asocia a dolor abdominal, el diagnóstico que se impone es el de síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento, si el paciente cumple con los criterios clínicos para esta entidad (5).

Tabla 13.1. Criterios del Consenso de Roma IV para la definición de estreñimiento crónico funcional*.

1. Presencia de dos o mas de los siguientes criterios:
   - Esfuerzo excesivo al menos en el 25 % de las deposiciones.
   - Heces duras al menos en el 25 % de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol).
   - Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25 % de las deposiciones.
   - Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25 % de las deposiciones.
   - Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25 % de las deposiciones.
   - Menos de tres deposiciones espontaneas completas a la semana.
2. La presencia de heces liquidas es rara sin el uso de laxantes.
3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome del intestino irritable.

Nota. *Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico.
Fuente: elaboración propia.

Clasificación

El estreñimiento puede clasificarse se acuerdo con el patrón fisiopatológico predominante, de acuerdo con la causa de base (primario o secundario) o de acuerdo con el tiempo de evolución (agudo o crónico), como se observa en la Tabla 13.2.

Cuando un paciente no responde a las medidas farmacológicas y no farmacológicas iniciales, usualmente está indicado realizar estudios de función colónica y anorrectal, las cuales permiten categorizar el estreñimiento en estreñimiento con tránsito normal, estreñimiento con tránsito lento o estreñimiento por disfunción del piso pélvico o disinergia defecatoria.

Tabla 13.2. Causas frecuentes de estreñimiento secundario.

Drogas	Agentes antihipertensivos:
Analgésicos:	• Diuréticos. • Bloqueadores de canales de calcio. • Antidepresivos. • Antihistamínicos. • Antiparkinsonianos. • Iones metálicos.
• AINES. • Opioides.	
Neuropatías:	
• Neuropatía autonómica. • Enfermedad de Hirschsprung. • Amiloidosis. • Lesiones del SNC.	
Desórdenes metabólicos:	
• Diabetes • Hipotiroidismo • Hiperparatiroidismo • Hipocalcemia y desordenes electrolíticos • Hipocalemia • Hipomagnesemia	
Otras condiciones especiales:	
• Enfermedad de Parkinson. • Síndromes paraneoplásicos. • Desórdenes alimentarios. • Dieta: ingesta baja de fibra y alta en proteínas. • Masas y lesiones obstructivas del colon. • Pseudo obstrucción intestinal.	

Fuente: elaboración propia.

El estreñimiento agudo puede ser ocasional y transitorio, causado por cambios en la dieta, enfermedades agudas, cambios en el estilo de vida, viajes, reposo prolongado por una incapacidad física o por uso de medicamentos (especialmente analgésicos opioides). Este tipo de estreñimiento usualmente es de corta duración y se resuelve cuando el factor precipitante desaparece. Si el factor causante no se puede suspender, puede manejarse con suplementos de fibra o laxantes por corto plazo (6).

Por otra parte, el estreñimiento crónico puede ser idiopático o de causa secundaria, como se mencionó anteriormente. Diferentes condiciones médicas y medicamentos pueden ocasionar estreñimiento crónico. Las más comunes son alteración anatómica, dieta, drogas, trastornos metabólicos y enfermedades neurológicas (Tabla 13.2). En estos casos, el estreñimiento puede corregirse cuando se suprime el factor causal, lo cual en la vida real pocas veces es posible, ya que muchos pacientes tienen enfermedades no reversibles o consumen medicamentos que causan estreñimiento y que son necesarios para su manejo a largo plazo (6). El estreñimiento crónico primario o funcional es un trastorno que resulta de una disfunción de la motilidad colónica o de una mala coordinación de la función anorrectal durante la evacuación. La causa no es conocida y se define como estreñimiento crónico funcional. Este a su vez se clasifica en estreñimiento con tránsito normal, estreñimiento con tránsito lento y disinergia defecatoria (6).

Fisiopatología del estreñimiento crónico funcional

Los pacientes con estreñimiento crónico idiopático o primario pueden tener como base fisiopatogénica tránsito lento intestinal, desorden defecatorio o síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E). Estas tres categorías no son entidades separadas y, en muchos casos, los pacientes pueden compartir rasgos sobrepuestos. Hay que sospechar esta sobreposición con base en la información clínica de los síntomas o cuando los pacientes no responden a una terapia específica apropiada. En los casos de estreñimiento por tránsito lento, se ha encontrado disfunción neurogastrointestinal a diferentes niveles, tales como reducción en la actividad motora del colon, pérdida de los reflejos colocolónicos, disbalance de neurotransmisores, disfunción de la actividad celular de marcapaso colónico, pérdida o reducción de la respuesta gastrocolónica postprandial e impedimento de la actividad motora del ritmo circadiano en el ciclo sueño-vigilia (7). Lo más característico es una marcada reducción de las ondas propagadas del colon de alta amplitud y un incremento de la propulsión retrógrada y de la actividad motora recto-

sigmoidea nocturna (8). En este grupo de pacientes, también se ha encontrado una disminución de la respuesta farmacológica del colon a diferentes fármacos, como el bisacodilo y la neostigmina, posiblemente debido a una reducción en el número de neuronas intrínsecas del colon y de las células intersticiales de cajal (9). Todo esto hace pensar que en este grupo existe una base neuropatólogica primaria compleja ultraestructural que condiciona el estreñimiento, más que una enfermedad adquirida por factores medioambientales o por hábitos del estilo de vida.

La defecación disinérgica, por otro lado, es un desorden defecatorio funcional en el que el individuo pierde la capacidad de vaciar el recto durante el pujo para evacuar. La hipótesis básica de este desorden propone que hay un error durante el proceso de aprendizaje de la defecación que produce una incoordinacón de los músculos abdominales, el recto y el piso pélvico (10). Esto es soportado por el hecho de que el desorden puede revertirse a través de terapias físicas de biorretroalimentación. En estos pacientes puede existir una incapacidad para la propulsión fecal por pujo inadecuado, por contracción paradójica o relajación impedida del esfínter anal y el músculo puborrectalis (< 20 %), o por una combinación híbrida de las anteriores (10). La defecación disinérgica también puede ser secundaria a anomalías anatómicas cuando se asocia a rectocele, descenso perineal o úlcera rectal solitaria (11). Diferentes fenotipos de defecación disinérgica se han propuesto con base en los estudios manométricos, los cuales pueden ser de utilidad para dirigir la terapia (12).

Por último, el SII puede tener el estreñimiento como uno de sus síntomas predominantes (SII-E) y causar gran impacto en la calidad de vida. Aunque la revisión del SII está por fuera del alcance de este capítulo, vale la pena mencionar que esta es una enfermedad de causa multifactorial que incluye infecciones gastrointestinales, desorden de la regulación del eje cerebro-intestino, alteración de la sensibilidad visceral periférica y de la sensibilidad central, disbiosis y cambios en la permeabilidad epitelial, entre otros (13). En los pacientes con SII-E se ha descrito una disfunción autonómica dada por un tránsito colónico retardado con disminución del tono vagal y una respuesta exagerada a la distensión intestinal y rectal conocida como hipersensibilidad visceral (13)

Diagnóstico y evaluación clínica

La evaluación de un paciente con estreñimiento debe iniciar con una historia clínica cuidadosa y un examen físico general, haciendo énfasis en la búsqueda de causas de estreñimiento secundario. En la mayoría de los casos no son necesarios muchos estudios de laboratorio. Puede ser útil solicitar

pruebas de función tiroidea y exámenes de química sanguínea para descartar diabetes e hipercalcemia. Aunque diversas enfermedades endocrinas y metabólicas pueden cursar con estreñimiento, en la mayoría de los casos los resultados de estos test son normales. La colonoscopia solo debe considerarse en cualquier paciente mayor de 50 años o en aquellos que tengan síntomas de alarma como pérdida de peso, sangrado o historia familiar de adenomas o cáncer colorrectal. El estreñimiento como condición aislada, en ausencia de estos síntomas de alarma, no es indicación para colonoscopia.

Examen rectal

En todo paciente con estreñimiento debe hacerse un examen anorrectal sistemático y detallado, el cual brinda una información muy valiosa para orientar el manejo clínico. Inicialmente, se debe hacer una inspección del orificio anal y de las estructuras circundantes para descartar lesiones como fisuras, fístulas, dermatitis y hemorroides. En condiciones normales, el orificio anal debe estar cerrado (13). Durante la inspección se le debe pedir al paciente que puje para evaluar el descenso perineal, el cual no debe ser mayor a 2 cm o no sebrepasar las prominencias isquiáticas. Luego, se debe examinar el canal anal con un tacto suave, que identifique la presencia de masas y de puntos de dolor. Este tacto debe ser dinámico; inicialmente, se hace en reposos para percibir el tono basal y esta da una idea de la capacidad de continencia pasiva. Cuando esta maniobra es dolorosa, hay que pensar en fisuras anales o lesiones inflamatorias del canal anal o región perianal. Después, introduciendo el dedo hasta la ampolla rectal, se le pide al paciente que apriete el ano y el piso pélvico con el mayor vigor posible para la evaluar capacidad máxima de continencia anorrectal. Por último, se le pide al paciente que puje, simulando una defecación, lo cual debe producir una relajación del esfínter anal y del músculo puborrectalis que es percibida durante el tacto y considerada normal (13). Si durante esta maniobra de pujo no hay relajación del puborrectalis o, por el contrario, hay una contracción paradójica (algo que el examinador percibirá al sentir que su dedo es empujado en sentido anterior), se debe pensar en defecación disnérgica (13). La presencia de heces en el recto durante el examen sugiere hiposensibilidad rectal, si estas no son percibidas por el paciente. Otras anormalidades también pueden detectarse con el tacto como son masas, intususcepción intrarrectal y rectoceles. El diagnóstico de disinergia por el tacto, aunque tiene limitaciones, brinda una gran información para orientar el manejo. Se considera que un tacto rectal bien realizado por un médico experto tiene una sensibilidad y especificidad de 75-95 % y 58-87 %, respectivamente, para detectar disinergia defecatoria (14, 15). Es muy importante que el clínico gane experiencia con el tacto rectal haciéndolo rutinariamente en pacientes con y sin estreñimiento y comparándolo con los resultados manométricos cuando estén disponibles.

Pruebas funcionales colónicas y anorrectales

Las pruebas fisiológicas colorrectales deben considerarse cuando hay una sospecha razonable de disfunción defecatoria o una falla a un tratamiento empírico inicial con laxantes en un paciente con estreñimiento crónico funcional en el que se han descartado de manera apropiada causas secundarias. Existe un número limitado de pruebas clínicas disponibles para el estudio del estreñimiento, que son complementarias entre sí y brindan información muy útil sobre las alteraciones de la sensibilidad visceral, la motilidad colorrectal, la coordinación recto-anal y las alteraciones estructurales que subyacen en pacientes con estreñimiento crónico de difícil manejo. Estas pruebas deben ser analizadas en el contexto de las características clínicas de cada paciente y dentro de las limitaciones diagnósticas de sensibilidad y especificidad que son inherentes a las mismas.

Test de expulsión de balón

Esta es una prueba que brinda información sobre la capacidad de propulsión y expulsión de la unidad anorrectal durante el pujo, útil para el diagnóstico de los desórdenes defecatorios. Se realiza insertando un balón de 4 cm de longitud en el recto que es llenado con 50 mL de agua (preferiblemente tibia) y luego se le pide al paciente que lo expulse privadamente en posición sentada. En individuos sanos el balón debe expulsarse en menos de un minuto (16). Esta es una prueba que puede identificar pacientes con defecación disinérgica con una especificidad alta de 80-90 %, pero con una sensibilidad tan baja del 50 % (17, 18). Esto quiere decir que el número de falsos positivos es mayor que el de falsos negativos y que la prueba es más confiable cuando es normal. Este examen puede realizarse de una manera fácil en el consultorio o después de la manometría anorrectal en el laboratorio de fisiología

Estudio de tránsito colónico

Esta es una prueba útil para valorar la función motora del colon y puede hacerse de manera fácil y práctica midiendo el tiempo de tránsito de marcadores radiológicos radio-opacos en la luz del colon. Antes de su realización, deben suspenderse medicamentos que puedan acelerar la motilidad colónica, incluidos los laxantes. El método más usado y que ha demostrado una alta relación de costo-efectividad es el que se hace con 24 marcadores radio-opacos disponibles comercialmente contenidos en una cápsula (SITZMARK, Konsyl Pharmaceuticals, Inc.). El paciente ingiere la cápsula y luego se hace seguimiento con una radiografia abdominal simple a los cinco días (Método de Hinton). En este tiempo debe haberse eliminado el 80 % de los marcadores, es decir, deben estar presentes menos de cinco marcadores en el colon (19). Por otro lado, la técnica de Metcalf se hace con la ingestión de la misma cápsula con 24 marcadores en los días 1, 2 y 3. Si

se encuentran más de 68 marcadores combinados en los días 4 y 7, indica que hay un tránsito colónico lento (20). Estas pruebas tienen mayor rendimiento y reproducibilidad en pacientes con estreñimiento simple, que no tengan disnergia defecatoria asociada (21). Existen otras técnicas para el estudio de motilidad colónica que son de alto costo y de baja disponibilidad en la mayoría de los centros para el uso clínico. Estas son el estudio de tránsito colónico con gammagrafía y el estudio de tránsito intestinal con cápsula inalámbrica.

Manometría anorrectal

Este es un estudio fisiológico que evalúa las presiones de reposo y de contractilidad del esfínter anal, la sensibilidad rectal y los cambios de presión durante los intentos simulados de defecación. La técnica exige que los pasos sean hechos dentro de parámetros estandarizados de alta calidad para prevenir falsos resultados. En estreñimiento, este examen tiene alta confiabilidad para identificar la disinergia defecatoria. En condiciones normales, durante el pujo debe presentarse un incremento de la presión rectal (> 40 mmHg), con un descenso simultáneo de la presión del esfínter anal (> 20 %) (22). En los pacientes con disinergia defecatoria, esta respuesta voluntaria está alterada o descoordinada y, por lo tanto, pueden presentar pobre incremento de la presión rectal, contracción paradójica o falla en la relajación del esfínter durante el pujo o una combinación de estos patrones. Clásicamente, se han descrito cuatro patrones disinérgicos con base en las anomalías fisiológicas predominantes durante el pujo (12). En los tipos I y III predomina un impedimento en la relajación del esfínter anal, mientras que en los tipos II y IV predomina la falla en la propulsión durante el pujo (**Figura 13.1**). En el 2015, cuatro subtipos adicionales fueron descritos (23). Otros parámetros fisiológicos que también evalúan la manometría son la sensibilidad rectal y los reflejos rectoanales. Los equipos de alta resolución y alta definición permiten evaluar estos trastornos con mayor facilidad y precisión.

Defecografía

El estudio dinámico de la defecación puede hacerse por radiología o por resonancia magnética nuclear. Esta última es la que tiene mayor uso debido a su factibilidad y reproducibilidad, aunque tiene la limitación del alto costo y de que la mayoría de los equipos son de sistema cerrado y solo permiten hacer el examen en posición supina. La defecografia está indicada en estreñimiento cuando no hay concordancia entre los resultados de la manometría anorrectal y la impresión clínica del médico, o cuando hay sospecha de anormalidades anatómicas como un rectocele clínicamente importante (24). Los hallazgos más relevantes en la defecografía en pacientes con desórdenes defecatorios son descenso perineal inadecuado o excesivo, o ensanchamiento del ángulo anorrectal durante la defecación (24). Otras anormalidades observables inclu-

yen intususcepción rectal interna, úlceras rectales solitarias, rectoceles y prolapsos rectales, enteroceles y prolapsos uterovaginales y vesicales.

Manometría colónica

Este examen no está disponible en nuestro medio y solo se realiza en algunos centros de referencia en Norteamérica y Europa. Tiene indicación en pacientes con estreñimiento con tránsito lento que han fallado a terapia médica. Se usa un catéter multisensor de estado sólido que registra la actividad motora del colon en forma ambulatoria durante ocho horas (25). Su mayor utilidad es que permite evaluar las respuestas fisiológicas normales como reflejo gastrocólico, ondas propagadas de alta amplitud y cambios motores en el ciclo sueño-vigilia (25). Estos hallazgos pueden ser útiles para definir cuáles pacientes pueden beneficiarse de colectomía en casos de estreñimiento crónico refractario con tránsito lento (26).

Tratamiento

Lo primero que hay que determinar en un paciente con estreñimiento es si se trata de una condición secundaria a consumo de drogas, enfermedades metabólicas u obstrucción del colorrectal, o si se trata de una disfunción neuromuscular primaria del colon. Si el estreñimiento secundario es descartado, entonces el manejo inicial consiste en educar al paciente para que incremente la fibra en la dieta (> 25 g/día) y haga ejercicio moderado en forma frecuente de 20 a 60 minutos tres a cinco días por semana (27). En casos de falla a este abordaje inicial, entonces debe hacerse una terapia escalonada con los diferentes medicamentos disponibles, como se observa en la **Tabla 13.3** (28). Los laxantes son la piedra angular de tratamiento de los pacientes con estreñimiento crónico que no responden a medidas iniciales de cambio de hábitos y modificaciones en la dieta (29). Estos son drogas que alteran la composición de las heces o modifican la motilidad intestinal y facilitan la defecación. La mayoría de ellos son de venta libre y los niveles de evidencia que acompañan sus recomendaciones de uso son variables. Los laxantes tienen las siguientes categorías: formadores de masa o volumen, de acción tópica o estimulante y osmóticos. Otros medicamentos no laxantes que tienen acción sobre la secreción intestinal (secretagogos) o sobre la motilidad ileocolónica (agonistas 5-HT4) pueden ser útiles cuando las medidas iniciales fallan.

Tabla 13.3. Medicamentos usados para el tratamiento del estreñimiento crónico y el síndrome de intestino irritable con estreñimiento.

Medicamento, frecuencia	Dosis	NNT (IC 95 %)	Comentarios
Agentes formadores de masa: Psyllium, diario	EC: Dosis variable SII-E: Dosis variable	EC: 2 (1-3) SII-E: 10 (6-33)	Iniciar con dosis bajas e incrementar gradualmente
Polietilenglicol, diario	EC: 17 gramos SII-E: ND	EC: 3 (2-4) SII-E: ND	Mayor evidencia en EC que en SII-E. Mejora las evacuaciones, pero no el dolor abdominal en SII
Lactulosa, diario	20 g	ND	Puede producir distensión y gases
Bisacodyl, diario	EC: 10 gramos SII-E: ND	EC: 4 (ND) SII-E: ND	Disponible en supositorios. Preferiblemente usar después del desayuno
Senna, diario	17,2-34,4 mg	ND	Laxante con antraquinona de amplio uso
Prucalopride, diario	EC: 2 mg SII-E: ND	EC: 6 (5-9) SII-E: ND	Recientemente aprobado por la FDA
Linaclotide, diario	EC: 72 o 145 mg SII-E: 290 mg	EC: 12 (6-29) SII-E: 6 (4-16)	Mejora el dolor abdominal, la distensión y el gas en pacientes con SII-E
Lubiprostone, dos veces al día	EC: 24 mg SII-E: 8 mg	EC: 4 (3-6) SII-E: 12 (8-25)	Mejora el malestar abdominal, los síntomas de gas. Útil en estreñimiento severo inducido por opioides
Plecanatide, diario	EC: 3 o 6 mg SII-E: 3 o 6 mg	EC: 11 (8-19) SII-E: 9 (6-17)	Igual que linaclotide

Nota. EC: estreñimiento crónico; SII: síndrome de intestino irritable; SII-E: síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante; ND: datos no disponibles; NNT: número necesario a tratar.
Fuente: elaboración propia.

Fibra y agentes formadores de volumen

Los agentes formadores de masa incluyen los productos de fibra natural y de fibra sintética que contienen macropolímeros que retienen agua e incrementan el volumen intraluminal. Ejemplos de estos son el psyllium, un producto de fibra natural soluble, y el calcio policarbofílico, un polímero sintético. Los polímeros naturales son fermentados por las bacterias colónicas, lo cual produce exceso de gas y sensación de abombamiento o distensión abdominal

en muchos pacientes. Por ello, es necesario iniciar con dosis bajas e incrementarlas de acuerdo con la respuesta y la tolerancia individual. Un metaanálisis con 17 ensayos clínicos concluyó que la fibra soluble mejora los síntomas globales y el estreñimiento (30). El incremento de la fibra bien sea en la dieta o a través de suplementos debe ser considerado como el primer paso en el manejo de pacientes con estreñimiento, especialmente en atención de cuidado primario.

Laxantes osmóticos

Los agentes osmóticos como polietilenglicol (PEG), citrato de magnesio, fosfato de sodio y lactulosa arrastran fluidos hacia el lumen intestinal para equilibrar la osmolalidad e incrementan la carga de agua fecal y la propulsión del colon. Un metaanálisis de siete estudios controlados encontró un NNT de 3 (IC 95 %: 2-4) (31) para tratar pacientes con estreñimiento. De todos ellos, la evidencia más robusta es para el PEG, el cual ha demostrado gran seguridad y efectividad en estudios seguidos hasta por 24 meses (32). Es mejor tolerado el PEG sin electrolitos para la mayoría de los pacientes (33); el PEG con electrolitos solo debe usarse para preparación de colon antes de la colonoscopia. La lactulosa es un carbohidrato no absorbible que ejerce acción osmótica intraluminal durante su tránsito intestinal, alcanzando el colon en donde es fermentado por las bacterias locales. En una revisión Cochrane con 10 ensayos clínicos controlados, el PEG demostró ser mejor que la lactulosa en frecuencia fecal, consistencia fecal y dolor abdominal (34). El hidróxido de magnesio y otras sales mejoran la frecuencia y la consistencia fecal. Aun cuando la absorción del magnesio es limitada, los pacientes con enfermedad renal pueden presentar hipermagnesemia severa y, por ello, debe evitarse su uso en este grupo de pacientes. Efectos adversos de otras sales como el fosfato de sodio incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipocalemia. Tomando en conjunto todos los datos descritos, cuando se considere un laxante osmótico, la elección inicial debe ser PEG sin electrolitos.

Laxantes estimulantes

A este grupo pertenecen la mayoría de laxantes tradicionales de venta libre como senna, bisacolilo y picosulfato sódico. En general, estas drogas incrementan las contracciones propagadas del colon y tienen efectos secretorios y antiabsortivos en el epitelio (35). Muchos pacientes usan estos medicamentos en forma continua por periodos prolongados. Sin embargo, su indicación más precisa es usarlos como rescate cuando los pacientes no tengan evacuaciones al cabo de dos a tres días (36), o combinarlos con laxantes de otra clase para tratar los casos más difíciles. El bisacodilo y la glicerina están disponibles como supositorios que son mas efectivos si se usan 30 minutos después del desayuno para potenciar la respuesta gastrocolónica postprandial fisiológica. Un ensayo clínico controlado demostró que el picosulfato de

sodio mejora la consistencia de las heces, la frecuencia evacuatoria y la calidad de vida comparado con placebo (33). Aunque no hay evidencia de efectos adversos a largo plazo, existe un temor muy difundido para su uso permanente tanto en médicos y pacientes por el "potencial daño" de estos agentes de bajo costo a largo plazo.

Secretagogos

Estos medicamentos incrementan la secreción intestinal de cloro a través de la activación de canales específicos apicales del enterocito, lo cual produce una secreción compensatoria luminal del sodio para mantener la neutralidad eléctrica y un incremento en la secreción de agua para equilibrar la osmolalidad (37, 38). La consecuencia final de estos eventos es que se acelera el tránsito intestinal y se facilita la defecación. Los secretagogos aprobados por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico y el SII-E son lubiprostone, linaclotide y plecanatide. El lubiprostone activa los canales de cloro tipo 2 y acelera el tránsito del intestino delgado y el colon en individuos sanos (39). Es necesario asegurarse de que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas y que estén tomando medicación anticonceptiva antes de iniciar el tratameinto por la potencialidad teratogénica de esta droga. El linaclotide actúa en forma similar a las enterotoxinas bacterianas termoestables que causan diarreas; activa la guanilil ciclasa C (expresada en la membrana celular de la mucosa de duodeno y recto), la cual convierte el trifosfato guanosina en monofosfato guanosina cíclico (GMPc), un cofactor que induce la secreción de cloruro y bicarbonato en la luz intestinal mediante la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ); todo esto aumenta la cantidad de líquido luminal y acelera el tránsito intestinal (39, 40). El plecanatide es el último de los secretagogos en ser aprobado por la FDA; en un ensayo placebo controlado con 1.300 pacientes, plecanatide demostró que 3 y 6 mg fueron más eficaces que el placebo (20 % vs. 12,8 %; $p < 0{,}04$) durante un curso de 12 semanas de tratamiento (41).

Agonistas de receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina)

Los receptores de 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT4) tienen amplia distribución en todo el sistema neuroenteral. Los agonistas de estos receptores liberan acetilcolina, un neurotransmisor excitatorio, e inducen secreción mucosa. La prucaloprida, un potente agonista selectivo 5-HT4, con una vida media de 24-40 horas y con baja interacción metabólica con el sistema citocromo P450, ha demostrado ser un medicamento seguro y eficaz. A la fecha, prucaloprida no ha demostrado efectos cardiovasculares adversos, solo cefalea, náusea y dolor abdominal leves (42). Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados demostró eficacia de la prucaloprida en estreñimiento mejorando el número de evacuaciones y la calidad de vida de los pacientes (42). Prucaloprida ya fue aprobada por las agen-

cias reguladoras de medicamentos europea (EMEA) y americana (FDA).

Estreñimiento inducido por opioides

El consumo de opioides alrededor del mundo se ha incrementado de manera exponencial en los últimos años, causando gran preocupación en los sistemas de salud por su capacidad adictiva y por el alto número de eventos adversos. En el sistema gastrointestinal, los opioides alteran la función esofágica, el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal y pueden causar sobrecrecimiento bacteriano intestinal. El estreñimiento es un efecto secundario muy frecuente que afecta del 40 al 90 % de los consumidores de estos medicamentos (43). Los opioides retardan el tránsito intestinal, estimulan la actividad motora no propulsiva, incrementan la segmentación intestinal y disminuyen la secreción de agua y electrolitos en la luz intestinal. Estos efectos se logran a través de la acción en los receptores m-opioides localizados en el intestino y también en el sistema nervioso central, sobre los que la mayoría de los laxantes no actúa (43). Sobre esta premisa fisiopatológica, se ha desarrollado un grupo de drogas que actúan sobre los receptores periféricos m-oipoides sin que afecten sus efectos analgésicos. El naloxegol demostró, en dos estudios aleatorizados controlados con 1.352 pacientes, que en dosis de 12,5 o 25 mg diarios es superior a placebo (44,4 % vs. 29,4 % y 39,7 % vs. 29,3 %, respectivamente) en un curso de tratamiento de 12 semanas con un NNT de 6,7 y 9,7, respectivamente (44). Aunque lubiprostone no tiene acción sobre receptores opioides, tiene un efecto ligeramente superior al placebo en estos pacientes (45). En forma similar, un metaanálisis con metilnaltrexona en dosis de 0,15 mg/kg y 0,20 mg/kg de peso corporal administrados en frecuencia interdiaria cuando se dio en forma subcutánea, y 12 mg diarios cuando se dio por vía oral, fueron significativamente superiores al placebo (46). Estos medicamentos, junto con naloxona, naldemedina y lubipsotone, fueron aprobados por la FDA para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides

Tratamiento de la defecación disinérgica

La defecación disinérgica es el resultado de una incoordinación neuromuscular anorrectal durante el proceso defecatorio, que puede ser revertido a través de terapias de biorretroalimentación. En esencia son terapias físicas de reentrenamiento tendientes a corregir el comportamiento disinérgico, restaurar la defecación y mejorar la sensibilidad rectal a través de técnicas basadas en el condicionamiento operante con la ayuda de instrumentos especiales (47). Estos dispositivos incluyen catéteres de manometría y de electromiografía y un balón rectal que presentan en forma gráfica o auditiva los datos para orientar el desempeño de los pacientes durante las terapias. Los equipos están disponibles para ser usados en el consultorio o en casa. Ejercicios de defecación simula-

da son realizados con el balón rectal y son guiados por trazos manométicos durante el entrenamiento. En promedio cuatro a seis sesiones son requeridas para completar el protocolo de entrenamiento, pero el número y la frecuencia de estas debe individualizarse para cada paciente (48, 49). Existe suficiente evidencia que soporta la efectividad de estas terapias en pacientes con disinergia defecatoria. Tres estudios aleatorizados controlados demostraron que las terapias de biorretroalimentación fueron más efectivas que el grupo control, PEG o diazepam (50-52). Un estudio coreano reciente no controlado encontró que la terapia de biorretroalimentación es efectiva a largo plazo, por más de dos años (53). Otros métodos como la miomectomía anorrectal, la inyección de botox y la cirugía han demostrado que son inferiores a esta terapia. La limitación de esta intervención está dada por la poca disponibilidad de personal entrenado, la falta de experiencia en las instituciones y las dificultades propias de tipo administrativo para poder cumplir con las sesiones requeridas. Es muy importante que el terapista tenga una alta capacidad de motivación y que establezca con claridad los objetivos del tratamiento a través de una comunicación empática y asertiva. Recientemente, las principales sociedades científicas de neurogastroenterología: American Neurogastroenterology and Motility Society y European Society of Neurogastroenterology and Motility (47), le asignaron recomendación Grado A de evidencia a la terapia de biorretroalimentación para el tratamiento de la defecación disinérgica.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía está reservada para casos refractarios altamente seleccionados. Pacientes con estreñimiento con tránsito lento refractarios, terapia médica que no tengan otros trastornos de motilidad como gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal o desorden defecatorio pueden ser candidatos apropiados para esta intervención (54). La colectomía total con anastomosis ileorrectal es la intervención más apropiada. Aunque algunos estudios informan mejoría en la calidad de vida, en general mayoría de estos no tienen evaluaciones fisiológicas y ni un seguimiento apropiado de los desenlaces. Las complicaciones más frecuentes de esta cirugía incluyen íleo, obstrucción intestinal e infección de la herida. La mayoría de estas complicaciones responden a manejo médico y no requieren se reoperadas. Otras intervenciones menos invasivas para estos pacientes incluyen la infusión anterógrada de enemas colónicos bien sea a través de un conducto apendicular (procedimiento de Malone) o por un catéter de cecostomía endoscopia percutánea permanente (PEC) (55).

Conclusiones

El estreñimiento crónico es un síndrome muy frecuente y, a menudo, difícil de manejar. El enfoque clínico debe partir de lo más básico, una historia clínica detallada y un examen general y rectal rigurosos. El primer paso es identificar si se trata de un

estreñimiento primario o secundario para orientar el tratamiento específico. Si no hay síntomas de alarma ni causas secundarias, entonces un ensayo terapéutico inicial con laxantes está indicado, pero si esta falla, entonces deben realizarse estudios fisiológicos como son manometría anorrectal, test de expulsión de balón, tránsito colónico o defecografía, de acuerdo con el caso. Con base en estas pruebas, se determina el subtipo fisiopatológico de estreñimiento primario y se toman decisiones más racionales y personalizadas. Cuando se confirma el diagnóstico de estreñimiento con tránsito lento, entonces se debe escalonar la terapia con secretagogos y procinéticos. En contraste, cuando la disinergia defecatoria se demuestra, las terapias de reentrenamiento o biorretroalimentación anorrectal deben considerarse como primera opción. En los pocos casos de estreñimiento con tránsito lento refractarios a cualquier terapia médica debe considerarse la colectomía total con ileo-proctostomía. Para esto, es necesario previamente descartar la presencia de otros desórdenes motores gastrointestinales y, si está disponible, hacer una manometría colónica. En la Figura 13.1 se presenta un algoritmo de manejo para el estreñimiento crónico en el que se presentan todas las opciones de diagnóstico y tratamiento mencionadas.

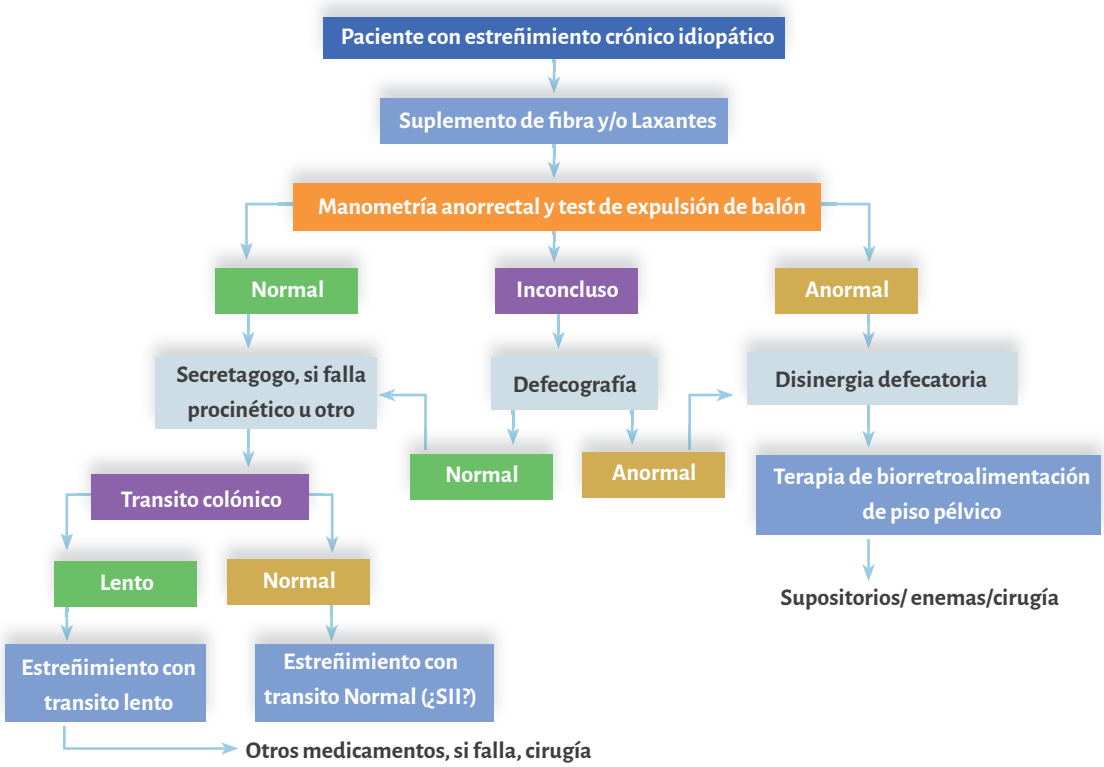


Figura 13.1. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con estreñimiento crónico.

Fuente: adaptada de (28).

Referencias

1. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):3-18. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.010

2. Rao SS, Camilleri M. Approach to the Patient with Constipation. En: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz G, Kalloo A, Shanahan F, Wang T, editores. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6.ta edición. Oxford; John Wiley & Sons; 2016. p. 575-80. doi: https://doi.org/10.1002/9781118512074.ch42

3. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. Neurogastroenterol Motil. 2005;17(1):29-34. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x

4. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology. 2013;144(1):218-38. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028

5. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1393-407.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031

6. Rao SS, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(5):295-305. doi: 10.1038/nrgastro.2016.53

7. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. Am J Gastroenterol. 2004;99(12):2405-16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40453.x

8. Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):89-101. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.006

9. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):43-57. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.001

10. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. Am J Gastroenterol. 1998;93(7):1042-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x

11. Rao SS, Ozturk R, De Ocampo S, Stessman M. Pathophysiology and role of biofeedback therapy in solitary rectal ulcer syndrome. Am J Gastroenterol. 2006;101(3):613-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00466.x

12. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. Gastroenterol

Clin North Am. 2008;37(3):569-86. doi: 10.1016/j.gtc.2008.06.011

13. Coss-Adame E, Rao SS. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(4):379. doi: 10.1007/s11894-014-0379-z

14. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(11):955-60. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.031

15. Soh JS, Lee HJ, Jung KW, Yoon IJ, Koo HS, Seo SY, et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. Am J Gastroenterol. 2015;110(8):1197-204. doi: 10.1038/ajg.2015.153

16. Remes-Troche JM, Rao SS. Diagnostic testing in patients with chronic constipation. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8(5):416-24. doi: 10.1007/s11894-006-0028-2

17. Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, Whitehead WE. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(12):2049-54. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.013

18. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2005;100(7):1605-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41845.x

19. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. Gut. 1969;10(10), 842-7. doi: 10.1136/gut.10.10.842

20. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. Gastroenterology. 1987;92(1):407. doi: 10.1016/0016-5085(87)90837-7

21. Nam YS, Pikarsky AJ, Wexner SD, Singh JJ, Weiss EG, Nogueras JJ, et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. Dis Colon Rectum. 2001;44(1):86-92. doi: 10.1007/BF02234827

22. Rao SS, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. Am J Gastroenterol. 2006;101(12):2790-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00827.x

23. Rattanakovit K, Rao S, Amieva M, Mack A, Dewitt A. Dyssynergia or no dyssynergia: phenotypic categori-

zation of constipated patients with high resolution anorectal manometry (HRAM) ACG Fellows-In-Training Award Presidential Poster. Am J Gastroenterol. 2015;110:S593-4. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/10001/Dyssynergia_or_No_Dyssynergia__Phenotypic.1373.aspx

24. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, et al. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00175-X. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.009

25. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(12):1269-82. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01230.x

26. Singh S, Heady S, Coss-Adame E, Rao SS. Clinical utility of colonic manometry in slow transit constipation. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(6):487-95. doi: 10.1111/nmo.12092

27. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011;106(5):915-22. doi: 10.1038/ajg.2010.480

28. Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. Mayo Clin Proc. 2019;94(11):2340-57. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031

29. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014;28(10):549-57. doi: 10.1155/2014/631740

30. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):245-51. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01862.x

31. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut. 2011;60(2):209-18. doi: 10.1136/gut.2010.227132

32. Migeon-Duballet I, Chabin M, Gautier A, Mistouflet T, Bonnet M, Aubert JM, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. Curr Med Res Opin. 2006;22(6):1227-35. doi: 10.1185/030079906X112543

33. Szojda MM, Mulder CJ, Felt-Bersma RJ. Differences in taste between two pol-

yethylene glycol preparations. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(4):379-81.

34. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD007570. doi: 10.1002/14651858.CD007570.pub2

35. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):897-903. doi: 10.1038/ajg.2010.41

36. Kamm MA, Mueller-Lissner SA,Wald A, Hinkel U, Richter E, Swallow R, et al. S1321 Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. Gastroenterology. 2010;138(5):S228. doi: 10.1016/S0016-5085(10)61037-2

37. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2018;113(3):329-38. doi: 10.1038/ajg.2017.495

38. Schey R, Rao SS. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2011;56(6):1619-25. doi: 10.1007/s10620-011-1702-2

39. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, Burton D, Thomforde GM, Baxter K, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(5):G942-7. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2005

40. Bharucha AE, Waldman SA. Taking a lesson from microbial diarrheagenesis in the management of chronic constipation. Gastroenterology. 2010;138(3):813-7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.022

41. DeMicco M, Barrow L, Hickey B, Shailubhai K, Griffin P. Randomized clinical trial: efficacy and safety of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(11):837-51. doi: 10.1177/1756283X17734697

42. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT4 agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(3):239-53. doi: 10.1111/apt.12571

43. Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. Br J Nurs. 2016;25(10):S4-5, S8-11. doi: 10.12968/bjon.2016.25.10.S4

44. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370(25):2387-96. doi: 10.1056/NEJMoa1310246

45. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(10):1569-84.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.021

46. Mehta N, O'Connell K, Giambrone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opiod-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. Postgrad Med. 2016;128(3):282-9. doi: 10.1080/00325481.2016.1149017

47. Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead WE. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(5):594-609. doi: 10.1111/nmo.12520

48. Rao SS. Dyssynergic defecation. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(1):97-114. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70169-2

49. Rao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):159-66. doi: 10.1016/j.bpg.2011.01.004

50. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. Gastroenterology. 2006;130(3):657-64. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.014

51. Heymen S, Wexner SD, Vickers D, Nogueras JJ, Weiss EG, Pikarsky AJ. Prospective, randomized trial comparing four biofeedback techniques for patients with constipation. Dis Colon Rectum. 1999;42(11):1388-93. doi: 10.1007/BF02235034

52. Rao SS, Seaton K, Miller M, Brown K, Nygaard I, Stumbo P, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(3):331-8. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.023

53. Lee HJ, Boo SJ, Jung KW, Han S, Seo SY, Koo HS, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. Neuro-

gastroenterol Motil. 2015;27(6):787-95. doi: 10.1111/nmo.12552

54. Bharucha AE, Rao SSC, Shin AS. Surgical Interventions and the Use of Device-Aided Therapy for the Treatment of Fecal Incontinence and Defecatory Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(12):1844-54. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.023

55. Wilkinson-Smith V, Bharucha AE, Emmanuel A, Knowles C, Yiannakou Y, Corsetti M. When all seems lost: management of refractory constipation-Surgery, rectal irrigation, percutaneous endoscopic colostomy, and more. Neurogastroenterol Motil. 2018;30(5):e13352. doi: 10.1111/nmo.13352

14.

Diarrea aguda

David Benigno Paramo Hernández
Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Epidemiólogo Clínico, Universidad El Bosque. Profesor asociado, Universidad El Bosque. Coordinador de Servicio de Gastroenterología, Unidades Médicas Hospitalarias Especializadas, Hospital Santa Clara, Subred CO SSB, Bogotá, Colombia.

Laura Isabel Paramo Díaz
Medicina Interna, Universidad de La Sabana. Servicio de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

Introducción

La enfermedad diarreica aguda suele ser una causa muy común de consulta en los servicios de urgencias o consulta externa. La diarrea se trata de un síntoma y, si bien fácilmente entendemos que se trata de heces líquidas, su definición podría catalogarse como heces no formadas con un peso mayor a 250 g en 24 horas. Esto en general incluye dos aspectos: 1) un aumento del contenido líquido de las heces y 2) un aumento de la frecuencia a tres o más deposiciones blandas o acuosas al día (1). Con respecto a la duración, la diarrea aguda se define como un episodio que dura menos de dos semanas. Se habla de diarrea persistente si dura entre dos y cuatro semanas, y crónica, si dura más de cuatro semanas (2).

Algunos conceptos para diferenciar pueden ser, por ejemplo, la hiperdefecación que es el aumento en la frecuencia de las evacuaciones que pueden ser normales o blandas y que se observa en los trastornos funcionales o alteraciones metabólicas como el hipertiroidismo. Otro aspecto clínico puede ser también la incontinencia fecal y el escape o escurrimiento secundario a impactación fecal observado en la encopresis (3).

Epidemiología

Si bien la diarrea aguda sigue siendo un importante problema en salud pública, debido a que es la segunda causa de morbimortalidad en niños menores de cinco años, la notificación de casos en adultos probablemente sea baja, pues suele ser leve o moderada y es autolimitada y no motiva consultas médicas, lo cual afecta las estadísticas. En Colombia, el Instituto Nacional de Salud (INS) informa sobre enfermedad diarreica aguda para el 2020 en cuanto al comportamiento por grupos de edad; se ha observado que el grupo de menores de un año ha presentado la mayor incidencia con un 41,4 casos por cada 1.000 habitantes, seguido del grupo de 1 a 4 años, con 34,8 casos por cada 1.000, y el grupo de 80 años y más con 24,6 casos por cada 1.000, siendo las mujeres el mayor número de casos notificados en el año con 478.637 casos (54 %), mientras que los hombres solo notifican 405.908 casos (46 %) (4).

La relación de la calidad del agua para consumo humano y la incidencia de enfermedad diarreica aguda (EDA) en Colombia se estudió en 2019, con el

cálculo del Índice de Riesgo de la Calidad del Agua para Consumo Humano (IRCA), encontrando que en los municipios de Colombia el 20 % presenta riesgo alto y el 22 % riesgo medio. Las principales edades en las que se presentaron los casos corresponden a menores de 5 años y de 25 a 29 años, mientras que las principales entidades territoriales con mayor incidencia de EDA son Bogotá, Cali y Barranquilla (5).

A ese respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que alrededor de tres de cada diez personas (2.100 millones de personas) carecen de acceso a agua potable y disponible en el hogar, mientras que seis de cada diez (4.500 millones de personas) carecen de un saneamiento seguro en todo el mundo (6). Se calcula que unas 842.000 personas mueren cada año de diarrea como consecuencia de la insalubridad del agua, saneamiento insuficiente o mala higiene de las manos. La diarrea es ampliamente prevenible y la muerte de unos 525.000 niños menores de cinco años se podría prevenir cada año si se abordaran estos factores de riesgo (6).

Clasificación clínica

Existen múltiples clasificaciones para la diarrea aguda; sin embargo, la utilidad de estas radica finalmente en que permitan un enfoque diagnóstico oportuno y adecuado. En tal sentido, ningún esquema es perfecto, por lo que un clínico avezado podría utilizar todas para facilitar la atención del paciente (1, 2):

1. *Duración (aguda o crónica).* La diarrea aguda (< 4 semanas) generalmente es causada por una infección, que de manera usual es autolimitada o de fácil tratamiento. Las causas bacterianas y virales más comunes de diarrea finalizan su curso en siete días. La persistencia de un episodio diarreico agudo más allá de los siete días aumenta la posibilidad de una causa protozoaria, como giardiasis o criptosporidiosis (2).

2. *Volumen (grandes volúmenes o volúmenes pequeños).* Si la etiología de la diarrea está en el colon derecho o en el intestino delgado y si el reservorio rectosigmoideo no está afectado, las deposiciones son menos frecuentes pero más grandes y en general indoloras. Las deposiciones frecuentes, pequeñas y dolorosas pueden indicar una afectación del rectosigmoide (7).

3. *Fisiopatología (secretora u osmótica).* Si bien los casos de diarrea secretora son mucho más frecuentes, la distinción se logra utilizando el cálculo del Gap osmótico fecal (Fecal Osmotic Gap), donde se observa que en las diarreas secretoras el sodio, el potasio y los aniones acompañantes explican casi por completo la osmolalidad de las heces, mientras que en las diarreas osmóticas los solutos poco absorbibles dentro de la luz intes-

tinal explican gran parte de la actividad osmótica del agua de las heces. Se puede calcular con la ecuación 290-2 * (Na Fecal + K Fecal) para un valor normal de 50 a 100 mosm/kg H_2O. La utilidad clínica de esta distinción se aplica más en diarrea crónica que aguda y requiere de mayores valoraciones prospectivas (8).

4. Contenido (acuoso, graso, inflamatorio [moco, pus, sangre]). La diarrea acuosa implica diarrea secretora u osmótica. La diarrea con grasa se asocia una absorción defectuosa de grasa. La diarrea inflamatoria implica la presencia de enfermedades inflamatorias, protozoarios o neoplásicas (7).

Etiología

Un 80 % de las diarreas agudas son infecciosas, particularmente asociadas a condiciones de salud pública, factores como la calidad del agua para el consumo humano, el adecuado procesamiento higiénico de los alimentos y la adecuada disposición de excretas, entre otros. La **Tabla 14.1** muestra la asociación que existe entre los vehículos y sus agentes etiológicos (9).

Tabla 14.1. Asociaciones Epidemiológicas entre los vehículos y los patógenos causantes de diarrea infecciosa.

Vehículo	Patógenos asociados
Agua (incluidos alimentos lavados con esas aguas)	*Vibrio cholerae*, Agente Norwalk, *Giardias*, *Cryptosporidium*
Alimentos	
• Pollo.	*Salmonella*, *Campylobacter* , *Shigella*
• Carnes, jugos de frutas sin pausterizar.	*Escherichia coli* enterohemorrágica
• Mariscos y ostras (incluido sushi).	*Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, virus de hepatitis A. *Salmonella*, *Anisakis*
• Quesos y leches.	Lysteria
• Huevos.	Salmonella
• Mayonesas y cremas.	*Staphilococcus*, *Clostridium*
• Arroz frito.	Bacillus cereus
• Nueces y bayas.	Cyclospora
• Vegetales y frutas, enlatados y conservas.	Clostridium

Continúa en la siguiente página

Vehículo	Patógenos asociados
• Espinacas y repollos.	*Escherichia coli* enterohemorrágica, *Salmonella*
Animales a personas (mascotas y ganadería).	*Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, Giardias*
Personas a personas (incluidas relaciones sexuales).	Todas las enterobacterias ,virus y protozoarios
Guarderías, ancianatos.	*Shiguella, Campylobacter, Cryptosporidium* *Giardias, virus, Clostridium difficile*
Hospitales , antibióticos, quimioterapia.	*Clostridium difficile*
Piscinas.	*Giardias, virus, Cryptosporidium*
Viajes.	*Escherichia coli, Shiguella, Salmonella, Campylobacter, Giardia, Cryptosporidium*

Fuente: adaptada de (9).

Diarrea infecciosa

Virus

El norovirus es la principal causa de epidemias de gastroenteritis en adultos en Estados Unidos, representando el 50 % de los casos. Son comunes los brotes epidémicos en restaurantes, eventos, escuelas, albergues, y cruceros. Suelen presentar síntomas como vómito, diarrea acuosa, sin sangre y sin moco, fiebre, mialgias, síntomas que ceden entres 48 h y 72 h (10).

Por otra parte, el rotavirus en adultos cursa con síntomas muchos más leves que en niños, pues en ellos y en países en desarrollo tiene un impacto y gravedad importante (11, 12); su incidencia y morbimortalidad ha disminuido con la vacunación, en países desarrollados (11).

Bacterias

Las bacterias podrían ser causantes hasta de un 15-20 % de los casos, cuando se cultivan heces, de estos pacientes; sin embargo se pueden destacar por complicaciones serias. La *Shigella*, *Campylobacter, Salmonella*, y *Escherichia coli* enterohemorrágico (ECEH) O157:H7 suelen causar diarrea con sangre y múltiples complicaciones extraintesinales (septicemia, síndromes hemolíticos urémicos, artritis reactiva) (13).

E. coli enterotoxigénico (ECET), *Clostridiodes difficile, Vibrio cholerae* y *Yersinia* causan diarrea acuosa sin sangre (14). El ECET suele ser la principal causa de diarrea bacteriana en países en vía de desarrollo (14).

La *Shigella* está particularmente asociada a manipulación de alimentos, pero también

a transmisión de persona a persona en albergues y pacientes institucionalizados. La *Salmonella* se asocia con la ingestión de carnes, huevos y productos lácteos contaminados (15).

En relación con *Clostridiodes difficile,* los principales factores de riesgo siguen siendo el uso de antibióticos y la hospitalización. La incidencia de la infección por *C. difficile* asociada a la comunidad está aumentando en ausencia de factores de riesgo tradicionales; los médicos deben tener un alto índice de sospecha de este patógeno para cualquier caso de diarrea grave. También es importante señalar que *C. difficile* es una causa común de brotes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (16).

Protozoarios

Los protozoos también pueden causar diarrea aguda, pero con menos frecuencia que patógenos virales y bacterianos. Los parásitos comunes son *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cylospora* y *Entamoeba histolytica*. En países en desarrollo aún representa un factor etiológico importante, en especial la *Giardia* y la *Entamoeba* (12, 17). En los Estados Unidos, *Cryptosporidium* es la más común causa parasitaria de la diarrea aguda transmitida por los alimentos (15).

Miscelanias

Si bien en la diarrea aguda son múltiples las causas infecciosas sistémicas virales o bacterianas, cabe mencionar que uno de los fenotipos de presentación del COVID-19, por el SARS CoV 2, tiene compromiso gastrointestinal y se expresa con diarrea, con una tasa de incidencia del 2 al 50 % (18).

Diarrea no infecciosa

Las causas de este tipo de diarrea son múltiples y requiere de la individualización de cada paciente para hacer una mejor aproximación diagnóstica (9), como se puede observar en la Tabla 14.2.

Tabla 14.2. Causas de diarrea aguda no infecciosa.

1. Intoxicación alimentaria: metales pesados, glutamato, insecticidas y toxinas que se encuentran en mariscos y hongos.
2. Diarrea asociada a antibióticos: atribuida a *C. Difficile,* puede ocurrir con clindamicina, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas.
3. Medicamentos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antiácidos que contienen magnesio, *Colchicina*, etc.
4. Alergias alimentarias.
5. Enfermedad inflamatoria intestinal inicial.
6. Colitis isquémica.
7. Quimioterapia / radiación.
8. Tirotoxicosis.
9. Nutrición enteral.

Fuente: elaboración propia.

Enfoque diagnóstico

Como se ha descrito, la mayor parte de los episodios de diarrea aguda es secundaria a infecciones autolimitadas, comúnmente virales. Por lo tanto, no es clínicamente necesario ni económicamente factible realizar una evaluación exhaustiva, para lo cual basta la historia clínica y el examen físico en cada paciente que presenta diarrea aguda (19). El American College of Gastroenterology publicó una guía de práctica clínica y propone los subgrupos de pacientes que deben someterse a evaluación médica más exhaustiva, y que están definidos por la gravedad de la enfermedad: 1) diarrea acuosa abundante que provoca hipovolemia; 2) heces con sangre; 3) fiebre (temperatura > 38,5 °C); 4) más de seis deposiciones en 24 h; 5) duración de la enfermedad superior a 48 h; 6) dolor abdominal serio; 7) diarrea en ancianos (> 70 años); 8) paciente inmunosuprimido (SIDA, postrasplante, pacientes que reciben quimioterapia o inmunosupresores) (19). En la Figura 14.1, se resume el enfoque actual del paciente con diarrea aguda.

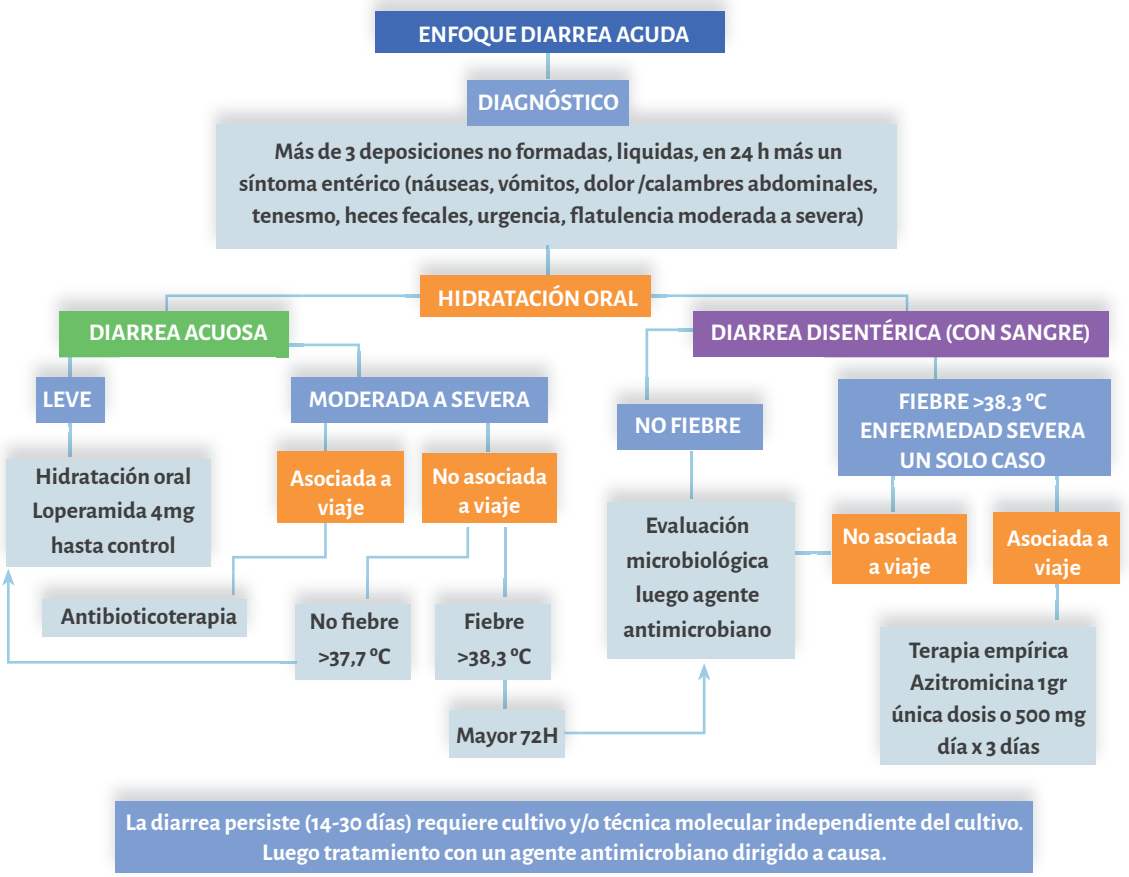


Figura 14.1. Flujograma de manejo de diarrea aguda.

Fuente: modificada de la Guía Clínica del ACG (Colegio Americano de Gastroenterología) (19).

Pruebas diagnósticas

Con respecto a los leucocitos fecales, la utilidad es limitada, con una sensibilidad y especificidad de tan solo 70 % y 50 %, respectivamente. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones de esta prueba, la combinación de leucocitos fecales y sangre oculta en las heces podría apoyar una causa bacteriana de diarrea (20). En relación con la lactoferrina fecal, esta tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90 % para diferenciar causas de diarrea inflamatoria de las de diarrea no inflamatoria (20). Por otra parte, la tasa los cultivos y antibiogramas de heces positivas en diarrea aguda es muy bajo, excepto en pacientes con enfermedad severa; además, los métodos de cultivo son laboriosos y requieren mucho tiempo con resultados a menudo no disponibles en 48 a 72 h. Por lo tanto, solo es costo-efectivo solicitar cultivos de heces en los escenarios clínicos apropiados como los mencionados arriba (19).

Además, la microscopia es un método que tiene limitaciones, pues que requiere tiempo, experiencia técnica y carece de sensibilidad y reproducibilidad (21). A menudo, se requieren varias muestras (tres) para obviar la variabilidad diaria en la diseminación de parásitos. Sería recomendable en algunos escenario clínicos como pacientes con diarrea persistente, en pacientes con SIDA o epidemias en la comunidad (asociado con *Giardia* y *Cryptosporidium*) y diarrea sanguinolenta con pocos o ningún leucocito (asociada con amebiasis intestinal) (19, 21). En relación con los antígenos fecales, la detección específica de virus, microscopia electrónica es de uso limitado por su disponibilidad. Las pruebas moleculares para patógenos entéricos son técnicas de rastreo molecular que permiten rápidamente establecer la presencia de bacterias, virus y protozoarios en una sola prueba en materia fecal sin requerir cultivo (19). Existen comercialmente paneles entéricos que ofrecen diferentes opciones de detección para microorganismos causantes de diarrea. Dentro de estas pruebas moleculares disponibles, las más utilizadas son los paneles sindrómicos como, por ejemplo, el panel gastrointestinal FilmArray (Biofire®, Biomereux®), el cual presenta un espectro amplio de detección frente a 22 diferentes microorganismos (22).

Múltiples estudios han demostrado que los paneles moleculares entéricos son tan sensibles o incluso mejores que los métodos de detección tradicionales para patógenos entéricos comunes (22) y, de esta forma, pueden proporcionar una evaluación más completa de la etiología de la enfermedad en comparación con las pruebas de diagnóstico convencional (23, 24). Estas pruebas tienen limitaciones clínicas significativas: en primer lugar, no detectan todos los patógenos responsables de la gastroenteritis aguda y, por lo tanto, un panel negativo no descarta una diarrea infecciosa; en segundo lugar, la detección

de un microorganismo no siempre significa infección, ya sea por la detección de microorganismos no viables (22, 25), así como la colonización del tracto intestinal particularmente cuando se encuentran múltiples detecciones (26), lo que dificulta las decisiones clínicas; finalmente, estas pruebas representan un mayor costo en comparación con los métodos diagnósticos microbiológicos convencionales, por lo que en escenarios clínicos con recursos limitados no están disponibles (27).

Asimismo, la endoscopia y la biopsia cuentan con una utilidad limitada, pues pueden estar dirigidas a tres escenarios: diferenciar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de una diarrea infecciosa, apoyar el diagnóstico de colitis pseudomembranosa por *C. difficile,* precisar el diagnóstico de *Citomegalovirus* (CMV) en inmunosuprimidos (24).

Tratamiento

Hidratación

El desarrollo de una solución equilibrada de sodio-glucosa que permita una óptima absorción de electrolitos y agua para la rehidratación oral ha reducido la mortalidad en los países en desarrollo en al menos un 50% (28). El principal valor de las soluciones rehidratantes es el tratamiento de diarrea en bebés y niños pequeños. El riesgo de muerte durante un episodio de diarrea puede ser común para los ancianos principalmente institucionalizados. Más del 80 % de las muertes en los Estados Unidos asociadas con la diarrea ocurren en los ancianos (29). La guía del ACG formula que el uso de la rehidratación con soluciones de electrolitos equilibrada sobre otros opciones de rehidratación en ancianos con diarrea severa o cualquier viajero con diarrea acuosa tiene recomendación fuerte y nivel de evidencia moderado (19, 29).

Probióticos

El uso de probióticos y prebióticos es controvertido, por lo cual es necesario apoyar la investigación y estudios en terapia dirigida, eficacia entre diversas poblaciones de pacientes, indicaciones clínicas, cepas probióticas, y riesgos derivado de su uso para esta indicación. En la guía del ACG encontramos que no se recomienda en el tratamiento de la diarrea en adultos el uso de probióticos o prebióticos, excepto en casos de diarrea asociada a los antibióticos, con una recomendación fuerte y un nivel de evidencia moderado (19, 30).

Antibióticos

Con respecto al uso de antibiótico, la evidencia no respalda el uso de rutina de estos, excepto en el caso de la diarrea del viajero con alta probabilidad de patógenos, ni tampoco en diarrea adquirida en la comunidad, pues la probabilidad de origen viral es muy alta y no se acorta con antibióticos (19). Cuando se utilizan en

diarrea aguda moderada severo adultos mayores, fiebre, disentería, heces acuosas con sangre, se propone un tratamiento con levofloxacina de 500 mg, una a tres días; ciprofloxacina, 750 mg, dosis única; azitromicina, 1.000 mg única dosis; rifaximina, 200 mg, tresveces al día por tres días (19, 31). La evidencia es sólida para el tratamiento antimicrobiano de causas de diarrea parasitarias como *Giardias* con metronidazol, tinidazol o nitazoxanida: entameba histolytica con metronidazol o tinidazol, criptosporidiosis con nitazoxanida y ciclosporiasis o cistisosporiasis con trimetoprim/sulfametoxazol (19, 31).

Prevención y profilaxis

Es innegable el impacto que pueden tener todas las medidas de salud pública conducentes a mejorar la calidad del agua para el consumo humano, y todas las medidas de higiene y manipulación adecuada de los alimentos, en la población general, en albergues e instituciones de salud, para la prevención de la diarrea aguda infecciosa en nuestro medio (5, 6).

Para viajeros a países en desarrollo, se han propuesto estrategias de prevención como insistencia en lavado de manos, evitar consumo de agua o alimentos crudos, mientras que como prevención primaria se ha propuesto el uso de subsalicilato de bismuto, probióticos o antibióticos intraluminales con beneficios en estudio (19).

Referencias

1. DuPont HL. Persitent Diarrhea: a Clinical review. JAMA. 2016;315(24):2712-23. doi: 10.1001/jama.2016.7833

2. Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patient with diarrhea. Gastroenterology. 1995;108(6):1729-38. doi: 10.1016/0016-5085(95)90134-5

3. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR, Chey WD. Prevalence and factors associated with fecal incontinence: results from a population-based survey. Gastroenterology. 2018;154(6):1672-81.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.062

4. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 20. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá: INS; 2020. doi: 10.33610/23576189.2020.20

5. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 39. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá: INS; 2020. doi: 10.33610/23576189.2020.39

6. Organización Mundial de la Salud. Diarrea [Internet]. Washington: 2021 [acceso 20 de febrero de 2021]. Dispo-

nible en: https://www.who.int/health-topics/diarrhoea#tab=tab_1

7. Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(3):539-60. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.001

8. Eherer AJ, Fordtran JS. Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. Gastroenterology. 1992;103(2):545-51. doi: 10.1016/0016-5085(92)90845-p

9. Hecht GA, Gaspar J, Malespin M. Approach to the patient with diarrhea. En: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz G, Kalloo A, Shanahan F, Wang T, editores. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6.ta edición. Oxford; John Wiley & Sons; 2016. p. 735-56. doi: https://doi.org/10.1002/9781118512074.ch41

10. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: CDC [actualizado 13 de noviembre de 2019; acceso 23 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/norovirus/reporting/norostat/index.html

11. Kirkwood CD, Ma LF, Carey ME, Steele AD. The rotavirus vaccine development pipeline. Vaccine. 2019;37(50):7328-35. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.076

12. Olaiz-Fernández GA, Gómez-Peña EG, Juárez-Flores A, Vicuña-de Anda FJ, Morales-Ríos JE, Carrasco OF. Panorama histórico de la enfermedad diarreica aguda en México y el futuro de su prevención. Salud Publica Mex. 2020;62(1):25-35. doi: 10.21149/10002

13. Ducarmon QR, Zwittink RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. Microbiol Mol Biol Rev. 2019;83(3):e00007-19. doi: 10.1128/MMBR.00007-19

14. Fleckenstein JM, Kuhlmann FM. Enterotoxigenic Escherichia coli Infections. Curr Infect Dis Rep. 2019;21(3):9. doi: 10.1007/s11908-019-0665-x

15. Bintsis T. Foodborne pathogens. AIMS Microbiol. 2017;3(3):529-63. doi: 10.3934/microbiol.2017.3.529

16. Elliott B, Androga GO, Knight DR, Riley TV. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. Infect Genet Evol. 2017;49:1-11. doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018

17. Kann S, Bruennert D, Hansen J, Mendoza GAC, Gonzalez JJC, Quintero CLA, et al. High Prevalence of Intestinal Pathogens in Indigenous in Co-

lombia. J Clin Med. 2020;9(9):2786. doi: 10.3390/jcm9092786

18. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663-72. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

19. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. Am J Gastroenterol. 2016;111(5):602-22. doi: 10.1038/ajg.2016.126

20. Humphries RM, Linscott AJ. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratoryes: diagnosis of bacterial gastroenteritis. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):3-31. doi: 10.1128/CMR.00073-14

21. Libman MD, Gyorkos TW, Kokoskin E, Maclean JD. Detection of pathogenic protozoa in the diagnostic laboratory: result reproducibility, specimen pooling, and competency assessment. J Clin Microbiol. 2008;46(7):2200-5. doi: 10.1128/JCM.01666-07

22. Arbefeville S, Ferrieri P. Role of Multiplex Molecular Diagnosis for Acute Gastroenteritis. Curr Infect Dis Rep. 2020;22:9. doi: 10.1007/s11908-020-0718-1

23. Dunbar SA. Molecular revolution entering GI diagnostic testing. MLO Med Lab Obs. 2013;45(8):28. Disponible en: https://www.mlo-online.com/home/article/13005602/molecular-revolution-entering-gi-diagnostic-testing

24. Halligan E, Edgeworth J, Bisnauthsing K, Bible J, Cliff P, Aarons E, et al. Multiplex molecular testing for management of infectious gastroenteritis in a hospital setting: a comparative diagnostic and clinical utility study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(8):O460-7. doi: 10.1111/1469-0691.12476

25. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65(12):e45-80. doi: 10.1093/cid/cix669

26. Anderson NW, Tarr PI. Multiplex Nucleic Acid Amplification Testing to Diagnose Gut Infections: Challenges, Opportunities, and Result Interpretation. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47(4):793-812. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.006

27. Yalamanchili H, Dandachi D, Okhuysen PC. Use and Interpretation of Enteropathogen Multiplex Nucleic Acid Amplification Tests in Patients With Suspected Infectious Diarrhea. Gastroenterol Hepatol (N Y).

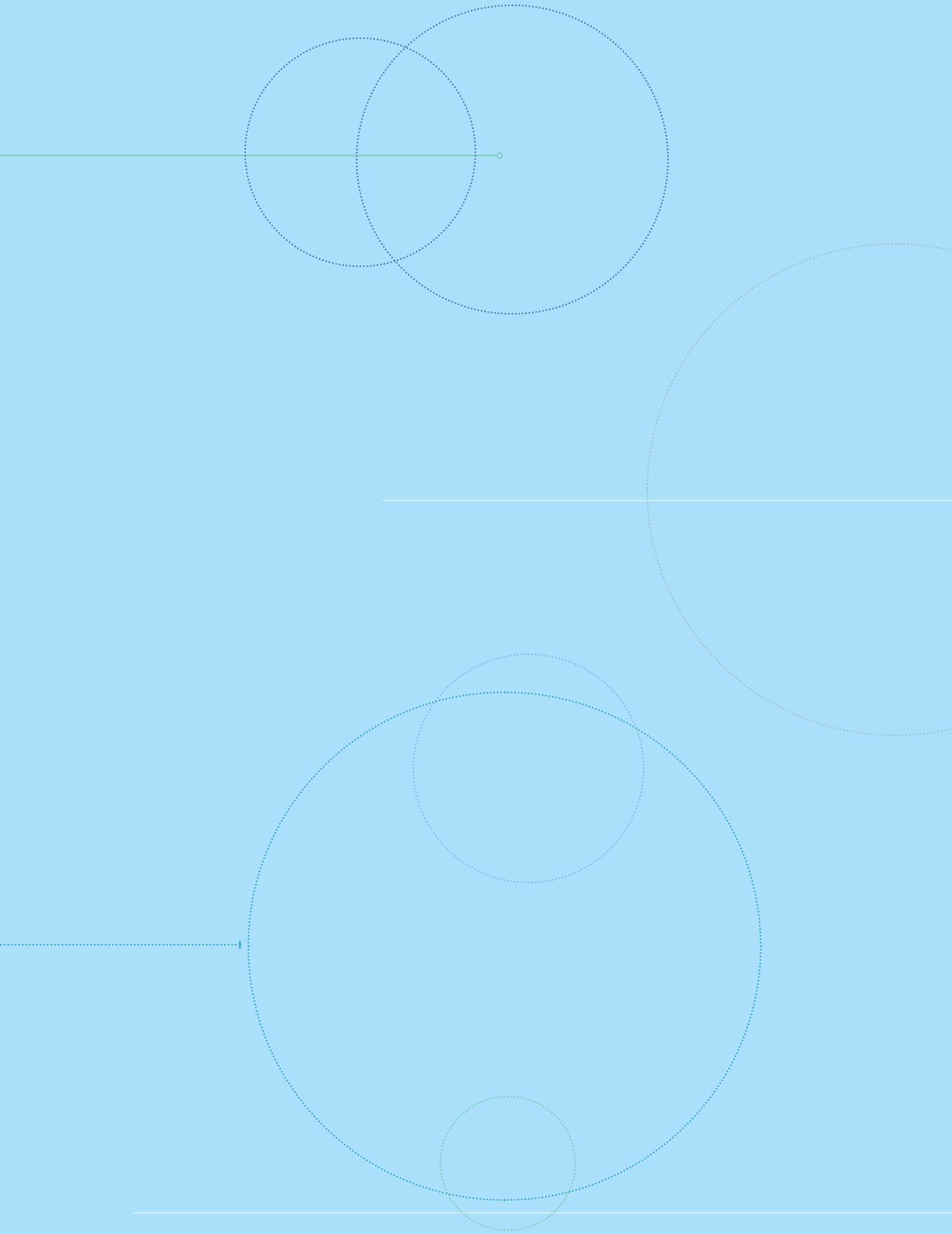
2018;14(11):646-52. Disponible en: http://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2018/11/gh1118Yalamanchili-1.pdf

28. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. Bull World Health Organ. 2000;78(10):1246-55. Disponible en: https://www.who.int/bulletin/archives/78(10)1246.pdf

29. Chen Y, Liu BC, Glass K, Kirk MD. High incidence of hospitalisation due to infectious gastroenteritis in older people associated with poor self-rated health. BMJ Open. 2015;5(12):e010161. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010161

30. Yang B, Lu P, Li MX, Cai XL, Xiong WY, Hou HJ, et al. A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. Medicine (Baltimore). 2019;98(37):e16618. doi: 10.1097/MD.0000000000016618

31. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(1):38-48. doi: 10.2174/1872213X13666190514105054



15.

Diarrea crónica

Fernando Sierra
Internista, gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Master en Ciencias, Epidemiologia Clínica. Jefe Unidad de Endoscopia Digestiva, Gastroenterología y Hepatología, Clínica Fundación Santa Fe de Bogotá.

Andrés Gómez Aldana
Internista, gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Hepatología, Universidad Autónoma de Madrid. Docente, Universidad de Los Andes. Especialista, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Melissa Bastidas
Internista. Fellow, Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.

Definición

La diarrea crónica se ha definido como el incremento en el número de deposiciones, sumada a cambios en las características de estas, alcanzando desde una textura blanda a una líquida (Escala de Bristol 6-7), y un aumento en el número de los movimientos intestinales con una duración mayor a cuatro semanas (1, 2). Cabe rescatar que su definición representa un reto médico, debido a sus múltiples clasificaciones y a los diversos escenarios en los que este concepto se encuentra incluido (3). En reportes estadísticos del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), se han estimado en alrededor de 47,8 millones de casos anuales, lo cual genera morbilidad y ausentismo laboral (4, 5).

Clasificación

Clásicamente, se aborda la diarrea con base en los mecanismos fisiopatológicos que la originan, siendo osmótica, secretora, exudativa y por motilidad alterada; en la **Tabla 15.1**, se sintetizan las causas más frecuentes. Esta clasificación resulta un poco inadecuada en la práctica habitual, ya que en muchas ocasiones coexisten varios mecanismos. Por lo tanto, una clasificación práctica se basaría en si es secundaria a causas orgánicas o de funcionalidad (3).

Tabla 15.1. Clasificación de diarrea crónica.

Desórdenes	Causas comunes	Causas raras
Desórdenes orgánicos		
Malignidad	Carcinoma colorrectal	Linfoma, metástasis, tumores neuroendocrinos
Inflamatoria	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa	Colitis microscópica, mastocitosis, amiloidosis
Infecciosa e inmunocompromiso	TBC, VIH, disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano	Virus crónicos: *Giardia*, *Cryptosporidium*, enfermedad Whipple

Continúa en la siguiente página

Desórdenes	Causas comunes	Causas raras
Benigna	Malabsorción (enteropatía celíaca, insuficiencia pancreática exocrina) ácidos biliares, motilidad intestinal	Malabsorción de otros carbohidratos, linfangiectasia intestinal
Inducida por drogas	Quimioterapia, radioterapia, resección quirúrgica. Antibióticos, laxantes, AINES, IBP, IECA, micofenolato, topiramato	Respuestas idiosincráticas
Desórdenes funcionales		
Funcional y metabólico	Síndrome de intestino irritable Diarrea facticia	Isquemia mesentérica Hipertiroidismo Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo

Fuente: elaboración propia.

Diarrea crónica con características orgánicas

Diarrea por malignidad

La primera preocupación en la evaluación del paciente con diarrea crónica debe ser la posibilidad de malignidad, particularmente adenocarcinoma colorrectal (CCR), por lo cual el primer paso es buscar signos de alarma (algoritmo 1). La edad sigue siendo el factor de riesgo predominante para el CCR y la colonoscopia es el estándar de oro de la investigación (2). El papel de las pruebas inmunoquímicas fecales (FIT) para detectar trazas de hemoglobina se ha explorado principalmente en las estrategias de cribado para detectar el CCR asintomático (6). Menos frecuentes son los linfomas o enfermedades metastásicas. El síndrome carcinoide puede incluir diarrea como manifestación de una producción excesiva de serotonina y otros tumores secretores de hormonas como el feocromocitoma o la malignidad tiroidea también deben considerarse (2).

Diarrea inflamatoria

La diarrea inflamatoria se ha basado en la presencia de leucocitos en las heces. Una definición más práctica es la emisión de sangre o pus en las heces; presencia de síntomas sistémicos o manifestaciones extraintestinales; elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, trombocitosis, velocidad de sedimentación globular). La calprotectina fecal > 150 mg es un marcador útil para diarrea de origen

inflamatorio, y se realiza en dos determinaciones separadas en tiempo y ausencia de consumo de AINES (6). En este grupo encontramos la enfermedad inflamatoria intestinal y, en causas más raras, la amiloidosis, colitis microscópica, mastocitosis. La exploración inicial en paciente con diarrea inflamatoria es la colonoscopia con ileoscopia. Si la colonoscopia es negativa, es la enterografía por resonancia magnética la elección (7).La colitis microscópica es una causa rara e incluye dos entidades: colitis linfocítica y colitis colágena. Describe una forma de enfermedad inflamatoria intestinal con curso crónico y recidivante caracterizada por diarrea acuosa sin sangre crónica o intermitente. La mucosa colónica en la colonoscopia es de aspecto normal y los hallazgos definitivos se describen por histología (8).

Diarrea de origen infeccioso

En diarrea de curso crónico, el coproscópico solo debe realizarse en pacientes inmunodeprimidos o que reciban tratamiento inmunosupresor, y debe incluir el estudio de *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella y Campylobacter* (3). Para *Clostridiodes difficile,* disponemos de varios métodos y los algoritmos diagnósticos se basan en la realización y positividad de dos pruebas simultáneas de diferente técnica (9). Para detección de parásitos, es imprescindible muestras frescas, en dos días alternos, y su identificación se hace por visualización directa al microscopio. Mención especial merecen las infecciones de transmisión sexual que se caracterizan por síndrome rectal (mucosidad, tenesmo, incontinencia). De igual forma, cabe destacar la diarrea por SARS-CoV-2 con una prevalencia de del 9,1 %. En un metaanálisis publicado reciente, que incluyó 3.024 pacientes con COVID-19 (10), se describe que la diarrea puede ser un síntoma aislado, desarrollarse junto con otros síntomas gastrointestinales sin síntomas respiratorios o desarrollarse antes de la afección respiratoria (11, 12). Por lo general, las deposiciones son blandas o acuosas y de gran volumen; se presentan entre dos y diez evacuaciones por día, con una duración media de cuatro días (rango, 1-9 días). Sin embargo, debido a que no se conoce exactamente su evolución a través de los años, se debe considerar su asociación en los pacientes con diarrea crónica (13).

Diarrea por malabsorción

Malabsorción es la alteración en la absorción mucosa (3). Estas incluyen las siguientes:

- *Diarrea por enteropatía.* Producida por malabsorción de nutrientes secundaria a lesión del enterocito; la enfermedad celíaca es la principal causa. Se caracteriza por atrofia de las vellosidades. La determinación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA es la prueba de elección para el cribado de enfermedad celíaca en diarrea crónica. En caso de sospecha de malabsorción, se recomienda biopsia de duodeno (seis muestras: dos de bulbo y cuatro de duodeno distal) (14).

- *Diarrea por sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).* Se produce por malabsorción de nutrientes tanto de grasas como de carbohidratos. Subyace una alteración en el microbiota intestinal con sobrecrecimiento de bacterias (coliformes y anaerobios: bacteroides y clostridiodes), con un incremento de enzimas como olilamidasas y proteasas que desconjugan los ácidos biliares y dificulta la generación de micelas con malabsorción grasa. Se debe sospechar también en el incremento de pH en el duodeno o yeyuno proximal (tratamiento con IBP, gastrectomía, gastritis atrófica). La muestra de mejor precisión es la prueba de aliento con C14 C-D-xilosa (15). Se sugiere prueba terapéutica con antibióticos cuando la probabilidad pretest es elevada (3).

- *Insuficiencia pancreática exocrina (PEI).* Consiste en la deficiencia de enzimas resuelta en malabsorción de alimentos, con disminución de la consistencia de las heces y aparición de esteatorrea (eliminación de grasa > 7 g día en dieta de 100 g grasa por día). Los pacientes pueden perder peso o anorexia. Puede ser primaria (enfermedad pancreática) o secundaria, como en casos de gastrectomía, diabetes mellitus o cáncer de páncreas. Se asocia con deficiencias nutricionales. Ninguna prueba única ampliamente disponible permite diagnosticar con precisión la PEI (16). Entre las pruebas, se puede usar la elastasa fecal, siendo diagnóstica cuando es menor a 50 mcg/g. Se lleva a cabo la evaluación de síntomas, marcadores nutricionales (magnesio, albumina, electrolitos) y una prueba de función pancreática no invasiva en el contexto clínico apropiado (TC o RM). El reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) mejora la digestión, los síntomas, el estado nutricional y la calidad de vida, y puede servir también como prueba diagnóstica en respuesta al tratamiento (17).

Diarrea por ácidos biliares

Una elevada concentración de ácidos biliares en el colon da lugar a un aumento del movimiento de agua y electrolitos provocando diarrea (18). La malabsorción de sales biliares es una causa poco común de diarrea crónica. Se puede utilizar la prueba del ácido homotaurocólico marcado con selenio 75 (SeHCAT), que valora mediante gammagrafía la retención de un ácido biliar marcado con selenio, pero es una prueba dispendiosa, ya que obliga a realizar cuantificación de la retención de ácidos biliares en el día cuatro o siete según el protocolo, no está ampliamente disponible y sus resultados no están estandarizados (2). La mejoría con una prueba terapéutica con quelantes de ácidos biliares (colestiramina) apoya el diagnóstico; sin embargo, los estudios son limitados por lo cual se debe iniciar a dosis bajas y progresivas. Es universal en diarrea crónica la poscolecistectomía o después de una resección ileal, por lo que en estas circunstancias se puede recomendar tratamiento empírico (3).

Diarrea por medicamentos

La diarrea por influjo de medicamentos debe considerarse al iniciar el estudio de diarrea crónica, pues es una parte fundamental de la historia clínica inicial. Puede presentarse como efecto adverso al consumo de medicamentos y polifarmacia, o por ingesta voluntaria (diarrea facticia), estrategia frecuentemente asociada al deseo de perder peso. Más de 700 medicamentos causan diarrea. En ancianos, esta es una de sus principales causas (19). Siempre que sea posible, se sugiere la retirada de los medicamentos implicados; sin embargo, esto deberá hacerse sobre una base de riesgo vs. beneficio. En la **Tabla 15.2** se resumen los medicamentos que con más frecuencia se asocian a esta entidad.

Tabla 15.2. Medicamentos con potencial desarrollo de diarrea.

Antibióticos	Clindamicina, amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, azitromicina.
Agentes quimioterápicos e inmunosupresores	5-fluoracilo, metotrexate, irinotecan, cisplatino, doxorrubicina, rituximab, ipilimumab, micofenolato de mofetilo.
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno, celecoxib, meloxicam, naproxeno.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina, sertralina
Antiarrítmicos	Quinidina, digoxina
Inhibidores de bomba de protones	Pantoplazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa	Pravastatina, lovastatina, simvastatina.
Anticonvulsivantes	Carbamacepina
Otros agentes de uso común	Metformina, levodopa/carbidopa, colchicina, diacereina, levotiroxina, olmesartan, anticonceptivos orales, lisinopril, metoprolol trartrato, sitagliptina, clopidogrel.

Fuente: elaboración propia.

Diarrea acuosa sin sangre de características orgánicas

Estas son diarreas de gran volumen, generalmente > 1 L por día. Dentro de estas se encuentran las producidas por tumores neuroendocrinos o por abuso de laxantes. La determinación rutinaria de cromogranina A tiene poco valor diagnóstico (20).

Diarrea secundaria a trastornos de la motilidad

Este puede ser por tránsito gastrointestinal acelerado, por ejemplo, en la diarrea después de una vagotomía o en el hipertiroidismo. También puede deberse al tránsito lento, como sucede en la esclerodermia (21).

Diarrea y obesidad

La prevalencia de diarrea en personas obesas es mayor en comparación con los controles con peso normal. La obesidad está relacionada con tasas más altas de incontinencia fecal y diarrea. Esta diarrea se produce generalmente por un cambio en la microbiota intestinal, con la consiguiente disfunción neuromuscular y alteración en la pared intestinal (22). Vandeputte *et al*. demostraron que el aumento en la consistencia de las heces se relaciona inversamente con la diversidad de la microbiota y se asocia positivamente con la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* (23). La diversidad de las especies es la responsable de afectar el tiempo de tránsito de las heces y viceversa (24). De igual forma, los pacientes obesos presentan un aumento de ácidos biliares de cadena corta (AGCC), que lleva a un aumento de la fermentación de carbohidratos (24). La suplementación dietética con fibras que aumentan los niveles de ácidos biliares alteran el metabolismo y vías de señalización celular que conducen a la liberación de incretinas, hormonas intestinales y diarrea. Otros factores como el incremento en la permeabilidad y el sobrecrecimiento bacteriano son más frecuentes en pacientes obesos, relación directa que debe tener presente el clínico antes de profundizar en estudios innecesarios (25).

Diarrea en pacientes con anatomía alterada

Ccirugías como el *bypass* gástrico, *sleeve* gástrico, gastrectomías o resecciones intestinales pueden producir cambios drásticos a nivel intestinal La alteración en la microbiota y la insuficiencia pancreática exocrina por disincronía son las principales etiologías. En este grupo de pacientes, el escenario clínico es evidente y siempre debe ser sospechado; las pruebas terapéuticas con medicamentos dirigidos son altamente costo-efectivas. Es también plausible que existan alteraciones a nivel del piso pélvico luego de cirugía bariátrica; por esa razón, ante la persistencia de síntomas luego de estrategias farmacológicas eficaces como la administración de enzimas pancreáticas o resinas, se debe considerar realizar estudios fisiológicos (27)

Diarrea funcional

Caracterizada por la presencia de deposiciones blandas o líquidas recurrentes, la mejor aproximación se realiza mediante la escala de Bristol, predominando deposiciones tipo 5-6. El inicio del cuadro clínico debe haber ocurrido al menos seis meses antes del diagnóstico, y los síntomas deben de estar presentes durante los últimos tres meses. Estos

pacientes no deben cumplir criterios de SII; si bien el dolor puede estar presente, no debe ser el síntoma predominante (28).

En relación con los criterios diagnósticos, se debe tener en cuenta la presencia de heces acuosas, en más del 25 % de las deposiciones, sin que el dolor o la distensión abdominal sean los síntomas predominantes. Los criterios se deben cumplir durante los últimos tres meses, y la aparición de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico. Se excluyen los pacientes que cumplen criterios de SII-D. El tratamiento es amplio y pueden emplearse medicamentos como loperamida, colestiramina, antibióticos de acción luminal como la rifaximina y los antagonistas tipo 5-HT3.

Abordaje diagnóstico de paciente con diarrea crónica

Una adecuada anamnesis es indispensable para orientar la etiología de la diarrea (Figura 15.1).

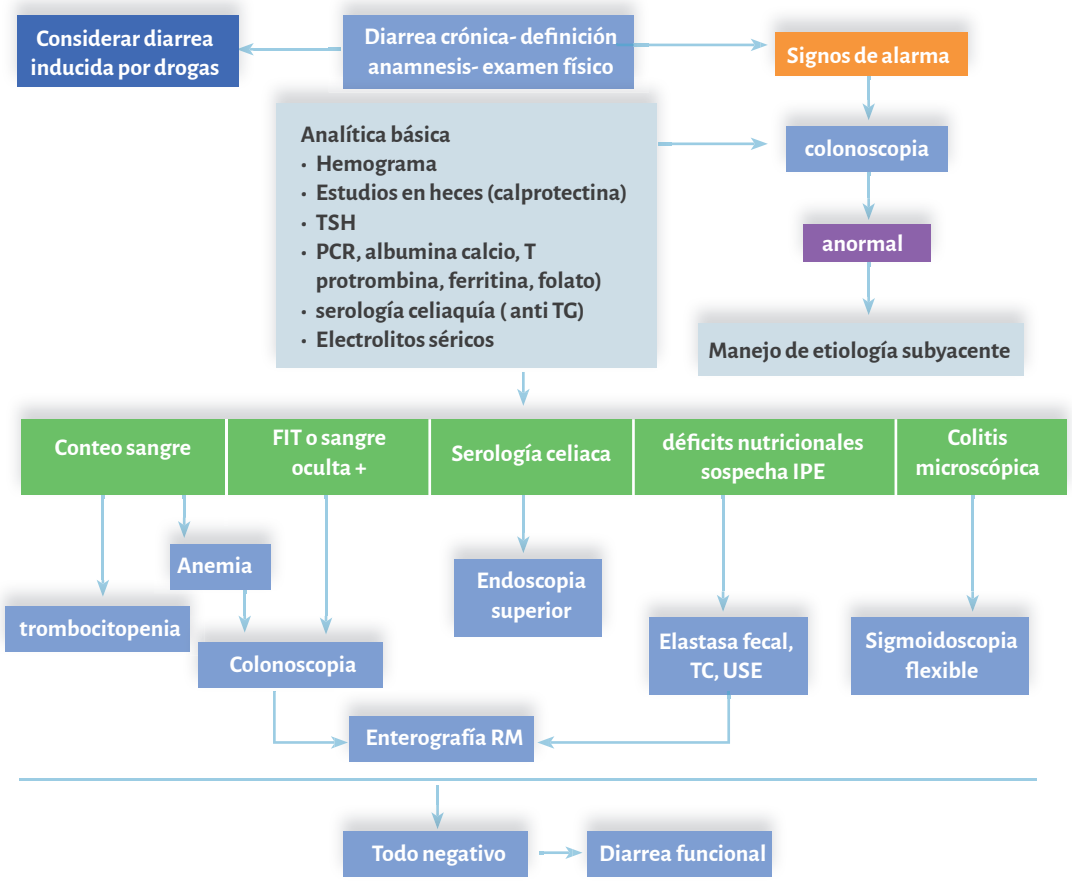


Figura 15.1. Abordaje diagnóstico para diarrea crónica.

Fuente: elaboración propia.

Puntos clave en la elaboración de la historia clínica

Para elaborar adecuadamente la historia clínica, es preciso tener en cuenta los siguientes aspectos:

- *Edad del paciente.* En pacientes mayores de 45 años se recomienda tamización de cáncer colorrectal.

- *Dolor.* En algunos pacientes con enfermedad de Crohn con compromiso ileal el dolor está muchas veces localizado en la fosa iliaca derecha.

- *Momento de aparición de las deposiciones.* Dolor de aparición nocturna se relaciona con causas orgánicas. Igualmente, el tenesmo rectal o de movimientos intestinales abundantes puede sugerir la presencia de proctitis.

- *Características de las deposiciones.* La esteatorrea sugiere insuficiencia pancreática y malabsorción de sales biliares. Las deposiciones con sangre aunado a pujo y tenesmo rectal deben hacer sospechar proctitis o neoplasias colorrectales. En caso de estreñimiento crónico (deposiciones con esfuerzo en más del 25 %), la presencia de evacuación incompleta o diarrea por rebosamiento obligaría a establecer la presencia de trastorno defecatorio.

- *Distensión abdominal.* Se asocia a sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares e, inclusive, si hay pérdida de peso, se debe considerar insuficiencia pancreática.

Es preciso explorar la presencia de fatiga, diaforesis, fiebre y pérdida de peso, buscando descartar la presencia de neoplasia, inmunosupresión por retrovirus o, inclusive, enfermedad inflamatoria intestinal. También es necesario averiguar la presencia de palpitaciones, ansiedad o temblor que puedan sugerir hipertiroidismo. El consumo de cafeína en exceso puede resultar en diarrea, así como el consumo de azúcares pobremente absorbibles como el sorbitol, manitol y xilitol, que se encuentran en bebidas dietéticas libres de azúcar o golosinas. Los carbohidratos pobremente absorbibles y los FODMAPS (acrónimo de *Fermentable oligosaccharide, disaccharide and monosaccharide and polyols*) pueden inducir diarrea (23). El consumo de alcohol en exceso (mayor de 30 gramos al día en hombres y mayor de 20 gramos en mujeres) puede sugerir un riesgo para pancreatitis crónica (26).

Antecedentes

Se debe indagar por los antecedentes, así:

- *Médicos.* Indagar por patologías tiroideas, diabetes y la esclerodermia; también por enfermedades autoinmunes, así como enfermedades infecciosas como el retrovirus, que facilitan la presencia de infecciones oportunistas

como *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora* (24).

- *Quirúrgicos.* Averiguar sobre el antecedente de colecistectomía o resección ileal, así como antecedente de vagotomía o de resección de la válvula ileocecal.

- *Fármacos.* Indagar uso de medicamentos (Tabla 15.2).

Examen físico

La hipotensión, ortostatismo y taquicardia pueden sugerir la presencia de hipovolemia. Se debe palpar la glándula tiroides, examinar adecuadamente la piel en búsqueda de eritema migratorio necrolítico (glucagonoma), urticaria pigmentosa (mastocitosis), hiperpigmentación en cuello, pliegues y cara (enfermedad de Addison), pioderma gangrenoso o eritema nodo (enfermedad inflamatoria intestinal) y dermatitis herpetiforme (enfermedad celíaca). En el abdomen se deben buscar cicatrices quirúrgicas que pudieran predisponer a sobrecrecimiento bacteriano o a malabsorción de sales biliares, así como la búsqueda de masas o megalias que pueda sugerir malignidad. La valoración de la región perineal y rectal es útil para fisuras anales, disinergia defecatoria, neoplasias o enfermedad inflamatoria (29).

Signos de alarma

Es preciso indagar por la presencia de edad > 50 años, pérdida de peso, presencia de fiebre, sangre en las deposiciones, pérdida de peso y antecedente familiar de cáncer de colón. En caso de ser positivo, se debe considerar colonoscopia; de lo contrario, debe remitirse a la realización de pruebas básicas y adicionales de laboratorio (30).

Pruebas generales de laboratorio

A continuación, se presentan las pruebas generales de laboratorio:

- Hemograma completo y diferencial.
- Hormona estimulante del tiroides y tiroxina libre (t4).
- Serologías para celíacos.
- Electrolitos séricos en pacientes con diarrea grave.
- Aangre oculta en las heces.
- Calprotectina fecal o lactoferrina fecal: útiles para distinguir las causas inflamatorias de la diarrea crónica de las no inflamatorias.
- Proteína C reactiva: utilidad limitada para diferenciar el SII de la EII.

Pruebas adicionales en circunstancias específicas

Para los pacientes con diarrea persistente sin una etiología clara, el orden y el alcance de las pruebas deben individualizarse. Se debe determinar si hay signos de alarma como, por ejemplo, anemia, hematoquecia o melenas, pérdida injustificada de peso, antecedente familiar de cáncer colorrectal, antecedente de adenomas; por otro lado, si es mayor de 45 años o tiene un resultado de sangre oculta en materia fecal positivo, la colonoscopia no se debe diferir. Si se sospecha de enfermedad celiaca por intolerancia al gluten, o pruebas

serológicas positivas, se debe realizar una endoscopia digestiva alta con biopsia del duodeno. Al predominar un curso clínico de malabsorción, específicamente insuficiencia pancreática exocrina, se debe considerar realizar ácido fólico, hierro sérico, capacidad total de unión de hierro, vitamina B-12, calcio, magnesio, albúmina, caroteno y 25-hidroxivitamina D. En caso de que se disponga elastasa fecal, para enfermedad pancreática, se deben realizar imágenes: tomografía computarizada (TC) abdominal o resonancia magnética. Se puede utilizar una enterografía por resonancia magnética (RM) para identificar la enfermedad del intestino delgado en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn. También se deben realizar pruebas de materia fecal: evaluación de *C. difficile* e infecciones parasitarias (por ejemplo, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *E. histolytica*), si aún no se ha realizado *Microsporidium* en pacientes inmunodeprimidos. Cuando se realiza colonoscopia se propende por realizar biopsias de mucosas colónica e ileal. Conviene reservar las pruebas de laboratorio para tumores secretores de hormonas (por ejemplo, gastrina sérica en ayunas, calcitonina, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, 5-hiaa en orina de 24 horas) en pacientes en los que no se encuentra otra etiología (3).

Manejo

La terapia específica debe dirigirse a la etiología subyacente en pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico. La terapia empírica puede ser apropiada cuando las comorbilidades limitan la evaluación diagnóstica o cuando se sospecha fuertemente un diagnóstico. Se pueden utilizar antibióticos empíricos para el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, restricción de lactosa en un paciente con sospecha de intolerancia, colestiramina para la diarrea por ácidos biliares en un paciente después de una resección ileal limitada (< 100 cm), radioterapia abdominal o postcolecistectomía (20). Por otra parte, la terapia sintomática está indicada cuando se ha realizado el diagnóstico, pero no se dispone de tratamiento definitivo y como medida temporal durante la evaluación. Dentro de estos se destacan la loperamida, agentes anticolinérgicos y adsorbentes intraluminales (como arcillas, carbón activado, bismuto, fibras y resinas de unión a ácidos biliares) (2).

Conclusión

La diarrea es un motivo frecuente de consulta del médico general, debiéndose conocer la diferencia adecuada entre aguda y crónica para poder establecer la etiología. Las causas de diarrea crónica son innumerables. Se debe realizar un enfoque sistemático y estratificado para considerar todos los diagnósticos probables y ofrecer un manejo apropiado, sin incurrir en estudios innecesarios que conllevan molestias para los pacientes y sobrecostos en el sistema de salud.

Referencias

1. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai Working Party Report: Chronic diarrhea: Definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(1):6-25. doi: 10.1111/jgh.12392

2. Major GAD, Gunn D. Chronic diarrhoea in adults: what not to miss. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(3):206-12. doi: 10.1097/MOG.0000000000000516

3. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Garcia-Planella E, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(8):535-59. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018

4. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol. 2016;111(5):602-22. doi: 10.1038/ajg.2016.126

5. Yates J. Traveler's diarrhea. Am Fam Physician. 2005;71(11):2095-100. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2005/0601/afp20050601p2095.pdf

6. Weller D. Diagnosing colorectal cancer in primary care. BMJ. 2010;340:c1714. doi: 10.1136/bmj.c1714

7. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7(7):556-85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020

8. Goudkade D, Fiehn AMK, Landolfi S, Villanacci V, Munck LK, Engel PJH. An investigation of European pathologists' approach to diagnose microscopic colitis. Ann Diagn Pathol. 2020;46:151520. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151520

9. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):254-63. doi: 10.1016/j.eimc.2012.12.010

10. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(5):653—61. doi: 10.1016/j.clinre.2020.04.012

11. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065

12. Zhang M, Zhou Y, Li H, Peng Y, Qiu P, Shi X, et al. COVID-19: Gastrointestinal symptoms from the view of gut-lung axis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(5):610-612. doi: 10.1097/MEG.0000000000001984

13. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663-72. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):656-76. doi: 10.1038/ajg.2013.79

15. Rao SS, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(10):e00078. doi: 10.14309/ctg.0000000000000078

16. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(5):349-354. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459

17. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Diarrea crónica en el diabético. Una revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru. 2016;36(4):340-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v36n4/a09v36n4.pdf

18. Camilleri M, Vijayvargiya P. The Role of Bile Acids in Chronic Diarrhea. Am J Gastroenterol. 2020;115(10):1596-1603. doi: 10.14309/ajg.0000000000000696

19. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf. 2000;22(1):53-72. doi: 10.2165/00002018-200022010-00005.

20. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: A common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. Gut. 2004;53(3):346-50. Disponible en: https://gut.bmj.com/content/53/3/346

21. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The use of Rifaximin in Patients with Cirrhosis. Hepatology. 2021;0-2. doi: 10.1002/hep.31708

22. Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither?. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2008;4(8):572-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096111/

23. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. Gut. 2016;65(1):57-62. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309618

24. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061

25. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: The Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetologia. 2006;49(5):912-20. doi: 10.1007/s00125-006-0198-3

26. Dugum M, Barco K, Garg S. Managing irritable bowel syndrome: The low-FODMAP diet. Cleve Clin J Med. 2016;83(9):655-62. doi: 10.3949/ccjm.83a.14159

27. Borbély YM, Osterwalder A, Kröll D, Nett PC, Inglin RA. Diarrhea after bariatric procedures: Diagnosis and therapy. World J Gastroenterol. 2017;23(26):4689-700. doi: 10.3748/wjg.v23.i26.4689

28. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018;67(8):1380-99. doi:10.1136/gutjnl-2017-315909

29. Selby A, Reichenbach ZW, Piech G, Friedenberg FK. Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Treatment of Diabetic Diarrhea. Dig Dis Sci. 2019;64(12):3385-93. doi: 10.1007/s10620-019-05846-6

30. Gale AR, Wilson M. Diarrhea: Initial Evaluation and Treatment in the Emergency Department. Emerg Med Clin North Am. 2016;34(2):293-308. doi: 10.1016/j.emc.2015.12.006

16.

Incontinencia fecal

Laura Marcela Moya Valenzuela
Médica internista, Universidad El Bosque. Gastroenteróloga, Universidad del Rosario, Centro de Enfermedades Digestivas GutMedica, Hospital Universitario de la Samaritana, Clínica La Colina, Bogotá, Colombia.

Adán José Luquez Mindiola
Médico internista y gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia, Centro de Enfermedades Digestivas GutMedica, Bogotá, Colombia.

Introducción

La incontinencia fecal es una enfermedad caracterizada por pérdida involuntaria de materia fecal. Puede afectar a un porcentaje importante de adultos mayores, con mayor frecuencia los que se encuentran institucionalizados (47 %), siendo más frecuente en mujeres (6-8 veces). Causa síntomas que comúnmente son olvidados en la práctica clínica y estos tampoco son referidos por el paciente por temor y vergüenza. Un alto porcentaje de los casos puede causar aislamiento social, afecta la autoestima y una importante alteración de la calidad de vida; por lo tanto, es muy importante investigarla, estudiarla y poderle brindar acompañamiento y opciones terapéuticas (1-3).

Definición

La incontinencia fecal (IF) se define como el paso involuntario o la incapacidad de contener la salida de materia fecal a través del ano (> 10 mL). Esta puede ser de consistencia sólida, líquida y con gases. También se define como la falta de capacidad de impedir una evacuación hasta cuando sea socialmente conveniente, por periodos de al menos un mes y en mayores de cuatro años, con control previo logrado (1).

Se clasifica de la siguiente manera:

1. *Incontinencia pasiva*. Salida involuntaria de heces o gases.
2. *Incontinencia de urgencia.* Salida involuntaria de heces a pesar de intentos activos de retención de materia fecal.
3. *Filtración fecal*. Salida de heces de forma involuntaria posterior a tener una deposición normal.
4. *Incontinencia menor.* Escape inadvertido de gases y deposiciones líquidas.
5. *Incontinencia mayor.* Pérdida involuntaria de heces sólidas.

La incontinencia fecal esta asociada a aislamiento social, disminución de calidad de vida y pérdida de autoestima; además, es muy frecuente encontrarla en pacientes adultos mayores (2-17 %) y adultos institucionalizados (casi 50 % de hogares geriátricos, unidades de cuidado crónico) (1). En la mayoría de los ca-

sos, por esta misma vergüenza, los pacientes no informan esta sintomatología, por lo cual debe ser abordado directamente. Existen diferentes factores de riesgo, pero se sabe que más del 80 % de los casos puede ser multifactorial (4):

- Mujeres de edad avanzada.
- Mal estado de salud mental o limitaciones físicas.
- Residir en hogares geriátricos.
- Radioterapia rectal (cáncer de próstata).
- Parto vaginal. Lesión del esfínter o alteración de conducción nerviosa.
- Procedimientos quirúrgicos anorrectales. Esfinterotomía por fisuras anales, hemorroidectomías (puede causar daño inadvertido del esfínter anal interno [EAI]).
- Diarrea crónica, síndrome de intestino irritable, patrón defecatorio, diarrea, impactación fecal.
- Enfermedades neurológicas. Accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión de medula espinal, enfermedad de Parkinson.
- Diabetes mellitus.

La continencia fecal depende del funcionamiento apropiado del aparato neuromuscular del ano recto como músculo puborrectal, músculos del esfínter anal externo e interno, y músculos del canal anal, así como adecuada función del nervio pudendo, la distensibilidad y sensibilidad rectal, además de la consistencia de las heces, capacidad de almacenamiento rectal y colónico, percepción de sensación rectal y funcionamiento conductivo y conductual. Cuando alguno de estos mecanismos mencionados falla, y los otros no pueden compensar, es que se produce la IF (5).

Epidemiología

La IF puede afectar a personas de cualquier edad y, aunque no hay datos exactos por el subregistro, se sabe que la prevalencia en población es 11/1.000 hombres y más de 13/1.000 mujeres, y más del 50 % de adultos mayores institucionalizados (geriátricos, cuidados crónicos). La incontinencia urinaria y fecal puede presentarse casi en el doble de los casos. En Colombia no hay datos estadísticos sobre este padecimiento. Tampoco hay datos recientes descritos en la literatura a nivel mundial. En Estados Unidos para el año 2004 se calculaba que hasta el 7,1 % de los pacientes podían referir síntomas asociados a pérdidas fecales. Allí mismo, la IF es la segunda causa de ingreso a hogares geriátricos. En Reino Unido, en la población mayor de 65 años, hasta el 3,7 % de pacientes en consultas ambulatorias consultaron por IF, en comparación con 25-35 % de pacientes geriátricos institucionalizados. Se calcula que para el 2004 en Estados Unidos hubo gastos de aproximadamente 400 millones de dólares, en evaluación, diagnóstico, tratamiento, medicamentos, uso de pañales, cuidados de piel y atención de enfermería (6).

Conceptos generales

La IF se produce al estar alterados los factores anatómicos y funcionales (sensitivos y motores) que se encargan de funcionamiento normal del proceso de defecación (7).

Las principales anormalidades estructurales son las siguientes:

- *Esfínter anal.* Relacionado con cirugías obstétricas, de coloproctología, dilatación anal, radiación o enfermedad inflamatoria intestinal.
- *Recto.* Descenso perineal, neoplasias, anormalidades congénitas, prolapso, e hiper o hiposensibilidad.
- *Músculo puborrectal.* Daño obstétrico, trauma.
- *Nervio pudendo.* Descenso perineal, daño secundario a procedimientos quirúrgicos.
- *Sistema nervioso.* Neoplasia, cauda equina, cirugía de columna, diabetes, daño de medula espinal, esclerosis múltiple, sífilis, enfermedad cerebrovascular.

Por otra parte, las principales anormalidades de funcionamiento son las siguientes:

- Alteración del tracto de salida.
- Daño obstétrico, daño del sistema nervioso central o del sistema nervioso autónomo, alteración en la sensación anorrectal, impactación fecal.

Además, las anormalidades en las características de las deposiciones son estas:

- Volumen y consistencia de las heces.
- Malabsorción de sales biliares.
- Uso de laxantes y otros fármacos.
- Presencia de patologías como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable o enfermedades infecciosas.

Asimismo, otros factores asociados:

- Edad, presencia de discapacidad física o mental, demencia, sedación.
- Movilidad física y función cognitiva.
- Fármacos: laxantes, anticolinérgicos, antidepresivos, cafeína, relajantes musculares.
- Intolerancia a ciertos alimentos como lactosa, fructosa o sorbitol.

Elementos anatómicos

El acto de la defecación involucra varios sistemas del organismo como el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y la musculatura del piso pélvico (2). El piso pélvico está formado principalmente por músculo estriado, y allí están contenidos el útero, la vejiga y el recto. El canal anorrectal está compuesto por fibras del esfínter anal externo e interno. El músculo elevador del ano está compuesto por músculo puborrectalis, pubococcígeo e isquiococcígeo; el recto mide aproximadamente

de 15-20 cm, y va desde la unión rectosigmoidea hasta el orificio anal. El canal anal está rodeado por el esfínter anal externo (EAE) y el esfínter anal interno (EAI). Tiene alta sensibilidad para diferenciar entre sólidos, líquidos y gases (2). La inervación del piso pélvico tiene componentes somático-sensoriales, motores y autonómicos, originados en el ganglio torácico, debajo de la cadena simpática paravertebral, que se unen a las ramas del plexo aórtico y superior hipogástrico (3).

Los reflejos sacros son contracciones reflejas de los músculos del suelo de la pelvis que se producen como respuesta a la estimulación del periné o de los genitales. El reflejo somato-somático es una contracción refleja en respuesta a estimulación perianal. El reflejo víscera somática, es la contracción refleja dada por estimulación de mucosa anal. Finalmente, el reflejo cutáneo anal se desencadena al estimular mediante rascado y tacto en la piel perianal, e involucra los nervios pudendos y la raíces nerviosas sacras (S4) (8).

En el acto de la continencia están involucrados el EAI (55 %), EAE (30 %), plexo hemorroidal (15 %), factores anatómicos, sensitivos y distensión rectal. Posterior a ingesta de alimentos o al levantarse, las contracciones colónicas impulsan las heces hacia el recto, donde se produce distensión, aumento de presión intrarrectal y relajación anal, para que exista una adecuada defecación (9).

Cuando las heces llegan al recto, se produce una relajación refleja del esfínter anal interno (EAI), seguida de contracción del esfínter anal externo (EAE). Cuando las heces entran al recto y allí se almacenan hasta que haya dilatación de la ampolla rectal, lo cual desencadena una sensación de urgencia, es importante contar con un lugar apropiado para la evacuación. Durante el proceso de defecación, el ángulo de la unión anorrectal se vuelve menos agudo, el esfínter anal externo se relaja y esto permite el paso y la propulsión del contenido rectal, y así se produce la expulsión de las heces. El almacenamiento de las heces está dada por el músculo puborrectal, el cual se encuentra alrededor del canal anal, y tiene forma de "U". Es así como forma un ángulo agudo entre el recto y el ano, para la adecuada retención de las heces. En reposo, el ángulo anorrectal es de 90 grados; con la compresión voluntaria se hace más agudo, aproximadamente de 70 grados y. durante el proceso de defecación, se hace obtuso, entre 110 y 130 grados. El EAI es un músculo liso y circular que continúa con el músculo circular del recto; este es el responsable del 80 % de la continencia fecal. El EAE está compuesto por un músculo estriado que tiene forma de abanico; se comunica con el músculo puborrectal, y hace parte del piso pélvico. La principal inervación está dada por el nervio pudendo y la rama perineal del S2 a S4. Además, la corteza motora superior en el área de Brodman está involucrada en la función de continencia (10).

Enfoque diagnóstico

Existe variabilidad de síntomas, como pérdida desapercibida, pérdida sensorial o motora (impulso), efectos locales como irritación perineal, y sensación de suciedad. Por todo esto, es indispensable tener una historia clínica completa, en donde se documente tiempo de evolución de los síntomas, progresión, antecedentes personales, quirúrgicos, obstétricos, traumáticos (abuso sexual), uso de medicamentos, características de las heces, consistencia, patrón intestinal, urgencia, estreñimiento, tipo de dieta, consumo de fibra y actividad física (10). En relación con el uso de escalas para poder medir la severidad de cada caso, la más usada en la actualidad es la escala de Wexner, la cual permite clasificar los síntomas de cada paciente y definir severidad (Tabla 16.1).

Tabla 16.1. Escala de Wexner (3).

Tipo de Fuga	Nunca	Rara (< 1 vez/mes)	Algunas veces (> 1 vez/mes y < 1 vez/semana)	Generalmente (> 1 vez/semana y < 1 vez/día)	Siempre (> 1 vez/día)
Solidos	0	1	2	3	4
Líquidos	0	1	2	3	4
Gas	0	1	2	3	4
Uso de apósitos	0	1	2	3	4
Alteración del estilo de vida	0	1	2	3	4

Fuente: adaptado de Rao *et al.* (1) y Flández *et al.* (8).

*IF leve: de 0 a 8 puntos; IF moderada: de 9 a 16 puntos; IF grave: mayor a 17 puntos.

El examen físico incluye:

- *Evaluación del periné.* Déficits sensoriales, cambios locales en piel, irritación, humedad, suciedad, cicatrices (trauma previo, cirugías como episiotomía, cirugía anal), deformidades, estenosis, hemorroides, fistulas o abscesos.
- *Maniobra de Valsalva y pujo.* Descartar prolapso rectal y salida de heces o flatos.
- *Descenso perineal.* Debilidad del piso pélvico común en trastornos neurológicos.
- *Palpación.* Sensibilidad de piel perineal, ya que su ausencia puede ser

debida a denervación por antecedentes quirúrgicos y reflejo anocutáneo, que se observa bajo la presencia de una contracción posterior a estimulación; su ausencia sugiere daño de nervio pudendo.

- *Tacto rectal.* Esta se lleva a cabo en posición lateral izquierda, con las piernas y las rodillas flexionadas, para evaluar el EAE, tono de reposo y de contracción voluntaria. En él se le pide al paciente que apriete por 30 segundos; también se deben excluir heces gigantes o impactación fecal, presencia de prolapso rectal. Es preciso realizar el examen bimanual, en el cual se coloca la mano libre sobre el abdomen del paciente y se le pide que puje, para detectar intususcepción, rectocele, cistocele o enterocele. Se puede evaluar el esfuerzo abdominal, la relajación anal, la relajación puborrectal y el descenso perineal.

- *Tacto vaginal.* Descartar presencia de rectocele o fistulas anovaginales o recto vaginales.

Estudios complementarios

Los siguientes son los estudios complementarios para determinar IF:

- *Endosonografía anorrectal.* Se considera el estándar de oro para la evaluación y detección de defectos del esfínter anal. Permite evaluar el grosor y la integridad del músculo puborrectal, los EAI y EAE; además, permite detectar cicatrización, desgarros, adelgazamiento del esfínter o pérdida del tejido muscular (11).

- *Manometría anorrectal.* Evalúa el reposo anal, la función del EAI y EAE, las presiones de contracción y la distensibilidad del recto. En respuesta a la insuflación del balón, en IF se observan bajas presiones en reposo y contracción. Evalúa además sensibilidad rectal anormal, reflejos rectoanales y distensibilidad rectal, fatiga muscular esfinteriana, medición de la presión rectal al esfuerzo (maniobras de valsalva o tos) y la capacidad del EAE para contraerse de forma refleja, mecanismo ausente en lesiones medulares (12).

- *La distensión con balón.* Ayuda a evaluar las siguientes percepciones:

  – Primera sensación: deseo de evacuar.
  – Segunda sensación: deseo de urgencia por defecar.
  – Tercera sensación: dolor, que corresponde al máximo volumen tolerable.

- *Prueba de expulsión de balón.* Consiste en la capacidad del individuo de expulsar el balón con contenido de 50 mL, en menos de un minuto; esta prueba por lo general no esta alterada en IF, pero podría ser útil en aquellos pacientes que cursan con impactación fecal al tener una IF secundaria.

- El protocolo de la Sociedad Americana de Neurogastroenterología y motilidad y el Grupo de trabajo internacional de Fisiología Anorectal es el siguiente (13):
  - Reposo: presiones anales basales durante 60 segundos.
  - Contracción: presión anal durante el esfuerzo voluntario.
  - Contracción prolongada: presión anal durante el esfuerzo voluntario sostenido.
  - Tos: cambios de presión anorrectal durante la tos, aumento en la presión del esfínter anal durante aumento brusco de presión intraabdominal.
  - Pujo: cambios de presión durante la defecación simulada.
  - Reflejo rectoanal inhibitorio: respuesta anal refleja a la distensión rectal.
  - Sensación rectal: evaluación de sensibilidad a la distensión.

  Los hallazgos clínicamente significantes para la IF incluyen hipotonía del esfínter; presión anal baja en reposo; hipocontractibilidad del esfínter por alteración de la capacidad de realizar contracción voluntaria del EA; presión intrarrectal más baja con el esfuerzo, y contracción paradójica del EA durante el pujo, con defecación obstructiva (14).

- *La prueba de latencia del nervio pudendo*. Se utiliza para evaluar la función neurología del piso pélvico; mide el tiempo desde la estimulación del nervio pudendo hasta la contracción del EAE; registra el potencial de acción muscular del esfínter anal en respuesta a estimulación eléctrica del nervio pudendo (15). Esta latencia puede estar prolongada en paciente con neuropatías, diabetes y edad avanzada, y podría predecir mejoras de continencia, pero cuando esta neuropatía es bilateral está asociada con pobre pronóstico. También es útil en pacientes que van a ser llevados a cirugía, como reparación del esfínter anal (15).

- *Defecografía*. Es la imagen por radiografía del acto de defecar (evaluación dinámica del piso pélvico), que evalúa objetivamente el ángulo anorrectal, descenso del piso pélvico y longitud del canal anal, por lo cual es útil para diagnosticar la incontinencia por rebosamiento secundaria a constipación crónica; además, identifica defectos estructurales como prolapso rectal, invaginación intestinal, o algunos celes (enterocele, rectocele, cistocele) y descenso perineal. Se realiza utilizando bario en el recto y se evalúa el proceso de evacuación; el descenso del piso pélvico y el cambio de angulación del ángulo anorrectal, por la compresión y la defecación, el descenso normal debe ser menor de 3 a 5 cm; en las imágenes también se puede valorar abultamiento del recto o enterocele en el canal vaginal, que

pueden estar asociados a vaciamiento incompleto. Se realiza colocando aproximadamente 150 mL de medio de contraste en el recto; el paciente debe realizar simulación de maniobras defecatorias, como contracción del esfínter anal o expulsión del medio de contraste.

- *Resonancia magnética.* Valora los esfínteres anales y el movimiento del piso pélvico en tiempo real (sin radiación). Esta proporciona una mejor imagen con mayor resolución del EAE; se realiza llenado del recto con gel y el paciente realiza evacuación en posición supina, o para ser más fisiológica en posición sentado. Su disponibilidad limitada la hace más costosa, y faltan estudios que la comparen con voluntarios sanos (16).

- *Estimulación magnética translumbosacra anorrectal.* La medición de potenciales evocados translumbares y transsacros son útiles para evaluar la neuropatía y lesión de medula espinal en IF.

- *EndoFlip Anal.* Esta técnica demuestra nuevas perspectivas y caracteriza mejor la apertura y el cierre del EA; es una técnica prometedora, pero requiere más estudios y mayor validación.

- *Barostato Anal.* Da mejor información sobre la sensibilidad y la compliance rectal; se puede usar para mejorar la hiposensibilidad rectal (17).

Tratamiento

Cambios dietarios

Este el primer eslabón que se debe ofrecer a los pacientes: aumento de ingesta de líquidos y de fibra, principalmente fibra soluble (25-30 g/día), como el psylium, goma de mascar y pectina, ya que esta se une al agua y permite que las heces tomen una consistencia gelatinosa. También la ingesta de cereales, panes, algunas frutas y verduras pueden ayudar al tratamiento. Generar hábitos y horarios de defecación, así como la irrigación rectal después de la deposición, puede reducir la suciedad fecal hasta en 78 % de los casos.

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento farmacológico se encuentran las siguientes estrategias:

- *Antidiarreicos.* Su objetivo principal es logar heces más firmes, sin llegar al estreñimiento; actúan reduciendo la perístasis, prolongando el tránsito intestinal y aumentando la absorción de agua y electrolitos (10), produciendo así reducción de los episodios de urgencias e IF. Actúan sobre receptores mu (μ), disminuyendo la perístasis, y delta (δ), disminuyendo la secreción intestinal y aumentado la absorción. Los derivados opiáceos, como la loperamida —que es un derivado de la butiramida con actividad agonista de opioide—, aumentan el tiempo de

tránsito intestinal; además, la absorción de líquidos y electrolitos es superior al placebo para mejorar la diarrea. También pueden aumentar el tono del EAI y reduce la sensibilidad del reflejo rectoanal inhibitorio. Su dosis puede ser de 2 a 4 mg y hasta 24 mg por día; se debe ir titulando de acuerdo con la respuesta. Su principal efecto secundario es el estreñimiento (18).

- *Codeína.* Ayuda a mejorar la consistencia de las heces, pero puede tener efectos secundarios importantes como la somnolencia. Se debe usar con precaución en terapia combinada con loperamida.

- *Difenoxilato de atropina* (no disponible en Colombia). Tiene una respuesta más rápida, pero mayores efectos adversos, pues atraviesa la barrera hemato-encefálica y puede producir euforia, boca seca, visión borrosa, náuseas y cefalea; además, puede producir megacolon. Se administra de tres a cuatro veces por día (10, 15, 16).

- *Estimulantes del tono de esfínter anal.* Gel de fenilefrina, agonista alfa 1, con efecto simpático, en el EAI. Se usa en pacientes con una función anormal del esfínter y predominio de síntomas nocturnos; además, puede producir dermatitis.

- *Valproato de sodio (anticonvulsivante).* Potencial efecto en la contractibilidad del EAI.

- *Laxantes y enemas.* Para incontinencia posevacuación y por rebosamiento, se sugiere mantener la ampolla rectal vacía mediante el uso de laxantes, enemas evacuatorios, aceites minerales, citrato de magnesio, fosfato de sodio y azúcares no absorbibles. Su principal uso es en adultos mayores con IF secundaria a estreñimiento o impactación fecal (10-13, 16, 19).

- *Otros agentes.* El tegaserod es un agonista 5 HT4, que mejora la peristalsis intestinal y aumenta el tránsito intestinal del intestino delgado y colon. Por su parte, la amitriptilina es un antidepresivo tricíclico, que reduce la amplitud y frecuencia del complejo rectal motor (10).

Rehabilitación del piso pélvico

La biorretroalimentación (*biofeedback*) se sugiere como terapia conservadora temprana en pacientes que conservan la contracción voluntaria del esfínter, ya que es seguro y económico, y ayuda a optimizar la función de defecación y la coordinación del piso pélvico, así como el reconocimiento de umbrales sensoriales, mejorando así la musculatura del piso pélvico. Se enseña cómo controlar los esfínteres anales, ya que el EAE, al ser un músculo estriado bajo control voluntario, se puede reeducar y fortalecer; ayuda, además, a recuperar el umbral sensorial mediante el uso de balón (20). Estos métodos de biorretroalimentación tienen mejoría en escalas de calidad

de vida (64-89 %). Sus principales objetivos son los siguientes: 1) mejorar la fuerza del esfínter anal; 2) mejorar la coordinación entre los músculos del piso pélvico y el esfínter anal; y 3) mejorar la percepción anorrectal. Se necesita un catéter de manometría anorrectal o de electromiografía, y un monitor para registrar en él los cambios de presión, el cual emplea como un refuerzo positivo por el estímulo visual que genera, ya que el paciente puede observar los cambios de presión y así mejorar y corregir los ejercicios que se realizan en cada sesión; además, se recomienda le realización de ejercicios en casa como los de Kegel para asegurar así un proceso mas exitoso (15).

Estimulación percutánea del nervio tibial

Esta estimulación se puede llevar a cabo bajo las siguientes dos técnicas:

- *Estimulación eléctrica*. A través de estimulación intraanal o intravaginal, produce contractura muscular, ayuda al fortalecimiento muscular o sensibilidad rectal, y se recomienda su uso conjunto con la biorretroalimentación.

- *Modulación del nervio sacro*. Consiste en la colocación de un electrodo en el foramen sacro a la altura de S2, S3 o S4, con lo cual se estimulan las raíces nerviosas, con el objetivo de obtener contracción máxima de músculos pélvicos con mínima estimulación. Se realiza prueba por tres semanas y, si hay adecuada respuesta, se coloca un dispositivo permanente; además, puede tener respuesta hasta del 41 % (10).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos casos en que no hay respuesta a manejo médico e importante alteración de la calidad de vida. El objetivo principal de esta estrategia es la reparación del defecto estructural específico (20, 21).

- *Esfinteroplastia*. Es la técnica más usada para la reparación de la lesión del EAE. La respuesta a corto plazo puede ser de hasta el 86 %, siendo su causa principal el trauma obstétrico y derivados de cirugías como fistulotomía o esfinterotomía. El objetivo de esta intervención es reconstruir la configuración circular alrededor del canal anal y, con esto, recuperar una zona de alta presión. Los resultados a largo plazo no son muy alentadores, encontrando mejoría de los síntomas hasta en el 28 % de los casos, por lo cual se recomienda tratamiento conjunto con biorretroalimentación.

- *Mejoría de la función del esfínter*. Su uso se inició hacia 1995; antes se utilizaba en incontinencia urinaria. Para ello, se coloca un electrodo en la raíz sacra S3, que es un estimulador similar a un marcapasos; se cree que hay una reestimulación del piso pélvico que activa vías aferentes que están relacionadas con el mecanismo de continencia (20). Puede causar actividad

retroperistáltica, pero se ha observado mejoría hasta en el 50 % de los casos en un seguimiento promedio de 3 a 5 años. Las complicaciones asociadas son mínimas (infección 3 % o disfunción del dispositivo 12 %) y hasta el 36 % requiere reintervención para revisión, mantenimiento o cambio del dispositivo.

- *Neoesfínteres.* Pueden ser biológicos (no disponible) o artificiales, que rodean el canal anal e intentan sustituir el esfínter anal. Puede tener efecto favorable hasta en el 74 % de los pacientes, pero también alta tasa de complicaciones como lo son infecciones, dehiscencia de sutura, impactación fecal o falla mecánica. Por lo tanto, se necesitan más estudios para poder validar su utilidad.

- *Graciloplastia dinámica.* usando el músculo gracilis para recrear un túnel alrededor del ano, más implante de un generador de impulsos para contracciones rápidas, esta es una opción promisoria, pero sus estudios y resultados son limitados, y no está aprobada en Estados Unidos.

- *Estimulación percutánea del nervio tibial.* Se utilizan electrodos trans o percutáneos en el nervio tibial posterior, por 30 minutos mínimo tres veces al mes; se cree que actúa por activación del sistema nervioso central y centros nerviosos suprasacros.

- *Energía por radiofrecuencia.* Usa energía termocontrolada en el canal anal, para aumentar la resistencia de salida por cicatrización controlada. Tiene un potencial efecto de remodelación en el esfínter. Los beneficios son escasos, encontrando respuesta en menos del 50 % de los casos evaluados. Se requieren mayores investigaciones y estandarización del proceso.

- *Inyección de material en canal anal.* Tiene como objetivo aumentar la resistencia a la salida pasiva de la materia fecal; la mejoría observada en los estudios es mínima. Se han empleado soluciones como poliacrilonitrilo e, incluso, células madre.

- *Colostomía (desviación fecal).* Se considera como última opción. Es realizada en pacientes que no han tenido respuesta a ninguno de los tratamientos enunciados previamente, y la IF causa gran impacto en su calidad de vida. Si bien tiene un efecto negativo en la imagen corporal, genera la comodidad de poder manejar sus residuos fecales, permitiéndole así reanudar la vida personal y social (22).

Conclusiones

La incontinencia fecal es una condición con alta prevalencia en población adulta mayor. Es la principal causa de institucionalización en hogares geriátricos en Estados Unidos, aunque es más común en mujeres, dados los antecedentes de trauma obstétricos. No es depreciable en hombres. Es poco identificable en la consulta médica

por vergüenza a su aceptación, pero puede producir consecuencias devastadoras y altos costos en salud pública, si no es detectada a tiempo y adecuadamente tratada. Existen varios eslabones para su diagnóstico y, una vez identificada, se pueden dar varias opciones terapéuticas, desde medicamentos, terapias de rehabilitación y, en casos más severos de manejo, tratamientos quirúrgicos. Es nuestro deber como médicos de atención en consulta abordar dicha sintomatología para así disminuir costos en salud y mejorar el pronóstico en esta patología.

Referencias

1. Rao SS; American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. Diagnosis and Management of Fecal Incontinence. Am J Gastroenterol. 2004;99(8):1585-604. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40105.x

2. Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(11):910-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.004

3. Rezvan A, Jakus-Waldman S, Abbas MA, Yazdany T, Nguyen J. Reviwe of the Diagnosis, Management and Treatment of Fecal Incontinence. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2015;21(1):8-17. doi: 10.1097/SPV.0000000000000102

4. Wald A. Clinical practice. Fecal incontinence in adults. N Engl J Med. 2007;356(16):1648-55. doi: 10.1056/NEJMcp067041

5. Kumar A, Rao SS. Diagnostic Testing in Fecal Incontinence. Curr Gastroenterol Rep. 2003 Oct;5(5):406-13. doi: 10.1007/s11894-003-0054-2

6. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993;36:77-97. doi: 10.1007/BF02050307

7. Wainsteing C, Quera R, Quijada MI. Incontinencia fecal en el Adulto: Un desafio permanente. Rev Med Clin Condes. 2013;24(2):249-61. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF %20revista %20m %C3 %A9dica/2013/2 %20marzo/8-Dr.Wainstein.pdf

8. Flández Monroy H. Escalas de evaluación en incontinencia fecal. Gastroenterol Latinoam. 2016;27(4):226-30. Disponible en: https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2016n400006.pdf

9. Cerdán J, Cerdán C, Jiménez F. Anatomofisiología de la continencia y la defecación. Cir Esp. 2005;78(Supl 3):2-7. doi: 10.1016/s0009-739x(05)74637-6

10. Zabala Solares M, Ruiz Garcia A, Cruz López. Incontinencia fecal. En: Pérez Torres E, Abdo Francis JM, Bernal Sahagún

F, Kershenobich Stalnikowitz, editores. Gastroenterologia. México: McGraw Hill, Hospital General de México; 2012.

11. Papaconstantinou HT. Evaluation of anal Incontienence: Minimal Approach, Maximal Effectiveness. Clin Colon Rectal Surg. 2005;18(1):9-16. doi: 10.1055/s-2005-864076

12. Halverson AL. Nonopertive management of fecal incontinence. Clin Colon Rectal Surg. 2005;18(1):17-21. doi: 10.1055/s-2005-864077

13. Brill SA, Margolin DA. Sacral Nerve Stimulation for the Treatment of Fecal Incontinence. Clin Colon Rectal Surg. 2005; 18(1):38-41. doi: 10.1055/s-2005-864079

14. Rogers RG, Abed H, Fenner DE. Current diagnosis and treatment algorithms for anal incontinence. BJU Int. 2006;98(Supl 1):97-106;107-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06307.x

15. Remes-Troche JM, Rao SS. Novedades en fisiopatología. Diagnóstico y tratamiento de la incontienecia fecal. Rev Gastroenterol Mex. 2006;71(4):496-507. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2006/ge064l.pdf

16. Omar MI, Alexander CE. Drug treatment for faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6):CD002116. doi: 10.1002/14651858.CD002116.pub2

17. Jiang AC, Panara A, Yan Y, Rao SS. Assessing Anorectal Function in Constipation and Fecal Incontinence. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(3):589-606. doi: 10.1016/j.gtc.2020.04.011

18. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, Mion F, Remes-Troche JM, Malcolm A, et al. Expert consensus document: advances in the evaluation of anorectal function. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(5):309-23. doi: 10.1038/nrgastro.2018.27

19. Soria-de la Cruz MJ, López-Ramos C, González-Montero E. Pruebas funcionales anorrectales. RAPD Online. 2010;33(4). Disponible en: https://www.sapd.es/revista/2010/33/4/06

20. Saldana Ruiz N, Kaiser AM. Fecal Incontinence – Challenges and solutions. World J Gastroenterol. 2017;23(1):11-24. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.11

21. Ratto C, Donisi L, Litta F, Campennì P, Parello A. Implantation of SphinKeeper(TM): a new artificial anal sphincter. Tech Coloproctol. 2016;20(1):59-66. doi: 10.1007/ s10151-015-1396-0

22. Ratto C, Buntzen S, Aigner F, Altomare DF, Heydari A, Donisi L, et al. Multicentre observational study of the Gatekeeper for faecal incontinence. Br J Surg. 2016;103(3):290-9. doi: 10.1002/bjs.10050

17.

Ictericia: un enfoque clínico práctico

Fernando Peñaloza Cruz
Internista, gastroenterólogo, jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hospital de Kennedy. Profesor asociado, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA).

Sergio Andrés Osorio
Médico, Unidad de Gastroenterología, Hospital de Kennedy.

Introducción

La palabra *ictericia* proviene del vocablo griego *ἰκτερός*, que significa "amarillo" (1). Es un signo clínico frecuente, caracterizado por la pigmentación amarillenta de piel y mucosas, que ocurre como consecuencia de una elevación anormal en la concentración sérica de la bilirrubina (2). Es clave entender que no se trata de un diagnóstico, sino de una manifestación clínica que, a su vez, despliega un abanico de posibles causas. En este capítulo, se presenta un enfoque práctico y sencillo del paciente ictérico, con el objetivo de orientar al clínico en su abordaje y clarificar de forma más temprana su etiología, evitando retrasos en terapias dirigidas, así como también disminuir costos derivados de estudios no pertinentes e intervenciones terapéuticas innecesarias, que tienen un efecto negativo en el bienestar global y la calidad de vida del paciente.

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina (BR) es un pigmento tetrapirrólico proveniente principalmente del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina. Un 80 % de la BR proviene de la Hemoglobina de los eritrocitos senescentes. Al liberarse el hemo, el hierro es reciclado y el anillo tetrapirrólico es convertido en biliverdina por acción de la enzima hemo oxigenasa. La biliverdina, por acción de la biliverdina reductasa, es transformada en bilirrubina no conjugada (BNC). Dado que la BNC es altamente insoluble en agua, debe transportarse en el plasma unido a la albúmina sérica; se requiere de un proceso de conjugación a formas hidrosolubles para ser eliminada. Por medio de la doble circulación hepática (arterial y portal), ingresa al hepatocito en su forma libre, gracias a un transportador de membrana específico y, luego, al retículo endoplásmico gracias a los ligandos. En el retículo endoplásmico, es conjugada con uridina difosfato (UDP) y ácido glucurónico por medio de la enzima UDP-glucuronil transferasa, para formar un 80 % de diglucurónidos de BR y un 20 % de monoglucurónidos. La BR conjugada (hidrosoluble) es secretada al canalículo biliar, para mezclarse con el resto de las sustancias que constituirán la bilis. En el intestino, la BR conjugada es desconjugada por la microbiota, formando urobilinógenos. El 80 % de los urobilinógenos siguen su trayecto intestinal y se denominan estercobilinógenos, los cuales se oxidan para formar la estercobilina, pigmento que le da el color típico a las heces. El otro 20 % de los urobilinógenos se reabsorben

al plasma, una fracción vuelve al hígado y recircula en la bilis, y la otra se excreta en la orina, donde también es oxidada a urobilina; en la Figura 17.1 se representan los pasos más importantes del metabolismo de la bilirrubina (3). En la práctica clínica, la bilirrubina conjugada es hidrosoluble, se filtra por el riñón y su aumento produce una coloración oscura de la orina (coluria). La bilirrubina no conjugada es liposoluble y circula unida a la albúmina, por lo que su aumento no ocasiona coluria. La falta de pigmentos biliares provoca la despigmentación completa (acolia) o incompleta (hipocolia) de las heces. El exceso de eliminación fecal de bilirrubina conjugada ocasiona hiperpigmentación fecal (pleiocromía) (4).

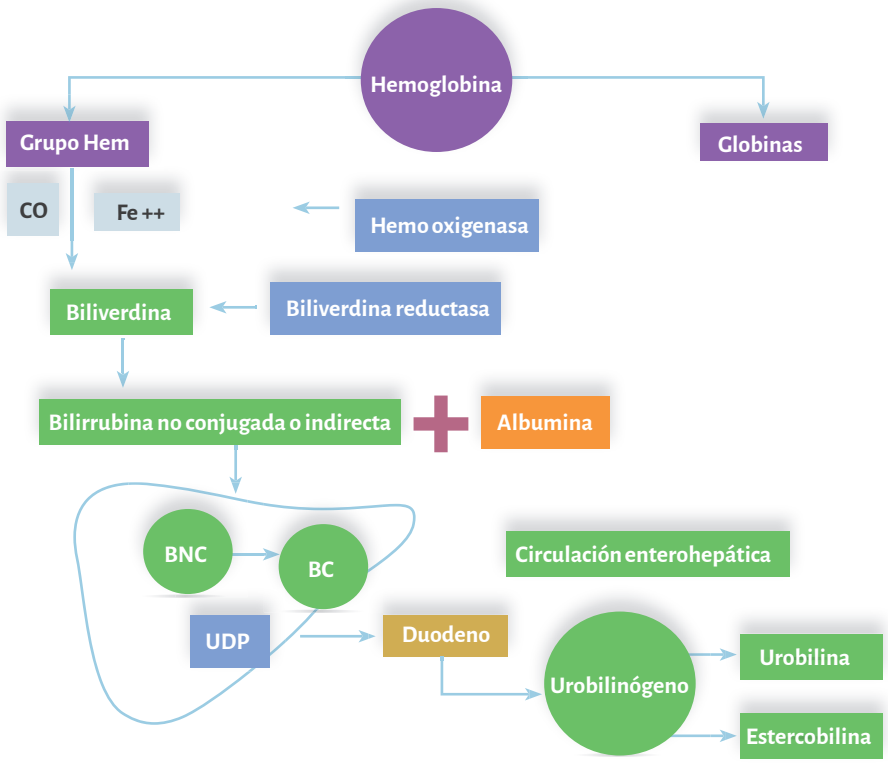


Figura 17.1. Metabolismo de la bilirrubina.

Fuente: elaboración propia.

Estimación de los niveles de bilirrubina

Normalmente, la concentración de BR sérica no supera 1,5 mg/dL (**Tabla 17.1**) (5). Se hace evidente al examen físico cuando alcanza un nivel mayor a 2 mg/dL (6). El 80 % de la bilirrubina total corresponde a la BNC o indirecta, mientras que el 20 % restante a la BC o directa. El método más usado para medir el nivel de BR es el de Van der Bergh. La BC reacciona de forma más rápi-

da en medio acuoso (reacción directa); de ahí el nombre de fracción directa de la BR. Por otra parte, la BNC reacciona de forma más lenta con el ácido sulfanílico para formar el azodipirrol cromogénico (reacción indirecta). Existen métodos más precisos, como la cromatografía líquida, pero son más complejos, más caros y menos disponibles (7).

Tabla 17.1. Valores normales de la bilirrubina

Bilirrubina total	1 a 1,5 mg/dL
Bilirrubina directa	0,8 a 1,2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	Hasta 0,3 mg/dL

Fuente: elaboración propia.

Evaluación de la hiperbilirrubinemia

La frecuencia con la que ocurren las diferentes causas varía con la edad y el tipo de población. En un estudio holandés que incluyó 702 pacientes con ictericia, el carcinoma pancreático o biliar representó el 20 % de las causas, seguido por cálculos biliares (13 %) y la cirrosis alcohólica (10 %); en algunos casos, dos o más factores contribuyeron al desarrollo de ictericia (8). Para fines clínicos, la bilirrubina sérica se fracciona para clasificar la hiperbilirrubinemia en una de dos categorías principales: directa o indirecta. Una vez que se ha clasificado la hiperbilirrubinemia, se puede estrechar el diagnóstico diferencial (9).

- *Elevación plasmática de bilirrubina no conjugada (indirecta)*. Esto puede deberse a la sobreproducción de bilirrubina, alteración en la captación de la bilirrubina por el hígado o anomalías en la conjugación de bilirrubina (**Tabla 17.2**).

Tabla 17.2. Principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta.

Hiperbilirrubinemia no conjugada
Hemólisis.
Extravasación de sangre al tejido.
Diseritropoyesis.
Situaciones de estrés (por ejemplo, sepsis), que conducen a una mayor producción de bilirrubina.
Alteración en la conjugación de bilirrubina.

Fuente: elaboración propia.

- *Aumento de la producción de bilirrubina.* Este aumento es muy común encontrarlo en condiciones que causan los defectos de la membrana de los glóbulos rojos (esferocitosis hereditaria, glucosa-6-fosfato deficiencia de deshidrogenasa (G6PD), enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune (AIHA) o anemias hemolíticas secundarias, tales como enfermedades infecciosas o tumorales), así como hemólisis de glóbulos rojos transfundidos y anemias hemolíticas inducidas por fármacos (por ejemplo, cefalosporina, dapsona, levodopa,

levofloxacina, metildopa, nitrofurantoína, AINES, ibuprofeno, penicilina, ribavirina); por último, la eritropoyesis ineficaz (enfermedad de células falciformes, talasemias) (10).

- *Inmadurez de la conjugación hepática.* La más frecuente es la ictericia neonatal (60 %), que se presenta en las 48 horas del neonato. Por lo general, se resuelve de forma espontánea o con fototerapia (11).

- *Modificación genética de UGT1A1.* En el síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CNI), los niveles de bilirrubina no conjugada en suero oscilan entre 20 y 50 mg/dL, mientras que en el síndrome Crigler-Najjar tipo II (CNII) las concentraciones de bilirrubina son más bajos que en el CNI, alrededor de 5-20 mg/dL. Se recomienda el análisis de mutaciones para un diagnóstico definitivo. El CNI es confirmado por detección de homocigosidad para mutación CN clase I y, para el caso del CNII, se hace por detección de heterocigosidad (un alelo porta una mutación de clase CNI, mientras que el otro una mutación de clase CNII). El síndrome de Gilbert (SG) se caracteriza por una leve disminución de la actividad de UGT1A1, causando un aumento en la fracción indirecta de bilirrubina sérica; es común que la elevación del nivel de bilirrubina pueda ocurrir durante períodos de estrés, ayuno o enfermedad (12).

- *Trastornos del metabolismo intestinal de bilirrubina.* Se produce por ausencia de microbiota intestinal reductora de bilirrubina, y puede suceder durante el período neonatal o debido al uso prolongado de antibióticos (13).

- *Elevación plasmática de bilirrubina conjugada (directa).* Se relaciona principalmente con una alteración en la excreción canalicular de la bilirrubina, obstrucción o alteraciones estructurales del árbol biliar primarias o secundarias o lesión hepatocelular, y sus principales causas se detallan en la **Tabla 17.3** (14).

Tabla 17.3. Principales causas de hiperbilirrubinemia directa.

Hiperbilirrubinemia conjugada
Obstrucción biliar (cálculos biliares, neoplasias pancreáticas o biliares, colangiopatía por VIH, parásitos).
Hepatitis viral, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis, cirrosis, trasplante de órganos.
Colangiopatia biliar primaria, drogas y toxinas, hepatopatía isquémica, infiltración hepática.
Trastornos hereditarios (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de rotor).
Nutrición parenteral total, ictericia posoperatoria, colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: elaboración propia.

- *Causas genéticas.* El síndrome del rotor es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un defecto en la recaptación hepática de bilirrubina, secundaria a mutaciones o deleciones en los genes codificantes de las proteínas transportadoras OATP1B1 y OATP1B3. El síndrome de Dubin-Johnson es una enfermedad autosómica recesiva por mutación del gen ABCB2, por lo que se produce un déficit de MRP2, responsable del transporte de la bilirrubina y de otros aniones orgánicos a través de la membrana canalicular del hepatocito.

- *Colestasis intrahepática.* Incluye cálculos biliares intrahepáticos, alteraciones inflamatorias (sepsis, hepatitis virales), colangiopatía biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis inducida por alcohol.

- *Colestasis extrahepática.* Incluye malignidad extrahepática (conductos biliares, vesícula biliar, ampuloma, páncreas, linfoma), coledocolitiasis, pancreatitis aguda, estenosis quirúrgicas, colangitis infecciosas (infecciones parasitarias, o infecciones en pacientes inmunosuprimidos).

Colestasis

La colestasis ocurre como resultado de cualquier condición que deteriore la capacidad de la síntesis, la secreción o el flujo de la bilis a través del tracto biliar. Esta se define por una elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) (15). La fosfatasa alcalina representa un grupo de metaloenzimas de zinc que catalizan hidrólisis de ésteres. En el hígado, la ALP se encuentra predominantemente en la membrana canalicular de los hepatocitos; sin embargo, también puede encontrarse en los osteoblastos del hueso, el borde en cepillo del intestino delgado, la placenta, los túbulos proximales del riñón y glóbulos blancos.

En un entorno clínico de obstrucción biliar, el aumento de las concentraciones de ácidos biliares promueve la expresión de ALP, lo que resulta en la translocación de la enzima desde la membrana canalicular hasta la superficie basolateral o sinusoidal. Los niveles de fosfatasa alcalina varían en función de la edad, el género, la raza, y el tipo de sangre. En la mayoría de los casos de colestasis, los niveles de ALP son proporcionalmente más altos que las aminotransferasas séricas, a diferencia de la lesión hepatocelular, donde el grado de elevación de las aminotransferasas es superior (16).

La magnitud de la elevación de la ALP no es de ayuda para determinar la severidad ni la etiología del proceso colestásico. Una forma de categorizar la etiología y dirigir los estudios necesarios es dividirla en causas intrahepáticas (**Tabla 17.4**) y extrahepáticas (**Tabla 17.5**) (17).

Tabla 17.4. Principales causas de colestasis intrahepática.

Colestasis intrahepática
Colangiopatía biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis virales
Infiltrativas: amiloidosis, linfoma, tuberculosis, sarcoidosis.
Causas genéticas: Dubin-Johnson, síndrome de rotor, colestasis intrahepática recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Gilbert, síndrome de Alagille.
Colestasis intrahepática del embarazo
Sepsis
Fibrosis quística
Medicamentos.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 17.5. Principales causas de colestasis extrahepática.

Colestasis extrahepática
Cálculos biliares
Quistes biliares
Estenosis biliar
Infección parasitaria
Pancreatitis
Pseudoquiste pancreático
Colangiopatía por VIH
Enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4
Malignidad
Colangiocarcinoma
Linfoma
Cáncer de páncreas
Cáncer ampular
Enfermedad metastásica
Cáncer de vesícula biliar

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico diferencial

La evaluación de la bilirrubina no se debe realizar de forma aislada. Se requiere una detallada anamnesis, exploración física y análisis crítico de paraclínicos evaluados en paralelo.

- *Anamnesis.* Indagar sobre el consumo de alcohol u otros tóxicos potenciales, como medicamentos o productos herbales. Síntomas como la fiebre, anorexia, náusea y dolor abdominal orientan a causas infecciosas. La pérdida injustificada de peso sugiere una etiología neoplásica. Se debe determinar la presencia de dolor en el hipocondrio derecho: litiasis biliar. La asociación con prurito se relaciona con un proceso colestásico. Hay que investigar historia familiar de ictericia como en el síndrome de Gilbert. En cirrosis en familiares jóvenes, es preciso considerar enfermedades metabólicas o inmunológicas. Por último, se debe hacer énfasis en comorbilidades que se asocian a patologías autoinmunes como la hepatitis autoinmune y la colangiopatía biliar primaria (18).

- *Exploración física.* Se debe indagar por signos de enfermedades crónicas del hígado como la presencia de ascitis, circulación colateral, eritema palmar, arañas vasculares y ginecomastia. Los tatuajes obligan a descartar hepatitis virales. Las lesiones cutáneas por rascado están presentes en enfermedades

colestásicas. El signo de Courvoisier (una vesícula biliar palpable) o signos de hipertensión portal como esplenomegalia también deben tenerse en cuenta. Ciertos hallazgos son específicos de algunas enfermedades, como hiperpigmentación en la hemocromatosis, anillos de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson y xantomas en la colangiopatía biliar primaria (19).

- *Pruebas de laboratorio.* El perfil hepático proporciona una guía amplia en la distinción inicial entre las diferentes causas de ictericia, y su análisis permite realizar una aproximación más precisa. El perfil hepático incluye: hemograma, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)), tiempo de protrombina / índice internacional normalizado (INR) y albúmina (17). Como se resume en la **Figura 17.2,** la presencia o ausencia de alteraciones y el tipo de anomalías ayudan a distinguir las diversas causas de ictericia, por ejemplo (20):

  – Hiperbilirrubinemia con fosfatasa alcalina y aminotransferasas normales: si la fosfatasa alcalina y las aminotransferasas son normales, es probable que la ictericia no se deba a una lesión hepática o una enfermedad del tracto biliar. La hemólisis o los trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina pueden ser responsables de la hiperbilirrubinemia. Una excepción es la enfermedad de Wilson, en la que la actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede ser baja o normal.

  – Hiperbilirrubinemia con elevación predominante de la fosfatasa alcalina: la elevación de la fosfatasa alcalina sérica aislada sugiere colestasis, y sus principales causas se resumen en la **Tabla 17.2.** El aumento de la fosfatasa alcalina sérica también se encuentra en enfermedades granulomatosas como tuberculosis o sarcoidosis. Puede derivarse de tejidos extrahepáticos, particularmente óseos. Los trastornos extrahepáticos no causan ictericia, excepto algunos casos atípicos, como los tumores óseos que hacen metástasis en el hígado. Es prudente medir las actividades séricas de las enzimas canaliculares gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y 5'-nucleotidasa, para confirmar el origen hepático de la fosfatasa alcalina.

  – Hiperbilirrubinemia con elevación predominante de las aminotransferasas: una elevación predominante de la actividad de las aminotransferasas séricas sugiere que la ictericia es causada por una enfermedad hepatocelular. El patrón de elevación puede ayudar a identificar una causa específica. La hepatitis alcohólica se asocia con una elevación despropor-

cionada de la AST en comparación con la ALT. La proporción de AST a ALT suele ser superior a 2,0, un valor que rara vez se observa en otras formas de hepatitis.

Según el análisis de los resultados iniciales, existen otras pruebas mucho más específicas para enfermedades determinadas, como lo son serología para hepatitis virales (anticuerpos hepatitis A, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, anti Core fraccionado IgG/IgM, hepatitis B, anticuerpos hepatitis C, citomegalovirus, herpes I-II, VIH y VDRL); enfermedades metabólicas (ferritina, hierro total, TIBC, saturación de transferrina y ceruloplasmina); enfermedades autoinmunes (Anas, antimusculo liso, antimitocondriales, electroforesis de proteínas y inmunoglobulina G total) (21).

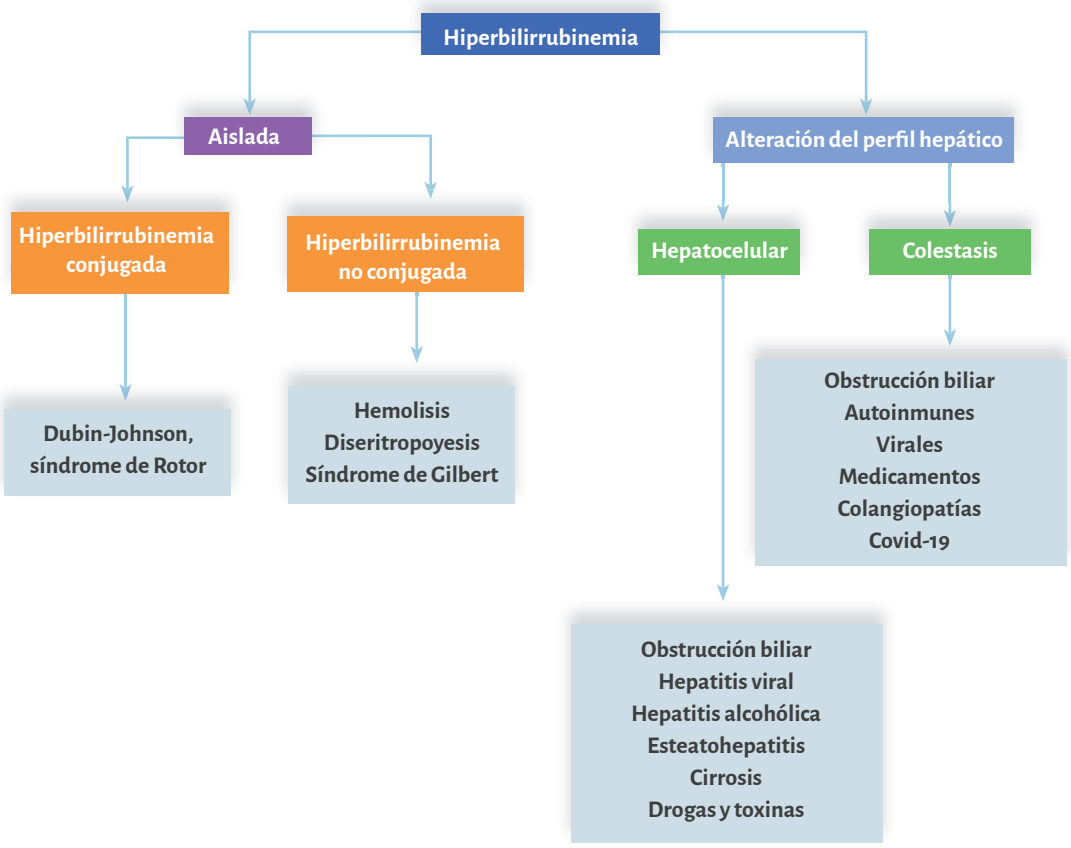


Figura 17.2. Enfoque de las alteraciones bioquímicas en el paciente ictérico.

Fuente: elaboración propia.

Imágenes diagnósticas

Las imágenes diagnósticas hacen parte de la evaluación rutinaria del paciente ictérico, como las siguientes:

- *Ecografía abdominal.* Es un examen seguro, económico y de fácil acceso. Permite diagnosticar la presencia de colelitiasis y dilatación de la vía biliar en un 95 % de los casos. El patrón ecográfico del hígado puede ser útil para pacientes cirróticos o con lesiones focales hepáticas (22).

- *Tomografía computarizada.* Permite diagnosticar lesiones de hígado páncreas o, incluso, del tracto biliar. Es superior a la ecografía en lograr localizar el sitio de obstrucción, además de ofrecer una visualización en detalle de los tejidos adyacentes. Sus desventajas son la exposición a radiación e imposibilidad de realizar en personas con insuficiencia renal crónica o hipersensibilidad al medio de contraste (22).

- *Colangiorresonancia.* Es un estudio más sensible para el diagnóstico de alteraciones estructurales biliares, sobre todo coledocolitiasis. Tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cálculos mayores a 4 mm. No requiere uso de medios de contraste (22).

- *Ultrasonido endoscópico.* Es una técnica que combina el estudio endoscópico con la ecografía. Tiene fines diagnósticos y terapéuticos. La sensibilidad para el diagnóstico de coledocolitiasis es similar a la colangiorresonancia, con un mayor rendimiento en el diagnóstico de cálculos menores a 4 mm. La introducción de la elastografía cuantitativa ha permitido la estimación del grado de rigidez de los tejidos evaluados (23).

- *Colangiografía retrograda endoscópica (CPRE).* Es un procedimiento terapéutico, que tiene una sensibilidad del 95 % y especificidad del 96 % en el diagnóstico de patologías que generan obstrucción del tracto biliar. Detecta la causa de la obstrucción en un 90 % de los casos. Las tasas de complicaciones son variables, pero en general graves, razón por la cual no debe ser realizada como estrategia diagnóstica (24).

- *Colangiografia transparietohepatica (CTPH).* Su uso se prefiere en los casos en los que no es factible un abordaje endoscópico. Su utilidad radica en que permite realizar aproximaciones diagnósticas, así como también derivaciones mediante drenajes biliares externos e internos (22).

Biopsia hepática

La biopsia hepática es cada vez menos empleada. Se reserva para casos en los que los estudios iniciales no ofrecen un diagnóstico preciso, y permite evaluar la arquitectura lobulillar y celular, estimar la carga de hierro y cobre, así como la visualización

de la integridad de los conductos biliares, la presencia de fibrosis, inflamación e infiltración. Se trata de un método invasivo con complicaciones potenciales. La tasa general de complicaciones graves después de una biopsia hepática es de aproximadamente 1 %; el riesgo de mortalidad general se estima en 0,2 %. El 60 % de las complicaciones ocurren dentro de las primeras dos horas posteriores a la intervención; 3 % de los pacientes requieren ingreso hospitalario para su tratamiento. El dolor, el sangrado, la hipotensión y la bacteriemia son las complicaciones más frecuentes (25). Actualmente, se prefiere realizar una evaluación no invasiva del hígado, con el fin de evaluar enfermedades de depósito, o estimar el grado de fibrosis (26).

Conclusión

Los hallazgos clínicos de la ictericia ocurren cuando los niveles de bilirrubina sérica exceden más de 2 mg/dL. Este hallazgo en sí es inespecífico, y puede representar trastornos del metabolismo de la bilirrubina, obstrucción biliar, o disfunción hepatocelular. La evaluación de la colestasis, caracterizada por una fosfatasa alcalina elevada, es un paso clave en la diferenciación de estos trastornos. Realizar una evaluación sistemática y estandarizada minimiza la realización de pruebas innecesarias, obteniendo un mejor resultado para los pacientes. El pronóstico y tratamiento del paciente ictérico depende de la causa subyacente.

Referencias

1. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. Am Fam Physician. 2017;95(3):164-8. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2017/0201/p164.html

2. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? Am J Gastroenterol. 2007;102(3):558-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01019.x

3. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. Clin Liver Dis. 2012;16(2):199-229. doi: 10.1016/j.cld.2012.03.012

4. Mukherjee S, Gollan JL. Assessment of liver function. En: Dooley JS, Lok A, Burroughs AK, Heathcote EJ, editores. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2011. p. 20-35. doi: 10.1002/9781444341294.ch2

5. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology. 2002;123(4):1367-84. doi: 10.1053/gast.2002.36061

6. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Med Clin North

Am. 2014;98(1):1-16. doi: 10.1016/j.mcna.2013.09.005

7. Herlong HF, Mitchell MC. Laboratory tests. En: Schiff ER, Maddrey WC, editores. Schiff's Diseases of the Liver. 11.ª Ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2012. p. 17-43. doi: 10.1002/9781119950509.ch2

8. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Jacobs DR Jr, Sidney S, Wagenknecht LE, et al. Sex- and race-related differences in liver-associated serum chemistry tests in young adults in the CARDIA study. Clin Chem. 1992;38(9):1853-9. doi: 10.1093/clinchem/38.9.1853

9. Gordon T. Factors associated with serum alkaline phosphatase level. Arch Pathol Lab Med. 1993;117(2):187-90.

10. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice -The Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. Hepatogastroenterology. 1996;43(11):1190-5.

11. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875

12. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. Am Fam Physician. 2004;69(2):299-304. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2004/0115/p299.html

13. Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. Clin Liver Dis. 2004;8(1):41-54. doi: 10.1016/S1089-3261(03)00136-3

14. Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int J Lab Hematol. 2014;36(3):388-97. doi: 10.1111/ijlh.12223

15. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1980;12(1):1-58. doi: 10.3109/10408368009108725

16. Rosalki SB. Gamma-glutamyl transpeptidase. Adv Clin Chem. 1975;17:53-107. doi: 10.1016/s0065-2423(08)60248-6

17. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. Dig Dis Sci. 1988;33(12):1601-14. doi: 10.1007/BF01535953

18. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver. 2016;10(2):177-203. doi: 10.5009/gnl15352

19. Rogoveanu I, Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T. The role of imaging methods in identifying the causes of extrahepatic cholestasis. J Gastrointestin Liver Dis. 2006;15(3):265-71. Disponible en: https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2006.3.9/1321

20. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. Med Clin North Am. 2014;98(1):73-85. doi: 10.1016/j.mcna.2013.09.002

21. American College of Radiology. Reston: ACR. 2015 [actualizado 2018; acceso 11 de noviembre 2016]. Appropriateness Criteria. Jaundice. https://acsearch.acr.org/list

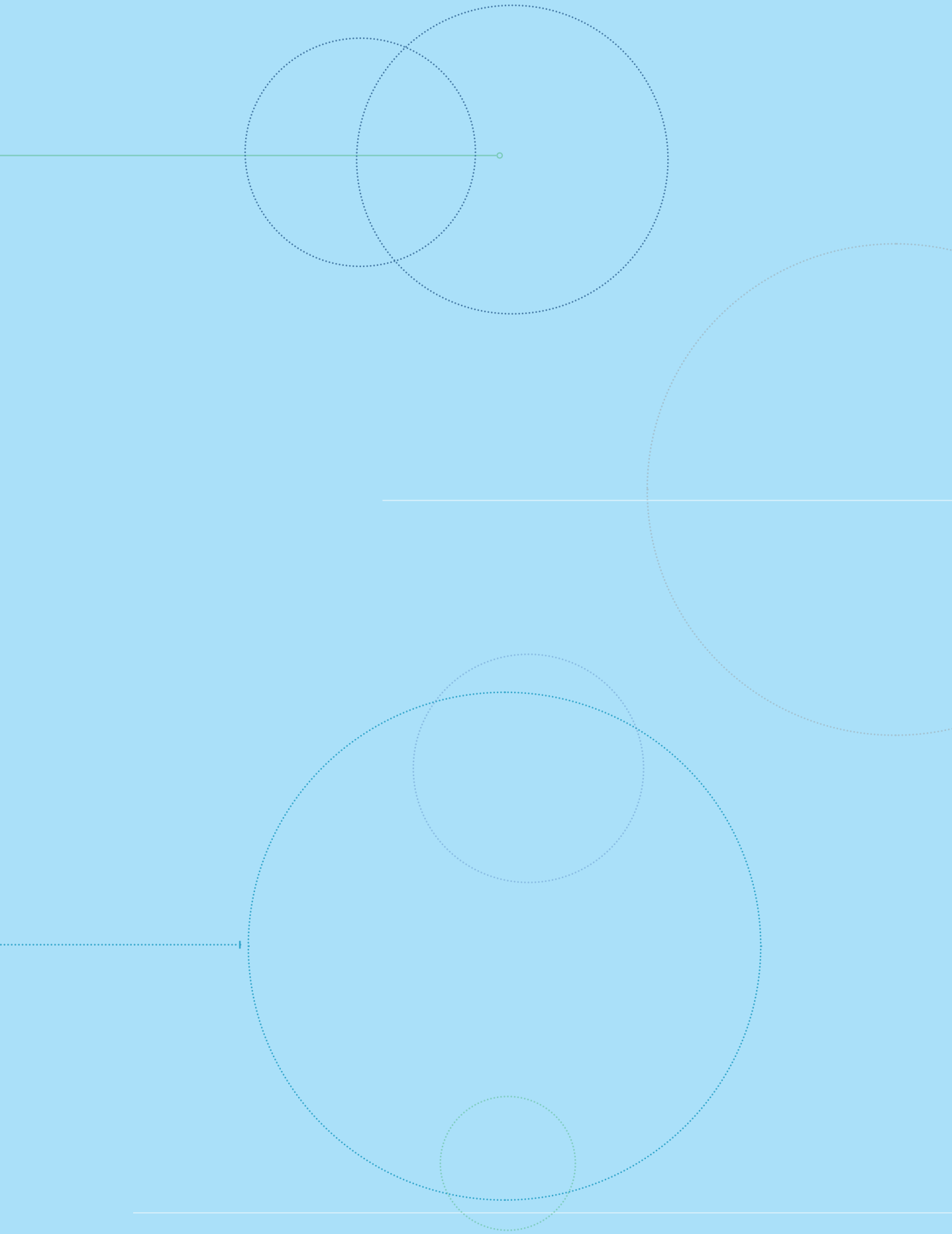
22. Mortelé KJ, Wiesner W, Cantisani V, Silverman SG, Ros PR. Usual and unusual causes of extrahepatic cholestasis: assessment with magnetic resonance cholangiography and fast MRI. Abdom Imaging. 2004;29(1):87-99. doi: 10.1007/s00261-003-0062-6

23. Reddy SI, Grace ND. Liver imaging. A hepatologist's perspective. Clin Liver Dis. 2002;6(1):297-310. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00077-1

24. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med. 2003;139(7):547-57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006

25. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. Liver Int. 2008;28(5):705-12. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01691.x

26. Huang JF, Hsieh MY, Dai CY, et al. The incidence and risks of liver biopsy in non-cirrhotic patients: An evaluation of 3806 biopsies. Gut. 2007;56(5):736-7. doi: 10.1136/gut.2006.115410



18.

Hepatitis: enfoque clínico

Andrés José Gómez Aldana
Médico internista, Universidad Javeriana. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. MSc. Hepatología, Universidad Autónoma de Madrid. Docente, Universidad de Los Andes, Universidad del Bosque. Especialista, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Introducción

La hepatitis es un término inespecífico que involucra la inflamación aguda del hígado secundaria a múltiples etiologías hepáticas o extrahepáticas. Aunque la presentación puede ser aguda, muchas de sus causas pueden provenir de procesos silentes que preceden a la presentación aguda, como es el caso de las enfermedades virales, de depósito o autoinmunes. La hepatitis aguda se define como la elevación de aminotransferasas séricas, en un rango que puede alcanzar diez veces más el límite superior de la normalidad (1).

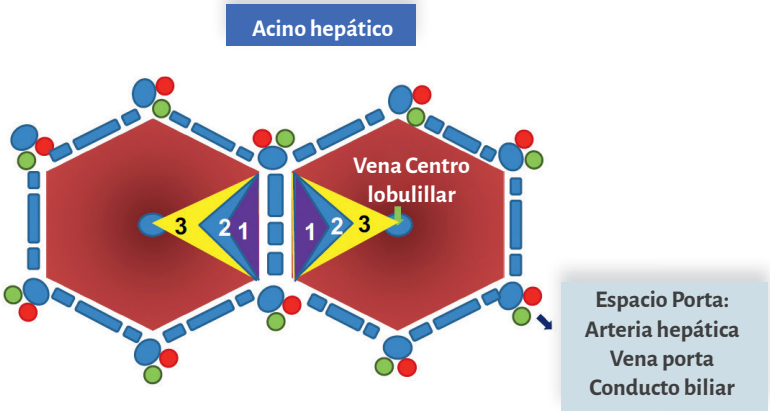
Fisiopatología

El hígado es un órgano fundamental, que ejerce un rol en el metabolismo de los carbohidratos, por medio del almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno (gluconeogénesis); también contribuye con la ruptura de la misma molécula en caso de demandas energéticas por las distintas células (glucogenólisis) y la formación de glucosa usando fuentes distintas como los aminoácidos o lípidos (gluconeogénesis) (1). Respecto al metabolismo proteico, el hígado se involucra en la síntesis de la mayoría de las proteínas plasmáticas, aminoácidos no esenciales, factores de coagulación e, inclusive, del complemento; al mismo tiempo participa en procesos de detoxificación y degradación de productos de desecho generados por la deaminación de aminoácidos, a través de la producción de urea (2). Todos estos procesos son generados dentro de los hepatocitos. Otra función fundamental involucra la producción de la bilis y el transporte de esta, por medio de canalículos formados por colangiolos (3).

El hígado sintetiza otras moléculas como los factores de coagulación; además, participa en procesos de biotransformación de sustancias como medicamentos o xenobióticos que llegan al hígado desde el aparato digestivo por circulación portal o sistémica, modificando en muchos de ellos su estructura liposoluble y transformándola en hidrosoluble, permitiendo así su excreción. Se han descrito múltiples causas de lesiones hepáticas: medicamentos, toxinas, alcohol, virus, isquemia, enfermedades autoinmunes, inflamación secundaria a enfermedades de tipo metabólico como los estados de sobrecarga de hierro (hemocromatosis), enfermedad de Wilson y esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). La evaluación de la respuesta del hígado ante estas noxas involucra la medición de algunos elementos relacionados con la actividad de

síntesis de los hepatocitos como la albúmina, tiempos de coagulación y glucosa, así como la cuantificación de otras sustancias, como son las enzimas hepáticas denominadas transaminasas y fosfatasa alcalina, que pueden ser menos costosas y estar accesibles en los distintos niveles de atención médica, permitiendo no solamente evaluar enfermedades hepáticas, sino también monitorear efectos adversos de medicamentos u otro tipo de terapias (4).

Las transaminasas, oxalato o aspartato transferasa (AST) y piruvato o alanino transferasa (ALT) son los exámenes de laboratorio más usados para evaluar de forma indirecta episodios de hepatitis. Dichas enzimas toman parte en los procesos de gluconeogénesis (5). La primera enzima se localiza tanto en el citosol (20 % de la actividad total), como en la mitocondria (80 % de la actividad total) de los hepatocitos, catalizando el paso de grupos amino del ácido aspártico al ácido cetoglutárico, produciendo ácido oxaloacético. La ALT se encuentra solamente presente en el citosol celular y transfiere también grupos amino desde la alanina hacia el mismo ácido cetoglutárico, produciendo ácido pirúvico (6). La vida media de ALT es de 47 horas, en contraste con 17 horas para AST (7). Se ha descrito que ante lesiones del hepatocito, estas enzimas pueden fugarse hacia la sangre y su cuantificación sérica permite sospechar la presencia del daño hepático. Desde el punto de vista de la unidad estructural básica del hígado, denominada acino hepático, se ha identificado que la de la zona 3 presenta altas concentraciones de AST, por lo que en lesiones de tipo tóxico o isquémico puede generar marcada alteración en los niveles de AST (8) (**Figura 18.1**).



Zonas:
1: Centro del acino y es la primera en recibir oxígeno
2: Medio
3: Al lado de vena centrolobulillar, mayor producción de CO_2,
Más expuesta a toxinas o isquemia, con aumento importante de AST

Figura 18.1. Representación gráfica de la unidad funcional hepática.

Fuente: elaboración propia.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las enfermedades hepáticas cursan de forma silente, sin evidencia de síntomas o signos en fases iniciales, siendo advertidas solamente en el momento de presentar complicaciones como hipertensión portal o falla hepática (8). En este punto, que generalmente es preterminal, los exámenes para evaluación directa de la función hepática como la albúmina, bilirrubina, international normalized ratio (INR) y el conteo plaquetario pueden estar en rangos anormales. El grado de elevación no se correlaciona con el estadio de la fibrosis o con la severidad de la enfermedad (9). Es fundamental establecer el curso de otros hallazgos clínicos que orienten un compromiso hepático severo, como ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía y edemas periféricos, así como evaluar estigmas de cronicidad apoyándose en imágenes diagnósticas que pueden abarcar desde la ecografía abdominal, *doppler* esplenoportal, tomografía o resonancia de abdomen con contraste. Uno de los puntos clave, que deben alertar al clínico, son los cambios en el estado neurológico (encefalopatía), y alteraciones de la síntesis hepática representadas por el tiempo de protrombina (TP). La presencia de un INR mayor a 1,5, acompañado de deterioro cognitivo dentro de las primeras 26 semanas del inicio de síntomas, debe motivar la derivación a un hospital de referencia para manejo de patologías hepáticas por sospecha de falla hepática aguda (10).

Se han definido los valores de transaminasas por encima del límite superior de la normalidad (30 unidades internacionales por litro o UI/L en hombres y de 20 UI/L en mujeres, con algunas variaciones dependiendo de los laboratorios) (9). La razón principal es el mayor riesgo de mortalidad relacionada con enfermedad hepática, descrito en pacientes con valores superiores a este límite (11). Se debe tener presente que la AST no es específica del hígado y se encuentra tanto en el músculo esquelético y cardíaco como en otros órganos tales como riñones, cerebro, páncreas, pulmones, glóbulos rojos y leucocitos (12). Ante esto, se deben considerar causas extrahepáticas como infarto de miocardio, trastornos tiroideos (hipo e hipertiroidismo), enfermedad celiaca, hemólisis, trastornos musculares que pueden abarcar desde el ejercicio extenuante (13), errores del metabolismo muscular y desórdenes adquiridos como la rabdomiólisis y la polimiositis. Pruebas complementarias como muestra sérica de creatinquinasa o aldolasa en pacientes con elevación aminotransferasas pueden orientar un probable origen muscular (14).

Diagnóstico

Una forma de enfocar al paciente con hepatitis puede partir del grado de elevación de las aminotransferasas (Figura 18.2), considerando las elevaciones que alcanzan hasta cinco veces (< 5x) el punto de corte

del laboratorio como leves, así como los incrementos superiores a cinco (5x-10x) se clasificarían en moderados, y mayores de diez veces (>10x) serían severos (14). En caso de elevaciones leves, se pueden considerar los siguientes aspectos.

1. En relación con la edad del paciente, la enfermedad de Wilson tiene afinidad por debutar en pacientes jóvenes, encontrando la mayoría de los casos (más del 95 %) entre los 5 y 35 años de edad, con manifestaciones diversas del perfil hepático, así como los anillos de Kayser-Fleischer, identificados por lámpara de hendidura, que preceden a los síntomas neurológicos hasta diez años antes de su aparición inicial, anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa y falla renal (15). Igualmente, en el contexto de pacientes geriátricos con polifarmacia por enfermedad crónicas, el consumo de nuevos medicamentos o interacciones medicamentosas pueden generar mayor riesgo de lesión hepática traducida en elevaciones enzimáticas. En estos pacientes, se deben aplicar escalas como RUCAM, para identificar las posibles asociaciones entre la alteración de transaminasas y el uso de fármacos (16).

2. Se debe llevar a cabo una búsqueda de signos y síntomas de enfermedad hepática crónica. Además de la presencia de ictericia, se deben identificar otros signos y síntomas que sugieran cronicidad como prurito, ascitis, edema periférico, hepatoesplenomegalia, ginecomastia, hipotrofia testicular, angiectasias y eritema palmar entre otros.

3. Se deben determinar factores de riesgo para hepatitis virales como uso de drogas intravenosas o intranasales, *piercings* corporales, tatuajes, historia sexual y ocupación. Dentro de las hepatitis virales, se han considerado a las hepatitis B y C de vital importancia por contar con mayor riesgo de cronicidad, que alcanza hasta un tercio de los pacientes en contacto con virus B y dos terceras partes en los pacientes con virus C. Dichas entidades son transmitidas por vía sanguínea a través de drogas intravenosas o uso de hemoderivados, por vía sexual y, en menor medida, por transmisión vertical (17). Para la hepatitis A, la vía fecal oral es considerada el principal mecanismo de transmisión, el consumo o contacto con aguas contaminadas, el provenir de áreas carentes de acueductos y alcantarillados, así como los viajes a áreas endémicas, uso de drogas intravenosas y las relaciones sexuales entre personas del mismo sexo (18). Otros virus hepatótropos menos frecuentes son la hepatitis Delta, que requiere coinfección por hepatitis B, o la hepatitis E que aparece en brotes por contaminación de fuentes de agua, principalmente entre adultos jóvenes entre 15 y 40 años (19).

4. Es preciso indagar por la presencia de comorbilidades como diabetes, obesi-

dad y dislipidemia, hígado graso asociado a disfuncional metabólica (MAFLD), enfisema pulmonar por posible deficiencia de alfa 1 antitripsina, compromiso cardíaco y diabetes en trastornos asociados a sobrecarga de hierro.

5. También es importante determinar la historia de consumo de alcohol, medicamentos de inicio reciente o crónicos, productos herbales o suplementos, así como exposición a posibles toxinas tales como la dimetilformamida en fábricas de plásticos o pesticidas, la aflatoxina producida por el *Aspergillus*, contaminante ocasional en granos o semillas almacenados en silos, especias, nueces, carnes, lácteos o frutos secas (20), aceite de margosa, y cerulide producido por alimentos contaminados con *Bacillus cereus* (21).

6. Es importante indagar por la historia familiar de enfermedades genéticas con compromiso hepático como trastornos relacionados con sobrecarga de hierro y enfermedad de Wilson. Dentro de los desórdenes asociados al metabolismo del hierro no solamente se encuentra la hemocromatosis asociada al gen HFE, sino también otras entidades como la hemocromatois tipo 2, asociada a la hemojuvelina o hepcidina; tipo 3, asociada al receptor de transferrina 2, y tipo 4, asociada a la ferroportina (22).

7. Es necesario establecer la historia de diarrea crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, por alta sospecha de causas como colangitis esclerosante primaria o síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune, considerando entre los pacientes con mayor riesgo de compromiso hepático a aquellos con compromiso intestinal tipo pancolitis con predominancia del lado derecho o con fenómeno de ileitis por reflujo. Se puede sospechar por una elevación de fosfatasa alcalina como hallazgo prevalente y en menor medida con elevación de las transaminasas (23). Otra patología digestiva como la enfermedad celiaca puede dar compromiso hepático llamado hepatitis celíaca, y manifestarse con elevación de enzimas que normalizan entre los 6 a 12 meses luego del inicio de la dieta libre de gluten (24).

8. Se deben precisar signos y síntomas de falla cardíaca por sospecha de hepatopatía congestiva. Se han observado elevaciones tanto de las transaminasas como de la fosfatasa alcalina, siendo más evidentes en pacientes con cardiopatía y signos claros de congestión periférica como edema (25).

9. Además, se deben hacer pesquisa sobre síntomas o historia de enfermedades autoinmunes como lupus, artritis reumatoide, miopatías inflamatorias. Es clara la asociación entre estas entidades osteomusculares y patologías hepáticas como la hepatitis autoinmune y colangiopatia biliar primaria (26).

Adicionalmente, se debe considerar realizar imágenes buscando cambios en el parénquima hepático como la esteatosis, que puede estar presente en el hígado graso de origen alcohólico y no alcohólico, así como la hepatitis C, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Wilson, deficiencia de lipasa ácida lisosomal y alfa 1 antitripsina (27).

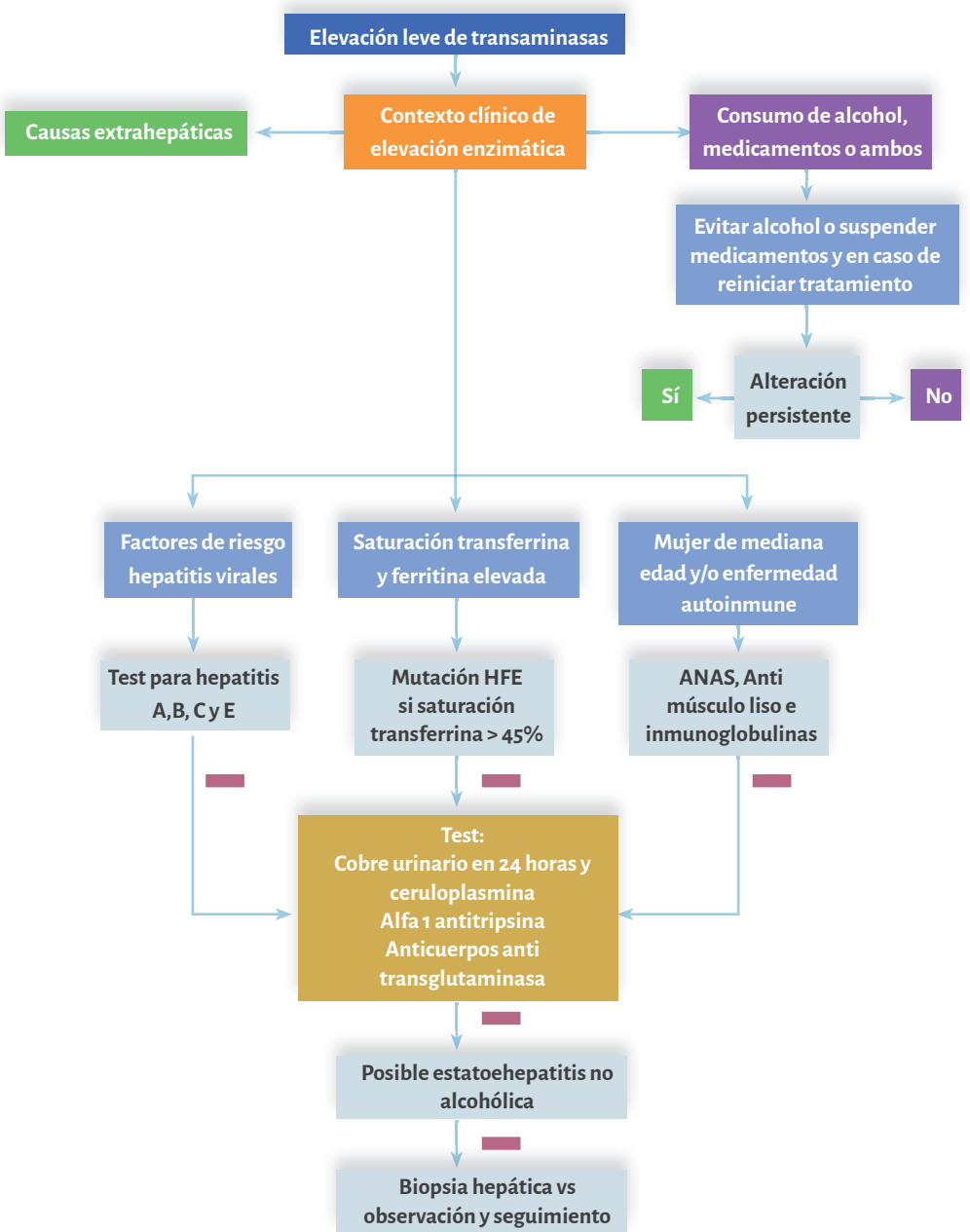


Figura 18.2. Algoritmo inicial para el paciente con hepatitis y elevación leve de trasaminasas.

Fuente: modificada de (2, 9).

Ante la presencia de elevaciones moderadas y severas de las transaminasas, la sospecha de daño hepático agudo se hace más intensa. No obstante, establecer la severidad del daño agudo basado en el grado de elevación de las enzimas es equívoco, dado que estas pueden variar dependiendo del curso de la patología causante del cuadro actual o el momento de medición de las transaminasas (28). Se debe indagar sobre descompensación hepática o patología hepática previa como cirrosis, considerando una descompensación aguda de la enfermedad crónica de base conocida como falla hepática aguda en crónico (28). Este cuadro clínico se puede acompañar de alteraciones bioquímicas como aumento de la bilirrubina, INR, encefalopatía hepática y compromiso multisistémico (renal, cardiovascular y respiratorio). Es importante la detección de este síndrome, debido a que la ausencia de tratamiento enfocado a buscar la causa desencadenante puede alcanzar una tasa de mortalidad de 73 % (29).

La presencia de síntomas sistémicos como fiebre, astenia y adinamia acompañados de artralgias fatiga e ictericia pueden orientar hacia etiologías principalmente infecciosas, bacterias, parásitos, virales como hepatitis por virus A (70-80 %), virus B (30-50 %) e inclusive hepatitis C aguda (20 %) (30). Ante esta sospecha, se pueden tomar niveles de inmunoglobulina M para hepatitis A, antígeno de superficie con anticuerpos fraccionados contra el core para hepatitis B y anticuerpos contra hepatitis C (31). Igualmente, la presencia de dolor abdominal con fiebre e ictericia debe sugerir la presencia de obstrucción biliar aguda y, en el contexto de choque de cualquier etiología, la elevación de enzimas hepáticas podría sugerir un cuadro de hepatitis isquémica (32).

La hepatitis isquémica o hígado de choque se caracteriza por un aumento masivo y rápido de las transaminasas, secundario a una pobre entrega de oxígeno al hígado y a fenómenos congestivos agudos como falla cardíaca derecha, hipoxemia corporal total o, inclusive, lesión de reperfusión posterior a una isquemia prolongada por estado de choque. Su diagnóstico principalmente es clínico, con una elevación de enzimas hepáticas que puede alcanzar hasta más de 75 veces el valor de referencia superior. Otro marcador que puede ser usado es la lactato deshidrogenasa, y una relación de ALT/LDH < 1 es altamente sugestivo de isquemia. Su tratamiento está básicamente enfocado a la resolución de la enfermedad de base; sin embargo, la mortalidad es mayor al 50 % (33).

Otra causa importante de elevación de transaminasas es la hepatitis alcohólica, manifestándose con ictericia y falla hepática aguda luego del consumo prolongado y excesivo de alcohol hasta ocho semanas previas al cuadro clínico, apareciendo principalmente en pacientes con cirrosis. Dentro de las manifestaciones clínicas, se puede encontrar una elevación de transaminasas pero menor a 400 UI/L con una

relación de AST/ALT > 1,5 (34). Dentro de las estrategias para el manejo de esta entidad, se debe descartar infecciones activas con estudio de líquido ascítico, cultivos e imágenes diagnósticas, así como la aplicación de escalas como Model for End-Stage Liver Disease o MELD o la función discriminante también conocida como puntaje Maddrey, buscando calificar la severidad de la enfermedad y evaluar los candidatos que se benefician de terapia farmacológica con corticoide (35).

Después de haber excluido las causas más frecuentes de lesión hepática aguda, se deben considerar otros virus con tropismo hepático menos frecuentes como Epstein Barr y citomegalovirus, principalmente en pacientes inmunosuprimidos por trasplante, neoplasias o infección retroviral. El diagnóstico se puede establecer con anticuerpos heterófilos y específicos para Epstein Barr y el uso de carga viral o anticuerpos específicos para citomegalovirus como las serologías y el antígeno pp65 (36). Finalmente, la hepatitis autoinmune puede debutar en hígados sanos o con compromiso parenquimatoso previo, y requiere para su diagnóstico la presencia de transaminasas elevadas, acompañada de concentraciones elevadas de inmunoglobulina G, con anticuerpos como los antinucleares ANAS, o anticuerpos anti músculo liso AMAS y un patrón histológico típico (37). En la Tabla 18.1 se pueden observar aspectos comparativos entre las distintas causas de hepatitis con elevación severa de transaminasas.

Tabla 18.1. Causas principales de hepatitis con incremento moderado o severo en las transaminasas.

Causa	Incremento de aminotransferasas (límite superior normalidad)	Incremento de bilirrubina (límite superior normalidad)	Comentarios
Hepatitis isquémica	> 10 a > 50	< 5	AST > ALT, rápido descenso de transaminasas luego del pico inicial. Relación ALT/LDH < 1. Comorbilidades.
Lesión tóxica (medicamentos)	> 10	< 5	Similar al de hepatitis isquémica. Historia sugestiva de toxicidad.
Hepatitis viral aguda	5-10 a > 10	5-10	Presencia de factores de riesgo. Lento descenso de transaminasas.
Obstrucción biliar aguda	5-10	5-10 hasta > 10	Elevación de transaminasas precede colestasis, síntomas típicos.
Hepatitis alcohólica	5-10	5-10 hasta > 10	Relación AST/ALT > 2. Puede aparecer como agudo o falla hepática aguda en crónica.

Fuente: modificada de (2).

Conclusión

La evaluación de los pacientes con hepatitis involucra un análisis acucioso que incluye una detalla valoración clínica, un perfil hepático básico, e imágenes diagnósticas. Con el avance en el reconocimiento de agentes causales y una mayor comprensión en la patogénesis de múltiples enfermedades, cada vez es mayor la probabilidad de lograr un diagnóstico definitivo de su etiología. Determinar la elevación de las transaminasas y definir su severidad es una acción fundamental, así como establecer causas tóxicas como el consumo de alcohol, que puede presentar elevaciones leves o severas, o enfermedades con compromiso especial por el hígado y susceptibles de terapia farmacológica como las hepatitis autoinmunes y las hepatitis virales.

Referencias

1. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G; SIMG-Messina Hypertransaminasemia Study Group. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. Intern Emerg Med. 2017;12(2):181-6. doi: 10.1007/s11739-016-1535-2

2. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005;172(3):367-79. doi: 10.1503/cmaj.1040752

3. Marin JJ, Macias RI, Briz O, Banales JM, Monte MJ. Bile Acids in Physiology, Pathology and Pharmacology. Curr Drug Metab. 2015;17(1):4-29. doi: 10.2174/1389200216666151103115454

4. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):6-19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924

5. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000;342(17):1266-71. doi: 10.1056/NEJM200004273421707

6. Agrawal S, Dhiman R, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function test. Postgrad Med J. 2016;92(1086):223-34. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133715

7. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem. 2000;46(12):2050-68. doi: 10.1093/clinchem/46.12.2050

8. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory

tests. Clin Chem. 2000;46(12):2027-49. doi: 10.1093/clinchem/46.12.2027

9. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients - What Should I Do?. J Clin Transl Hepatol. 2017;5(4):394-403. doi: 10.14218/JCTH.2017.00027

10. Carrion AF. Martin P. Non intensive care unit management of acute liver failure. Clin Liver Dis. 2018;22(2): 389-401. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.009

11. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. BMJ. 2004;328(7446):983. doi: 10.1136/bmj.38050.593634.63

12. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J. 2003;79(932): 307-12. doi: 10.1136/pmj.79.932.30

13. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(2):253-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x

14. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Sagliocca L, Fargion S, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. Dig Liver Dis. 2008;40(7):585-98. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.003

15. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007

16. European Association for Study of Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

17. Martinello M, Bajis S, Dore GJ. Progress Toward Hepatitis C Virus Elimination Therapy and Implementation. Gastroenterol Clin N Am. 2020;49(2):253-77. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.005

18. Abutaleb A, Kottilil S. Hepatits A Epidemiology, natural history, unusual clinical manifestations, and prevention Gastroenterol Clin N Am. 2020;49(2):191-9. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.002

19. Goel A, Aggarwal R. Hepatitis E Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. Gastroenterol Clin N

Am. 2020;49(2):315-30. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.011

20. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. World J Gastroenterol. 2013;19(10):1508-12. doi: 10.3748/wjg.v19.i10.1508

21. Lopez AM, Hendrickson RG. Toxin – Induced hepatic Injury Emerg Med Clin N Am. 2014;32(1):103-25. doi: 10.1016/j.emc.2013.09.005

22. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020;5:25. doi: 10.21037/tgh.2019.11.15

23. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol. 2017;67(6):1298-323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022

24. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. Hepat Mon. 2011;11(5):333-41. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212773/

25. Laribi S, Mebazaa A. Cardiohepatic syndrome: liver injury in decompensated heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2014;11(3):236-40. doi: 10.1007/s11897-014-0206-8

26. Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic Diseases and the Liver. Clin Liver Dis. 2019;23(2):247-61. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.007

27. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl SV, Stindt J, Baumann U, et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. J Hepatol. 2021;74(6):1455-71. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.045

28. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut. 2017;66(3):541-53. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312670

29. Moreau R, Jalan R, Ginès P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144(7):1426-37. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042

30. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349(5):474-85. doi: 10.1056/NEJMra021844

31. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. Liver Int. 2003;23(4):213-20. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00843.x

32. Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs.

South Med J. 1999;92(11):1095-7. doi: 10.1097/00007611-199911000-00011

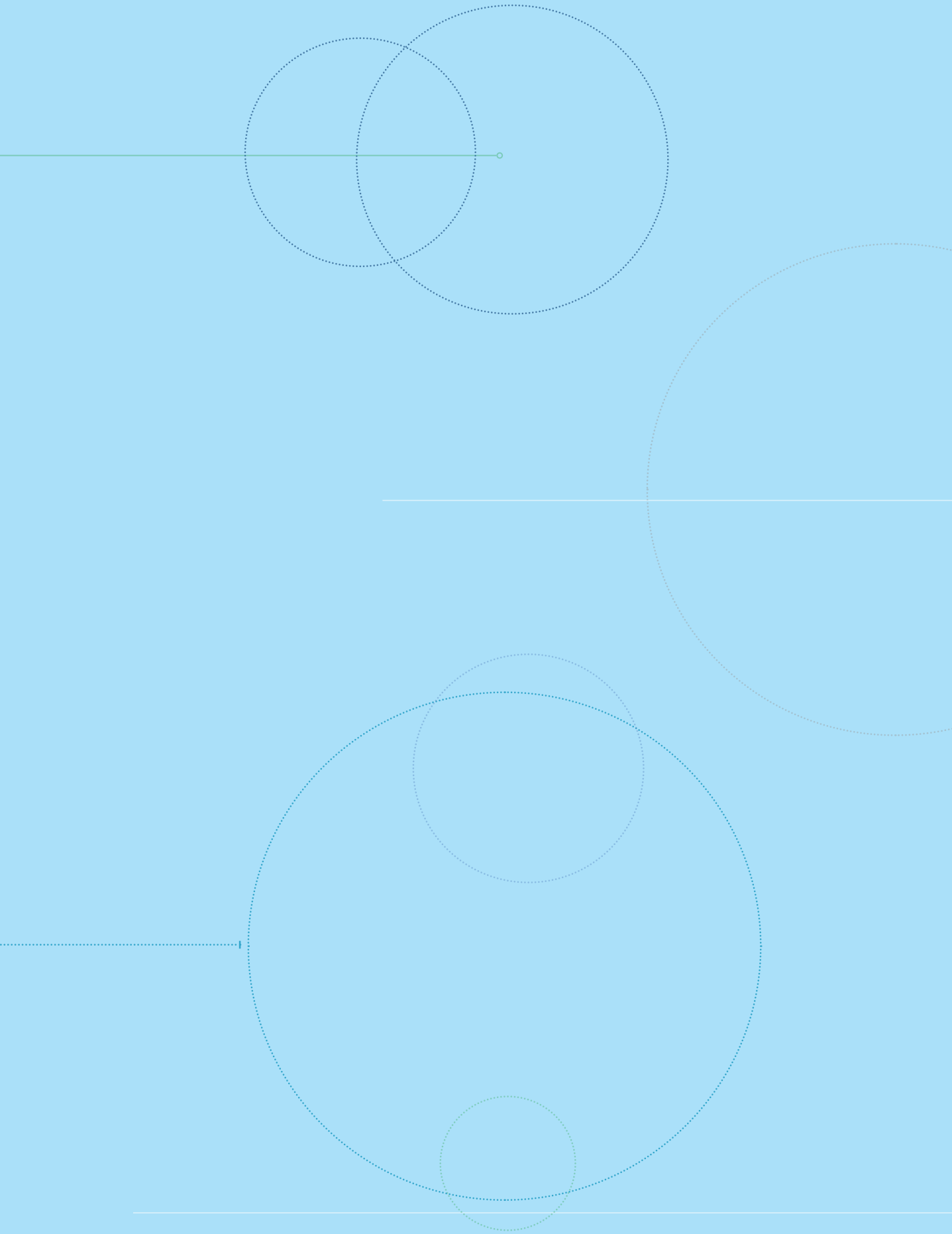
33. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(3):263-8. doi: 10.14218/JCTH.2016.00022

34. Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. Dig Liver Dis. 2019;51(6):761-8. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.023

35. Vergis N, Atkinson SR, Thursz MR. Assessment and Management of Infection in Alcoholic Hepatitis. Semin Liver Dis. 2020;40(1):11-9. doi: 10.1055/s-0039-1693402

36. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(2):331-46. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.008

37. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065



19.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (hígado graso no alcohólico)

Julián David Martínez Marín
Profesor asociado, Universidad Nacional de Colombia.
Centro Médico Endocentro Ltda., Bogotá, D. C.

Juan Manuel Arteaga Díaz
Profesor titular, director unidad de Endocrinología y
Metabolismo, Universidad Nacional de Colombia.

Definición

Los términos *enfermedad hepática grasa no alcohólica* (cuyo acrónimo en inglés es NAFLD) y *esteatohepatitis no alcohólica* (cuyo acrónimo en inglés es NASH) se describieron por primera vez desde 1980 por Ludwig *et al.*, en la Clínica Mayo, para denominar una afección de veinte pacientes que tenían características histológicas de enfermedad hepática alcohólica en ausencia de consumo de alcohol o de otras enfermedades del hígado (1). La NAFLD se define como la concentración de grasa > 5 % del peso hepático, la esteatosis mayor del 5 % en una biopsia hepática sin o con mínima inflamación y sin fibrosis. NASH hace referencia a la presencia de inflamación lobulillar, balonización de los hepatocitos sin o con fibrosis (que puede progresar a cirrosis).

Actualmente, se conoce que este es un proceso dinámico: los pacientes pueden fluctuar entre NAFLD y NASH y, en estos últimos, la fibrosis hepática puede aparecer de forma lenta o rápida. También se conoce que el marcador histológico (fibrosis) más importante asociado con mortalidad hepática puede revertirse en muchos casos (2). Recientemente, la Asociación Europea de Pacientes del Hígado propuso el cambio de denominación de NAFLD por el término *enfermedad metabólica asociada al hígado graso* (MAFLD, por sus siglas en inglés); los argumentos a su favor son que tal determinación permitiría un diagnóstico inclusivo, es decir, la presencia de disfunción metabólica, en lugar de la ausencia de otras enfermedades. No hace referencia al alcohol, lo que evita la competencia entre la enfermedad hepática por alcohol y la MALFD, y permitiría tipificar mejor a los pacientes allanando el camino a mejores estudios clínicos y para tratamientos personalizados. La presunción clínica de MAFLD se basa en pruebas hepáticas alteradas (elevación de transaminasas), ultrasonografía hepática que lo sugiera y con la exclusión de enfermedades hepáticas virales, de depósito e inmunológicas (3).

Epidemiología

La prevalencia de MAFLD aumenta progresivamente en todo el mundo. Un reciente metaanálisis con más de ocho millones de personas de 22 países estimó una prevalencia del 25 % de los adultos (4). En Norteamérica, la MAFLD diagnosticada por cualquier método imagenológico fluctúa entre el 11 % y

el 45 %, con un promedio del 24 %. De estos, casi la quinta parte (21 %) padecían NASH, la prevalencia de fibrosis avanzada fue menor del 10 % en los pacientes con NAFLD, medida mediante biomarcadores. La incidencia ha sido difícil de determinar por los escasos estudios prospectivos, pero se ha estimado entre 77 y 329 casos/100.000 habitantes/año. En Europa, estudios de población utilizando imágenes hepáticas dan una prevalencia del 23 % (4-6). En Asia, los estudios con imágenes, biomarcadores séricos o biopsias hepáticas muestran una prevalencia de 29 %. Estudios poblacionales en Sudamérica muestran una prevalencia de 26 % a 36 %, y estudios de histología hepática, una prevalencia de fibrosis entre 12 y 60 %, lo que demuestra una prevalencia más alta y una enfermedad más agresiva que en el resto del mundo (7, 8).

Múltiples estudios muestran una estrecha relación entre el sobrepeso y la obesidad con NAFLD: hasta el 54 % de los pacientes son obesos; la distribución de la grasa corporal, principalmente la obesidad visceral, se asocia a mayor severidad de la lesión hepática. En pacientes con obesidad mórbida, con indicación de cirugía bariátrica, la prevalencia de hígado graso es mayor del 80 % (9, 10). Sin embargo, las personas delgadas no están exentas de padecer NAFLD: en la población de Asia hasta el 20 % de los pacientes con NAFLD no tienen sobrepeso u obesidad y, en estos pacientes, la severidad histológica tampoco es menor comparados con pacientes obesos. Esto se explica porque el individuo puede estar "metabólicamente enfermo", a pesar de tener un índice de masa corporal normal. Estos pacientes delgados y metabólicamente enfermos se caracterizan por tener resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y perfil inflamatorio desfavorable (11).

La NAFLD se asocia positivamente a la diabetes mellitus tipo 2, y a la intolerancia a la glucosa con o sin obesidad. Alrededor del 23 % de los pacientes adultos con NAFLD tienen intolerancia a la glucosa, hiperglicemia o diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 ha mostrado ser un factor predictor independiente de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. El riesgo y la severidad hepática aumenta con el número de componentes del síndrome metabólico. La dislipidemia es un hallazgo muy frecuente y se ha encontrado en hasta el 70 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes con NAFLD tiene varios factores de riesgo como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial (39 % de los casos) (4, 12). Se reconocen diferencias étnicas en la prevalencia de NAFLD y se han identificado varios genes asociados a ella. Los polimorfismos genéticos más investigados son el rs58542926 del gen TM6SF2 y la variante rs738409 del gen PNPLA3; esta última es más frecuente en latinoamericanos que en afroamericanos (40 % vs. 19 %, respectivamente) (13).

Patogénesis

A pesar de grandes adelantos en su comprensión, la fisiopatología del NAFLD es incierta. Se asocia a múltiples causas individuales y ambientales y a diferentes mecanismos que facilitan la esteatosis, la hepatitis y la fibrosis. De los pacientes con hígado graso, entre el 20 % y el 30 % desarrollan hepatitis, y de estos el 10 % desarrolla fibrosis avanzada o cirrosis (4). La resistencia a la insulina (RI) y la esteatosis hepática están interconectadas. La RI es fundamental en el desarrollo de esteatosis vista en pacientes obesos, dislipidémicos y con diabetes mellitus tipo 2, y también en pacientes delgados con NAFLD. La insulina aumenta la utilización de glucosa por el músculo esquelético y el hígado; en el tejido graso regula la lipogénesis y la lipolisis, regulando la cantidad de ácidos grasos no esterificados disponibles. En la RI, el tejido adiposo muestra una pobre respuesta para suprimir la lipólisis, conduciendo a un aumento prolongado de los niveles sanguíneos de ácidos grasos, los cuales se depositan en el hígado, produciendo la esteatosis. La RI en los tejidos adiposo, muscular y hepático inducen hipersecreción de insulina y disminuye su degradación, ocasionando hiperinsulinemia que, a su vez, activa la síntesis hepática de triglicéridos, aumentado los depósitos grasos en este órgano.

El exceso de triglicéridos induce la acumulación de otros lípidos considerados tóxicos con los diacilgliceroles y las ceramidas, que son agentes inductores de la inflamación (14). La inflamación crónica en NAFLD es consecuencia del estrés oxidativo y de la disfunción mitocondrial que conducen a un colapso de las vías de oxidación de los ácidos grasos y al acúmulo de lípidos tóxicos. Esto conduce a necrosis del hepatocito (balonización), reclutamiento y activación de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), trasformación de las células estrelladas (de Ito) en miofibroblastos con aumento en la producción de colágeno (15). La inflamación crónica en NFALD conduce a la apoptosis de los hepatocitos con la subsecuente liberación de citoquinas como IL2, IL18, TNF alfa, TNF beta, cuya acción se suma a la lipotoxicidad generada por la RI y la hiperglicemia de los pacientes diabéticos que promueven de manera sinérgica la fibrogénesis del parénquima y la disminución de los mecanismos de degradación del tejido colágeno que conducen a la cirrosis. Las personas con variantes genéticas rs748409 del PNPLA3 presentan alteraciones en la trasferencia de lípidos en las membranas intracelulares, así como contribuyen a la trasformación de las células estrelladas y en la mayor producción de tejido colágeno (16).

La carga de la enfermedad

Los pacientes con NAFLD tienen mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el hígado, así como cardiovasculares y de neoplasias malignas, que son de mayor

mortalidad. Los pacientes con NASH presentan mayor riesgo de mortalidad por complicaciones hepáticas que los pacientes con NAFLD. La fibrosis hepática es la principal característica asociada con mayor mortalidad general y por descompensación hepática, y con mayor necesidad de trasplantes de hígado. Aún personas con fibrosis en estados incipientes tienen mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por descompensación hepática. A medida que avanza la enfermedad hasta la cirrosis, esta puede complicarse con sangrado digestivo, ascitis, encefalopatía, generando hospitalizaciones frecuentes con aumento paulatino de la mortalidad. En etapas avanzadas de la enfermedad, la única alternativa terapéutica es el trasplante hepático. Los pacientes con NASH en lista de espera de trasplante tienen menor probabilidad de sobrevivir en comparación con pacientes con hepatitis C o cirrosis alcohólica en lista de espera de trasplante (17). Los pacientes con hígado graso también tienen riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC); inicialmente se pensaba que esto ocurría solo en pacientes con cirrosis, pero en la actualidad se ha demostrado que pacientes con MAFLD pueden desarrollar CHC en ausencia de cirrosis. Además, hasta el 20 % de los pacientes con MAFLD y hepatocarcinoma no presentan cirrosis (18).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con esteatosis hepática con incidencia de 4,8/1.000 personas/año. El riesgo de padecer estas complicaciones es independiente de la presencia o no de fibrosis hepática. Se ha demostrado un aumento del 64 % de eventos cardiovasculares fatales y no fatales durante los siete años siguientes al diagnóstico de NAFLD; además de la enfermedad cardiovascular, los pacientes con esteatosis hepática aumentan la dislipidemia aterogénica, situación que se agrava cuando el paciente no recibe terapia con estatinas debido al temor de los médicos a la hepatotoxicidad por estos fármacos (19, 20). Los diabéticos con niveles altos de hemoglobina A1c tienen alta prevalencia de NAFLD, así como de complicaciones vasculares; a su vez, los pacientes con NAFLD presentan un riesgo de diabetes mellitus de dos veces y este aumenta con la presencia de fibrosis hepática. Esta relación bidireccional entre NAFLD y diabetes mellitus tipo 2 puede predisponer a los pacientes a desarrollar estadios de fibrosis más pronunciadas (21).

Después de la mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, la siguiente causa más común de muerte en pacientes con NAFLD son los tumores malignos extrahepáticos. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de cáncer de glándula mamaria en las mujeres y de colon en los hombres. También los pacientes con MAFLD presentan mayores tasas de adenomas colorrectales (22) y peor calidad de vida relacionada con la salud. Estudios realizados con el cuestionario de enfermedad hepática crónica demostraron ma-

yor deterioro en el dominio del funcionamiento físico; cuando se compararon con personas sanas, se observó deterioro en todos los dominios de la puntuación, y los pacientes con fibrosis hepática mostraron peores puntuaciones (23).

Un estudio de modelado de Markov demostró costos directos anuales de U$ 103.000 millones/año en EE.UU., U$ 4.000 millones en Alemania y U$ 1.000 millones en Reino Unido, con mayores costos en el grupo de personas entre los 45 y 65 años. Estos costes no incluyes los costos sociales y los asociados con las comorbilidades. Dado el creciente aumento del sobrepeso y obesidad en la población mundial, esto conducirá a una mayor carga económica, no solo por los costos directos de la enfermedad, sino también por la potencial reducción en la productividad de la población laboralmente activa (24, 25).

Diagnóstico

Esta es causa de consulta frecuente en gastroenterología. El motivo de remisión es la elevación asintomática de aminotrasferasas o un ultrasonido abdominal que informa hígado graso. La gran mayoría de pacientes son asintomáticos y su examen físico es normal, excepto en los pacientes con enfermedad hepática avanzada o con signos de descompensación. La mayoría de los pacientes tienen sobrepeso, aumento del perímetro abdominal o franca obesidad, aunque excepcionalmente puede haber pacientes delgados. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar elevación de aspartato aminotrasferasa (AST) y alanino aminotrasferasa (ALT); sin embargo, más de la mitad de los pacientes incluso con enfermedad avanzada tiene aminotrasferasas normales. Se considera que un valor de ALT mayor de 19 UI/L para mujeres y de 30 UI/L para hombre representan los límites superiores de lo normal. La gamma glutamil traspeptidasa (GGT) también puede estar aumentada y esto se ha asociado a mayor frecuencia de fibrosis y con mayor mortalidad (26).

Es frecuente encontrar RI, hiperglicemia, alteración de los lípidos séricos con aumento de triglicéridos y descenso de colesterol HDL, lo que se conoce como "dislipidemia aterogénica" (27). Los autoanticuerpos como los antinucleares (ANA) y anti músculo liso (ASMA) pueden ser positivos en títulos bajos en la tercera parte de los pacientes. También puede presentarse aumento de los niveles de ferritina sérica con valores inferiores a 1.000 mg/L, con valores de hierro sérico y de saturación de trasferrina normales (28).

¿Cómo saber si es hígado graso asociado a disfunción metabólica y no otra enfermedad hepática?

En Colombia el ultrasonido abdominal es el método diagnóstico inicial de mayor

rendimiento, pues ha mostrado sensibilidad del 60 % y especificidad del 94 %, aunque la sensibilidad disminuye en la esteatosis leve, por lo que la ecografía confirma el diagnóstico de infiltración grasa, pero un resultado negativo no la descarta. El ultrasonido identifica la esteatosis como un aumento de la ecogenicidad del hígado y puede clasificarse en una escala cualitativa de cuatro grados. Esta escala no se correlaciona bien con el grado de esteatosis en las biopsias. Tampoco la ecografía puede diferenciar la presencia de esteatohepatitis y también existe un grado de variabilidad interobservador e intraobservador entre ecografistas. Las imágenes basadas en resonancia magnética (RM) tienen en mayor rendimiento diagnóstico. La espectroscopia por RM y las técnicas basadas en imágenes de desplazamiento químico (CSAI) tienen alta precisión diagnóstica para la esteatosis, y la elastografía por RM tiene un área bajo la curva (AUROC) de 90 % para todas las etapas de fibrosis. A pesar de su mayor precisión, las técnicas por RM son costosas y no están disponibles en todas las localidades, lo que genera desafíos importantes para su empleo en grandes poblaciones (29).

Los biomarcadores séricos pueden ser útiles para predecir las esteatosis. Hepatic Steatosis Index (HSI) y Fatty Liver Index (FLI) han sido validados de manera independiente y podrían ser de utilidad en pacientes en riesgo como diabéticos tipo 2 u obesos. En diferentes estudios, se ha evaluado su aplicabilidad, demostrando valores de sensibilidad cercanas al 80 % para detectar esteatosis hepática superior al 5 %. El biomarcador más empleado, el FLI, se derivó de un estándar de esteatosis en ecografía en lugar de la biopsia hepática; su uso es limitado en personas con índice de masa corporal > 30, porque siempre indica presencia de NAFLD, lo cual no siempre es cierto (30).

Los marcadores clínicos-bioquímicos para evaluar la fibrosis hepática son de gran importancia pues, a la fecha, la fibrosis es la única que es un predictor importante de mortalidad general; el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y la calculadora de fibrosis (FIB-4) solo requieren datos clínicos como la edad, el índice de masa corporal y los bioquímicos: albumina, plaquetas, aminotrasferasas. El BARD Score incluye índice de masa corporal, relación AST/ALT y presencia de diabetes mellitus tipo 2. La fortaleza de estos marcadores radica en sus altos valores predictivos negativos para descartar fibrosis avanzada, pero sus valores predictivos son bajos. El problema al utilizarlos para evaluar la carga de la enfermedad es que funcionan mejor para fibrosis avanzada (F3) y pueden omitir estados de fibrosis incipiente (31-33) (**Tabla 19.1**).

Tabla 19.1. Marcadores bioquímicos para evaluar fibrosis avanzada en NAFLD.

Scores	Componentes	Cálculo	Punto de corte	n	VPP (%)	VPN (%)
NFS	ASL/ALT, GAA/DM, edad, IMC, albúmina, plaquetas	-1,675 × 0,037 edad (años) + 0,94 × IMC + 1,13 × ITG/DBT + 0,99 × AST/ALT- 0,013 × plaquetas-0,66 × albúmina	< 1,455 excluye NAFLD > 0,676 predice NAFLD	733	82	88
FIB4	AST, ALT, edad, plaquetas	Edad(años) × AST/plaquetas/ALT	< 1,3 excluye NAFLD > 2,67 predice NAFLD	541	80	90
BARD	AST/ALT, IMC, diabetes mellitus tipo 2	AST/ALT > 0,8 = 2 pts. IMC > 28 = 1 pto. DM presente = 1 pto.	< 2 excluye NAFLD > 2 predice NAFLD	827	43	96

Fuente: elaboración propia.

La biopsia hepática es el gold estándar para el diagnóstico de NAFLD. Se requiere la presencia de vacuolas de grasa en más del 5 % de los hepatocitos. Para el diagnóstico de NASH, se debe evidenciar daño hepatocitario (balonización, cuerpos de apoptosis, necrosis) e inflamación lobulillar (típicamente en la zona III de acino hepático); también permite cuantificar la actividad inflamatoria y el grado de fibrosis. El NASH Clinical Research Network es un sistema de puntuación que está compuesto por el NAFLD Activity Score (NAS) para clasificar la lesión hepática y una clasificación de fibrosis. El NAS se obtiene de la suma de marcadores individuales de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar, con un rango de 0 a 8. La fibrosis se clasifica desde su ausencia (0) hasta la cirrosis (4) (Tabla 19.2).

Tabla 19.2. Clasificación histológica de la actividad y estadio de fibrosis en NASH.

Parámetro	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Esteatosis	< 5 % de los hepatocitos	33 % de los hepatocitos	33-66 % de hepatocitos	> 66 % de los hepatocitos	
Inflamación lobulillar	< 2 focos /200x	2-4 focos/200x	> 4 focos/200x		
Balonización	Ninguna	Pocas células	Muchas células		
Fibrosis	Ninguna	Fibrosis perisinusoidal o periportal	Fibrosis perisinusoidal zona 3 con fibrosis periportal	Fibrosis en puente	Cirrosis

Nota. Correlación entre puntajes NAS y diagnóstico NASH:
< 2 no NASH, 3 a 4 indeterminado, > 5 NASH probable o definitivo.
Fuente: elaboración propia.

Estos sistemas de puntuación son más útiles en la investigación en centro universitarios de referencia que en la práctica clínica; puede haber variabilidad en el muestreo de la biopsia hepática debido a lesiones de distribución desigual, variabilidad inter e intraobservador en las interpretaciones patológicas. Los riesgos de morbimortalidad asociados con una biopsia de hígado hace que el tipo de pacientes sometidos a este examen pueda conducir a sesgos de selección en los resultados; esto ocasiona que no sea el método diagnóstico de elección de manera rutinaria. Los métodos elastográficos evalúan mediante diferentes técnicas la rigidez hepática, que se correlaciona positivamente con el grado de fibrosis. La elastografía de transición controlada por vibración (FibroScan) es el método no invasivo más empleado, y obtiene mejores resultados en el diagnóstico de cirrosis (F4) y fibrosis avanzada (F3), pero es menos precisa en definir estados intermedios; sus resultados disminuyen en confiabilidad en pacientes obesos (34).

La elastografía por ondas de corte (SWE, por sus siglas en inglés) es una técnica por ultrasonido que evalúa la elasticidad hepática. Los porcentajes de falla técnica y la tasa de resultados poco confiables son mayores a los observados con FibroScan. El impulso por imagen de fuerza de radiación acústica (ARFI) también es una técnica por ultrasonido; en estudios con pacientes con NASH, se observó buena precisión diagnóstica para fibrosis avanzada (AUROC 0,90), mientras que otros estudios mostraron resultados poco confiables en hasta el 28 % en pacientes obesos (35). De manera simultánea con el diagnóstico de NAFLD, debemos evaluar si existen otras causas de esteatosis; las más frecuentes son el consumo de alcohol y el uso crónico de medicamentos (amiodarona, metrotexate, tamoxifeno, ácido valproico, corticoides, antiretrovirales). Deben excluirse otras enfermedades hepáticas crónicas como las hepatitis B y C, las enfermedades por depósito como la hemocromatosis y la enfermedad de Willson, el déficit de alfa 1 antitripsina, las enfermedades autoinmunes como la hepatitis autoinmune y la colangiopatía autoinmune; la enfermedad celiaca y las lipodistrofias (36). Ante una enfermedad de alta prevalencia, en la que no se pueden realizar biopsias hepáticas en todos los pacientes, se debe contar con un algoritmo para estratificar el riesgo de fibrosis.

En el 2019 la Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AAEEH) sugirió un sistema basándose en la combinación de métodos por imágenes, marcadores clínicos y bioquímicos para clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto. Este sistema permitiría identificar a los pacientes con muy bajo riesgo de fibrosis avanzada en los que se podría diferir la biopsia hepática e iniciar el tratamiento de sus comorbilidades. También permitiría reconocer a los pacientes con alto riesgo para fibrosis avanzada o cirrosis y, por último, un grupo de riesgo intermedio que se beneficiaría de la biopsia

hepática para confirmar la existencia de esteatosis, fibrosis o cirrosis. Este algoritmo podría reducir la necesidad de biopsias en hasta el 75 % de los pacientes, y quedan a consideración los pacientes con riesgo intermedio o alto (36, 37) (Tabla 19.3).

Tabla 19.3. Algoritmo para estratificar el riesgo de fibrosis en NAFLD .

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
IMC < 30 Edad < 40 años Sin diabetes mellitus tipo 2 Sin síndrome metabólico Métodos no invasivos: Score fibrosis NAFLD <-1,455 FIB4 < 1,30 BARD 0-2 FibroScan < 5 Kpa Conducta: Seguimiento	IMC > 30 Edad > 40 años Con diabetes mellitus tipo 2 Con síndrome metabólico Métodos invasivos: Score fibrosis NAFLD intermedio FIB4 1,30 a 2,67 BARD 2-3 FibroScan 6-11 Kpa Conducta: Biopsia	AST > ALT Plaquetas < 150.000 mm^3 Métodos no invasivos: Score de fibrosis NAFLD > 0,675 FIB4 > 2,67 BARD 3-4 FibroScan > 11 Kpa Conducta: Considerar biopsia

Fuente: adaptada de la Guía AAEEH (36).

Teniendo en cuenta el creciente número de personas con síndrome metabólico, diabetes mellitus y obesidad, que tienen mayor riesgo de NAFLD, NASH y hepatocarcinoma, además del ya conocido riesgo de enfermedades cardiovasculares y neoplasias extrahepáticas, diversas sociedades científicas recomiendan la tamización de esteatosis hepática en personas con riesgo de padecerlo. En nuestro país los métodos más accesibles y económicos son el ultrasonido hepático y la medición sérica de aminotrasferasas. En la práctica clínica, el diagnóstico de la enfermedad hepática alcohólica y NAFLD pueden solaparse, interrogar el consumo de alcohol es difícil y con respuestas vagas; también las referencias al alcohol tienen condiciones potencialmente estigmatizantes (38).

Tratamiento

El manejo de la estatosis hepática no se limita al tratamiento de la condición del órgano (hígado), sino que comprende el abordaje de todas las condiciones metabólicas acompañantes, tales como obesidad, insulinorresistencia, dislipidemia, síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2. En un estudio retrospectivo publicado por investigadores chinos, que comprendió

más de 18.000 pacientes adultos, se pudo demostrar una fuerte correlación entre las variables NAFLD, prediabetes y diabetes, con una elevación en el índice de masa corporal (IMC). Por otra parte, los mismos investigadores demostraron que la probabilidad de desarrollar prediabetes y diabetes a lo largo de cinco años de seguimiento es mucho más alta en los sujetos que presentan NAFLD (diagnosticado por ecografía) al inicio del seguimiento (39).

Dieta y actividad física

Evidencias como la anterior han llevado a concluir que la intervención en el estilo de vida constituye piedra angular del tratamiento del NAFLD; la reducción de peso basada en la restricción de la ingesta calórica y la actividad física han probado ser seguras y útiles en la modificación del riesgo cardiometabólico. Un metaanálisis realizado por investigadores italianos, que abarcó 78 ensayos clínicos (40 estudios con NAFLD y 38 estudios con NASH), mostró que una reducción de peso de al menos 7 %, independientemente de la estrategia utilizada para lograrlo, mejoró los parámetros histológicos de actividad inflamatoria hepática (40).

La estrategia que se siga para obtener la reducción de peso no parece influir en los resultados finales, si bien en general se propone una reducción de al menos 30 % del total de la carga de ingesta calórica diaria. En un estudio aleatorizado llevado a cabo en una población de 170 adultos, a quienes se les determinó el contenido de grasa hepática mediante bioimpedancia y espectroscopia, investigadores alemanes aleatorizaron a los participantes a recibir una dieta restrictiva en 30 % del contenido calórico total. A lo largo de seis meses de seguimiento, en los que la restricción calórica correspondió a dietas de alrededor de 1.600 a 2.000 kcal/día, un grupo redujo el consumo de grasas y el otro el de carbohidratos. En ambos grupos se obtuvo una reducción en el peso corporal, la grasa corporal total, la grasa visceral, el contenido intrahepático de grasa y una reducción en el nivel sérico de aminotransferasas. La disminución observada en el contenido de grasa intrahepática fue mayor en aquellos sujetos que tenían un contenido más alto de esta al inicio del estudio. En suma, con relación a la pérdida de peso, podría decirse que es necesaria una reducción de al menos 3 % a 5 % para mejorar la esteatosis; sin embargo, para mejorar la mayoría de los rasgos histopatológicos del NASH, se requerirían disminuciones de peso del orden del 7 % al 10 % (41).

En cuanto a la actividad física, la mayoría de los estudios clínicos demuestran que, incluso, incrementos discretos en el ejercicio físico, que pueden ir entre 150 y 200 minutos semanales de actividad física moderada, como caminata lenta, pueden mejorar el perfil de las enzimas hepáticas en pacientes con NASH. Intervenciones que comprendan la introducción de actividad física moderada han demostrado reducciones de más del 50 % en el conte-

nido de grasa intrahepática en pacientes sedentarios y con NAFLD. Lo más interesante de estos estudios clínicos es que esta saludable variación en los niveles de las enzimas marcadoras de necroinflamación hepática se puede presentar, incluso sin modificaciones sensibles en el peso corporal (42, 43).

De acuerdo con la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, el pronóstico de la esteatosis no acompañada de inflamación o de fibrosis es relativamente bueno y su regresión ocurre en un porcentaje apreciable de pacientes cuando se interviene sobre las condiciones metabólicas determinantes mencionadas arriba. Por esta razón, más allá de la reducción del peso corporal, el IMC o el incremento de actividad física, el empleo de medicamentos específicos para la enfermedad del hígado se reserva, generalmente, para el tratamiento de la condición que cursa con inflamación o fibrosis hepática ya documentada (44).

Tratamiento farmacológico

Dado que la esteatosis hepática comparte algunos rasgos fisiopatológicos del síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes, es de suponer que los medicamentos que se emplean para el tratamiento de estas condiciones pudieran ser de beneficio en la enfermedad hepática; sin embargo, no es precisamente así. La metformina, un medicamento ampliamente utilizado en el manejo de la diabetes y la prediabetes, si bien puede verse asociada a reducción del peso corporal, no ha demostrado beneficios en cuanto a disminución del contenido de grasa hepática ni tampoco en términos de reducción histológica de la actividad inflamatoria en NASH. Su uso se ha visto asociado con disminuciones discretas en el nivel de aminotransferasas y a mejoría de la sensibilidad a la insulina. Así, si bien no es un medicamento recomendado para el manejo de la enfermedad por hígado graso, su uso no se contraindica en aquellos pacientes diabéticos o prediabéticos con NAFLD o NASH (40).

Las tiazolidinedionas, que son agonistas del receptor PPAR gamma, y cuyo efecto farmacológico consiste también en mejorar la sensibilidad a la insulina, han resultado ser medicamentos de interés en el manejo de la esteatosis hepática. En el mundo han sido retiradas del mercado tanto la troglitazona como la rosiglitazona por sus efectos adversos, en particular, por los desenlaces cardiovasculares. Sin embargo, la pioglitazona, que aún está disponible en la mayoría de países, ha sido empleada en el manejo de esteatosis y NASH con buenos resultados. A dosis que oscilan entre 30 y 45 mg/día, los estudios han demostrado que este medicamento, junto con intervenciones en el estilo de vida, pueden inducir mejoría de esteatosis y de inflamación entre el 50 % y el 70 % de los individuos. Incluso en tratamientos de hasta 18 meses se ha observado resolución completa del NASH en más del 50 % de los individuos, acompañada de una reducción

histológica significativa de la fibrosis. Los efectos del uso de pioglitazona en la enfermedad hepática sobre la enfermedad hepática se observan tanto en pacientes con prediabetes o diabetes, como en aquellos que no presentan ninguna de las dos condiciones señaladas. Pioglitazona puede verse asociada a incrementos de peso relacionados con retención hídrica, mientras que, por otra parte, puede inducir reducciones en la densidad mineral ósea (45).

Medicamentos como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), empleados en el tratamiento de la diabetes, no han demostrado hasta ahora ningún beneficio en el manejo de la enfermedad hepática. También se ha explorado el papel de los agonistas del receptor de GLP-1 (péptido tipo 1 similar al glucagón), que son medicamentos inyectables empleados en el tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Este grupo farmacológico que comprende exenatida, liraglutida, dulaglutida, exenatide y semaglutide, entre otros, ha mostrado ser capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, inducir reducciones del peso corporal y mejorar el perfil metabólico en pacientes diabéticos. Un ensayo preliminar, empleando liraglutida a dosis de 1,8 mg/día en inyección subcutánea, demostró resolución de la esteatohepatitis en cerca de 40 % de los sujetos y una reducción en la velocidad de instauración de la fibrosis, comparada con la observada en el grupo tratado con placebo. Los efectos indeseables gastrointestinales de los agonistas del receptor de GLP-1 (náusea, vómito, diarrea) son frecuentes y la evidencia preliminar aportada por estos ensayos requieren validación a través de estudios más extensos; de este modo, se puede decir que no existe, al menos aún, una indicación clara para el uso de medicamentos de este grupo farmacológico en el tratamiento de NAFLD y NASH (46).

La mayoría de los pacientes con hígado graso o esteatohepatitis ofrecen un perfil de lípidos propio del síndrome metabólico, que comprende elevación de los triglicéridos y de las fracciones de colesterol de baja densidad y de muy baja densidad (LDLc/VLDLc), junto con una reducción ostensible de la fracción de colesterol de alta densidad (HDLc). Esta distribución de las fracciones de colesterol ha sido conocida como "el perfil aterogénico", el cual, efectivamente, se asocia con un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular aterogénica y de desenlaces cardiovasculares pobres, como infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte por estas causas. La intervención para modificar este perfil aterogénico es necesaria para reducir la carga de enfermedad asociada.

El uso de estatinas ha demostrado ser útil y seguro en la modificación de los niveles de colesterol LDL (la fracción más aterogénica) y, consecuentemente, en la reducción del riesgo cardiovascular. Existe, sin embargo, cierta resistencia al uso de estos medicamentos, en particular cuando hay elevación de las transaminasas, como es el caso en la esteatohepatitis (NASH). La ma-

yoría de los estudios en los que se han empleado estatinas en dosis de moderada o alta intensidad, han demostrado, que este grupo farmacológico induce modificaciones positivas en los niveles séricos de aminotransferasas (en particular ALT) junto con reducción de los eventos cardiovasculares. Así, el uso de estatinas en pacientes con hígado graso y elevación de las transaminasas es, al menos, seguro y eficaz en la reducción de los eventos cardiovasculares asociados a un perfil lipídico ominoso en términos de riesgo cardiovascular. Al parecer, el potencial efecto adverso de estos medicamentos sobre el nivel de transaminasas es mucho menos deletéreo que el causado directamente por la infiltración grasa del hígado, y su uso en este grupo de pacientes no está contraindicado (47).

Otros tratamientos empleados en el manejo de la enfermedad incluyen el uso de vitamina E, en virtud de su potencial antioxidante, el cual podría resultar de beneficio en la reducción de los parámetros de inflamación hepática y en el proceso de regeneración celular. La mayoría de los estudios han encontrado que dosis variables de alfatocoferol, que, en general, oscilan entre 400 u y 800 u, diariamente han demostrado mejoría significativa de todos los parámetros histológicos, incluyendo esteatosis, balonamiento, inflamación lobulillar y fibrosis, comparada con la observada en sujetos que reciben placebo. El tiempo promedio de uso de la vitamina E oscila en alrededor de 24 semanas en la mayoría de estudios, ya sea que se emplee sola o asociada con vitamina C (ácido ascórbico) que, como se sabe, complementa la acción antioxidante del alfa-tocoferol (48).

Algunos estudios en modelos animales han demostrado que un incremento en el contenido graso del hígado inducido por dietas hipercalóricas se ha asociado con disminución en las concentraciones intrahepáticas de hormona tiroidea. Esta baja concentración de T4 y T3 en el tejido hepático puede estar relacionada con una menor eficacia en la beta-oxidación de los ácidos grasos y, por lo tanto, puede asociarse con un aumento del contenido de grasa en el hígado. Estos hallazgos han animado la realización de estudios que evalúan el uso de levotiroxina en pacientes con esteatosis hepática. En un estudio preliminar que involucró un pequeño número de sujetos con niveles séricos normales de T4 libre, se administró una dosis baja de levotiroxina, apenas suficiente para llevar la TSH a rangos entre 0,34 y 1,70 mIU/L. La dosis promedio administrada a lo largo de un período de 16 semanas fue de 18 microgramos/día, la cual se asoció a una reducción absoluta de 22 % en el contenido de grasa hepática. Estos resultados no respaldan, al menos todavía, el uso sistemático de hormona tiroidea en el manejo de la esteatosis hepática, pero sí permiten recomendar que se mantenga un estado eutiroideo en el paciente que recibe cualquier modalidad de tratamiento para NAFLD (49).

Otros tratamientos propuestos para el manejo de NAFLD incluyen el uso de ácido ur-

sodeoxicólico y los ácidos grasos omega-3. A pesar del sustento teórico que avalaría el uso de estos medicamentos, la evidencia clínica que respalde una recomendación de manejo no ha podido ser obtenida. Finalmente, intervenciones más radicales como la cirugía bariátrica para el manejo de la obesidad han demostrado un efecto benéfico en la reducción del contenido graso hepático, así como resolución de la esteatohepatitis hasta en 85 % de los sujetos seguidos al menos un año después de la intervención quirúrgica. Parámetros como balonamiento, inflamación y fibrosis se ven claramente mejorados, lo cual correspondería a la significativa pérdida de peso y reducción del contenido de grasa corporal total que acompaña la cirugía bariátrica. Este tipo de intervención, sin embargo, no está indicada en el manejo de la enfermedad hepática *per se*, sino en el manejo de la obesidad mórbida (obesidad grado 3 con IMC > 40 kg/m^2) u obesidad grado 2 (IMC > 35 kg/m^2 < 40 kg/m^2), pero asociado a comorbilidades atribuibles a la obesidad. De cualquier modo, es claro que la cirugía bariátrica, además de inducir grandes reducciones en el peso corporal, se acompaña de variaciones positivas en el perfil metabólico, incluyendo las alteraciones hepáticas (50).

Conclusiones

El manejo del hígado graso no alcohólico comprende, en primer lugar, una juiciosa intervención en el estilo de vida, que dé como resultado reducciones significativas del peso corporal (al menos 7 % con respecto al basal) y adopción de rutinas de actividad física que impliquen ejercicio moderado, al menos 150 minutos semanales. El uso de cualquiera de las opciones farmacológicas disponibles supone una individualización de cada paciente y un análisis juicioso de la relación riesgo/beneficio de cada alternativa terapéutica. La cirugía bariátrica no constituye una opción primaria para el manejo de NAFLD o NASH; no obstante, partiendo de su indicación en el tratamiento de obesidad grave, su uso trae beneficios indudables en términos de mejoría de la enfermedad hepática.

Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8

2. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(7):387-8. doi: 10.1038/s41575-020-0316-6.

3. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: /10.1053/j.gastro.2019.11.312

4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431

5. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

6. Khalatbari-Soltani S, Imamura F, Brage S, De Lucia Rolfe E, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. BMC Med. 2019;17(1):19. doi: 10.1186/s12916-019-1251-7

7. 7. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):389-98. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1

8. Pérez M, Gonzales L, Olarte R, Rodríguez NI, Tabares M, Salazar JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. Prev Med. 2011;52(2):174-7. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.11.021

9. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999,30(6):1356-62. doi: 10.1002/hep.510300604

10. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. Surg Obes Relat Dis. 2015;11(1):137-41. doi: 10.1016/j.soard.2014.06.015

11. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. Cell Metab. 2017;26(2):292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008

12. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2004;24(1):3-20. doi: 10.1055/s-2004-823098

13. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40(12):1461-5. doi: 10.1038/ng.257

14. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. Curr Hepatol Rep. 2016;15(2):75-85. doi: 10.1007/s11901-016-0295-9

15. Sunny NE, Bril F, Cusi K. Mitochondrial adaptation in nonalcoholic fatty liver disease: novel mechanisms and treatment strategies. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(4):250-60. doi: 10.1016/j.tem.2016.11.006

16. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. J Hepatol. 2018;68(2):238-50. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.012

17. Stepanova M, Rafiq N, Makhlouf H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dig Dis Sci. 2013;58(10):3017-23. doi: 10.1007/s10620-013-2743-5

18. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2018;155(6):1828-37.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.024

19. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J Hepatol. 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013

20. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):644-52. doi: 10.1210/jc.2015-3111

21. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966

22. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. J Obes. 2013;2013: 291546. doi: 10.1155/2013/291546

23. Chawla KS, Talwalkar JA, Keach JC, Malinchoc M, Lindor KD, Jorgensen R. Reliability and validity of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). BMJ Open Gastroenterol. 2016;3(1):e000069. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000069

24. Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Talwalkar JA, McCoy RG.

Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease: real-world data from a large U.S. claims database. Hepatology. 2018;68(6):2230-8. doi: 10.1002/hep.30094

25. Muthiah M, Sanyal AJ. Burden of Disease due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterol Clin N Am. 2020;49(1):1-23. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.007

26. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical presentation and patient evaluation in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2016;20(2):277-92. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.006

27. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008;48(3):792-8. doi: 10.1002/hep.22429

28. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;52(3): 913-24. doi: 10.1002/hep.23784

29. Festi D, Schiumerini R, Marasco G, Scaioli E, Pasqui F, Colecchia A. Non-invasive diagnostic approach to non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(8):1039-53. doi: 10.1586/17474124.2015.1049155

30. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008;57 (10):1441-7. doi: 10.1136/gut.2007.146019

31. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496

32. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(6):652-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835d72cf

33. González- Ballerga E, Curia A, Cusi K. Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020;50(3):236-52. Disponible en: https://actagastro.org/higado-graso-no-alcoholico-certezas-e-incertidumbres-de-una-epidemia-silenciosa/

34. Castera L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology. 2010;51(3):828-35. doi: 10.1002/hep.23425

35. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatology. 2016;63(6):1817-27. doi: 10.1002/hep.28394

36. Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ, coordinadores. Primera guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Argentina: A.A.E.E.H. 2019. Disponible en: http://www.aaeeh.org.ar/es/attachment/show/40

37. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(4):313-24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2

38. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):419. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30091_

39. Liu M, Wang J, Zeng J, Cao X, He Y. Association of NAFLD With Diabetes and the Impact of BMI Changes: A 5-Year Cohort Study Based on 18,507 Elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1309-16. doi: 10.1210/jc.2016-3440

40. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Diabetologia. 2012;55(4):885-904. doi: 10.1007/s00125-011-2446-4

41. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized Comparison of Reduced Fat and Reduced Carbohydrate Hypocaloric Diets on Intrahepatic Fat in Overweight and Obese Human Subjects. Hepatology. 2011;53(5):1504-14. doi: 10.1002/hep.24242

42. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent Effects of Physical Activity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2009;50(1):68-76. doi: 10.1002/hep.22940

43. Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R, Thomas EL, et al. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4219-28. doi: 10.1210/jc.2016-2353

44. 44. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease:Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367

45. 45.Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-López C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.

46. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X

47. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010;376(9756):1916-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X

48. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(3):3924-34. Disponible en: http://ijcem.com/files/ijcem0005570.pdf

49. Bruinstroop E, Dalan R, Cao Y, Bee YM, Chandran K, Cho LW, et al. Low-Dose Levothyroxine Reduces Intrahepatic Lipid Content in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(7):2698-706. doi: 10.1210/jc.2018-00475

50. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao L, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. Obes Surg. 2015;25(12):2280-9. doi: 10.1007/s11695-015-1691-x

20.

Cirrosis hepática y sus complicaciones

Ximena Morales
Médica internista, Fellow Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad del Rosario, Bogotá, DC. Fundación Cardioinfantil – IC.

Martín Garzón
Grupo de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Fundación Cardioinfantil – IC, y Hospital Universitario de La Samaritana. Profesor titular, Gastroenterología, Universidad del Rosario, Bogotá, DC.

Introducción

La cirrosis resulta de diferentes mecanismos de lesión hepática que llevan a necroinflamación y fibrogenesis. Histológicamente, está caracterizada por la presencia de una regeneración nodular difusa, rodeada por densos septos fibróticos con la subsecuente extinción del parénquima y colapso de las estructuras vasculares, causando en conjunto una gran distorsión de la arquitectura vascular hepática. Esta distorsión resulta en aumento de la resistencia al flujo portal y consecuentemente en hipertensión portal y disfunción de la síntesis hepática (1-4). La historia natural de la cirrosis es caracterizada por un curso silente y asintomático, hasta que el aumento en la presión portal y el deterioro de la función hepática causan una rápida declinación en la expectativa de vida, produciendo diferentes fenotipos clínicos.

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) reformuló el concepto de *cirrosis* al que debemos utilizar actualmente, entendiendo un cambio en la enfermedad, no como una entidad estática, sino como un proceso dinámico con progresión y cambios en estadios biológicos, morfológicos y clínicos (2, 5, 6). El estadio temprano y asintomático de la enfermedad es usualmente referido como "cirrosis compensada", en la cual los pacientes pueden tener una buena calidad de vida y la enfermedad puede progresar sin ser detectada por varios años; mientras que los estadios tardíos, definidos por la aparición de complicaciones (ascitis, sangrado, encefalopatía o ictericia), hacen parte de la denominada "cirrosis descompensada". Después de la aparición de cualquiera de estas complicaciones, la enfermedad usualmente progresa más rápidamente hacia la muerte o necesidad de trasplante hepático. Debido a las marcadas diferencias en la sobrevida, la "cirrosis compensada" y "descompensada" son consideradas dos entidades clínicas diferentes (Figura 20.1).

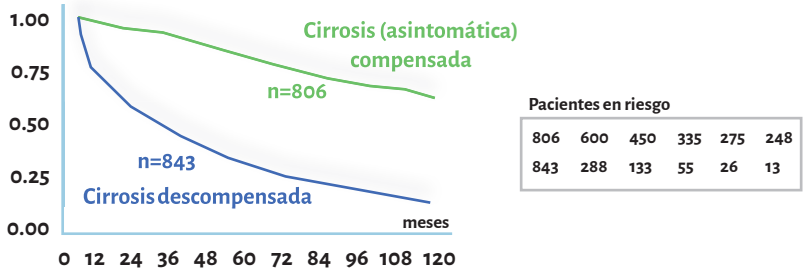


Figura 20.1. Comparación de sobrevida entre pacientes con cirrosis compensada vs. Descompensada.

Fuente: adaptada de (1).

Adicionalmente, esta progresión puede ser acelerada por el desarrollo de otras complicaciones, tales como el resangrado, la injuria renal aguda (IRA o AKI, por sus siglas en inglés), con o sin características de síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar, hipertensión porto-pulmonar, cardiomiopatía cirrótica e infecciones bacterianas. El nuevo concepto en el manejo de los pacientes con cirrosis es el uso de terapias no específicas para la prevención e intervención temprana, con el objetivo de estabilizar la progresión de la enfermedad y evitar o retardar la descompensación y la necesidad de trasplante hepático (1-4).

Epidemiología

La cirrosis es una causa cada vez mayor de morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados. Es la decimosegunda causa de muerte en adultos a lo largo del mundo, pero la cuarta en Europa Central, resultando en un millón de muertes por año en todo el mundo, 170.000 muertes en Europa y 33.539 en Estados Unidos (EE. UU.), siendo la principal indicación de 5.500 trasplantes/año en Europa, y es la octava entre las enfermedades con mayores costos económicos (3, 5). Su prevalencia es difícil de evaluar y, posiblemente, mucho más alta que la reportada a nivel mundial, debido a que los estadios iniciales son asintomáticos y la enfermedad no es diagnosticada (2).

Fisiopatología

La transición de una enfermedad hepática crónica a la cirrosis compromete la presencia de inflamación, activación de las células estrelladas con la consecuente fibrogénesis, angiogénesis y lesiones con extinción de parénquima, causadas por la oclusión vascular. Todo esto lleva a cambios microvasculares con remodelación sinusoidal, resultando en capilarización de los sinusoides hepáticos, formación de *shunts* intrahepáticos (angiogénesis y pérdida de parénquima) y disfunción endotelial hepática con liberación insuficiente de vasodilatadores (óxido nítrico). El aumento en la resistencia hepática al flujo portal es el principal factor, aumentando la presión portal en la cirrosis, y esto resulta de una combinación de alteraciones estructurales asociadas a la enfermedad hepática crónica (por ejemplo, depósito de tejido fibroso, distorsión vascular por los nódulos regenerativos y microtrombosis, componente estructural responsable del 70 % de la resistencia vascular hepática local) y unas anormalidades funcionales (componente funcional), llevando a disfunción endotelial y aumento del tono vascular hepático y, posiblemente, la presión portal podría ser disminuida en un 30 % si este componente funcional es antagonizado (vasodilatadores).

Una de las consecuencias iniciales de la hipertensión portal (HTP) es la formación de colaterales portosistémicas. Concomitante o aun precediendo el desarrollo de

estas colaterales, ocurre una vasodilatación esplácnica asociada a un aumento en la producción de óxido nítrico esplácnico, con aumento del flujo esplácnico. Esta vasodilatación es una respuesta adaptativa a los cambios hemodinámicos intrahepáticos en la cirrosis y sus mecanismos son directamente opuestos a aquellos del tono vascular hepático aumentado (3-5). Esto conlleva la presencia de un lecho esplácnico vasodilatado e hiperdinámico, a pesar de la activación de los sistemas vasoconstrictores con disminución e hiporrespuesta de los vasos esplácnicos, adicionalmente con un sistema simpático sobreactivado y desensibilización a la norepinefrina, lo que agrava la vasodilatación. Esta vasodilatación no ocurre solo en el lecho esplácnico, sino también en la circulación sistémica, y la extensión de esta vasodilatación compromete la volemia, llevando finalmente a una hipoperfusión orgánica periférica, siendo el riñón uno de los más afectados, lo cual es censado a nivel renal como una caída del volumen efectivo, conllevando la activación de los sistemas vasoconstrictores y retenedores de agua y sodio, tales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático, secreción de arginina-vasopresina. Esto explica algunas de las características cardinales de la cirrosis descompensada, tal como la retención renal de sodio y agua, llevando a la formación de ascitis y síndrome hepatorrenal y, adicionalmente, con aumento del volumen sanguíneo, del gasto cardiaco, lo que da como resultado un estado circulatorio hiperdinámico que adicionalmente aumenta el flujo venoso portal y la presión portal (4) (Figura 20.2).

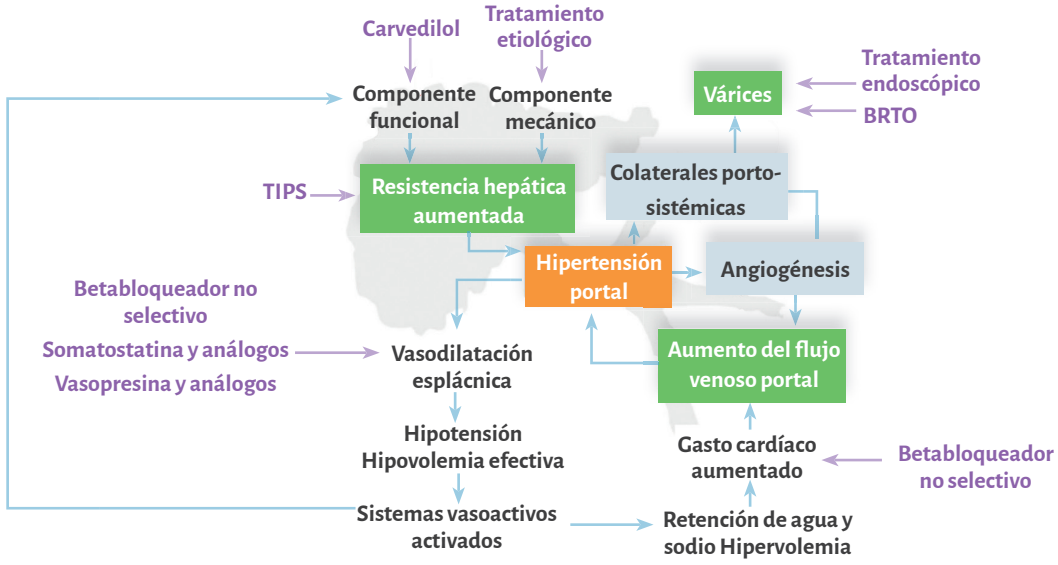


Figura 20.2. Fisiopatología de hipertensión portal e intervenciones recomendadas para reducir la presión portal, derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), escleroterapia endoscópica asistida mediante balón oclusivo (BRTO).

Fuente: adaptada de (5).

Aunque los mecanismos moleculares responsables de la vasodilatación arterial están asociados con el aumento de la producción endotelial de sustancias vasodilatadoras tales como el óxido nítrico, monóxido de carbono, prostaciclina y endocannabinoides, lo cual ya ha sido demostrado, las causas primarias de tales anormalidades permanecen por dilucidar, pero es claro que los pacientes con cirrosis avanzada presentan un estado de inflamación crónica. Esto es demostrado por el aumento en los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, posiblemente asociado con la diseminación sistémica de bacterias y productos bacterianos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como resultado de una translocación bacteriana anormal con cambios en la microbiota y permeabilidad intestinal. Un papel similar juegan otras moléculas llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP) liberados por el hígado enfermo, debido a la inflamación local, apoptosis celular y necrosis.

Tanto los PAMP como los DAMP se unen con receptores innatos de reconocimiento de las células inmunes, que una vez activados producen y liberan moléculas proinflamatorias en conjunto con especies de oxígeno y nitrógeno reactivo. Esta cascada de eventos contribuye al desarrollo de disfunción circulatoria, la cual favorece el desarrollo de disfunción multiorgánica y falla. La transición de la cirrosis compensada y asintomática a descompensada ocurre a una tasa de 5 % a 7 % por año. Una vez ocurre la descompensación la cirrosis resulta en una enfermedad sistémica con disfunción multiorgánica y sistémica. En este punto los pacientes resultan altamente susceptibles a infecciones bacterianas, debido a la compleja disfunción inmune asociada a la cirrosis, comprometiendo tanto la inmunidad innata como adquirida, resultando los pacientes infectados comprometidos por una morbilidad severa, falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) y alta mortalidad.

Evolución natural de la cirrosis

Como ya se anotó, la cirrosis hepática no debe continuar siendo concebida como una enfermedad terminal y el concepto de un proceso dinámico es cada vez más aceptado. Una subclasificación clínica pronóstica con cinco estadios diferentes ha sido propuesta, con probabilidades de mortalidad sustancialmente diferentes (1, 2): estadio 1, cirrosis compensada sin varices ni ascitis; estadio 2, cirrosis compensada con desarrollo de varices sin ascitis; estadio 3, determinado por el desarrollo de sangrado variceal; estadio 4, presencia de otra descompensación diferente al sangrado (ascitis, encefalopatía, ictericia); estadio 5, definido por la presencia de un segundo evento de descompensación (sangrado recurrente, ascitis refractaria, síndrome hepatorrenal, hiponatremia, encefalopatía recurrente), siendo la mortalidad a un

año del estadio 1 del 1,5 %, pasando por 20 % de mortalidad asociada el estadio 3 y 88 % de mortalidad al año del estadio 5. Los eventos de descompensación son usualmente desencadenados por factores precipitantes, como el consumo activo de alcohol, las infecciones bacterianas, la trombosis venosa portal, la cirugía y el carcinoma hepatocelular, los cuales pueden acelerar el curso de la enfermedad en cualquier estadio, pero especialmente en la cirrosis descompensada.

La hipertensión portal, más que la falla hepatocitaria por sí misma, es la causa subyacente de la mayoría de las complicaciones de la cirrosis y su mortalidad subsecuente. El mejor método para evaluar la presión portal es la cateterización de la vena hepática a través de una catéter-balón con la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), el cual es la diferencia entra la presión venosa hepática en cuña (balón ocluido) y la presión venosa hepática libre, siendo el valor normal menor a 5 mmHg, y ya ha sido demostrado que el GPVH es mejor que la biopsia hepática en predecir el desarrollo de complicaciones de la cirrosis. Basados en la presión portal, los pacientes pueden ser divididos en aquellos con una elevación leve de la presión portal (> 5 mmHg pero < 10 mmHg – hipertensión portal clínicamente no significativa) y aquellos con hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH > 10 mmHg), la cual está asociada con aumento en el desarrollo de várices y otros eventos de descompensación clínica (ascitis, sangrado, encefalopatía), descompensación posquirúrgica y carcinoma hepatocelular (CHC). Es así como los pacientes con GPVH < 10 mmHg tienen una probabilidad del 90 % de no progresar a una fase descompensada durante un seguimiento de cuatro años, mientras que para aquellos con GPVH > 10 mmHg la incidencia de CHC es seis veces mayor.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

La estrategia de manejo de los pacientes con cirrosis debe ser basada en la prevención de la progresión de la enfermedad, más que en tratar las complicaciones cuando ellas ocurran. Los cambios en el estilo de vida son muy importantes y frecuentemente son subestimados. Estas recomendaciones deben ser ofrecidas a todos los pacientes. La obesidad, por su parte, es un predictor independiente de progresión de la cirrosis en enfermedad hepática alcohólica y la presencia de síndrome metabólico está asociada con una fibrosis más severa y mayor progresión a cirrosis en la enfermedad hepática crónica. La resistencia a la insulina predice el desarrollo de CHC y, en grandes cohortes, tanto la diabetes como el síndrome metabólico aumentan el riesgo de CHC. Por esta razón, a todos los pacientes con cirrosis se les debe recomendar el control de peso y el adecuado control de la diabetes para evitar el riesgo de complicaciones a largo plazo (3-5).

La ingesta de alcohol es deletérea en los pacientes con enfermedad hepática de cualquier etiología y en algunos pacientes la supresión en la ingesta de alcohol está asociada con una "recompensación" y mejores resultados a largo plazo, y solamente la abstinencia del alcohol mejora la sobrevida en la cirrosis alcohólica. Adicionalmente, la ingesta de alcohol aumenta el GPVH y el flujo a las colaterales. Por lo tanto, a todos los pacientes con cirrosis, independiente de su etiología, se les debe recomendar la abstinencia absoluta del alcohol. El café y sus componentes específicos al parecer disminuyen la síntesis de ácidos grasos (involucrados en la esteatosis), la activación de las células estrelladas hepáticas (comprometidas en la fibrogenesis) y la inflamación hepática, y se ha demostrado que inducen la apoptosis y aumenta la capacidad antioxidante hepática, los cuales están comprometidos en la carcinogénesis. Por todo lo anterior, al menos dos tazas de café al día son recomendadas (3, 5, 7).

La remoción del factor etiológico causante de la enfermedad hepática es una de las piedras angulares del tratamiento. Esto permite prevenir la descompensación y mejorar los resultados en la cirrosis compensada. En los pacientes con cirrosis descompensada, los resultados dependen del estado actual de la enfermedad al momento de la remoción del factor etiológico. Es así como los pacientes deben ser tratados de su enfermedad subyacente para detener la progresión de la enfermedad, y esto incluye, por ejemplo: el tratamiento inmunosupresor para la hepatitis autoinmune; las flebotomías para la hemocromatosis; y las terapias quelantes de cobre para la enfermedad de Wilson. Los pacientes con hepatitis virales deben ser evaluados para tratamiento antiviral. Todo paciente con cirrosis y antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) positivo debe recibir manejo con un potente antiviral (entecavir o tenofovir), independientemente de la carga viral. Esta terapia antiviral reduce el GPVH y retarda la progresión clínica hacia la descompensación en los respondedores. Sin embargo, los pacientes con cirrosis que responden al tratamiento antiviral deben continuar en vigilancia regular para el CHC, debido a que, aunque el riesgo es reducido, no es eliminado y, por esto, deben ser vigilados con una ecografía y determinación de alfafetoproteína cada seis meses.

El tratamiento con estatinas disminuye la fibrogenesis hepática, mejora la disfunción endotelial intrahepática, reduce la presión portal y mejora la perfusión y la función hepáticas. Sin embargo, aunque parecen tener un efecto benéfico en todos los estadios de la cirrosis, el estadio específico en el cual tienen el mayor efecto aún no se ha determinado (3-5, 8, 9). Los betabloqueadores no selectivos (propranolol) no solamente son efectivos en reducir la hipertensión portal y el riesgo de sangrado varicoso, sino que adicionalmente re-

ducen el riesgo de otras complicaciones asociadas a la hipertensión portal, tales como la ascitis, el síndrome hepatorrenal, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la encefalopatía hepática. Estos efectos son vistos en los respondedores al tratamiento con propranolol, especialmente en aquellos pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa que ya han desarrollado el estado de circulación hiperdinámico.

Finalmente, otra potencial estrategia terapéutica en la prevención de la descompensación puede ser la anticoagulación. La trombosis venosa portal se presenta en el 0,6 %-15,8 % en los pacientes con cirrosis, en el 15 % de los pacientes en lista de trasplante y se documenta hasta en el 36 % de los explantes. Esta trombosis disminuye la perfusión portal (extinción de parénquima), acelera la progresión de la fibrosis, aumenta el riesgo de sangrado, es un predictor independiente de falla en el control del sangrado y aumenta la mortalidad postrasplante hasta en un 30 %. La enoxaparina parece retardar la ocurrencia de descompensación y mejorar la sobrevida, sugiriendo que la trombosis venosa portal y la descompensación pueden estar en relación con el empeoramiento de la hipertensión portal, con el consecuente daño progresivo de la barrera mucosa intestinal. Por esto, cada seis meses, en el seguimiento de estos pacientes, se debe realizar un *doppler* venoso portal para evaluar su permeabilidad (4, 10, 11).

Complicaciones

Ascitis

La cirrosis es la principal causa de ascitis y es responsable del 80 % de los casos; además, es la causa más común de descompensación en la cirrosis, dando lugar a que entre el 5 % al 10 % de los pacientes con cirrosis compensada desarrollen esta descompensación al año. Su presencia altera la vida laboral y social, conlleva a hospitalizaciones y es causa directa de otras complicaciones como la PBE, disfunción ventilatoria restrictiva y hernias abdominales. Su presencia conlleva un pobre pronóstico, ya que la mortalidad a uno y dos años es del 40 % a 50 % ,respectivamente, y, por ende, es considerada como indicación para remisión y evaluación para trasplante hepático.

Fisiopatología

La causa principal de su desarrollo es la retención de sodio (Na), inducida por la activación de los sistemas retenedores de Na (sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático), como ya se mencionó, llevando a un balance positivo de líquidos que desencadena una expansión del volumen de fluido extracelular, como consecuencia de la vasodilatación esplácnica y reducción de la volemia efectiva (4) (**Figura 20.3**). La ascitis puede ser graduada de 1 a 3, de acuerdo con la cantidad de líquido acumulado en la cavidad abdominal **(Tabla 20.1)** (4).

Tabla 20.1. Clasificación clínica de ascitis.

Grado de ascitis	Definición
Ascitis grado 1	Únicamente cuantificable por medio ecográfico, no evidente clínicamente.
Ascitis grado 2	Distensión moderada de abdomen. Se identifica por medio del examen físico (por ejemplo, onda ascítica presente).
Ascitis grado 3	Ascitis a tensión: distensión abdominal marcada.

Fuente: elaboración propia.

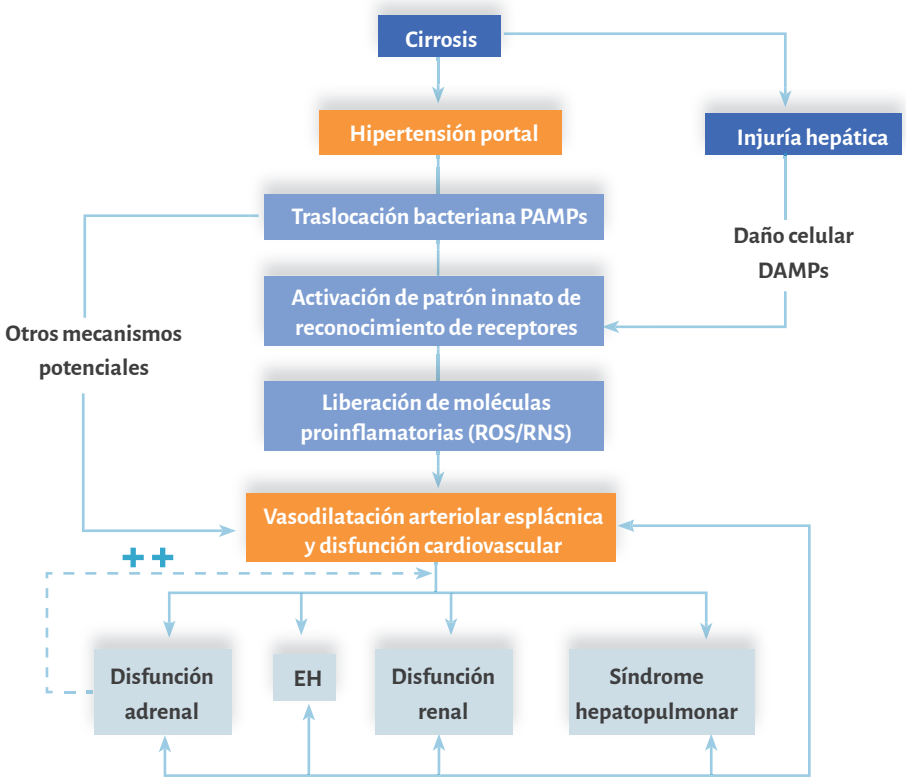


Figura 20.3. Fisiopatología de complicaciones de cirrosis.

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico

La paracentesis diagnóstica es probablemente el método más rápido y costoefectivo para el diagnóstico etiológico de la ascitis. Está indicada en todos los pacientes con ascitis grado 2 o 3, de reciente comienzo, y en todo paciente cirrótico que ingrese al hospital por cualquier descompensación

de la cirrosis. Además, dada la importante prevalencia de infección del líquido ascítico (1,5 %-3,5 % de pacientes ambulatorios y 10 % y hospitalizados), esta herramienta nos permite realizar un diagnóstico oportuno (4). En cuanto al análisis del líquido ascítico, la medición del gradiente de albúmina o GASA (albúmina sérica-albúmina del líquido ascítico) ha demostrado en estudios prospectivos que permite categorizar mejor la etiología de la ascitis, con aproximadamente 97 % de certeza; un gradiente de albúmina de 1,1 g/dL o mayor indica que el origen es portal hipertensivo.

Adicionalmente, el recuento celular y su diferencial de polimorfonucleares (PMN), proteínas totales, glucosa y deshidrogenasa láctica pueden ayudar a diferenciar el diagnóstico de una peritonitis espontánea (PBE) de una peritonitis bacteriana secundaria. Una concentración en líquido ascítico de proteínas < 1,5 g/dL en el líquido ascítico es considerado como un factor de riesgo para PBE. Múltiples estudios prospectivos han demostrado que el crecimiento bacteriano en cultivos ocurre en aproximadamente 50 % de los casos cuando el recuento de PMN es mayor a 250 cel/mL, si son sembrados en métodos convencionales de cultivo; comparado con aproximadamente 80 %, si el líquido es inoculado en medios de hemocultivo, al lado de la cama del paciente al realizar la paracentesis y, por esta razón, se sugiere que la siembra de líquido ascítico sea en frascos de hemocultivo (3, 4). Otros estudios en el líquido ascítico como la citología, adenosín-deaminasa (ADA) y cultivos especiales (por ejemplo, micobacterias) solo deben realizarse cuando hay una alta sospecha de estas patologías. En el caso de la citología de líquido peritoneal, esta solo es positiva en el 7 % de los casos de carcinomatosis peritoneal y, si la sospecha es tuberculosis peritoneal, los cultivos de micobacterias pueden ser positivos en 50 % o menos de los casos sospechosos. Otras mediciones diagnósticas pueden ser de mayor utilidad en casos de carcinomatosis, como la medición del colesterol en el líquido ascítico (> 45 mg/dL) (12).

Tratamiento

Medidas no farmacológicas

Los pacientes con cirrosis y ascitis deben tener como primera medida una dieta con restricción de sodio moderada: consumo entre 5 a 6,5 g/día de sodio (se aconseja para este objetivo no adicionar sal a la dieta y evitar comida precocida) y, además, tener apoyo por un grupo de soporte nutricional (13). Tampoco es aconsejable dietas excesivamente restrictivas de sodio, dado que esto también está asociado con aumento de mortalidad.

Medidas farmacológicas

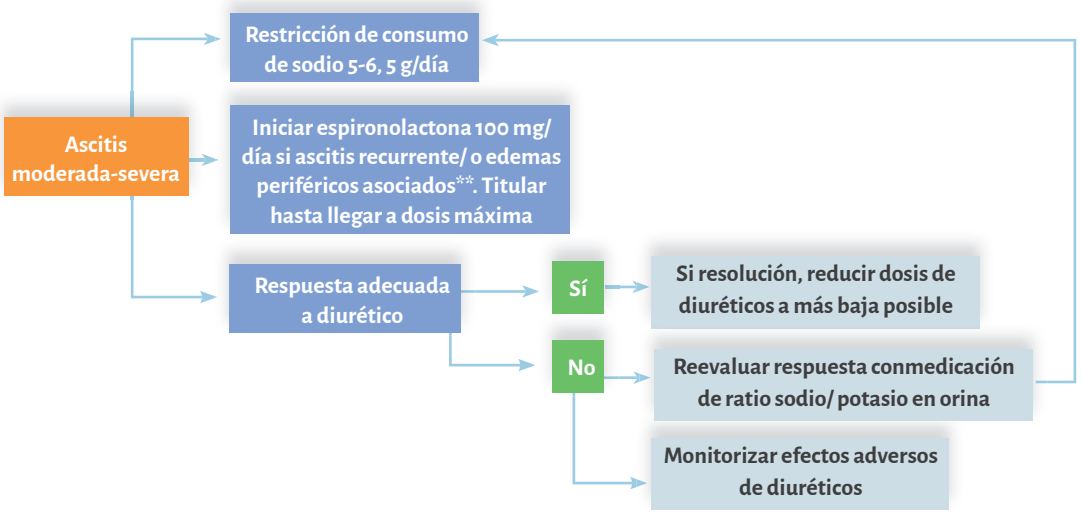
Además de la restricción de sodio, los diuréticos son la piedra angular del manejo de la ascitis clínicamente evidente; se aconseja su uso y titulación de la siguiente manera (4) (resumen en Figura 20.4):

- Pacientes con ascitis grado 2 deben recibir, como primera medida, antagonistas de receptor de aldosterona como monoterapia, con una dosis inicial de 100 mg/día, con aumentos progresivos cada 72 horas hasta llegar a un máximo de 400 mg/día, si no hay respuesta adecuada (veáse definición de respuesta adecuada a diuréticos en la Tabla 20.1).

- Los pacientes con ascitis persistente o recurrente, que se acompañan de otros signos de sobrecarga hídrica, como edemas periféricos, se benefician de adicionar diuréticos de asa, como furosemida a dosis inicial de 40 mg/día, la cual también se debe ir titulando cada 72 horas, si no hay respuesta adecuada a diuréticos.

- Una vez resuelta la ascitis, se deben disminuir las dosis de diuréticos hasta la dosis mínima efectiva.

- Se debe monitorizar de forma estricta, sobre todo al inicio de la terapia, los posibles efectos adversos relacionados con estos medicamentos: alteraciones hidroelectrolíticas, deterioro de función renal y, en caso de presentarse, deberá disminuirse la dosis o considerar la suspensión de estos según la severidad.



Nota. **Al adicionar furosemida en asociación con espironolactona, se debe preservar la relación de administración combinada 100/40 mg de espironolactona y furosemida, respectivamente, y así sucesivamente a la hora de titular (por ejemplo, espironolactona, 200 mg/día + furosemida, 80 mg/día).

Figura 20.4. Titulación de diuréticos.

Fuente: elaboración propia.

Sin embargo, en un grupo de pacientes con presentación de ascitis grado 3 (a tensión) o con ascitis refractaria/intratable (véase definiciones en la Tabla 20.2), además de los diuréticos, se debe realizar paracentesis de grandes volúmenes bajo guía ecográfica, ya que esto disminuye posibles eventos adversos relacionados con el procedimiento (13). Se recomiendan, además, las siguientes medidas complementarias:

- Se debe realizar un drenaje completo con una única sesión.
- Se debe iniciar expansor de volumen (preferiblemente albúmina), con el fin de prevenir disfunción circulatoria pos-paracentesis cuando se realice un drenaje superior a 5 L. Se debe reponer 8 g por cada litro removido.
- Si no hay contraindicación, el manejo de la ascitis debe estar acompañado de diuréticos para prevenir nuevos episodios de ascitis.

Tabla 20.2. Definición de términos relevantes en ascitis.

Términos	Definiciones
Duración de tratamiento	Terapia diurética intensiva (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día con una dieta restringida en sodio (al menos 90 mmol/día).
Respuesta adecuada a diurético	Pérdida de 0,5 kg/día en pacientes con ascitis sin edema o 1 kg/día en pacientes con ascitis y edema.
Falta de respuesta	Pérdida de peso promedio < 0,8 kg en cuatro días o excreción de sodio urinario menor que el sodio consumido.
Ascitis recurrente temprana	Reaparición de ascitis grado 2 o 3 tras drenaje de ascitis.
Ascitis resistente a diuréticos	Ascitis que no puede ser manejada o recurrencia temprana por falta de respuesta a diuréticos y restricción de sodio.
Ascitis intratable	Ascitis que no puede ser manejada o recurrencia temprana por complicaciones relacionadas con diuréticos que impiden titular a dosis efectiva.

Fuente: elaboración propia.

Ascitis refractaria

La definición de ascitis refractaria dada por el *International Club of Ascitis* (ICA) es la de aquella ascitis que no puede ser removida o la recurrencia temprana que no puede ser prevenida con manejo médico óptimo (4). Se estima que aproximadamente 5-10 % de los pacientes con ascitis son refractarios al manejo médico y su

presentación está relacionada con pobre pronóstico; por ello, aquel que la presente debe ser referido a un grupo de trasplante hepático (14).

Generalmente, se recomienda la realización de paracentesis evacuatorias seriadas; sin embargo, a la fecha se han realizado ensayos clínicos en donde se ha observado que estos pacientes se benefician de la realización de un *shunt* porto-sistémico intrahepático (TIPS). Al compararse esta intervención con paracentesis de grandes volúmenes, se ha encontrado un impacto significativo en la tasa de sobrevida a favor de la realización de TIPS (14, 15); es por ello que las guías más recientes recomiendan su realización en pacientes sin contraindicaciones (4, 13) y, si no hay disponibilidad de dicho tratamiento, el paciente debe ser referido a un centro de atención que cuente con un grupo de expertos en dicho procedimiento.

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación infecciosa de la ascitis, relacionada con una alta mortalidad: antes de la implementación de antimicrobianos y con el diagnóstico tardío, su mortalidad era cercana al 90 %; actualmente, con el diagnóstico temprano y la terapia antibiótica, su mortalidad se acerca al 20 % (4).

Los pacientes pueden presentar síntomas como dolor abdominal, vómito, diarrea, signos de respuesta inflamatoria aguda, lesión renal aguda, deterioro de síntesis hepática, sangrado gastrointestinal o presentarse como encefalopatía. Por esta razón, a todos los pacientes con dichos síntomas se les debe sospechar PBE y actuar en consecuencia con ello.

El diagnóstico de PBE se confirma con un conteo de neutrófilos en líquido ascítico > 250/mm^3. Se debe realizar cultivo del líquido ascítico en todos los pacientes, preferiblemente en tubos de hemocultivos, al lado de la cama del paciente, para mejorar el rendimiento de la muestra. Existen otros términos como la bacteriascitis, donde no se cumple el criterio de conteo de neutrófilos, pero el reporte de cultivo de líquido ascítico es positivo. La recomendación en este último escenario es continuar/iniciar manejo antibiótico, si la sospecha clínica de infección es alta; por el contrario, si la sospecha es baja, se deberá realizar una segunda paracentesis y, de persistir la bacteriascitis, se deberá iniciar manejo antibiótico (4). En algunos sitios de difícil acceso, donde no hay disponibilidad de evaluación de citoquímico, se pueden utilizar tiras reactivas en líquido ascítico, ya que además de su resultado rápido, tienen un buen valor predictivo negativo para PBE (16). El tratamiento de esta complicación está basado en antibiótico empírico (ajustado a la resistencia local de cada institución). En caso de que la resistencia

local sea desconocida y se identifique como infección adquirida en comunidad, se debe utilizar como manejo de primera línea una cefalosporina de tercera generación o piperacilina/tazobactam y, según los respectivos aislamientos microbiológicos, evaluar el desescalamiento de terapia antibiótica; en el caso de la PBE nosocomial, se aconseja el uso de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos.

Lesión renal aguda

El compromiso renal en los pacientes cirróticos es relativamente frecuente y usualmente es de origen multifactorial (27 % al 53 %); además, es un marcador de mortalidad. En estudios retrospectivos, se cree que principalmente está relacionado con azoemia prerrenal por hipovolemia, necrosis tubular aguda, síndrome hepatorrenal y síndrome compartimental abdominal (17). El síndrome hepatorrenal, por su parte, es un diagnóstico de exclusión, ya que, como se mencionó previamente, hay otras causas de compromiso renal que pueden estar presentes en el paciente cirrótico.

El ICA adaptó la definición de lesión renal aguda de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para su clasificación (17):

- Estadio 1A: aumento de la creatinina ≥ 0,3 mg/dL o un valor menor de 1,5 mg/dL del valor basal.
- Estadio 1B: Aumento de creatinina ≥ 0,3 mg/dL o un valor ≥ 1,5 mg/dL (133/l) del basal.
- Estadio 2: Aumento de la creatinina de 2-3 veces del basal.
- Estadio 3: Aumento de creatinina sérica más de 3 veces del basal o aumento de creatinina ≥ 4,0 mg/dL o inicio de terapia de reemplazo renal.

Para cumplir el diagnóstico de síndrome hepatorrenal, que como ya se mencionó es un diagnóstico de exclusión, se deben cumplir los siguientes criterios (18, 19):

- Cirrosis con ascitis.
- Diagnóstico de lesión renal aguda acorde a la definición ICA.
- No respuesta a dos días consecutivos de suspensión de diurético y expansión de volumen con albúmina.
- Ausencia de choque.
- No uso concomitante de nefrotóxicos (AINES, aminoglucósidos, medio de contraste)
- No signos de compromiso estructural renal (proteinuria > 500 mg/dL), microhematuria (> 50 cel por campo de alto poder) o ecografía renal anormal.

El tratamiento inicial debe estar dirigido al retiro de nefrotóxicos (AINES, diuréticos, betabloqueadores, lactulosa) y se recomienda el inicio de albúmina 1 g/kg/día por dos días, y reevaluar. De persistir el compromiso renal pese a estas medidas, se deberá iniciar un vasoconstrictor (terli-

presina 1 mg/6 h), acompañado de albúmina, para mantener un objetivo de aumento de 15 mmHg de la tensión arterial media (TAM) basal o un rango de TAM entre 85-90 mmHg (17).

Hemorragia gastrointestinal

La hemorragia variceal (HV) es la causa del 70 % de los eventos de sangrado gastrointestinal en los pacientes con hipertensión portal; continúa siendo una de las complicaciones más severas que comprometen la vida de los pacientes con cirrosis, y es el segundo evento más frecuente de descompensación después de la ascitis. Los pacientes descompensados, por definición, tienen hipertensión portal clínicamente significativa y un alto riesgo de tener varices esofágicas. De hecho, las varices esofágicas se presentan en el 30 %-40 % de los pacientes con cirrosis compensada (Child Pugh A) y en el 60 %-85 % de los pacientes descompensados (Child Pugh B/C). Las várices esofágicas se desarrollan a una tasa de 5 %-7 % por año, con una progresión de varices pequeñas a grandes de 10 %-12 % por año, y en los pacientes Child-Pugh B/C su progresión es de 22 % al año y 51 % a tres años, con un riesgo de sangrado de 10 %-15 % por año, una vez aparecen (4, 5, 20, 21).

Con las mejoras en la terapia, la mortalidad a seis semanas se ha logrado disminuir del 42 % en los años 80 a 15-20 % en la actualidad (22, 23) siendo aún muy alta, con unas tasas de resangrado a las 48-72 h del sangrado índice del 25 % a 30 % y 62 % a dos años (24). Dado el alto riesgo de muerte asociado a los episodios de HV, la implementación de estrategias adecuadas para prevenir y tratar la HV, el resangrado y la muerte deben ser activamente implementadas en los pacientes con cirrosis descompensada. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es un buen marcador de hipertensión portal y tiene un poder pronóstico robusto. La hipertensión portal es definida como el aumento del GPVH > 5 mmHg. Cuando el GPVH sobrepasa los 10 mmHg, las várices usualmente aparecen y el riesgo de desarrollar complicaciones aumenta (hipertensión portal clínicamente significativa [HPCS]). En los pacientes con varices esofágicas, un GPVH > 12 mmHg identifica los pacientes con mayor riesgo de sangrado, mientras que un GPVH > 16 mmHg identifica un alto riesgo de muerte. Entretanto, un GPVH > 20 mmHg predice la presencia de falla para control del sangrado, resangrado temprano y muerte durante un episodio de sangrado variceal, y en los pacientes en lista de trasplante por cada 1 mmHg que aumenta el GPVH predice un aumento de 3 % en el riesgo de muerte en un seguimiento a 19 meses (3, 5).

La hipertensión portal se correlaciona con el Child-Pugh, mientras que la severidad de la falla hepática es el principal determi-

nante pronóstico en los pacientes con HV. El GPVH tiene mejor certeza diagnóstica para la predicción de la descompensación que el Child-Pugh o el MELD, pero el MELD es la mejor herramienta para predecir la sobrevida en los pacientes descompensados. El reconocimiento de los diferentes estadios de la cirrosis es clave para la adjudicación de las diferentes terapias, con el objetivo final de mejorar el pronóstico, tratar la HV, prevenir el resangrado o la muerte (2-5, 24, 25) (Figura 20.5).

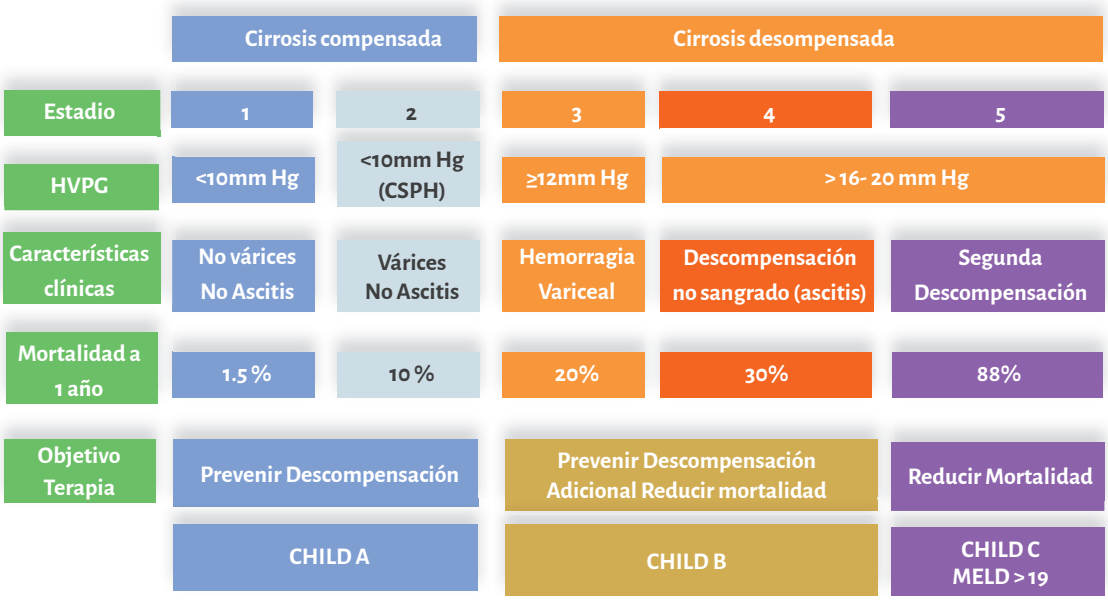


Figura 20.5. Evaluación pronóstica de la cirrosis según estadio clínico.

Fuente: adaptada de (1, 2).

La trombocitopenia es la alteración paraclínica más común de hipertensión portal. La ultrasonografía provee una evidencia imagenológica segura y de bajo costo de las anormalidades asociadas con la presencia de cirrosis e hipertensión portal. La esplenomegalia y la presencia de circulación colateral son específicas y suficientes para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa. Como ya se anotó, en este punto el riesgo de desarrollar várices aumenta. Existen algunos métodos no invasivos para el inicio del diagnóstico de várices esofágicas. Por consenso de expertos, en los pacientes con una rigidez hepática medida por elastosonografía de transición (Fibroscan) < 20 kPa y una cuenta plaquetaria > 150.000, el riesgo de desarrollar varices es bajo y no se debe comenzar aún el tamizaje endoscópico. Una vez sobrepasados estos valores, se debe iniciar el tamizaje endoscópico en busca de várices esofágicas. Si el factor de riesgo causante de la cirrosis (por ejemplo, alco-

hol, hepatitis C, etc.) es removido, se debe realizar el tamización endoscópica cada tres años. Si el factor de riesgo no es removido, se debe realizar seguimiento cada dos años y, en los pacientes descompensados, se debe realizar cada año (4, 5, 15).

Considerando el alto riesgo de muerte asociado al sangrado varicoso (15 %-20 %), el objetivo final del tratamiento de los pacientes con HPCS con o sin várices es la prevención del primer sangrado variceal (profilaxis primaria), y las descompensaciones relacionadas a la hipertensión portal. Las terapias que podrían actuar en los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión portal y del estado circulatorio hiperdinámico podrían teóricamente no solo prevenir el sangrado, sino el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis. El beneficio de la profilaxis preprimaria se documentó en el estudio PREDESCI, donde se aleatorizaron 201 pacientes con HPCS con várices pequeñas o sin várices a la administración de betabloqueador vs. placebo (26). Los pacientes tratados con BBNS presentaron menor tasa de descompensaciones ligadas al HTP (ascitis, HV, encefalopatía) y mortalidad de forma estadísticamente significativa. Este objetivo primario compuesto (descompensación o mortalidad) ocurrió en el 16 % del grupo BBNS vs. El 27% en el grupo placebo, sugiriendo que el tratamiento con BBNS puede tener un efecto benéfico adicional reduciendo el riesgo de desarrollo de ascitis de 20 % ($p = 0,03$), con disminución de la tasa de descompensaciones a un año (9 % vs. 29 %, $p = 0,0077$), sugiriendo que a futuro esta puede ser una nueva indicación de uso de betabloqueadores (26).

El uso de BBNS (propranolol y nadolol) y la ligadura endoscópica con bandas (LEB) representan la base del tratamiento de la profilaxis primaria (prevención del primer sangrado) en los pacientes con HPCS (24, 25). Ambos (BBNS y LEB) han demostrado ser igualmente efectivos en disminuir el primer sangrado en los pacientes con várices de alto riesgo. Los BBNS disminuyen el gasto cardiaco y producen vasoconstricción esplácnica, reduciendo el flujo portal; además, disminuyen el flujo a la vena ácigos y la presión variceal. Las reducciones del GPVH > 10 % o a valores < 10 mmHg (respuesta hemodinámica), inducida por el uso de betabloqueadores no selectivos (BBNS) en la profilaxis primaria, están asociadas no solamente con la disminución del riesgo de la primera HV, sino también con una disminución en la incidencia de ascitis y muerte. La profilaxis primaria está indicada en los pacientes con alto riesgo de sangrado, como son los pacientes con várices grandes, várices pequeñas con signos rojos y en los pacientes con cirrosis descompensada CHILD C, y várices pequeñas (4, 5, 25). Lograr esta respuesta hemodinámica con el uso de los BBNS se traduce en beneficios clínicos importantes, no solo al reducir el riesgo de la primera HV, sino también al reducir el desarrollo o empeoramiento de la ascitis, disminución de los marcadores de permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, así

como también la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), necesidad de trasplante; por lo tanto, mejoran la sobrevida.

Los BBNS son titulados hasta la dosis máxima tolerada, sin sobrepasar los 160 mg de propranolol al día, con el objetivo de mantener una frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto. Cerca del 15 % de los pacientes puede tener una contraindicación absoluta o relativa a su uso y otro 15 % requiere reducción de la dosis o suspensión por efectos adversos (fatiga, debilidad, dificultad respiratoria). El carvedilol es un beta bloqueador con propiedades vasodilatadoras por su efecto bloqueador alfa, el cual disminuye la resistencia vascular intrahepática y porto-colateral, llevando a una mayor reducción en la presión portal y el GPVH que los BBNS y resultando en una alternativa importante. Su dosificación es más simple, sin ser guiada por la frecuencia cardiaca, e iniciando a dosis de 3,25 mg cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 6,25 mg cada 12 horas. Dosis superiores no han demostrado reducciones mayores del GPVH y no se ha demostrado una clara ventaja de un betabloqueador sobre el otro, siendo la elección basada en las características de cada paciente y cada medicamento (4, 5, 24).

En los pacientes con cirrosis descompensada más vulnerables (CHILD C) con ascitis refractaria y signos de disfunción circulatoria sistémica, el uso de los BBNS se debe sopesar en la evaluación riesgo/beneficio y, por esto, en los pacientes con hiponatremia severa, presión arterial sistémica < 90 mmHg o media < 70 mmHg o elevación de nitrogenados, una reducción de la dosis o su suspensión temporal debe ser considerada (3-5, 21).

La LEB es una terapia local que no actúa en la fisiopatología de la HTP y, por ende, no reduce o previene otras complicaciones diferentes a la HV. Adicionalmente, la severidad de los efectos adversos de la LEB es mayor, ya que tiene un pequeño riesgo de muerte asociado al sangrado generado por las úlceras postligadura; por esta razón, es considerada una alternativa en los pacientes intolerantes o no respondedores a los BBNS (4, 5, 24).

La HV en el paciente con cirrosis es una emergencia médica con alta incidencia de complicaciones y mortalidad, por lo que requiere manejo en cuidado intensivo. Se debe sospechar en cualquier paciente cirrótico con sangrado gastrointestinal agudo y el tratamiento se debe iniciar tan pronto sea confirmado clínicamente el sangrado, aún sin esperar la confirmación por la endoscopia. Los pacientes en este estadio son considerados como descompensados, pero su mortalidad a cinco años es muy diferente si se presenta como un evento de descompensación aislado en el paciente cirrótico (20 %), o si se presenta en compañía de otro evento de descompensación como ascitis o encefalopatía (88 %). El objetivo principal de la terapia en estos pacientes es el control del sangra-

do, prevenir la recurrencia temprana (primeros cinco días) y la mortalidad a seis semanas, lo cual es el resultado principal del tratamiento. Las medidas de resucitación básicas deben ser aplicadas, como en cualquier paciente críticamente enfermo. La HV requiere una cuidadosa restitución de volumen para mantener la estabilidad hemodinámica, sopesando el efecto nocivo en la oxigenación tisular insuficiente por la hipovolemia contra el riesgo de perpetuar el sangrado por la reposición excesiva de volumen. Una estrategia transfusional restrictiva es adecuada en la mayoría de los pacientes con un umbral de hemoglobina (Hb) de 7 g/dL, para transfusión de hemoderivados (GRE), y manteniendo un nivel Hb entre 7-9 g/dL, lo cual se ha asociado con una disminución significativa de la mortalidad, comparado con la estrategia transfusional liberal iniciando la transfusión con Hb 9 gr/dL (2, 3, 5, 24, 26).

Los pacientes cirróticos con HV tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas y el uso de antibióticos profilácticos ha demostrado en diferentes ensayos clínicos controlados que llevan a una disminución en el desarrollo de infecciones, hemorragia recurrente o muerte. Las infecciones bacterianas son observadas en más del 50 % de los pacientes y ya pueden estar presentes al momento del sangrado (20 %), actuando como un evento precipitante. Estas infecciones son predictoras de falla en el control del sangrado y muerte (4, 5). La tasa de infección y muerte no es la misma en los diferentes estadios de la cirrosis con sangrado y es así como los pacientes Child-Pugh A tienen riesgo de infección cercana al 2 % y mortalidad del 0,4 %, mientras que los pacientes Child-Pugh B tienen riesgo de infección del 14 % y los antibióticos reducen el riesgo de infección y mortalidad en un 50 % en los pacientes Child C, comparado con los pacientes que no reciben antibióticos (20). Por esto, la profilaxis antibiótica es recomendada, debido a que reduce la incidencia de infecciones y mejora el control del sangrado y la sobrevida. En general, la Ceftriaxona (1 g/24 h) por siete días es la primera elección en los pacientes con cirrosis avanzada, en aquellos en profilaxis antibiótica con quinolonas y los pacientes en contexto hospitalario con alta prevalencia de infecciones resistentes a quinolonas, aunque la elección de la terapia antibiótica dependerá del estadio clínico (Child A vs Child B/C) y el perfil microbiologico local (27).

Los medicamentos vasoactivos (terlipresina, somatostatina u octreotide) deben ser iniciados tan pronto se sospeche una HV, en conjunto con los antibióticos y antes de la terapia endoscópica. Estos medicamentos disminuyen la incidencia de sangrado activo durante la endoscopia y facilitan la terapia endoscópica, mejorando el control del sangrado y potencialmente la sobrevida (3-5, 24). La terlipresina se administra en una dosis de 2 mg cada 4 h las primeras 48 h, y luego 1 mg cada 4 h; la somatostatina se administra con un bolo inicial de 250 mcg y, posteriormente, infusión

de 250 mcg/h, que puede aumentarse a 500 mcg/h y octreotide en bolo de 50 mcg, continuando con infusión de 50 mcg/h. Estos vasoactivos son utilizados por cinco días para evitar el resangrado; una vez la hemostasia endoscópica es lograda, su administración puede darse por períodos más cortos (de 48 a 72 h). Esta administración en ciclo corto ha sido sugerida en casos de sangrados menos severos; sin embargo, aún faltan estudios que lo soporten. En cuanto a los diferentes vasoactivos, no se han encontrado diferencias significativas entre los tres medicamentos (28, 29).

Una vez la reanimación hídrica ha sido iniciada, la estabilidad hemodinámica del paciente ha sido lograda y con el paciente en las mejores condiciones posibles, debe realizarse la endoscopia digestiva alta, idealmente en las primeras 6 a 12 horas del sangrado. Ya ha sido demostrado que la combinación de medicamentos vasoactivos más la terapia endoscopia mejoran el control inicial del sangrado y la hemostasia a cinco días (4, 30). La eritromicina debe ser considerada antes de realizar la endoscopia de emergencia (250 mg IV 30-120 minutos antes) para facilitar el procedimiento, ya que esta intervención mejora la visibilidad endoscópica (31). La HV debe ser inferida cuando las várices son la única lesión encontrada con presencia de sangre en el estómago, o si la endoscopia es realizada después de 24 horas de sangrado. La LEB debe ser el tratamiento de elección para las várices esofágicas, dada su efectividad y menores efectos adversos, en comparación con la escleroterapia. Esta debe ser realizada una vez el origen variceal del sangrado es confirmado (4, 21). La escleroterapia debe ser realizada si la LEB no es factible. No todos los pacientes que presentan una HV se benefician igualmente del tratamiento estándar descrito, debido a que no todos presentan el mismo riesgo de falla del tratamiento y muerte.

Una vez realizada la endoscopia y la LEB, los pacientes deben ser estratificados de acuerdo con el riesgo de resangrado. Los pacientes con un GPVH > 20 mmHg tienen cinco veces más probabilidad de experimentar una falla en el control del sangrado o resangrado temprano, requiriendo más transfusiones y mayor estancia en cuidado intensivo, con una mayor tasa de mortalidad. De igual manera, el Child-Pugh es ampliamente utilizado para estimar el pronóstico en los pacientes con cirrosis y su evaluación durante el episodio de sangrado predice el resultado. La sobrevida en los pacientes Child-Pugh A es cercana al 100 %, mientras que la mortalidad es común en los pacientes con Child-Pugh C > 13 puntos (24). Igualmente, los pacientes con Child-Pugh B con sangrado activo en la endoscopia también han sido descritos como pacientes de alto riesgo para falla en el control del sangrado, aunque esto ha sido criticado (32). Es así como se han identificado dos grupos de riesgo: pacientes de bajo riesgo (Child A y Child B sin sangrado activo en la endoscopia), cuya mortalidad oscila entre el 3,9 % y el 12,2 %, y son candidatos al manejo estándar descrito has-

ta el momento; y pacientes de alto riesgo (Child B con sangrado activo en la endoscopia y Child C > 14 puntos), cuya mortalidad a un año con el tratamiento estándar es del 30 % al 41 % y la tasa de resangrado del 50 % al 66 % (24).

En los pacientes de alto riesgo, el uso de los "pre-emptive" TIPS (pTIPS), o también llamados TIPS tempranos, reducen las fallas de tratamiento, el resangrado y la mortalidad. Deben ser colocados en las primeras 24-72 horas del sangrado, después de lograr la estabilidad hemodinámica con el uso de los medicamentos vasoactivos y la LEB, y antes de que surja la falla terapéutica al manejo inicial (14, 15, 33). Estos pTIPS han demostrado reducir la mortalidad al año del 30 %-41 % al 14 %-22 %, mejorando la sobrevida libre de sangrado (33, 34), y deben ser considerados en los pacientes con [CGP1] Child C < 14 puntos. Su papel en los pacientes Child B con sangrado activo en la reducción de la mortalidad ha sido cuestionado (32), pero dos estudios adicionales (33, 35), aunque no tuvieron mayor beneficio en la mortalidad en estos pacientes, demostraron su beneficio en la prevención de la falla del control de sangrado, el resangrado y en el desarrollo o empeoramiento de la ascitis sin aumentar el riesgo de encefalopatía, uno de ellos con beneficio en mortalidad, incluso en pacientes con MELD > 19 (35).

Aproximadamente, del 15 % al 20 % de las HV son refractarias al tratamiento estándar, y se asocian a una elevada mortalidad. En estos casos, una segunda terapia endoscópica debe ser considerada y la terapia vasoactiva debe ser optimizada, aumentando la dosis de somatostatina o cambiando a terlipresina, si no se había utilizado (4, 5). Una terapia puente debe ser utilizada para el control de la hemorragia, mientras que la terapia definitiva es lograda (TIPS). Como terapia puente se han descrito el taponamiento con balón y el uso de las prótesis metálicas autoexpandibles (SX-ELLA Danis Stent), siendo ambos tratamientos temporales, con control del sangrado entre el 70 % y el 90 % (4, 5). Un estudio reciente ha demostrado una mayor eficacia de la colación de prótesis metálicas, con menores efectos adversos (neumonía, ruptura esofágica, asfixia por migración del balón, úlceras esofágicas, necrosis de lengua, nariz, o labios, arritmias, y dolor torácico) con el uso de las prótesis metálicas (36). Si se opta por el taponamiento con balón, este no debe exceder las 24 horas. Además, cuando se considera la realización de TIPS de rescate, en pacientes en quienes no se logra el sangrado con el manejo endoscópico inicial, se debe tener en cuenta que esta medida puede ser fútil en pacientes con Child-Pugh C > 13 puntos, o en pacientes con otros factores de mal pronóstico como MELD > 25 (37). Pese a estas recomendaciones ya establecidas, solo el 6,8 % de los pacientes con indicación de TIPS temprano reciben la intervención, en su mayoría por desconocimiento de esta y, en otras ocasiones, por no disponibilidad de procedimiento; sin embargo, es importante tenerlo pre-

sente, ya que impacta en incidencia de resangrado y mortalidad (14).

Los pacientes que sobreviven al primer episodio de sangrado varicoso están en alto riesgo de resangrado durante el seguimiento (60 % en el primer año) si no reciben tratamiento adicional. El tratamiento para prevenir el resangrado (profilaxis secundaria) es mandatorio en todos los pacientes y debe ser iniciado antes del egreso del hospital. La terapia combinada con BBNS y LEB es significativamente mejor que la LEB sola o la terapia con drogas, y es recomendada para todos los pacientes independientemente del estadio de la cirrosis (4). La LEB debe realizarse cada 3 o 4 semanas, hasta lograr la "erradicación" de las várices; por otra parte, las metas de beta-bloqueo ya han sido descritas manteniendo una frecuencia cardiaca entre 56-60 latidos por minuto, y ajustando o suspendiendo temporalmente su uso en los pacientes Child-Pugh C que son más vulnerable (4, 5, 24).

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) no han demostrado su eficacia en el manejo de la HV; sin embargo, un curso corto de tratamiento con IBP después de la LEB puede reducir el tamaño de las úlceras posligadura (4). En los pacientes que no responden inicialmente a los BBNS se han sugerido algunas recomendaciones como la adición de nitratos (mononitrato de isosorbide). Otra opción es el uso de carvedilol, pero a la fecha no hay evidencia que apoye el uso del carvedilol en la profilaxis secundaria, dada la ausencia de estudios comparativos contra la terapia estándar (BBNS + LEB). El uso de criterios hemodinámicos para individualizar el tratamiento en la profilaxis secundaria con medición del GPVH optimiza la terapia y algunos estudios han demostrado que los pacientes con terapia guiada por el GPVH tienen mejor sobrevida a largo plazo que los pacientes con terapia combinada (29 % vs. 43 %), además con menor tasa de resangrado (19 % vs. 31 %) y más baja incidencia de descompensación (55 % vs. 72 %) (4, 5, 24). El papel de los TIPS en la profilaxis secundaria es restringido a los pacientes con falla a la terapia de primera línea (LEB + BBNS) (24, 37). Finalmente, el tratamiento con estatinas, a través de sus efectos pleiotrópicos, ha demostrado que reduce la hipertensión portal y mejora la sobrevida en los pacientes con cirrosis avanzada y HV (31), aunque se requieren estudios adicionales (8) en la Figura 20.6 se presenta un algoritmo de manejo para el sangrado varicoso.

Las várices gástricas (VG) se presentan en cerca del 20 % de los pacientes con cirrosis (4). La clasificación de Sarín es la más utilizada para la estratificación del riesgo y manejo de las VG. Se ha demostrado que la terapia con inyección de pegamento (cianoacrilato) y la LEB son igualmente efectivas para la hemostasia adicional, aunque la terapia con cianoacrilato está asociada con menores tasas de resangrado de manera significativa. La LEB solo debe realizarse en VG pequeñas que puedan ser succionadas por completo con el ligador;

de lo contrario, las úlceras posligadura (al caer la banda) pueden generar un sangrado catastrófico. La oclusión venosa retrógrada con balón (BRTO, por sus siglas en inglés) es un procedimiento para el tratamiento de las VG con presencia de un gran conector esplenorrenal, con canulación retrógrada de la vena renal izquierda, seguida por la oclusión con balón e inyección de esclerosantes). Algunas variaciones a la técnica han sido descritas con la colocación de *plugs* vasculares o *coils* (4, 5).

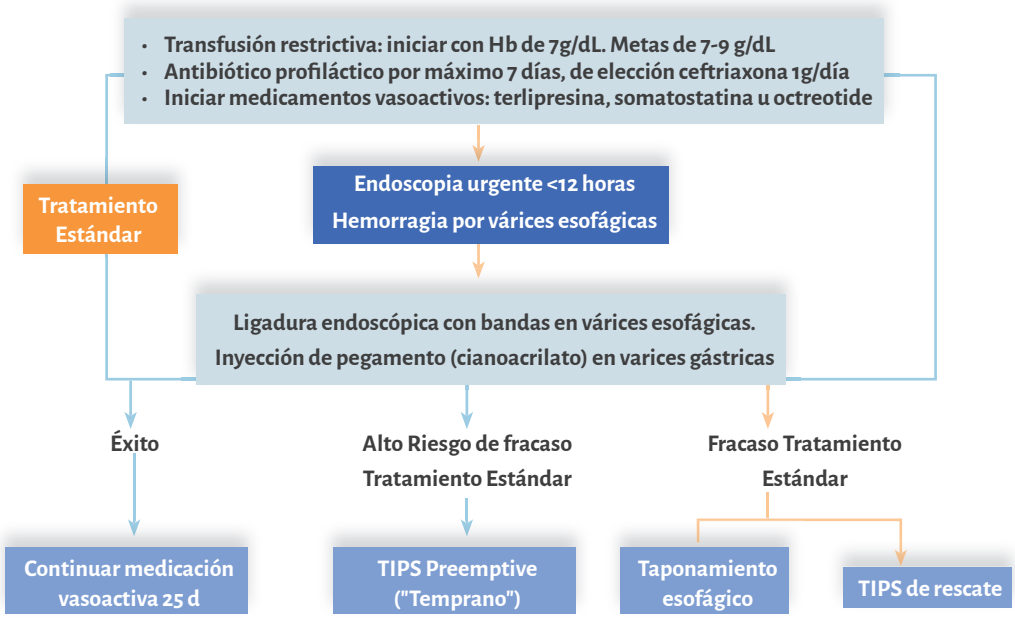


Figura 20.6. Tratamiento de hemorragia varicosa.

Fuente: elaboración propia.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome caracterizado por un amplio espectro de manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, que pueden ir desde una presentación subclínica, también conocida como encefalopatía oculta, hasta una presentación manifiesta, con clínica que varía desde un mínima alteración del estado de consciencia, hasta el coma (39), secundarios a una disfunción cerebral que es causada por insuficiencia hepática o la presencia de un shunt porto-sistémico (40). Esta complicación se encuentra presente entre el 10 % y el 14 % de los pacientes cirróticos en el momento del diagnóstico; entre el 16 % y el 21 % de los pacientes con cirrosis descompensada; y entre el 10 % y el 50 % de los pacientes que son llevados a ***shunt*** portosistémico transyugular intrahepático (TIPS) (41). Su impacto principal

en la historia de la enfermedad se encuentra en la alteración de la calidad de vida de quienes la padecen, ya que genera disfunción cognitiva, depresión, alteración del patrón del sueño, limita la autonomía y la productividad en el empleo (42), haciéndola además, por esas mismas razones, una complicación de alto costo (41).

Fisiopatología

La fisiopatología de la EH depende de la causa subyacente, siendo, en la mayoría de escenarios, secundaria a cirrosis o a la presencia de un *shunt* porto-sistémico. Sin embargo, hasta el momento se ha considerado una causa multifactorial (Figura 20.7), dentro de las que se describen las siguientes:

- *Amonio.* La mayoría de amonio es producto de la degradación de urea en el intestino; las altas concentraciones producidas allí pasan al sistema venoso portal y, posteriormente, son filtradas en el hígado, donde bajo condiciones normales son convertidas en urea y, después, este es eliminado vía renal (43). Este eje intestino-hígado se ve alterado cuando hay disfunción hepática, resultando en mayor circulación de amonio sérico. La mayor vía de detoxificación de amonio está mediada por la enzima glutamina-sintetasa en el músculo esquelético, la cual convierte el glutamato y el amonio en glutamina; sin embargo, esta enzima también se encuentra presente en los astrocitos, donde el paso a glutamina ejerce un poder osmótico en los astrocitos, lo cual resulta en edema cerebral de bajo grado, que se traduce clínicamente en alteración del estado de consciencia (43). Por otro lado, cuando hay presencia de un ***shunt*** porto-sistémico, la disminución de paso de urea a través del hígado parece explicar la hiperamonemia subyacente en pacientes con EH secundaria a cirrosis. No obstante, los niveles de urea no se correlacionan directamente con la severidad de la EH, excepto cuando los niveles son superiores a 200 µmol/L, donde parecen tener relación con el aumento de la presión intracraneana y muerte (44).

- *Infección e inflamación.* Las citoquinas proinflamatorias producto de procesos infecciosos parecen tener un efecto sinérgico con la hiperamonemia en pacientes con cirrosis descompensada que se presentan con EH. Se cree que el estado inflamatorio y el estrés oxidativo favorecen la disfunción cognitiva al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (41).

- *Alteración de la microbiota.* La disbiosis de la microbiota intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano, en asociación con el gran estado de vasodilatación esplácnica presente en el paciente con cirrosis, parecen tener un rol importante en la patogénesis (44). Al parecer, la reducción de la motilidad intestinal, la

deficiencia luminal de IgA y la desnutrición alteran la función de barrera de la mucosa intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana, a su vez generando liberación de amonio y endotoxinas séricas.

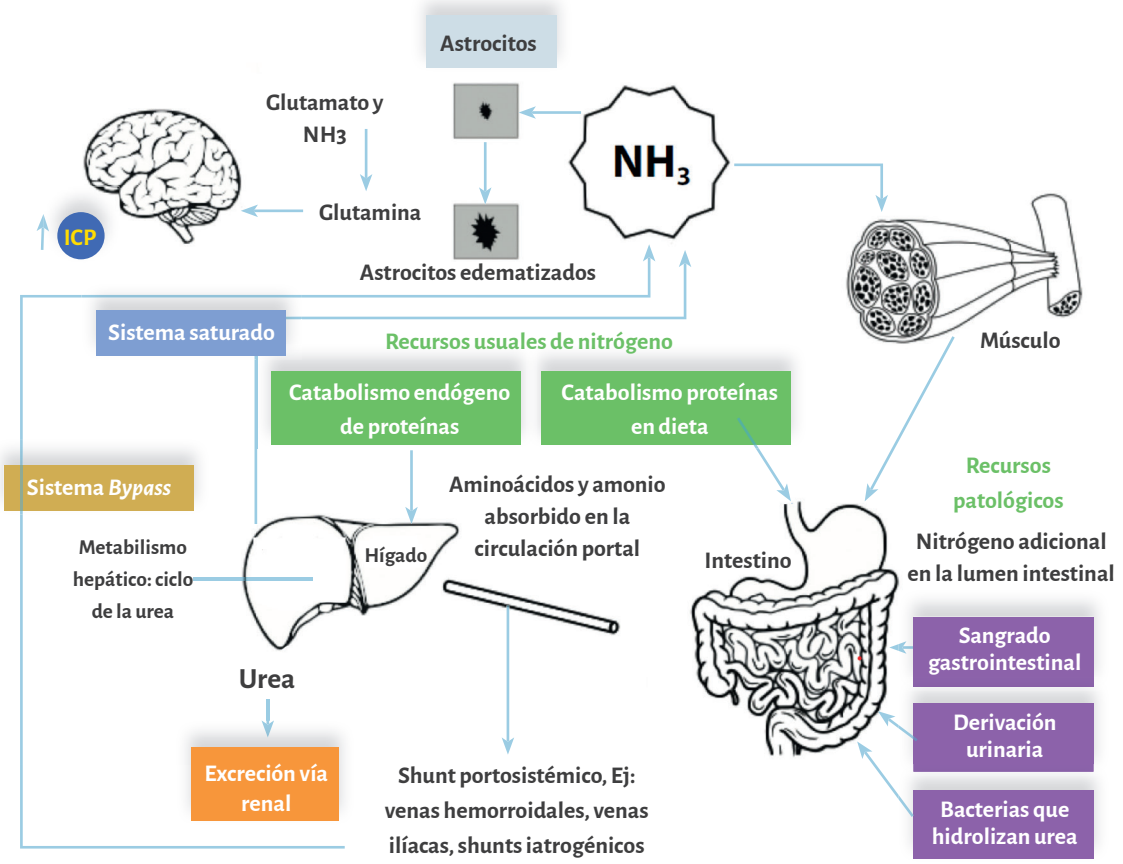


Figura 20.7. Fisiopatología de la encefalopatía hepática. ICP: Presión intracraneana; NH3: amonio.

Fuente: adaptada de (42).

Clasificación y diagnóstico

La AASLD (*American Association for the study of Liver Diseases*) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado publicaron por primera vez una guía de práctica clínica en el 2014 para el abordaje de la EH, donde recomiendan clasificarla según cuatro factores (45):

- Según la causa subyacente, ya que cada una tiene una fisiopatología diferente, como se explicó previamente (Tabla 20.3).

Tabla 20.3. Clasificación de la encefalopatía hepática según su etiología.

Tipo	Causa
A	Falla hepática aguda.
B	*Shunt* portosistémico (por ejemplo, TIPS).
C	Complicación de cirrosis.
D*	Durante falla hepática aguda sobre crónica.

*No hay consenso con respecto a la EH tipo D.
Fuente: elaboración propia.

Según la severidad de las manifestaciones neurológicas (Tabla 20.4).

Tabla 20.4. Clasificación de la encefalopatía hepática según su severidad.

WH	ISHEN	Descripción	Criterios sugeridos
Normal		Sin encefalopatía, ni historia de EH.	Pruebas dentro de la normalidad.
Mínima	Oculta	Alteraciones neuropsicológicas o psicométricas documentadas por tests que evalúan funciones psicomotoras, sin evidencia clínica de cambios mentales.	Resultados anormales en pruebas psicométricas o neuropsicológicas sin manifestaciones clínicas.
Grado 1		Euforia o ansiedad. Atención disminuida. Alteraciones para sumas o restas. Alteración del patrón de sueño.	Orientado en tiempo y espacio, sin embargo, con alteración cognitiva/ comportamental respecto a su estado basal, detectado al examen físico, o con los familiares.
Grado 2	Manifiesta	Letargia o apatía. Desorientación en tiempo. Cambios en la personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia. Asterixis.	Desorientado en tiempo con o sin los síntomas descritos previamente.
Grado 3		Somnolencia o estupor. Responde a estímulos. Confusión. Desorientación gruesa. Comportamiento bizarro.	Desorientado también en espacio, con los síntomas previamente mencionados.
Grado 4		Coma	No responde a estímulos dolorosos

Nota. WH: Clasificación de West-Haven. ISHEN: Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno.
Fuente: elaboración propia.

- Acorde a su curso en el tiempo:
  1. Episódica.
  2. Recurrente: más de un episodio de EH, que ocurre en intervalos de seis meses o menos.
  3. Persistente: síntomas persistentemente presentes, acompañados de episodios de exacerbación aguda.
- Según la identificación de un factor precipitante: no precipitada o precipitada.

La clasificación de severidad según los criterios de West Haven es la más ampliamente conocida; sin embargo, identificar pacientes con encefalopatía mínima es un reto diagnóstico, pues los cambios neurológicos no son evidentes clínicamente, sino que son detectados por medio de test neuropsicológicos y psicométricos. Una de las pruebas más ampliamente utilizadas es el *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES); no obstante, la extensión de la realización de la prueba es lo que ha limitado su uso en los escenarios clínicos. Es por esta razón que se han desarrollado nuevas pruebas, que parecen tener un rendimiento similar al PHES, pero con el beneficio de ser más fáciles y rápidas de realizar, como ocurre en el caso del *EncephalApp Stroop test*, cuando se combina con otras pruebas, como las pruebas de conexión de números, y las pruebas de dígito-símbolos (46).

Factores precipitantes

La detección de estos factores tiene un papel fundamental en el manejo de la encefalopatía hepática (44):

- *Por aumento de producción de amonio*. Hemorragia gastrointestinal, consumo excesivo de proteínas, transfusión de hemoderivados, alteración hidroelectrolítica, estreñimiento.
- *Shunts porto-sistémicos.* Espontáneos o por TIPS.
- *Otras causas*. Medicamentos (opioides, benzodiacepinas), infecciones (por ejemplo, peritonitis bacteriana espontánea, infección de vía urinaria), sobredosificación de diuréticos, malignidad, etc.

Dentro de los factores precipitantes nombrados, en el escenario de la encefalopatía hepática episódica, las infecciones y la constipación son las principales causas de EH identificadas en diferentes ensayos clínicos (39). De allí la importancia de, una vez identificado el factor causal, iniciar tratamiento dirigido a su corrección como parte del tratamiento integral de la EH.

Tratamiento

Los episodios de EH requieren un abordaje integral, y se recomiendan el siguiente manejo (Figura 20.8):

- *Medidas generales.* Evaluar si el paciente requiere asegurar la vía área, estabilización hemodinámica, y medidas de prevención de caídas.
- *Evaluar otras causas de alteración del estado de consciencia.* Se sugiere realizar una tomografía de cráneo simple en pacientes que por primera vez se pre-

sentan con EH, y evaluar diagnósticos diferenciales tales como intoxicaciones, encefalopatía metabólica, eventos cerebrovasculares, neuroinfecciones, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff.
- Identificar y corregir la causa precipitante de la EH.
- Tratamiento dirigido de EH.

Tratamiento específico

La mayoría de los tratamientos buscan disminuir la producción de amonio; por ejemplo, L-ornitina-L-aspartato, al mejorar la actividad de la glutamina sintetasa y el ciclo de la urea, mientras que los antibióticos y probióticos afectan la producción de productos nitrogenados derivados de las bacterias; los disacáridos no absorbibles disminuyen el pH, y los aminoácidos de cadenas ramificadas influencian el metabolismo de los aminoácidos (47). En la actualidad, se cuenta con las siguientes alternativas (39, 45, 48):

- *Laxantes osmóticos.* Los disacáridos no absorbibles como la lactulosa y el lactitol son los medicamentos de primera línea en la EH. Se recomienda una dosis de lactulosa inicial de 10-15 mL cada 12 horas, hasta lograr dos deposiciones blandas y, posteriormente, titular hasta lograr dos o tres deposiciones semiblandas al día.

- *Agentes antimicrobianos.* La rifaximina es un antibiótico con bajo porcentaje de absorción sistémica, que disminuye el riesgo de resistencia bacteriana, y que al adicionarse al manejo estándar con lactulosa mejora los episodios de EH, y acorta la estancia hospitalaria. Hasta el momento, por falta de evidencia, se recomienda su uso siempre en combinación con lactulosa, más no como monoterapia.

- *Aminoácidos de cadena ramificada.* Parecen tener un efecto al mejorar los episodios de EH; sin embargo, no tienen impacto demostrado en mortalidad.

- *L-ornitina L-aspartato (LOLA).* Algunos ensayos clínicos sugieren un efecto benéfico en los episodios de EH, descompensaciones y mortalidad. A la fecha, algunos metanálisis publicados demuestran su beneficio clínico de forma significativa (48) y, si bien no están recomendados de primera línea por las guías, se sugiere su uso en pacientes con EH manifiesta, ya que se ha visto una tendencia hacia la mejoría clínica en la experiencia clínica en la Fundación Cardioinfantil.

- *Embolización de shunt porto-sistémicos.* En pacientes con EH recurrente, puede haber presencia de *shunts* porto-sistémicos que perpetúan el compromiso neurológico, y la embolización disminuye de forma significativa los episodios de EH; sin embargo, está asociado a mediano y largo plazo a mayores complicaciones de hipertensión portal y, por esa razón, siempre debe ser considerada como terapia puente a trasplante.

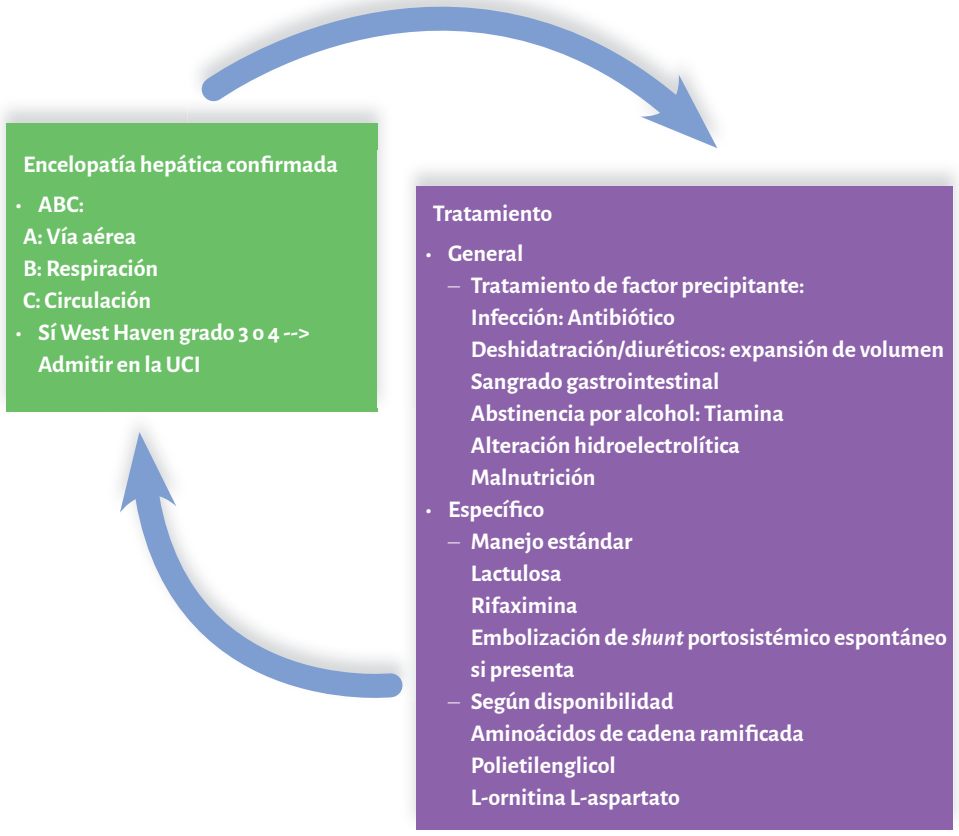


Figura 20.8. Recomendaciones de manejo de encefalopatía hepática.

Fuente: adaptada de (41).

En cuanto a la profilaxis primaria de EH, se han propuesto intervenciones farmacológicas en pacientes con cirrosis Child-Pugh B/C con EH mínima, donde los probióticos (por ejemplo. VSL #3) parecen tener un papel beneficioso al prevenir el primer episodio de EH manifiesta (41); sin embargo, no hay evidencia de alta calidad que soporte el uso de probióticos. Recientemente, se publicó un metanálisis donde se evalúa el papel de diferentes medicamentos en la prevención de progresión de EH mínima a EH manifiesta, en el que se evidencia que LOLA, seguido de lactulosa y probióticos, fueron los medicamentos más efectivos en prevenir episodios de EH manifiesta en paciente con EH mínima (49). Lactulosa, por su parte, pese a los efectos adversos (por ejemplo, distensión abdominal, cólico, flatulencias, deshidratación, irritación perianal), fue el único agente efectivo en revertir la EH mínima, prevenir la EH manifiesta, reducir el amonio y mejorar los *scores* de calidad de vida, sugiriendo que este medicamento debería empezar a implementarse en pacientes con EH mínima (49). Hasta la fecha, falta una recomendación formal para su uso y, hasta el momento, no hay una recomendación fuerte a favor del uso de estos medicamentos en profilaxis primaria.

Referencias

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013

2. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1180-93. doi: 10.1111/apt.12721

3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5

4. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024

5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017;65(1):310-35. doi: 10.1002/hep.28906

6. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology. 2010;51(4):1445-9. doi: 10.1002/hep.23478

7. Alferink L, Kiefte-de Jong J, Darwish Murad S. Potential Mechanisms Underlying the Role of Coffee in Liver Health. Semin Liver Dis. 2018;38(3):193-214. doi: 10.1055/s-0038-1666869

8. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1521-30.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.039

9. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. Gut. 2020;69(5):953-62. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318237

10. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol. 2014;6(2):64-71. doi: 10.4254/wjh.v6.i2.64

11. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. Gastroen-

terology. 2012;143(5):1253-60.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018

12. Prabhu M, Gangula RS, Stanley W. Diagnostic Utility of Serum Ascites Lipid and Protein Gradients in Differentiation of Ascites. Int J Hepatol. 2019;2019:1-10. doi: 10.1155/2019/8546010

13. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2021;70(1):9-29. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321790

14. Hung ML, Lee EW. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal Hypertension: Review and Update of the Literature. Clin Liver Dis. 2019;23(4):737-54. doi: 10.1016/j.cld.2019.07.004

15. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020;2(4):100122. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100122

16. Bejarano Rengifo J, Valencia Moreno SI, Garzón Olarte M, Castellanos de la Hoz JC, Beltrán Galvis O, Ponce de León Chaux E, et al. Utilidad de las tiras reactivas para el diagnóstico temprano de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(4):348-54. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v39n4/a07v39n4.pdf

17. Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(3):137-55. doi: 10.1038/s41581-019-0218-4

18. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7

19. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol. 2015;62(4):968-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.029

20. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. Liver Int. 2017;37(Supl 1):104-15. doi: 10.1111/liv.13277

21. Cárdenas A, Fernández-Simon A, Escorcell A. Endoscopic band ligation and esophageal stents for acute variceal bleeding. Clin Liver Dis. 2014;18(4):793-808. doi: 10.1016/j.cld.2014.07.003

22. Gómez D, Garzón M, Martínez JD, Rey MH, Marulanda JC, Guevara LG. Várices esofágicas: experiencia clínica en un hospital de referencia regional. Rev Colomb Gastroenterol. 2003;18(1):20-3. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v18n1/v18n1a05.pdf

23. Martínez JD, Olarte MAG, Tovar MHR, Hernández G, Beltrán ÓA, Ceballos J, et al. Factores pronósticos asociados con mortalidad en pacientes cirróticos con sangrado varicoso en dos hospitales de Bogotá, Colombia. Rev cOLOMB Gastroenterol. 2016;31(4):331-6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/en_v31n4a02.pdf

24. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? J Hepatol. 2020;72(4):774-84. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.008

25. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022

26. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019;393(10181):1597-608. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0

27. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. Clin Gastroenterol Hepatol. junio de 2015;13(6):1189-1196.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.019

28. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology. 2014;60(3):954-63. doi: 10.1002/hep.27006

29. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(11):1267-78. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x

30. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Árbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. Hepatology. 2002;35(3):609-15. doi: 10.1053/jhep.2002.31354

31. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastrointest Endosc. 2011;73(2):245-50. doi: 10.1016/j.gie.2010.09.043

32. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abraldes JG, et al. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(1):132-139.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.042

33. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. Hepatology. 2019;69(1):282-93. doi: 10.1002/hep.30182

34. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. N Engl J Med. 2010;362(25):2370-9. doi: 10.1056/NEJMoa0910102

35. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. Gut. 2019;68(7):1297-310. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317057

36. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. Hepatology. 2016;63(6):1957-67. doi: 10.1002/hep.28360

37. Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. World J Gastroenterol. 2020;26(37):5561-96. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5561

38. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell À. Management of Gastric Varices. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(6):919-928.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.015

39. Ridola L, Riggio O, Gioia S, Faccioli J, Nardelli S. Clinical management of type C hepatic encephalopathy. United European Gastroenterol J. 2020;8(5):536-43. doi: 10.1177/2050640620909675

40. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig Liver Dis. 2019;51(2):190-205. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.035

41. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. J Hepatol. 2020;73(6):1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013

42. Reau NS, Brown RS Jr, Flamm SL, Poordad F, Carrion AF, Levy C. A Step-by-Step Approach to the Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy in the United States, and Primary Biliary Cholangitis: Diagnosis and Management. Gastroenterol Hepatol. 2016;12(12):S5. Disponible en: https://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2016/12/gh1216Sup5-1.pdf

43. Bajaj JS, editor. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy [Internet]. Cham: Springer; 2018. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76798-7

44. Swaminathan M, Ellul M, Cross T. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. Hepat Med. 2018;10:1-11. doi: 10.2147/HMER.S118964

45. Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210

46. Zeng X, Zhang L-Y, Liu Q, Lu C-H, Wei J, Shi Z-W, et al. Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1618-1625.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.018

47. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(5):783-92. doi: 10.1111/jgh.12142

48. Zhu G-Q, Shi K-Q, Huang S, Wang L-R, Lin Y-Q, Huang G-Q, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):624-35. doi: 10.1111/apt.13122

49. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(4):800-812.e25. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.047

21.

Métodos diagnósticos no invasivos en fibrosis hepática

Mario Humberto Rey Tovar
Médico internista. Gastroenterólogo. Profesor titular y distinguido, Universidad del Rosario. Coordinador, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Samaritana.

Diana Carolina Salinas Gómez
Médica internista. Gastroenteróloga. Docente, Universidad del Rosario. Servicio de Gastroenterología, Enfermedades Hepáticas y Trasplante, Fundación Cardioinfantil – IC.

Diana Lorena Sánchez Monroy
Médica internista. Fellow Gastroenterología, Universidad del Rosario.

Introducción

La fibrosis hepática es una alteración estructural y funcional, definida como un cambio estructural caracterizado por la acumulación de proteínas de matriz extracelular (ECM), como el colágeno, que a menudo es desencadenada en respuesta a daño por inflamación crónica y sostenida (1, 2). Esencialmente, cualquier enfermedad hepática crónica puede provocar fibrosis y progresar a cirrosis. Se incluyen enfermedades infecciosas como hepatitis B y C, el abuso de alcohol y el hígado graso asociado a disfuncion metabolica (MAFLD), las enfermedades hepáticas colestásicas como la colangiopatia biliar primaria, las enfermedades por depósito de hierro o cobre y causas autoinmunes (1, 3). La evaluación de la fibrosis hepática determina el pronóstico ya que se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis. El proceso de fibrosis es dinámico y su regresión es posible con el manejo de las condiciones subyacentes (2, 4, 5).

Patogénesis de la fibrosis hepática

En condiciones normales, las células estrelladas hepáticas (CEH) de hígados sanos están inactivas y se localizan en el espacio de Disse. Después de que ocurre un daño hepático, los hepatocitos lesionados, las células inmunes y las células de Kupffer activadas liberan moléculas profibrogénicas que activan las CEH; estas, una vez activadas, regulan positivamente la expresión de alfa-actina del músculo liso (a-SMA), que secreta factores de crecimiento y producen grandes cantidades de ECM[2], particularmente colágeno tipo I, aumentando la síntesis por miofibroblastos activados y la disminución de su degradación.

TGF-β1 (factor de crecimiento transformante) es el principal impulsor de la producción de ECM por HSC activadas. El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) también actúa como una citocina profibrogénica hacia las CEH, así como el desequilibrio entre metaloproteinasa de matriz (MMP) e inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP), los cuales resultan de suma importancia en la fibrogénesis. Una de las características patológicas de la fibrosis hepática es el aumento de la expresión de colágenos, fibronectinas, proteoglicanos, glucoproteínas estructurales y ácido hialurónico. Los colágenos son degradados por las MMP, las cuales, a su vez, son reguladas por inhibidores denominados

TIMP, que desempeñan un papel clave en la fibrogénesis y la fibrólisis. Estas enzimas pueden ser marcadores no invasivos de fibrosis, ya que están directamente involucradas en la fibrosis hepática.

La familia de MMP humanas comprende más de 24 miembros y se puede dividir en los subgrupos colagenasas, gelatinasas, estromelisinas, matrilisinas, MMP de tipo membrana entre otros (6), los cuales se han venido estudiando en ensayos con murinos con un perfil prometedor, pero aun no se encuentran al alcance para nuestra práctica clínica diaria. Curiosamente, cuando se elimina la lesión hepática, los miofibroblastos pueden sufrir apoptosis e inactivación y, por lo tanto, la eliminación de la etiología que condujo a la fibrosis puede lentificar el proceso e, incluso, revertir la fibrosis. A pesar de los amplios conocimientos sobre la fibrosis hepática, hasta ahora no se han aprobado terapias antifibróticas eficaces en humanos (7).

Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo el *gold* estándar para el diagnóstico de fibrosis; sin embargo, es un método invasivo y costoso que limita su uso de manera rutinaria (1, 2, 4), siendo hasta hace poco la única alternativa para evaluar la fibrosis. No obstante, incluso en centros con experiencia, se asocia con complicaciones como dolor (20 %) y complicaciones graves hasta en el 3 % de los pacientes, incluida la muerte en el 0,03 % (1, 6). Teniendo en cuenta la distribución irregular de la fibrosis en el tejido hepático, existe cierto grado de variabilidad en la toma de la muestra, pues esta da una vista "instantánea" del tejido, pero no permite ver los cambios dinámicos durante el proceso de fibrogénesis para poder evaluar progresión, estabilidad o regresión de la lesión del tejido hepático (2, 4). Por esta razón, se requiere de estudios complementarios como la inmunohistoquímica, la expresión de actina del músculo liso para la evaluación de la activación de las células estrelladas hepáticas, la citoqueratina 7 para evaluar proliferación ductal, CD 34 para visualización de la capilarización del endotelio sinusal o fluorescencia para evaluar colágeno fibrilar, con lo cual se provee información adicional de la funcionalidad del hígado durante la lectura de las biopsias. Todos estos enfoques son útiles siempre y cuando la biopsia sea de tamaño suficiente como para representar el tejido hepático, pero, en general, la biopsia representa solo una pequeña parte del órgano y puede no mostrar la cantidad de fibrosis, así sea del tamaño adecuado (4).

Se consideran óptimas las muestras de más de 15 mm de longitud y que contengan once o más espacios porta. Estas son tan precisas como muestras de tejido más grandes, mientras que las biopsias con menos de once espacios porta tienden a estar subestimadas. La guía práctica de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomienda que las muestras de biopsia se obtengan con una

aguja de calibre 16 y tengan al menos 2 cm de largo, porque el 94 % de dichas biopsias contienen once o más espacios porta y, finalmente, se debe considerar la variabilidad que existe entre observadores en la evaluación histológica, pues es otra dificultad que se debe tener en cuenta; por lo tanto, deben ser leídas por patólogos expertos (2, 3). Ahora bien, existen varios sistemas de estadificación de la fibrosis hepática que los histopatólogos utilizan habitualmente. Estos incluyen los sistemas Ishak, METAVIR y Batts-Ludwig Estos sistemas de estadificación se utilizan para evaluar la ubicación y el grado de fibrosis portal y periportal, fibrosis en puente y nodularidad, que permiten identificar las diferentes etapas de fibrosis. El sistema METAVIR es el más utilizado, aunque desarrollado principalmente para uso en hepatitis virales. Este es un sistema que se utiliza para evaluar en general las enfermedades hepáticas (2, 3).

Las limitaciones de la biopsia hepática han creado la necesidad de métodos no invasivos con buena precisión y reproducibilidad para la evaluación y estadificación de la fibrosis hepática. El resultado ha sido el desarrollo de estrategias alternativas no invasivas, en un área de investigación intensiva durante la última década. Las pruebas no invasivas reducen pero no eliminan del todo la necesidad de una biopsia de hígado, y esta sigue estando en el arsenal diagnóstico cuando hay que evaluar la etiología de enfermedades complejas o cuando hay discordancia entre la clínica y la extensión de la fibrosis evidenciada por métodos no invasivos; por lo tanto, deben utilizarse como un sistema integrado todas las herramientas diagnósticas, incluyendo la biopsia hepática, según el contexto clínico de cada paciente (8, 2).

Clasificación de métodos no invasivos

Los métodos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática se dividen en pruebas morfológicas y pruebas bioquímicas séricas (6). Estos enfoques son complementarios pero sus bases son diferentes: los biomarcadores evalúan varios parámetros clínicos y séricos, no estrictamente específicos del hígado, mientras que la evaluación física de la rigidez hepática corresponde a una propiedad física, genuina e intrínseca del parénquima hepático (2).

Pruebas morfológicas

Las indicaciones clínicas son las siguientes:

- Estadificación de fibrosis de la enfermedad hepática.
- Seguimiento de la fibrosis previamente diagnosticada.
- Determinar hipertensión portal clínicamente significativa en cirrosis previamente conocida.
- Evaluación de pacientes con hipertensión portal inexplicable para determinar casos con hipertensión portal no cirrótica.

- Pacientes con alteración de analítica hepática.
- Pacientes con síndrome metabólico (diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad).
- Consumo aumentado de alcohol y elevación de pruebas hepáticas.
- Seguimiento de pacientes tratados por hepatitis virales.
- Seguimiento de pacientes post trasplante hepático.

Fibroelastografía

La elastografía es una técnica de imagen no invasiva aceptada ampliamente para la evaluación de la fibrosis en la práctica clínica. La mayoría de los métodos miden la velocidad de propagación de las ondas de corte para estimar la rigidez del hígado (6). El término *elastografía* fue acuñado por primera vez por Ophir *et al*. en 1991, para referirse a una técnica de obtención de imágenes basada en ultrasonidos, en la que se estimaron las deformaciones axiales locales, calculando el gradiente de los cambios axiales en los tiempos de llegada del eco a lo largo de la dirección del haz de ultrasonidos después de una deformación tisular cuasi estática (9). La elastografía, sin embargo, ahora se ha utilizado como un término más general para identificar los métodos que evalúan la rigidez del tejido, usando diferentes modalidades de imagen; por ejemplo: ecografía, resonancia magnética, tomografía de coherencia óptica, tomografía computarizada, diferentes técnicas de perturbación para deformar el tejido, basándose en el parámetro de elasticidad que se mide o se obtiene en una imagen (10). A nivel hepático, los dos métodos sobre los que se tiene más conocimiento son la elastografía por ultrasonido (US) y la elastografía por resonancia magnética (MRI).

Elastografía por ultrasonido (US)

Existen dos técnicas primarias de elastografía basadas en ultrasonido que se utilizan en la práctica clínica para evaluar la rigidez del hígado: la elastografía de deformación y la elastografía de ondas de corte (SWE). Ambas utilizan la excitación mecánica del parénquima hepático con seguimiento de la respuesta tisular resultante. El tejido fibrótico se diferencia del tejido sano en la forma en que responde a la excitación (las ondas de corte se propagan más rápido en el tejido fibrótico y, cuando este se comprime, muestra menos desplazamiento de tensión que el tejido sano) (11). La SWE y la elastografía de deformación difieren en la forma en que se aplica la excitación mecánica externa y en la cantidad que se mide. SWE es capaz de cuantificar la elasticidad y se ha descrito como un método dinámico, mientras que la elastografía de deformación es semicuantitativa y no mide directamente la elasticidad, sino que determina la elasticidad en relación con otras estructuras. Se ha descrito como un método cuasiestático (11).

Elastografía de deformación estática (Static Strain Imaging)

En esta técnica, la presión se genera mediante compresión mecánica o manual y luego se mide la cantidad de deformación del tejido. La compresión aplicada es manual por el transductor o fisiológica por los latidos del corazón o los movimientos pulmonares. El principal uso clínico de esta técnica es la evaluación de órganos de superficie como las lesiones de la mama, el hígado y la tiroides. Esta técnica podría ser potencialmente útil para evaluar tumores hepáticos grandes y para discriminar tumores duros y blandos (6).

Elastografía de ondas de corte (SWE)

Las ondas de corte se pueden generar a partir de la presión externa y la vibración derivada del transductor y del impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI). Las ondas de corte se propagan en cualquier medio sólido, incluido el tejido biológico. Pueden generarse en los tejidos cuando se aplica una fuerza direccional sobre este, lo que provoca una deformación por cizallamiento. Las medidas de rigidez hepática se basan en la velocidad de propagación de la onda de corte y la densidad del material a través del cual viaja la onda. La velocidad de la onda de corte está relacionada con la rigidez del parénquima hepático, y se observa una progresión de onda más rápida en el tejido más rígido (11). El equipo disponible con esta tecnología es el Virtual Touch Quantification (Siemens y ElastPQ Phillips). Existen varios métodos para realizar SWE, incluidos los siguientes: a) elastografía transitoria, b) elastografia de onda de corte puntual p- SWE y c) elastografia de onda de corte bidimensional (2D-SWE).

Los métodos difieren en cómo se genera la onda de corte y en qué medidas se toman. En la elastografía transitoria, las ondas de corte son generadas por un pistón mecánico con un transductor de ultrasonido de un solo elemento. Se utiliza para empujar ligeramente la piel sobre un espacio intercostal, lo que da como resultado una onda de corte que viaja a través del hígado. Luego, se toman las mediciones a lo largo de la dirección del haz de ultrasonido. A diferencia de P-SWE y 2D-SWE, que utilizan impulso de fuerza de radiación acústica ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), para generar ondas de corte enfocada para deformar el tejido y generar ondas de baja amplitud (11). Las ondas de corte resultantes se rastrean y muestran la distribución del desplazamiento o su valor normalizado. Las mediciones de la velocidad de la onda de corte se toman de un área pequeña (generalmente, de 5 mm por 10 mm, para p-SWE) o de puntos de medición secuenciales (2D-SWE) (11).

Elastografía transitoria

La elastografía transitoria es el primer sistema comercializado de elastografía por ondas de corte (SWE). Tiene un solo dispositivo de medición que contiene un vibrador y un transductor de ultrasonido

(FibroScan de Echosens, París, Francia), que fue aprobada en los Estados Unidos en 2013 (6). La elastografía transitoria (ET) fue la primera técnica de elastografía basada en ultrasonido disponible comercialmente, desarrollada para medir la rigidez del hígado. El examen se realiza con el paciente acostado en supino, el brazo derecho elevado detrás de la cabeza, para facilitar el acceso al lóbulo derecho del hígado, con el cuerpo arqueado, con concavidad izquierda (12). La punta de la sonda se pone en contacto con la piel, entre el noveno y décimo espacio intercostal, hacia la línea medio axilar, con un gel de acoplamiento. El operador asistido por una imagen en tiempo real localiza una porción de hígado que tendrá al menos 6 cm de profundidad y libre de estructuras vasculares grandes. El operador presiona el botón de la sonda para iniciar las medidas.

Este examen mide la rigidez hepática en un volumen que se aproxima al de un cilindro de 1 cm de ancho y 4 cm de largo. La profundidad de medición está entre 25 mm a 65 mm con sonda M (sonda estándar) y entre 35 mm a 75 mm con sonda XL, por debajo de la superficie de la piel (2, 8). Los valores obtenidos con la sonda XL son menores que los obtenidos con la sonda estándar, con una mediana de 1,4 kPa. Fuera de la obesidad, técnicamente el procedimiento se dificulta en pacientes con espacios intercostales angostos y ascitis.

Se sugiere realizar el examen en pacientes con un ayuno de por lo menos 4 horas y tener en cuenta los factores de confusión que se expondrán más adelante, para mejorar el rendimiento del examen. El *software* determina si las medidas son adecuadas, pero si son fallidas el equipo no emite ningún valor (13). Se deben obtener diez mediciones de diez imágenes independientes, en la misma ubicación. El IQR/M debe utilizarse como medida de calidad, para las mediciones de kPa, el IQR / M debe ser < 0,3 y para m/s debe ser < 15 para un conjunto de datos precisos.

El examen se realiza utilizando vibraciones inducidas por transductores a baja frecuencia (50 Hz) y amplitudes que se propaga a través del hígado. Esta velocidad está directamente relacionada con la rigidez del tejido ($E = 3\rho v^2$), donde v es la velocidad de corte y ρ es la densidad del tejido que se supone constante; cuanto más rígido el tejido, más rápidamente se propaga la onda. La velocidad de la vibración generada por el transductor se convierte en una medición de rigidez hepática (LSM) reportado en kilopascales (kPa). El examen es satisfactorio si se obtienen diez o más medidas válidas, y es confiable si el rango de intercuartiles es menor al 30 % (2, 12). Los resultados se expresan en kPa y pueden oscilar entre 2,5 y 75 kPa.

Los valores de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2) o cirrosis (F4) varían según la enfermedad hepática subyacente de acuerdo con estudios realizados para cada etiología. Sin embargo, los valores de corte de uso común en entornos

clínicos son mayores 7 kPa para fibrosis significativa (F2 a F4) y mayores de 11 a 14 kPa para cirrosis (11). Los valores de corte óptimos para el diagnóstico de cirrosis parecen ser más bajos para los pacientes con virus de la hepatitis B crónica (VHB) que para los pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC). Los estudios en pacientes con VHC crónica informan valores de corte óptimos para el diagnóstico de cirrosis esta entre 11 a 14 kPa. En pacientes con VHB crónica, los valores de corte para cirrosis se encuentran entre 9 y 10 kPa, según estudios realizados principalmente en poblaciones asiáticas (11).

En relación con la eficacia de la elastografía transitoria, se puede afirmar que esta principalmente ha sido evaluada en pacientes con VHC crónica y en menor número de pacientes predominantemente asiáticos con VHB crónica y otras enfermedades hepáticas. En general, para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2), tiene una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 84 %. Para diagnosticar la cirrosis (F4), se estima que la sensibilidad y la especificidad son del 87 y el 91 %, respectivamente (11). En un metanalisis en 2008, con base en el rendimiento diagnóstico para fibrosis estadio F2 con valores de corte a partir de 7,9 kPa en pacientes con hepatopatía por hepatitis B, se encontró una sensibilidad de 74 % y especificidad de 78 %, así como un área bajo la curva de 0,859, y para cirrosis (F4: 11,7 kPa) la sensibilidad es de 84 %, y especificidad de 81 %, y un área bajo la curva de 0,9 (6).

La elastografía transitoria presenta la siguientes ventajas:

- La elastografía transitoria tiene una buena concordancia entre observadores e intraobservadores en pacientes no obesos (11). Su realización es rápida y su uso es fácil en consulta externa (6).

- Este procedimiento requiere de un tiempo de realización corto (en promedio, 5 minutos, si las condiciones anatómicas del paciente son favorables). Además, se obtienen resultados inmediatos, su reproducibilidad es buena, con una excelente concordancia interobservador. Es posible realizarla al lado de la cama del paciente, ya sea en una clínica o consultorio, y no es un procedimiento difícil de aprender, por lo que puede ser realizado por un técnico entrenado (mínimo 100 exámenes). Sin embargo, la interpretación debe estar en manos de médicos expertos, con plenos conocimientos de rasgos demográficos, etiología de la enfermedad, parámetros esenciales de laboratorio, entre otros, con el fin de obtener lecturas y aproximaciones adecuadas (2, 8).

- En comparación con otras herramientas no invasivas disponibles para determinar la extensión de la fibrosis hepática, se ha visto que la elastosonografía tiene un mejor rendimiento diagnóstico. En un metaanálisis del 2015 se evidenció que el Fibroscan se

desempeña mejor que el puntaje de fibrosis 4 o APRI en la detección de cirrosis, con una sensibilidad y especificidad del 89 % para Fibroscan, en comparación con sensibilidades de 84 % para FIB-4 y 75 % para APRI, así como especificidades de 71 % y 78 % para el puntaje de fibrosis 4 y APRI, respectivamente.

- Se ha demostrado que Fibroscan funciona mejor que los biomarcadores basados en sangre. Un estudio informó un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0,82 (IC del 95 %: 0,79-0,85) para Fibrotest (Biopredictive, París, Francia) (Fibrosure in the United Estados), en comparación con 0,9 (IC del 95 %: 0,86-0,93) con Fibroscan para predecir la cirrosis. Algunos estudios han sugerido un aumento en la precisión diagnóstica de diferentes enfermedades hepáticas al combinar pruebas serológicas o sistemas de puntuación con Fibroscan, aunque es necesario realizar más investigaciones (8, 12).

- Los valores de rigidez hepática también pueden estar asociados con complicaciones y pronóstico. Así se demostró en un metanálisis de 17 estudios con 7.058 pacientes con enfermedad hepática crónica, donde el grado de rigidez hepática inicial se asoció con el riesgo de descompensación hepática (riesgo relativo [RR] 1,07; IC del 95 %: 1,03-1,11), desarrollo de carcinoma hepatocelular (RR, 1,11; IC del 95 %: 1,05-1,18) y muerte (RR, 1,22; IC del 95 %: 1,05-1,43) (11).

- Fibroscan también se ha utilizado para identificar pacientes con riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa. Las pautas de Baveno VI recomiendan evaluar a aquellos pacientes con una puntuación de kPa superior a 20 o con un recuento de plaquetas inferior a 150.000. Estudios más recientes han sugerido expandir este criterio a más de 25 kPa y menos de 110.000 plaquetas (8, 12).

- Los estudios también han sugerido que la medición de la rigidez hepática puede ser útil para predecir desenlaces. En un metanálisis del 2013, Singh *et al*. observaron la utilidad para evaluar la progresión a carcinoma hepatocelular en seis estudios: con un riesgo relativo [RR] de 1,16, y con un IC del 95 % de entre 1,07-1,26; descompensación en tres estudios (RR, 1,12; IC del 95 %: 1,02-1,23) y mortalidad relacionada con la enfermedada hepática en cuatro estudios (RR, 1,3; IC del 95 %: 1,12-1,51). Esto demostró que Fibroscan podría usarse como una modalidad de vigilancia para monitorear la progresión de la enfermedad hepática y el riesgo de descompensación, documentando una relación directamente proporcional en el aumento de kPa y el riesgo de descompensación y cáncer hepatocelular (8, 12).

No obstante, la elastografía transitoria también tienen limitaciones:

- El transductor tiene profundidad de penetración limitada.
- La posición que se requiere para la realización del estudio en algunos pacientes puede ser difícil e, incluso, imposible, en relación con enfermedades de base osteomusculares.
- Pueden dar resultados erróneos en pacientes obesos, con alteraciones anatómicas, ascitis, congestión pasiva y aumento de presiones venosas centrales.
- La inflamación, colestasis y la esteatosis hepática también pueden reducir la precisión de la prueba (2, 11).

La confiabilidad de las mediciones de rigidez hepática puede evaluarse mediante el rango intercuartílico (IQR) dividido por la mediana. Para que este índice (IQR/M) sea útil, se deben obtener diez mediciones válidas, y se clasifica en uno de los siguientes tres grupos (14):

- Muy confiable: IQR/M menor 0,10.
- Confiable: IQR/M mayor a 0,10 pero menor a 0,30 o mayor a 0,30 si la mediana de la evaluación de la rigidez hepática es menor a 1,5 m/s (menor a 7,1 kPa).
- Poco fiable: IQR/M mayor a 0,30, si la mediana de la evaluación de la rigidez hepática es mayor o igual a1,5 m/s (mayor o igual a 7,1 kPa) (14).

La interpretación de la elastografia ha venido siendo modificada en los últimos años, a medida que se obtienen resultados de estudios en relación con los puntos de corte para determinar fibrosis avanzada, dependiendo de la etiología de la enfermedad hepática (2, 11, 13) (**Tabla 21.1**). Uno de los primeros estudios que analizó Fibroscan en pacientes con enfermedad hepática inducida por alcohol encontró que una medición de rigidez hepática de 11 kPa podría distinguir la fibrosis avanzada con una sensibilidad del 86,7 %, especificidad del 80,5 % y un LR negativo de 0,17. Estos hallazgos fueron confirmados por Salavrakos *et al.*, quienes encontraron una sensibilidad del 95 %, una especificidad del 57 % y un LR negativo de 0,08, con un valor de corte de 11 kPa. Sin embargo, sugirieron que el punto de corte óptimo para la fibrosis avanzada en la enfermedad hepática inducida por alcohol debería ser de 15,2 kPa, lo que mejoró la especificidad al 83 %, pero empeoró la sensibilidad al 78 % y el LR negativo a 0,26 (12).

Los estudios han identificado valores de medición de rigidez hepática para distinguir cada nivel de fibrosis, aunque muestran de manera consistente que Fibroscan tiene la mayor precisión para descartar cirrosis. Sin embargo, capturar a los pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4 en la puntuación de fibrosis de Metavir) puede ser más beneficioso clínicamente para la estratificación del riesgo. Esto permitiría a esos pacientes someterse a pruebas adicionales para determinar el alcance de la fibrosis y evitar que los pacientes con fibrosis baja se sometan a pruebas innecesarias y a menudo invasivas (12).

Tabla 21.1. Valores de corte de Fibroscan para fibrosis avanzada según el tipo de enfermedad hepática.

Tipo de enfermedad hepática	LSM (kPa)	Sensibilidad	Especificidad	*Negative likelihood ratio*
Hepatitis C	9,5	73 %	91 %	0,29
EHA	11	86 %	81 %	0,17
NASH	9,9	95 %	77 %	0,06

Nota. EHA: enfermedad hepática alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica. LSM: *liver stiffness measure*

Fuente: adaptada de (12).

Asimismo, también existen múltiples factores de confusión que deben tenerse en cuenta al realizar la elastografía hepática. En resumen, son los siguientes (3):

- Método de realización del examen (transitoria o resonancia).
- Tipo de equipo (*hardware* y *software*).
- Factores del paciente.
  - Obesidad.
  - Ascitis.
  - Medicamentos.
  - Ayuno (mínimo 4 h).
- Valores de laboratorio (elevación de AST, ALT y bilirrubinas).
- Comorbilidades.
- ACLF: falla hepática aguda sobre crónica.
- Congestión vascular (insuficiencia cardíaca congestiva, sobrecarga de líquidos).
- Probabilidad previa y posterior a la prueba.
- Experiencia de tecnólogo.

Durante la respiración, la presión venosa hepática cambia, lo que provoca cambios en la rigidez del hígado. Esto es especialmente cierto durante una maniobra de Valsalva. Por lo tanto, se recomienda que el paciente contenga la respiración en una posición neutra (sin inhalar ni exhalar) cuando se toman las mediciones. Es necesario tomar todas las medidas en la misma posición de respiración para obtener resultados consistentes (4). De igual forma, después de comer, se aumenta el flujo sanguíneo a través de la vena porta, lo que conlleva un aumento en la rigidez del hígado. Se recomienda que el paciente esté en ayunas durante 4 horas antes de tomar las medidas. También se debe tener en cuenta que comer solo aumentará la rigidez del hígado; entonces, si el paciente comió antes del examen y el valor de rigidez del hígado es normal, no es necesario repetir el examen, pequeñas cantidades de agua no afectarán las medidas (4). La inflamación aguda del hígado, que puede identificarse como un aumento de las enzimas hepáticas, también elevará la rigidez del hígado, por lo que se sobrestimará la cantidad de fibrosis. Por lo general, esto no es crítico hasta que los niveles de transaminasas

sean cinco veces por encima de lo normal. Otras causas de sobreestimación del grado de fibrosis hepática incluyen aumento de la presión del corazón derecho por insuficiencia cardíaca congestiva o sobrecarga de líquidos y colestasis extrahepática (4).

Elastografía de onda de corte puntual p- SWE

La elastografía de onda de corte puntual muestra simultáneamente la velocidad de la onda de corte y las imágenes de ultrasonido convencionales. La medición de la rigidez del hígado está guiada por un ultrasonido convencional en escala de grises. El mismo transductor se utiliza para generar las ondas de corte y evaluar su propagación. La sensibilidad del SWE puntual para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2) es del 75 % y, para el diagnóstico de cirrosis (F4), del 90 %. Las especificidades aproximadas son 85 % y 87 %, respectivamente (11). Se prefiere un abordaje intercostal derecho al realizar p-SWE puntual, similar a la técnica de examen de elastografía transitoria. Se recomienda una presión mínima del transductor y una breve retención de la respiración en la posición media de la respiración (evitando la retención de la respiración en la inspiración profunda) para mejorar la reproducibilidad de las mediciones (11).

En relación con la eficacia de p-SWE, se puede indicar que los rendimientos diagnósticos, según lo informado en un metanálisis del 2013 para fibrosis hepática por diferentes causas, fueron los siguientes: para fibrosis (> F2: 1,3 m/s), sensibilidad 74 % y especificidad de 83 % y un área bajo la curva de 0,85 (6); para cirrosis (F4: 1,8 m/s), sensibilidad del 87 %, con especificidad del 87 %, y un área bajo la curva de 0,93 (6). En un metanálisis del 2015, que incluyó 12 estudios de pacientes con fibrosis por diversas causas, el rendimiento diagnóstico de la ERM fue la siguiente: para fibrosis (> F2: 3,6 kPa), sensibilidad del 79 % y especificidad de 81 %, con un área bajo la curva de 0,88, mientras que para cirrosis (F4: 4,7 kPa) hubo una sensibilidad del 91 %, especificidad del 81 %, y un área bajo la curva de 0,92 (6).

Las principales ventajas que tiene el p-SWE son la siguientes:

- Un metanálisis de trece estudios, que incluyó 1.163 pacientes con enfermedad hepática crónica, comparó la elastografía transitoria y la elastografía puntual p- SWE, usando la biopsia hepática como patrón oro. Con base en dichos estudios, encontró que p-SWE tenía una tasa de falla más baja que la elastografía transitoria (2,1 %, frente a 6,6 %), con márgenes de sensibilidades y especificidad similares, tanto para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2) como el de cirrosis (F4) (11).

- Combina la ecografía convencional con mediciones de rigidez hepática.

- Puede realizarse con ultrasonido en modo B, por lo que se pueden evitar tumores y vasos grandes (6).

- Los métodos que utilizan ARFI pueden obtener valores de rigidez hepática en pacientes con ascitis y pueden estar menos influenciados por la obesidad que la elastografía transitoria (6).

Por supuesto, esta técnica también tiene limitaciones, como las siguientes:

- Hay una alto costo y una falta de imágenes de rigidez en tiempo real.
- La actividad necroinflamatoria se ha asociado con una sobreestimación de la fibrosis hepática, aunque esto es cierto para todas las técnicas SWE (6).

Elastografía de onda de corte bidimensional (2D-SWE)

Esta es la técnica introducida más recientemente (6). Produce una imagen del hígado, que es un código de colores, utilizando varias líneas ARFI para capturar la propagación de las ondas de corte resultantes en tiempo real (11). Los estudios sugieren que la sensibilidad para diagnosticar fibrosis significativa (F ≥ 2) es del 77 % al 83 %, con una especificidad del 82 % al 83 % (11). El examen 2D-SWE (Supersonic shear Image, Siemens) se realiza bajo guía de ultrasonido, utilizando una sonda de ultrasonido convencional. Se prefiere el abordaje intercostal similar a la técnica de examen de elastografía transitoria. Sin embargo, a diferencia de la elastografía transitoria, también se pueden utilizar otros enfoques. El paciente se acuesta en decúbito supino, con el brazo derecho en abducción máxima. Esto hace que el hipocondrio derecho sea accesible. La sonda debe colocarse paralela a la ventana intercostal para evitar sombras de las costillas, realizar la medición en la fase respiratoria media mejora la reproducibilidad de las mediciones. El mapa de elastografía de ondas de corte se debe mover a un área que esté libre de vasos sanguíneos, con una imagen uniforme en modo B, al menos 2 cm por debajo de la cápsula hepática (11).

En un metanálisis multicéntrico del 2018, con 1.134 pacientes con VHC, VHB o enfermedad del hígado graso no alcohólico, se demostró el rendimiento diagnóstico de la SWE 2D para diferenciar fibrosis significativa (F2), fibrosis grave (F3) y cirrosis (11, 13). La elastografía bidimensional tiene un mapa codificado por colores en tiempo real y la heterogeneidad también se puede evaluar junto con el valor de rigidez (11).

En relación con la eficacia de esta técnica, se han reportado valores para diagnóstico de fibrosis así:

- Hepatitis C: sensibilidad del 94 %, especificidad del 52 % para F2: 7,1 kPa; y sensibilidad del 85 %, especificidad del 87 % para F4: 13 kPa.
- Hepatitis B: sensibilidad del 87 %, especificidad del 73 % para F2: 7,1 kPa; y sensibilidad del 79 %, especificidad de 93 % para F4: 11,5 kPa.
- NAFLD: sensibilidad del 93 %, especificidad del 52 % en F2: 7,1 kPa; y sensibilidad del 75 %, especificidad del 87 %, para F4: 13 kPa (11).

Las principales ventajas de esta técnica, se presentan a continuación:

- Al igual que el SWE puntual, el SWE 2D se puede utilizar en pacientes con ascitis.
- En un estudio, la precisión de 2D-SWE fue mayor que la de la elastografía transitoria para el diagnóstico de fibrosis severa (F ≥ 3), y mayor que la de la SWE puntual para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2). No hubo diferencias significativas entre las tres técnicas para el diagnóstico de fibrosis leve o cirrosis (11).
- Los estudios sugieren que la concordancia entre observadores para 2D-SWE es buena (11).

Finalmente, las limitaciones de 2D-SWE son similares a los observados con el punto-SWE.

Elastografía por resonancia magnética (ERM)

El principio básico de la elastografía por resonancia magnética (ERM) es propagar ondas de corte producidas mecánicamente en el hígado, obtener imágenes de estas formas de onda de corte que se propagan utilizando una secuencia de resonancia magnética de contraste de fase modificada para obtener información de ondas en el hígado y, mediante un algoritmo de inversión, convertir la información de ondas en mapas de rigidez tisular o elastograma a color (2, 13). La elastografía por resonancia más avanzada de 40 Hz con un Auroc de 0,98 ha mostrado ser más precisa que la tradicional para diagnóstico de estadios de fibrosis mayor o igual a F3 y en estadios mayor o igual a F2 es más exacta que el Fibroscan (auroc de 0,90 vs. 0,82) (13, 15).

Técnica para realización de ERM del hígado

Los pacientes que se someten a una ERM clínica deben tener ayuno de entre 4 y 6 horas para evitar cualquier efecto postprandial en la medición de la rigidez hepática (15). Luego de la adquisición de las imágenes, los valores se interpretan de acuerdo con la información presentada en la Tabla 21.2.

Tabla 21.2. Puntos de corte de ERM para la estadificación de la fibrosis hepática.

LSM	Estadio de fibrosis
< 2,5 kPa	Normal
2,5-2,93 kPa	Normal o inflamado
2,93-3,5 kPa	F1-F2
3,5-4,0 kPa	F2-F3
4,0-5,0 kPa	F3-F4
> 5,0 kPa	F4

Nota. LSM: *liver stiffness measure*
Fuente: adaptada de (15).

Las principales ventajas de la ERM son las siguientes:

- Evalúa la totalidad del hígado, en comparación con la evaluación limitada

de la elastografía por ecografía y, más aún, con la biopsia hepática (2, 6).
- Tiene buena aplicabilidad en pacientes con obesidad y ascitis (2).

Asimismo, las principales limitaciones de la ERM son las siguientes:
- Errores en lectura. La causa más común de insuficiencia es la sobrecarga de hierro en el hígado, que cuando es severa reduce la intensidad de la señal del parénquima, de tal manera que la amplitud de la señal de propagación de ondas de corte es muy baja (2, 6).
- Su alto costo. Adicionalmente consume mucho tiempo, lo que dificulta aun su uso en la práctica diaria (2, 6).

Pruebas bioquímicas séricas

Biomarcadores no invasivos y sus combinaciones

Las ventajas prácticas de analizar los biomarcadores séricos incluyen su alta aplicabilidad (> 95 %), su buena reproducibilidad entre laboratorios y su disponibilidad generalizada (no patentada). Sin embargo, ninguno es específico del hígado, pues sus resultados pueden verse influenciados por condiciones comórbidas (6), por lo que el conocimiento de los posibles factores de confusión es importante al interpretar los resultados. La inflamación significativa hepática y sistémica puede aumentar los niveles de dichos biomarcadores séricos independientemente de la fibrosis, y los biomarcadores que incorporan bilirrubina (Hepascore, Fibrotest) pueden aumentar falsamente en pacientes con síndrome de Gilbert o hemólisis.

El rendimiento de los biomarcadores séricos también es menos preciso en los pacientes con diabetes, que representan una población "en riesgo" de fibrosis (13). El perfil hepático se utiliza de forma rutinaria para el seguimiento de todas las enfermedades hepáticas crónicas; este incluye enzimas como la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la gamma-glutamil transferasa (GGT), la bilirrubina total, la albúmina, el tiempo de protrombina (PT) y el recuento de plaquetas. La combinación de algunos de estos parámetros ha dado lugar a escalas que permiten determinar indirectamente el desarrollo de fibrosis, dentro de los cuales tenemos las siguientes.

Fibrotest

El FibroTest® (Biopredictive, París, Francia) (FT) es un biomarcador de fibrosis hepática que se informó y validó inicialmente en pacientes con infección crónica por VHC. Esta prueba incluye α2-macroglobulina, haptoglobina, GGT, γ-globulina, bilirrubina total y apolipoproteína A1. El FT es una prueba disponible comercialmente y tiene un buen desempeño en el diagnóstico de la etapa de fibrosis hepática (6).

APRI

Este es un índice de la relación de AST y plaquetas (APRI), que se calculó como (ni-

vel de AST límite / superior de [ULN] normal) / recuento de plaquetas (10^9/L) × 100. El resultado se puede obtener de una calculadora basada en la web. En un metaanálisis, que incluyó 40 estudios de fibrosis relacionados con la hepatitis C, la sensibilidad reportada fue del 77 %, con una especificidad del 72 %. Para pacientes con hepatitis B, otro metanálisis de 16 estudios alcanzó sensibilidad del 70 % y especificidad del 60 % (6).

Índice FIB-4

El índice FIB-4 fue informado y propuesto por primera vez por los autores del estudio APRICOT (AIDS Pegasys Ribavirin International Co-infection Trial) como un índice que podría predecir el estadio de fibrosis en pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC. El índice incluye la edad, AST, recuento de plaquetas y ALT; se calcula como (edad [años] × AST [U/L]) / (recuentos de plaquetas [10^9/L] × ALT$^{1/2}$[U/L]). La inclusión de la edad en los índices de fibrosis depende probablemente de la etiología y epidemiología de la enfermedad. En un estudio original y un metanálisis que incluyó 22 estudios de fibrosis relacionados con el VHB, el rendimiento diagnóstico reportó una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 62 % (6).

Puntaje de fibrosis EHGNA

Esta escala de puntaje (en inglés: NAFLD Fibrosis Score), creada por Angulo *et al*. en el 2007, se originó a partir de un estudio multicéntrico internacional realizado en EE. UU., Gran Bretaña, Australia e Italia. El objetivo principal de este estudio fue crear un instrumento capaz de predecir la presencia de fibrosis avanzada (etapas 3-4). Se realizó un análisis multivariado por regresión logística, encontrando una asociación significativa entre fibrosis avanzada y los siguientes cinco parámetros: edad, IMC, relación AST/ALT, recuento de plaquetas e hiperglicemia. Con esta escala de puntaje, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,88 (IC del 95 %: 0,85-0,92). Se seleccionaron dos puntajes de corte para identificar la presencia (> 0,676) y ausencia (< -1,455) de fibrosis. En el grupo de validación, se obtuvo un AUROC de 0,82 (IC del 95 %: 0,76-0,88). De la cohorte total de pacientes, 184 de los 733 pacientes (25 %) fueron considerados "indeterminados". Estos resultados, según los autores, sugieren que así se evitarían 75 % de las biopsias hepáticas con el uso del puntaje de fibrosis EHGNA (16).

En el caso de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, dado que se trata de una entidad con alta prevalencia, realizar un estudio histológico mediante biopsia para la identificación de fibrosis de todos los sujetos no resulta costo-efectivo, por lo que se han desarrollado varios algoritmos no invasivos basados en variables clínicas y bioquímicas, con el fin de detectar individuos con NAFLD y fibrosis avanzada. Los principales inconvenientes incluyen una precisión reducida para la detección de etapas tempranas de fibrosis y la alta proporción de pacientes con resul-

tados indeterminados (aproximadamente del 30 %). Estos sistemas de puntuación no invasivos, incluida la puntuación de fibrosis NAFLD (NFS: NAFLD Fibrosis Score), el índice FIB-4, el índice de relación AST/plaquetas (APRI) y la puntuación BARD, tiene un VPN alto pero valores predictivos positivos (PPV) bajos, lo que sugiere que se aplican mejor para excluir sujetos sin fibrosis avanzada, evitando así biopsias hepáticas innecesarias (17), como se puede observar en la Tabla 21.3.

Tabla 21.3. Comparación de escalas de puntaje en predicción de fibrosis avanzada (F3-F4).

Escala	AUROC (IC del 95 %)	Puntos de corte	VPP	VPN
Puntaje Fibrosis EHGNA	0,88 (0,85-0,92)	≤ -1,455 ≥ 0,676	56 % 90 %	93 % 85 %
Puntaje BARD	ND	2 puntos	ND	96 %
Puntaje FIB-4	0,80 (0,76-0,85)	≤ 1,30 ≥ 2,67	43 % 80 %	90 % 83 %
FibroMeter NAFLD	0,94	≤ 0,611 ≥ 0,715	ND 90	90 ND
Hepascore	0,814 (0,73-0,90)	0,37	57,1 %	92,4 %
APRI	0,85	0,98	54 %	93 %

Nota. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: likelihood ratio; AUROC: área bajo la curva ROC; ND: no disponible; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico (en inglés: *non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]).

Fuente: adaptada de (16).

En un metaanálisis reciente, se comparó la eficacia diagnóstica de NFS, el índice FIB-4 y la puntuación BARD para detectar fibrosis avanzada. A pesar de que NFS y FIB-4 muestran una buena eficacia diagnóstica, muchos pacientes (~30 %) se encuentran entre los valores de umbral inferior y superior (resultados indeterminados), y muchos factores como la edad, la diabetes y la prevalencia de fibrosis, entre otros, pueden influir en su rendimiento diagnóstico (17). La especificidad de FIB-4 y NFS para diagnóstico de fibrosis avanzada disminuye con la edad y se vuelve inaceptablemente baja en pacientes mayores de 65 años; sin embargo, se han obtenido valores de corte inferiores ajustados por edad (NFS < 0,12 y FIB-4 < 2), que mantienen el VPN alto y, por lo tanto, ayudan a excluir la fibrosis avanzada en personas ≥ 65 años (18).

Seguimiento de la fibrosis a lo largo del tiempo

La experiencia en el uso de pruebas no invasivas a lo largo del tiempo para evaluar bien sea la respuesta al tratamiento o bien la progresión de la enfermedad es escasa. En pacientes con NASH con mejoría de la inflamación hepática posterior al tratamiento, se observó que los biomarcadores séricos que incluyen NFS, FIB4 y APRI tienen una precisión de pobre a modesta (AUC < 0,75) para evidenciar la respuesta de fibrosis a la farmacoterapia o la intervención en el estilo de vida, y no se puede recomendar para controlar la respuesta al tratamiento a corto plazo (≤ 12 meses). En cuanto a imágenes, tanto la ERM como ET tuvieron un bajo grado de precisión (AUC < 0,65) para predecir la mejoría de la fibrosis durante 24 semanas, en un ensayo terapéutico negativo. El AUC de la ERM aumentó a 0,79 cuando se combinó con los valores iniciales, lo que sugiere que puede ser útil para monitorear la respuesta a la fibrosis (13). Un algoritmo que combina el recuento de plaquetas, la normalización de ALT y el cambio en la hemoglobina A1c tuvo una alta precisión (AUC 0,96) para predecir la mejora de la fibrosis después de un año de intervención en el estilo de vida en pacientes con NASH; sin embargo, esto requiere de una mayor validación (13). En ausencia de intervención, la puntuación de fibrosis FIB-4, APRI y NAFLD son razonablemente precisas (AUC 0,80-0,82) para predecir la progresión a fibrosis avanzada, aunque no mejoran con la regresión de la fibrosis. En consecuencia, pueden ser utilizados para confirmar la ausencia de progresión (VPN 89-90 %) en lugar de detectar la progresión a fibrosis avanzada (VPP 44-49 %) (13).

Referencias

1. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Trembling PM, Rosenberg WM. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. World J Gastroenterol. 2020;26(2):109-33. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.109

2. European Association for Study of Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006

3. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2015;276(3):845-61. doi: 10.1148/radiol.2015150619

4. Barr RG. Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography. Radiol Clin North Am. 2019;57(3):549-62. doi: 10.1016/j.rcl.2019.01.003

5. Long MT, Gandhi S, Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2020;111S:154259. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154259

6. Masuzaki R, Kanda T, Sasaki R, Matsumoto N, Ogawa M, Matsuoka S, et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis: Current and Future Clinical and Molecular Perspectives. Int J Mol Sci. 2020;21(14):4906. doi: 10.3390/ijms21144906

7. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. Exp Biol Med (Maywood). 2020;245(2):96-108. doi: 10.1177/1535370219898141

8. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019;156(5):1264-81.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036

9. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. Ultrason Imaging. 1991;13(2):111-34. doi: 10.1177/016173469101300201

10. Varghese T. Quasi-Static Ultrasound Elastography. Ultrasound Clin. 2009;4(3):323-38. doi: 10.1016/j.cult.2009.10.009

11. Dietrich CF. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Ultrasound-based elastography. UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-ultrasound-based-elastography

12. Sozio MS. Fibroscan for the Rest of Us-How to Incorporate Fibroscan Into Management of Patients With Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(9):1714-7. doi: 10.1016/j.cgh.2019.02.014

13. Adams LA, Chan WK. Noninvasive Tests in the Assessment of NASH and NAFLD Fibrosis: Now and Into the Future. Semin Liver Dis. 2020;40(4):331-8. doi: 10.1055/s-0040-1713006

14. Chapman T, Dubinsky T, Barr RG. Ultrasound Elastography of the Liver: What the Clinician Needs to Know. J Ultrasound Med. 2017;36(7):1293-304. doi: 10.7863/ultra.16.08001

15. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. Top Magn Reson Imaging. 2018;27(5):319-33. doi: 10.1097/RMR.0000000000000177

16. Pérez DG, Barrera MF. Evaluación no invasiva de fibrosis en pacien-

tes con esteatohepatitis: uso del puntaje de fibrosis en enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Gastroenterol Latinoam. 2014;25(1):45-49. Disponible en: https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n100006.pdf

17. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018;68(2):305-15. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013

18. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. Hepatology. 2018;68(1):349-60. doi: 10.1002/hep.29721

22.

Esteatosis pancreática (NAFPD)

Martín Gómez Zuleta
Médico internista. Gastroenterólogo. Profesor asociado de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia Bogotá (Colombia).

Gilberto Jaramillo
Médico internista. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador, Unidad de Gastroenterología, Hospital San Rafael de Facatativá

Introducción

La esteatosis pancreática fue descrita por primera vez en el año de 1933 por Oligvie, quien encontró mayor cantidad de tejido adiposo en el páncreas de pacientes obesos en comparación con pacientes sin obesidad (17 % vs. 9 %) (1). Posteriormente, Van Geenen *et al*. (2) describieron que la obesidad asociada a la resistencia de la insulina juega un rol importante en la infiltración de adipocitos en el páncreas, por medio del aumento en el flujo de ácidos grados al páncreas secundario a la lipolisis periférica (2).

Según estudios epidemiológicos realizados, la prevalencia de esta enfermedad es de 33 % (IC del 95 %: 24 %-41 %) (3)associations with metabolic co-morbidities, and to suggest normal pancreatic fat percentage threshold. Methods Three electronic databases (MEDLINE, Scopus, and Embase. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad, el sexo masculino, los antecedentes de enfermedad de hígado graso no alcohólico, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. Los pacientes pueden presentar complicaciones como pancreatitis aguda, diabetes mellitus, cáncer de páncreas y fístula pancreática. El método diagnóstico considerado *gold* estándar es la biopsia de tejido pancreático; no existe un consenso sobre el tratamiento de esta enfermedad, pero se recomiendan estilos de vida saludable y actividad física regular a todos los pacientes, así como reducción del peso en obesos (4).

Definición

Se han utilizado diferentes sinónimos para describir la acumulación de grasa en el páncreas, entre las cuales se encuentran las siguientes: lipomatosis pancreática, esteatosis pancreática, páncreas graso, reemplazo e infiltración de grasa en el páncreas, y enfermedad de páncreas graso no alcohólico. Sin embargo, son condiciones patológicas diferentes, con diferentes características morfológicas y etiológicas (Tabla 22.1).

Tabla 22.1. Nomenclatura común y definiciones encontradas en la literatura.

Nomenclatura	Definición
Lipomatosis pancreática Esteatosis pancreática Páncreas graso	Acumulación de grasa en el tejido pancreático (5).
Pseudohipertrofia lipomatosa	Una variante extrema de acumulación de grasa en el tejido pancreático, con hipertrofia del páncreas (uniforme o focal), el tejido pancreático es reemplazado por grasa. No asociado a obesidad (6).
Reemplazo graso	Daño a las células acinares del páncreas con reemplazo de adipocitos (7).
Infiltración grasa	Infiltración de adipocitos en el páncreas secundario a obesidad (8).
Enfermedad de páncreas graso no alcohólico	Acumulación de tejido graso en el páncreas asociado a obesidad y síndrome metabólico (9)
Pseudopancreatitis grasa no alcohólica	Pancreatitis por acumulación de grasa en el páncreas (9).

Fuente: elaboración propia.

Epidemiología

La información epidemiológica de la enfermedad es escasa debido a la falta de pruebas de tamización estandarizadas (9, 10). En un estudio realizado en el año 2019, se encontró que la prevalencia de esteatosis pancreática no alcohólica en pacientes que consultaron por diferentes causas fue de 25,9 % (11). Otro estudio realizado en Indonesia, que incluyó 901 personas, encontró una prevalencia de 35 % (12), mientras que en 8.097 individuos en Taiwán fue del 16 % diagnosticado por ultrasonido (13). Hallazgos similares fueron descritos cuando se utilizó la resonancia magnética como medio diagnóstico (14). Finalmente, en otro estudio realizado en Estados Unidos, se encontró una prevalencia del 27,9 % por medio de ecoendoscopia (15).

Conceptos generales

Fisiopatología

En la obesidad existe una hipertrofia e hiperplasia del adipocito. Una vez el aumento es crítico, los ácidos grasos se fragmentan y distribuyen en el tejido adyacente, causando alteraciones en el microambiente y formando depósitos ectópicos de grasa (16). Subsecuentemente, los macrófagos liberan adipocitoquinas tales como IL-6, IL-1b, TNF–α, leptina y proteína amiloide A sérica, las cuales alteran la forma-

ción y maduración de adipocitos, favoreciendo su fragmentación y la inflamación crónica (17). Con la liberación de los ácidos grasos no esterificados, se forman los depósitos de grasa y da lugar a la esteatosis pancreática. El acúmulo de grasa aumenta el estrés oxidativo en el páncreas, favoreciendo la apoptosis de las células acinares del páncreas, seguido de una disfunción exocrina (18). Por esta razón, cuando los volúmenes de grasa pancreáticas son mayores, se asocian a una necrosis mayor y falla orgánica multisistémica de los pacientes con pancreatitis aguda (19).

Etiología

La etiología de la esteatosis pancreática puede ser adquirida o congénita. Sin embargo, puede ser calificada dentro de cuatro grandes grupos: 1) síndromes congénitos, 2) obesidad, 3) hemocromatosis, 4) agentes tóxicos/medicamentos e infecciosas:

- *Síndromes congénitos.* El reemplazo del tejido pancreático por grasa ha sido asociado a diferentes síndromes congénitos, como la fibrosis quística, síndrome de Shwachman–Diamond, síndrome de Johanson–Blizzard y mutación heterocigota de la carboxyl-ester-lipasa (5, 20-22).

- *Hemocromatosis.* En la hemocromatosis, la sobrecarga de hierro ocurre principalmente en las células del sistema retículo-endotelial. Cuando la capacidad de almacenar hierro del sistema llega a su límite, el hierro comienza a almacenarse en otros tejidos del organismo, más comúnmente en el corazón, piel y órganos endocrinos como el páncreas. La sobrecarga de hierro en el páncreas causa fibrosis pancreática y posterior reemplazo por tejido graso (23).

- *Agentes tóxicos y medicamentos.* El tóxico más relacionado a páncreas graso es el consumo de alcohol; para el caso de terapias farmacológicas, se ha asociado al síndrome de Cushing y al uso de esteroides (*adipose atrophy of the exocrine pancreas*).

- *Infecciosas*. El reemplazo del parénquima pancreático por grasa puede ser secundario a infecciones virales (Hepatitis B-Hepatitis C) (24), síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), principalmente relacionado a la malnutrición, hipoalbuminosis y atrofia acinar (25).

Enfoque diagnóstico

El diagnóstico es principalmente por imágenes e histología. Ambas técnicas

Imágenes diagnósticas

Ultrasonografía

La ultrasonografía es el método más usado por su disponibilidad y costo en diferentes centros. La esteatosis pancreática se obser-

va como una imagen hiperecoica. Sin embargo, el páncreas puede no ser visible en todos los pacientes, especialmente en los obesos (26).

Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica aumenta la resolución de la imagen pancreática, mejorando la calidad en comparación con la ultrasonografía transabdominal, la tomografia computarizada y la resonancia magnética. Es operador-dependiente, por lo cual es necesario un adecuado entrenamiento para poder realizar una distinción de las diferentes morfologías del páncreas y distinguir la fibrosis y esteatosis (26). Hasta el momento no existen parámetros que correlacionen los hallazgos ultrasonográficos con los histopatológicos. Por esta razón, los hallazgos de la ultrasonografía endoscópica han sido basados en estudios de ecografía transabdominal a través del grado de hiperecogenicidad en relación con el lóbulo hepático izquierdo o bazo al encontrarse a una profundidad similar (27). Sepe *et al*. adaptaron un sistema de clasificación basado en la ecogenicidad, el patrón de sal y pimienta del parénquima pancreático, y la claridad con que se delimitó el conducto pancreático. La escala comprende IV grados, de acuerdo con la desaparición de estos parámetros, y estableció el diagnóstico de páncreas graso para los grados III y IV de esta clasificación (**Tabla 22.2; Figuras 22.1 y 22.2**) (28, 29).

Tabla 22.2. Escala de clasificación de páncreas graso.

GRADO	
I	Páncreas en el cual más del 80 % del parénquima era hipoecoico o isoecoico al compararlo con el bazo, el conducto pancreático principal estaba claramente delimitado y el patrón de sal y pimienta fue claramente visto.
II	Páncreas en el cual más del 80 % era hiperecoico al compararlo con el bazo, el conducto pancreático principal estaba claramente delimitado y el patrón de sal y pimienta fue claramente visto.
III	Páncreas en el cual más del 80 % era moderadamente hiperecoico al compararlo con el bazo, el conducto pancreático principal estaba moderadamente obscurecido y el patrón de sal y pimienta se alcanza a apreciar
IV	Páncreas en el cual más del 80 % era severamente hiperecoico al compararlo con el bazo, los márgenes del conducto pancreático principal estaban severamente obscurecido y el patrón de sal y pimienta fue reemplazado

Fuente: adaptada y traducida de (25).

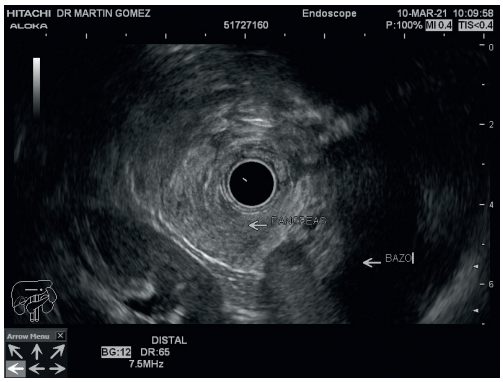


Figura 22.1. Páncreas normal, configuración isoecoica en sal y pimienta.

Fuente: propiedad de los autores.

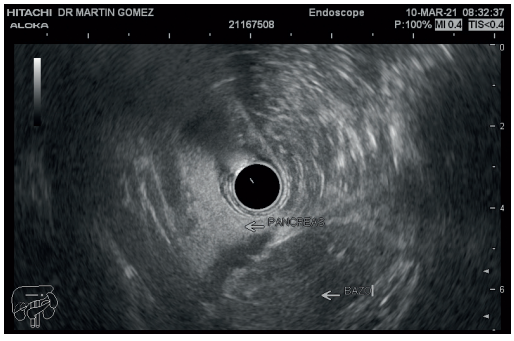


Figura 22.2. Páncreas graso, imagen hiperecoica comparado con el aspecto ultrasonográfico del bazo.

Fuente: propiedad de los autores.

La relación entre páncreas graso y cáncer de páncreas aun no se ha logrado establecer con claridad, pero a través de la elastografía en tiempo real, el más estudiado, el "*strain ratio*" (SR), permite una evaluación cuantitativa y diferenciar una lesión altamente sugestiva de cáncer de páncreas con un SR promedio de 39,08 o más, y de 23,66 o menos para las lesiones de tipo inflamatorio ($p < 0,05$), con una sensibilidad de 100 % y 95,7 %; especificidad de 16,7 % y 22,2 %; valor predictivo positivo de 86,1 % y 86,4 %; valor predictivo negativo de 100 % y 50 %, y precisión general de 86,5 % y 83,8 % (30). A su vez, a través de este método se puede correlacionar con el grado de fibrosis (31). En las Figuras 22.3, 22.4 y 22.5, se presenta cómo la elastografía permite evaluar un tejido pancreático normal y diferenciarlo de un paciente con un cáncer de páncreas y un paciente con páncreas graso, de acuerdo con la rigidez del tejido.

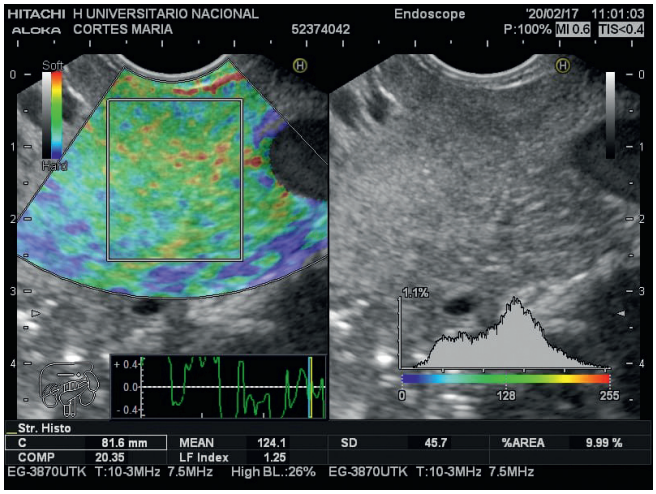


Figura 22.3. Patrón elastográfico del páncreas normal.

Fuente: propiedad de los autores.

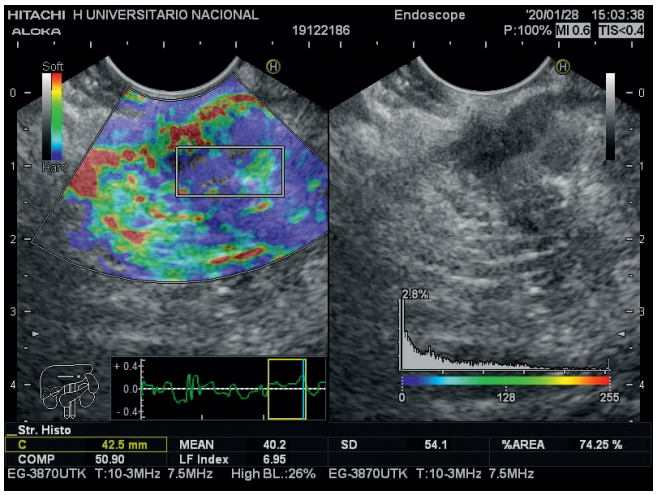


Figura 22.4. Patrón elastográfico en cáncer de páncreas.

Fuente: propiedad de los autores.

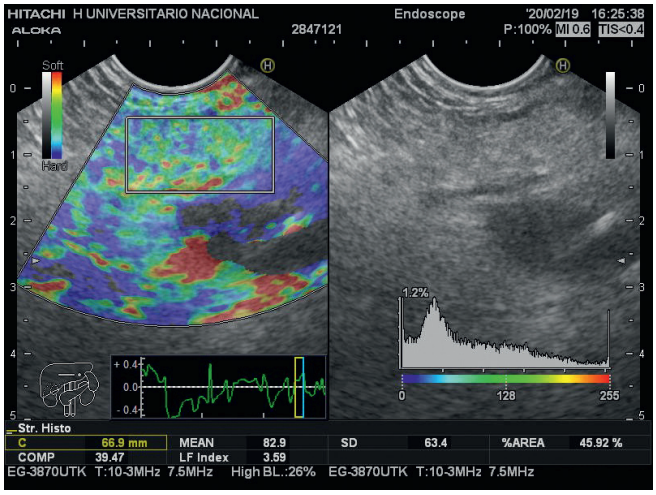


Figura 22.5. Aspecto elastográfico del páncreas graso.

Fuente: propiedad de los autores.

Tomografía computarizada

Esta es una buena herramienta para evaluar el parénquima pancreático y se puede realizar sin contraste. El páncreas se observa como una imagen hipodensa, comparada con el hígado o el bazo. La cuantificación de la esteatosis pancreática es posible a través de la medición de densidad en unidades hounsfield (HU) en la región de interés. Por esta razón, este método diagnóstico tiene

buena correlación con el resultado de la histología (32). Como desventajas, existe exposición a la radiación, no existen puntos de corte para definir la esteatosis pancreática y un grado leve de infiltración grasa puede no ser identificada (32).

Resonancia magnética

Este es un método sin exposición a la radiación, no invasivo, seguro y preciso para detectar la lipomatosis. Por esta razón, es el método de evaluación preferido para la esteatosis pancreática. Cuando se utiliza con espectrometría, es equivalente a la histología (33); sin embargo, es necesario la realización de más estudios.

Histología

El estudio de histología continúa siendo el *gold* estándar para el diagnóstico de la esteatosis pancreática. En este método, se observa un aumento del número de adipocitos en el tejido pancreático en las láminas de histología (8). La cantidad de la esteatosis puede ser cuantificado utilizando un sistema de puntuación subjetiva; sin embargo, hacen falta estudios para su validación. Existe evidencia de que la acumulación de grasa en el páncreas no es de manera uniforme, lo que aumenta la probabilidad de errores por el sitio de toma de la biopsia (34). Actualmente, con la implementación de la inmunohistoquímica y la microscopia electrónica, es posible observar la acumulación de lípidos intracelulares tanto en el parénquima exocrino como en los islotes pancreáticos (35).

Manifestaciones clínicas

Las pequeñas cantidades de depósitos de grasa en el páncreas no están asociadas a sintomatología clínica (7). Cuando las cantidades de grasa aumentan, generan síndromes clínicos como diabetes, insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y cáncer pancreático.

- *Síndrome metabólico y diabetes mellitus*. Dado que la obesidad se asocia tanto al síndrome metabólico como a la acumulación de grasa en el páncreas, se sugiere que la esteatosis pancreática se relaciona al síndrome metabólico; el reemplazo del parénquima pancreático y su acumulación en la porción endocrina del páncreas se asocia a una mayor probabilidad de desarrollo de diabetes mellitus 2 (36).

- *Insuficiencia pancreática exocrina (IPE).* Esta complicación se presenta cuando más del 90 % del tejido pancreático exocrino está destruido, causando diarrea crónica, heces grasas, pérdida de peso y síntomas de malabsorción (37). En la esteatosis pancreática se ha encontrado disminución de las enzimas pancreáticas, secundaria al depósito de grasa en las células acinares y un efecto paracrino negativo en estas (38) which induce nitric oxide (NO.

- *Pancreatitis aguda.* En la esteatosis pancreática, los adipocitos liberan citoquinas que generan inflamación en

el páncreas, haciendo al órgano más susceptible al desarrollo de pancreatitis, con el agravante de una mayor severidad en la presentación del cuadro clínico; actualmente, muchas de las pancreatitis consideradas como idiopáticas se explican por páncreas graso (39).

- *Cáncer de páncreas.* La obesidad se ha asociado a diferentes tipos de cáncer. Zyromski *et al*. (39) han demostrado que la cantidad de adipocitos en tejido pancreático es considerablemente mayor en los ratones con cáncer de páncreas. Estudios retrospectivos muestran una alta prevalencia de esteatosis pancreática en pacientes con cáncer pancreático (OR: 18.027 [IC del 95 %: 7.288-44.588]) (38)and the prevalence of precancerous lesions in obese patients was never evaluated. This study aims to assess the frequency and severity of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN. No existe un consenso del mecanismo de la patogénesis del cáncer, pero se ha sugerido que la combinación entre el síndrome metabólico, el estrés oxidativo y la inflamación generan su aparición (40).

- *Fístula pancreática.* En estudios retrospectivos se ha demostrado que la presencia de depósitos de grasa en el páncreas aumenta el riesgo de desarrollar fístula pancreática (p < 0,001) (41). Rosso *et al*. (42) demostraron que solo el 10 % de infiltración grasa en el páncreas tiene un riesgo aumentado de desarrollar la fistula pancreática.

Pauta terapéutica

Es importante comenzar el tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad para evitar la inflamación crónica y el estrés oxidativo. Los estilos de vida saludable, como la pérdida de peso, el ejercicio regular y los ajustes en la dieta son beneficiosos en estos pacientes (43). Por otro lado, la cirugía bariátrica disminuye la captación de ácidos grasos por el páncreas y mejoran los parámetros de las células beta pancreáticas. Es probable que también pueda ser útil el uso de otras estrategias dirigidas a la reducción del peso, como lo es el balón intragástrico, equiparando los buenos resultados que se están presentando en el hígado graso asociados a disfunción metabólica (MAFLD) (44).

En cuanto el uso de medicamentos, *aún no se tiene información en humanos.* Se han realizado diferentes estudios en modelos animales, entre los cuales se encuentra el troglitazone, que ha demostrado disminución del peso neto del páncreas y previene o revierte la inflamación, el reemplazo por el tejido graso y la fibrosis (45). Por otro lado, el uso del orlistat (inhibidor de la lipasa pancreática) disminuye la severidad de la pancreatitis aguda, necrosis grasa, daño orgánico y mortalidad en pacientes con esteatosis pancreática (46). Pero en realidad no existe consenso para el tratamiento de

pacientes con esteatosis pancreática, por lo cual es necesario la realización de más estudios comparativos que demuestren el verdadero beneficio de la terapia farmacológica en estos pacientes.

Conclusiones

La esteatosis pancreática es una entidad clínica cada vez más reconocida. Se define como el acúmulo de tejido graso en el páncreas, secundario a obstrucción de los ductos y posterior reemplazo del tejido pancreático por adipocitos. Se encuentra fuertemente asociado a la obesidad, por lo cual es necesario la implementación de estilos de vida saludables en nuestra población para disminuir el riesgo de padecerla. Como agentes etiológicos, se encuentran infecciones virales, uso de medicamentos, enfermedades de depósito y tóxicos, principalmente el consumo de alcohol. Como complicaciones, se asocia a pancreatitis aguda, y un fenotipo de presentación severo está relacionado con un mayor riesgo de adenocarcinoma de páncreas, enfermedad que tiene una alta mortalidad. Existen terapias farmacológicas en desarrollo con resultados favorables en modelos animales; sin embargo, no existen estudios que respalden su uso en humanos (Figura 22.6).

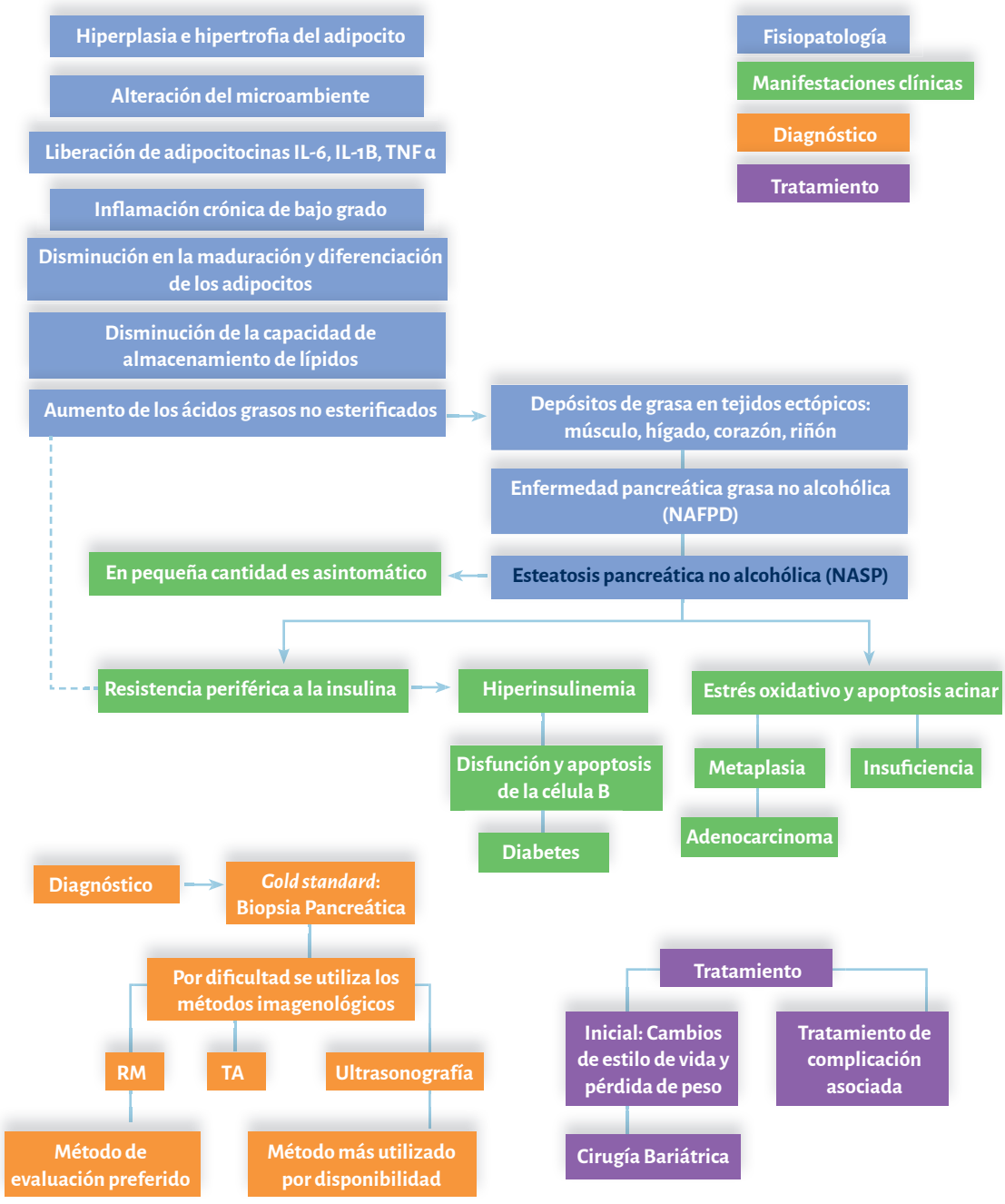


Figura 22.6. Resumen de esteatosis pancreática. *RM: Resonancia Magnética TAC: Tomografía computarizada.

Fuente: propiedad de los autores.

Referencias

1. Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. J Pathol Bacteriol. 1933;37(3):473-81. doi: 10.1002/path.1700370314

2. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. Pancreas. 2010;39(8):1185-90. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2

3. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Metabolism. 2017; 691-13. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.012

4. Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. Medicine (Baltimore). 2018;97(26):e11293. doi: 10.1097/MD.0000000000011293

5. Ræder H, Haldorsen IS, Ersland L, Grüner R, Taxt T, Søvik O, et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. Diabetes. 2007;56(2):444-9. doi: 10.2337/db06-0859

6. Altinel D, Basturk O, Sarmiento JM, Martin D, Jacobs MJ, Kooby DA, et al. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: A clinicopathologically distinct entity. Pancreas. 2010;39(3):392-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bd2923

7. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. J Pathol Bacteriol. 1966;92(2):547-57. doi: 10.1002/path.1700920232

8. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. Obesity. 2008;16(3):522-30. doi: 10.1038/oby.2007.110

9. Shah N, Rocha JP, Bhutiani N, Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. Nutr Clin Pract. 2019;34(S1):S49-56. doi: 10.1002/ncp.10397

10. Psallas M, Vasileiadis T. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease: A Clinical Entity We Should not Ignore any more. EC Gastroenterol Dig Syst. 2020;SI03:1-12. Disponible en: https://www.ecronicon.com/ecgds/si/ECGDS-03-SI-0016.pdf

11. Sotoudehmanesh R, Tahmasbi A, Sadeghi A, Hosseini H, Mohamadnejad M. The Prevalence of Non-alcoholic Fatty Pancreas by Endo-

scopic Ultrasonography. Pancreas. 2019;48(9):1220-4. doi: 10.1097/MPA.0000000000001396

12. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: A large cross sectional study. BMC Gastroenterol. 2015;15:174. doi: 10.1186/s12876-015-0404-1

13. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000297. doi: 10.1161/JAHA.113.000297

14. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and β-cell function: A population study using fat-water magnetic resonance imaging. Am J Gastroenterol. 2014;109(4):589-97. doi: 10.1038/ajg.2014.1

15. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc. 2011;73(5):987-93. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.015

16. 16. Liu L, Mei M, Yang S, Li Q. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. Mediators Inflamm. 2014;2014:418185. doi: 10.1155/2014/418185

17. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. Dig Dis Sci. 2017;62(10):2658-67. doi: 10.1007/s10620-017-4700-1

18. Bradbury MW. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: Possible role in steatosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(2):G194-8. doi: 10.1152/ajpgi.00413.2005

19. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med. 2011;3(107):107ra110. doi: 10.1126/scitranslmed.3002573

20. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. Radiographics. 2006;26(3):679-90. doi: 10.1148/rg.263055101

21. Ruggiero A, Molinari F, Coccia P, Attinà G, Maurizi P, Riccardi R, et al. MRI findings in Shwachman Diamond Syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2):352-4. doi: 10.1002/pbc.21109

22. Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. Am J Med Genet. 1979;3(2):129-35. doi: 10.1002/ajmg.1320030203

23. Lin WC, Chen JH, Lin CH, Shen WC. Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. J Formos Med Assoc. 2007;106(8):676-9. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60027-3

24. Kuroda N, Okada M, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: Further evidence of advanced hepatic lesion as the pathogenesis. Pathol Int. 2003;53(2):98-101. doi: 10.1046/j.1440-1827.2003.01437.x

25. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte MI. Involvement of the pancreas in aids: A prospective study of 109 post-mortems. AIDS. 2000;14(13):1879-86. doi: 10.1097/00002030-200009080-00001

26. Choi CW, Kim GH, Kang DH, Kim HW, Kim DU, Heo J, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. World J Gastroenterol. 2010;16(34):4329-34. doi: 10.3748/wjg.v16.i34.4329

27. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. Pancreas. 2009;38(6):672-5. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a9d5af

28. 28. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc. 2011;73(5):987-93. doi:10.1016/j.gie.2011.01.015

29. 29. Lee LS, Andersen DK, Ashida R, Brugge WR, Canto MI, Chang KJ, et al. Endoscopic Ultrasound and Related Technologies for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Disease - Research Gaps and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. Pancreas. 2017;46(10):1242-50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000936

30. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. Gastrointest Endosc. 2012;76(5):953-61. doi: 10.1016/j.gie.2012.05.034

31. Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography-elastography as a predictive tool

for the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(12):649-56. doi: 10.1002/jhbp.514

32. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: Pathologic correlation and clinical implications. Radiology. 2014;271(1):104-12. doi: 10.1148/radiol.13122883

33. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. World J Gastroenterol. 2016;22(34):7660-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7660

34. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: Evaluation with CT. Radiology. 1995;194(2):453-8. doi: 10.1148/radiology.194.2.7824726

35. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse Relationship between Cytotoxicity of Free Fatty Acids in Pancreatic Islet Cells and Cellular Triglyceride Accumulation. Diabetes. 2001;50(8):1771-7. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1771

36. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. Diabetes Care. 2008;31(3):562-8. doi: 10.2337/dc07-1526

37. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. N Engl J Med. 1973;288(16):813-5. doi: 10.1056/NEJM197304192881603

38. Rebours V, Gaujoux S, D'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, et al. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). Clin Cancer Res. 2015;21(15):3522-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2385

39. Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, Lu D, Gripe JT, Walker JJ, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295(3):G552-8. doi: 10.1152/ajpgi.90278.2008

40. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. Obes Res Clin Pract. 2013;7(5):e330-41. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004

41. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: A factor in postoperative pancreatic fistula. Ann Surg. 2007;246(6):1058-64. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814a6906

42. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role of "Fatty Pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2009;13(10):1845-51. doi: 10.1007/s11605-009-0974-8

43. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367

44. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, Immonen H, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):2015-23. doi: 10.1210/jc.2014-4236

45. Jia DM, Fukumitsu KI, Tabaru A, Akiyama T, Otsuki M. Troglitazone stimulates pancreatic growth in congenitally CCK-A receptor-deficient OLETF rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(5):R1332-40. doi: 10.1152/ajpregu.2001.280.5.R1332.

46. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, Delany JP, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. Am J Pathol. 2015;185(3):808-19. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.11.019

23.

Cólico biliar y coledocolitiasis

Alejandro Concha Mejía
Médico internista. Gastroenterólogo. Ecoendoscopista. Epidemiólogo. Jefe de Gastroenterología Clínica del Country y Clínica La Colina. Gastroenterólogo Fundación Clínica Shaio – Centro Médico Salitre Keralty. Profesor clínico, Posgrado en Gastroenterología, Universidad de La Sabana y Fundación Universitaria Sanitas.
Segundo Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

Ricardo Andrés Torres Rincón
Médico. Especialista en Cirugía General. Fellow, 2.° año de Gastroenterología, Universidad de La Sabana.

Introducción

La colelitiasis es una entidad descrita por primera vez hace más de 3.500 años en autopsias realizadas en momias egipcias y chinas. Se trata de una patología reportada hasta en el 15 % de población americana y 20 % de población europea. Considerada como la principal causa de intervención quirúrgica de la vía biliar en países occidentales, se estima que más de 700.000 colecistectomías son realizadas anualmente para su tratamiento, con un costo estimado de atención y manejo de 6,5 billones de dólares por año en los Estados Unidos (1).

La mayoría de los pacientes con colelitiasis permanecen libres de síntomas a lo largo de la vida. Los síntomas se presentan a una tasa de 1 a 4 % por año, siendo el 20 % de los pacientes que la padecen sintomáticos a los 20 años del diagnóstico. Las complicaciones ocurren del 1 % al 3 % al año, luego del primer episodio de cólico, y en 0,1 % a 0,3 % de pacientes asintomáticos (2).

Una de estas complicaciones es la coledocolitiasis o presencia de cálculo(s) en la vía biliar común, que se presentan en el 3 % al 16 % (dependiendo de la edad) de los pacientes con colelitiasis. Esta complicacióin debe ser sospechada por síntomas y resultados anormales de pruebas hepáticas o estudios imaginológicos. La coledocolitiasis debe ser resuelta debido al mayor riesgo de presentar complicaciones, incluyendo obstrucción biliar, pancreatitis y colangitis aguda. A la fecha, la resolución de coledocolitiasis es lograda a través de colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) y, en algunos casos de cálculo biliar difícil, se dispone de otras alternativas técnicas y procedimientos, incluyendo el manejo quirúrgico (3).

Epidemiología

De aquellos pacientes llevados a colecistectomía por colelitiasis, del 10 % al 15 % cursan con coledocolitiasis concomitante, y su incidencia se incrementa con la edad, llegando hasta el 20 %. Se han descrito factores asociados a la coexistencia de colelitiasis y coledocolitiasis, como el incremento de la edad, la inflamación crónica del conducto biliar común, la ascendencia asiática y el hipotiroidismo.

La relación mujer a hombre con coledocolitiasis es de 0,8 : 1, aunque la prevalencia de colelitiasis es mayor en mujeres que hombres (1,2 : 1) (4). La edad promedio de coledocolitiasis es hacia la séptima década de la vida, la cual es mayor que la edad promedio de colelitiasis (56 años). En Colombia, se estima en 11,9 % la frecuencia de coledocolitiasis (5).

Etiología

La coledocolitiasis se clasifica, de acuerdo con el origen, en primaria o secundaria. La coledocolitiasis primaria es aquella en la que los cálculos se forman inicialmente en el conducto biliar, mientras que la coledocolitiasis secundaria es aquella en la que los cálculos originados en la vesícula biliar pasan al conducto biliar extrahepático o intrahepático a través del conducto cístico.

La coledocolitiasis primaria está compuesta usualmente por cálculos de bilirrubina, los cuales están asociados a estasis biliar e infección e inflamación crónica de la vía biliar. Su incidencia en países occidentales es baja, debido a que la mayoría de los cálculos en nuestra población son originados en la vesícula biliar. En la coledocolitiasis secundaria, por lo tanto, la composición bioquímica es similar a los cálculos de la vesícula biliar, los cuales están compuestos principalmente de colesterol.

La coledocolitiasis también puede ser clasificada como residual o recurrente, luego de colecistectomía: la coledocolitiasis residual corresponde a aquellos cálculos en el conducto biliar que son pasados por alto en el momento de la colecistectomía, pero que se manifiestan dentro de dos años de la resección quirúrgica; por otra parte, la coledocolitiasis recurrente hace referencia a aquel cálculo o cálculos que se desarrollan en el conducto biliar y ocurren luego de dos años de la resección quirúrgica (6).

Factores de riesgo

Partiendo del hecho que el estasis de la bilis y la infección e inflamación del conducto biliar son factores importantes para la formación de cálculos en la coledocolitiasis primaria, una anormalidad anatómica que cause dicho estasis es uno de los principales factores de riesgo. La dilatación del conducto cístico, vista con el aumento de la edad, se ha asociado con el paso más fácil de cálculos de la vesícula biliar al conducto biliar común, y ya en el paciente colecistectomizado, la dilatación del conducto biliar común está asociada con coledocolitiasis. Por lo tanto, tal riesgo adquirido en la anatomía del conducto biliar es importante para coledocolitiasis primaria y secundaria.

Las diferencias étnicas como factor de riesgo genético se han visto en coledocolitiasis primaria, siendo mucho más común en pacientes asiáticos y europeos. Los factores de riesgo biológicos para la formación de cálculos de la vesícula biliar incluyen la edad, el género, el metabolismo de lípidos

y otros factores adquiridos como la dieta, la obesidad, la rápida ganancia o pérdida de peso, la inactividad física y la colecistectomía a una edad muy temprana, llevando a una dilatación del conducto biliar común mucho más temprano, actuando como factor de riesgo anatómico.

Dentro de las condiciones inflamatorias crónicas de la vía biliar se deben tener en cuenta la colangitis esclerosante primaria, infecciones parasitarias, el VIH y la disfunción del esfínter de Oddi (7). En este momento, no es claro aún si la colangiopatía post-COVID-19 causa aumento de la incidencia de coledocolitiasis, aunque hay reportes que así lo sugieren (8).

Composición bioquímica de la coledocolitiasis

Los cálculos de la vesícula biliar están compuestos principalmente de colesterol, mientras que los cálculos formados en el conducto biliar tienen la bilirrubina como su principal componente. Resultados de estudios actuales están mostrando que cambios en la microbiota intestinal están asociados con la formación de cálculos de colesterol (9).

Los cálculos de pigmento están divididos en café y negro: los cálculos de pigmento negro están compuestos por polímeros de bilirrubina, mientras que los cálculos de pigmento café están compuestos principalmente por bilirrubinato de calcio. En el proceso de formación de los cálculos de pigmento café, la infección bacteriana y el estasis biliar son factores importantes. Su patogénesis no está del todo clara, pero se ha reportado que la hidrólisis de la bilirrubina conjugada por la *B*-glucoronidasa bacteriana lleva a la formación de bilirrubina no conjugada, la cual puede precipitarse como bilirrubinato de calcio iniciando la formación del cálculo. De igual forma, tales precipitados o microcálculos pueden actuar como cuerpos extraños e inducir mayor colonización bacteriana y aumentar la precipitación de bilirrubinato de calcio. La infección parasitaria también está asociada con coledocolitiasis primaria e intrahepática, sobre todo en países asiáticos en los cuales no solo el componente infeccioso es tenido en cuenta, sino también la malnutrición y la dieta.

Los polímeros de bilirrubina están basados en la desconjugación no enzimática de la bilirrubina, por lo que la formación de cálculos de pigmento negro en la vesícula biliar no está asociada con infección biliar, pero sí con hemólisis crónica causada por trastornos genéticos que llevan a sobreproducción de bilirrubina (10).

Dolor "cólico" biliar

El dolor biliar agudo es uno de los síntomas más comunes de la colelitiasis y coledocolitiasis, clásicamente descrito como "cólico biliar", siendo intenso, localizado

en el hipocondrio derecho o en el epigastrio, e irradiado al dorso (particularmente, hacia la escápula derecha). El dolor es usualmente constante y no es un cólico, como tradicionalmente se ha descrito. Es frecuentemente asociado con diaforesis, náusea o vómito. Su intensidad no aumenta con el movimiento ni la deposición. Suele incrementarse los primeros 30 minutos, alcanzando el pico máximo durante la primera hora. El comer un alimento abundante y rico en grasas es un desencadenante común de la contracción de la vesícula biliar, manifestando muchos pacientes dolor posprandial; sin embargo, una asociación con las comidas no siempre está presente e, incluso en algunos pacientes, el dolor es de predominio nocturno (11). El "cólico biliar" generalmente es causado por la contracción de la vesícula biliar en respuesta al estímulo hormonal o neural (colecistoquinina), lo que moviliza un cálculo (o barro biliar) hacia el conducto cístico, aumentando la presión dentro de la vesícula y, por consiguiente, generando dolor. A medida que la vesícula biliar se relaja, los cálculos suelen desobstruir del conducto cístico y el dolor cede lentamente.

El dolor a menudo no es lo suficientemente intenso como para que el paciente consulte a urgencias. La frecuencia de los episodios de dolor es variable, desde horas hasta años. Algo que se debe tener en cuenta es que los pacientes no presentan síntomas a diario. Una vez que el dolor se vuelve constante, probablemente secundario a una obstrucción prolongada del conducto cístico o el conducto biliar común, generando colecistitis o coledocolitiasis, en las cuales el dolor irá en aumento requiriendo, por supuesto, consultar al servicio de urgencias (6).

Escenarios según sintomatología

En el caso de la coledocolitiasis nos podemos enfrentar a tres escenarios según la sintomatología. El primero de ellos es el paciente asintomático (hasta el 50 % de pacientes con coledocolitiasis son asintomáticos), cuyo diagnóstico se sospecha por anormalidad en las pruebas hepáticas compatibles con patrón colestásico, o el diagnóstico se realiza con imágenes en búsqueda de otras patologías, o en colangiografía intraoperatoria durante una colecistectomía.

El segundo escenario es el paciente que consulta por dolor abdominal sugestivo de patología biliar, como se describió previamente, con anormalidad en pruebas hepáticas sugestivas de patrón colestásico. En este grupo de pacientes se requiere evaluar las características del dolor abdominal, como el tiempo de inicio, la localización, el posible desencadenante, la intensidad, así como episodios previos de dolor similar. De igual forma, en la revisión por sistemas evaluaremos si el paciente se ha notado ictérico, con prurito e intolerancia a la vía oral. En el caso de una historia

con ictericia, hipocolia, coluria, debemos sospechar obstrucción del conducto biliar común y en ellos la ictericia puede presentarse de forma episódica.

El tercer escenario es aquel paciente que nos haga pensar en complicación aguda de coledocolitiasis como la pancreatitis y la colangitis aguda. Un paciente con colangitis puede presentarse con fiebre, escalofríos, ictericia y dolor abdominal en hipocondrio derecho, más conocido como "Triada de Charcot" (VPP: 100 % VPN: 92 %), y cuando se adiciona al cuadro clínico la alteración del estado mental y la inestabilidad hemodinámica se configura la "Pentada de Reynolds" (3).

Evaluación diagnóstica inicial

El diagnóstico de coledocolitiasis usualmente se logra con una combinación de pruebas de laboratorios y estudios de imagen. En el contexto del paciente sintomático (segundo escenario descrito) adicional a la anamnesis, debemos realizar un examen físico evaluando la posible presencia de ictericia, dolor a la palpación en hipocondrio derecho y posibles signos de irritación peritoneal local que nos hagan pensar en colecistitis adicional a una posible coledocolitiasis. Para ello, se solicita el perfil hepático, en donde un aumento temprano en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) es visto en el curso de la coledocolitiasis. Luego de que avanza el proceso obstructivo, se verá también un perfil colestásico, con un aumento en la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y gama-glutamil transpeptidasa (GGT).

De las pruebas bioquímicas hepáticas, la GGT con 97,9 % de valor predictivo negativo es un predictor ideal no invasivo para la ausencia de coledocolitiasis en pacientes que van a ser llevados a colecistectomía por laparoscopia. Puesto que las pruebas hepáticas pueden estar elevadas por una amplia variedad de etiologías, el valor predictivo positivo de las pruebas hepáticas elevadas es pobre, mientras que el valor predictivo negativo de unas pruebas hepáticas normales es alto. Por lo tanto, las pruebas hepáticas normales tienen un importante papel en descartar coledocolitiasis más que las pruebas hepáticas elevadas en diagnosticarla (12).

En aquel paciente sospechoso de patología obstructiva biliar, el primer estudio de imagen que debemos realizar es una ecografía transabdominal, cuyo objetivo es confirmar o descartar la presencia de cálculos en el conducto biliar a través de una modalidad de imagen menos invasiva, de alto rendimiento y más costo-efectiva. La sensibilidad de la ecografía transabdominal para coledocolitiasis va del 20 % al 90 %. En el 2015, Gurusamy *et al*. publicaron una revisión sistemática que incluyó 523 pacientes, encontrando una sensibilidad global de la ecografía transabdominal

para coledocolitiasis de 73 % y una especificidad del 91 % (IC del 95 %: 0,84 a 0,95); asimismo, los investigadores reportaron una probabilidad pretest para coledocolitiasis del 40 %, y la probabilidad postest asociado con un ultrasonido positivo fue del 85 %, mientras que el asociado a un ultrasonido negativo fue del 17 %,(IC del 95 %), resaltando que estos resultados están basados en pocos estudios y, además, una pobre calidad metodológica, por lo que estos se deben interpretar con cautela, ya que muchas personas pueden tener coledocolitiasis a pesar de ecografía hepatobiliar negativa (13).

La sensibilidad de la ecografía transabdominal disminuye para cálculos en el conducto biliar distal, debido a que son más difíciles de evaluar por la dificultad que genera el gas intestinal en dicho territorio y, por supuesto, sin desconocer que es un procedimiento operador dependiente. Un conducto biliar común dilatado en la ecografía transabdominal es sugestivo pero no específico para coledocolitiasis. Las guías han propuesto un valor de corte de 6 mm o mayor para considerar un conducto biliar dilatado y un predictor de coledocolitiasis en pacientes con vesícula *in situ*, pero aún con este umbral se pueden pasar por alto cálculos en conducto biliar. Hunt *et al*. evaluaron la probabilidad de encontrar un cálculo en el conducto biliar común en pacientes llevados a colecistectomía y encontraron que dicha probabilidad se incrementa cuanto mayor sea el diámetro del conducto, siendo 28 % para un diámetro de 6,1 mm a 8 mm, de 32 % para un diámetro de 8,1 mm a 10 mm, y del 50 % para diámetros mayores de 10 mm (14).

Algo que se debe tener en cuenta es que el diámetro del conducto biliar común se incrementa con la edad, usualmente entre 0,4 y 1 mm por década, así que los pacientes mayores de 80 años pueden tener un conducto biliar normal con un diámetro mayor o igual a 6 mm, e incluso luego de ser llevados a colecistectomía el conducto biliar común puede tener un diámetro de hasta 10 mm (15).

Evaluación del riesgo de coledocolitiasis

Una vez obtenidos los laboratorios y la ecografía hepatobiliar, estos nos permitirán obtener un nivel de sospecha clínica para coledocolitiasis, estratificando el riesgo como alto, intermedio o bajo para su diagnóstico, el cual es adaptado de acuerdo con las guías del 2019 de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE, por sus siglas en inglés) (16):

- *Alto riesgo.* Pacientes con alguno de los siguientes síntomas son considerados de alto riesgo para coledocolitiasis y tienen una probabilidad estimada > 50 %:
  - La presencia de cálculo en conducto biliar común en la ecografía transabdominal o imagen de corte transversal.

  - Colangitis aguda.
  - Una bilirrubina sérica mayor de 4 mg/dL y un conducto biliar común dilatado en ecografía (> 6 mm en un paciente con vesícula biliar *in situ*).

- *Riesgo intermedio.* Pacientes con alguno de los siguientes síntomas son considerados de riesgo intermedio, con un estimado entre el 10 % y el 50 % de probabilidad de tener coledocolitiasis:

  - Pruebas bioquímicas hepáticas anormales.
  - Edad mayor de 55 años.
  - Conducto biliar común dilatado en ecografía o imagen de corte transversal.

- *Bajo riesgo.* Son aquellos pacientes sin presencia de algún predictor para coledocolitiasis.

Manejo según estratificación del riesgo de coledocolitiasis

Riesgo alto de coledocolitiasis

Los pacientes con colangitis aguda deben ser llevados a CPRE para remoción del cálculo y drenaje de la vía biliar. Para los otros pacientes considerados de alto riesgo para coledocolitiasis, la primera opción de manejo incluye CPRE con remoción del cálculo y colecistectomía electiva, mientras que la segunda opción plantea colecistectomía y exploración de vía biliar por laparoscopia. El procedimiento recomendado por la Asociación Europea para el estudio del hígado es la CPRE preoperatoria más colecistectomía por laparoscopia, concordando con el metanálisis de Liu *et al.*, en el que los pacientes llevados a CPRE y luego a colecistectomía por laparoscopia están asociados con una mayor tasa de remoción de cálculos del conducto biliar común y una menor tasa de fuga biliar posoperatoria (17).

La elección del tratamiento dependerá de la experticia del grupo médico tratante, las comorbilidades y la preferencia del paciente, siendo cada vez más frecuente la realización de CPRE y, mucho menos, la exploración quirúrgica de la vía biliar. La sensibilidad de la CPRE para coledocolitiasis se ha estimado entre el 80 % y el 93 %, con especificidad del 99 % al 100 %; sin embargo, la CPRE es invasiva, requiere experticia técnica y está asociada con complicaciones tales como pancreatitis, sangrado y perforación (18).

Riesgo intermedio de coledocolitiasis

En este grupo de pacientes se requiere una evaluación de imagen adicional para descartar coledocolitiasis (colangiorresonancia magnética nuclear [colangioRMN] o ultrasonido endoscópico [USE]), debido a que la probabilidad no es suficientemente alta como para ser llevados de forma directa a CPRE, dados los riesgo asociados con

el procedimiento del 2,2 %, aproximadamente, y al ser considerada con exclusivo fin terapéutico. Otra alternativa que se ha planteado en este grupo de pacientes, y que depende del centro hospitalario y la experticia del grupo quirúrgico, es realizar colecistectomía por laparoscopia con colangiografía intraoperatoria; si hay coledocolitiasis, se debe realizar la exploración de vía biliar o CPRE intraoperatoria. La elección del abordaje por realizar dependerá del manejo y experticia del grupo multidisciplinario (gastroenterología, endoscopia digestiva, cirugía mínimamente invasiva y anestesia) (16).

Si se toma la decisión del abordaje no quirúrgico, se debe realizar en el paciente una imagen adicional para confirmar la presencia del cálculo en vía biliar común antes de ser llevado a CPRE. La decisión de realizar colangioRMN o USE depende de varios factores, tales como la disponibilidad del procedimiento, el entrenamiento en ultrasonido endoscópico, el costo, los factores relacionados con el paciente y la sospecha de cálculo pequeños (< 6 mm). Cada procedimiento de imagen tiene ventajas y desventajas que se deben tener en cuenta para su solicitud.

La colangioRMN tiene como ventajas que es un procedimiento no invasivo, no se requiere contraste endovenoso y es una herramienta usualmente disponible, pero también tiene desventajas como el requerir tiempo y cooperación del paciente para su realización, contraindicaciones para su realización como la presencia de desfibrilador o marcapaso implantable (aunque hay dispositivos de nueva generación que pueden ser compatibles con su realización) y clip metálico intracraneal, así como los estudios falsos positivos (como lo son artefactos de movimiento y reconstrucción, la presencia de aire intraductal, entre otros) y los estudios falsos negativos (por ejemplo, los cálculos en conducto biliar distal < 5 mm que usualmente no son bien visualizados).

Ya en el contexto del USE, las ventajas que ofrece son una alta resolución de imagen (0,1 mm) comparado con 1,5 mm de la colangioRMN, una imagen dinámica con magnificación para mejor visualización y, si hay evidencia de coledocolitiasis, se puede realizar en el mismo acto la CPRE. Por otra parte, las desventajas incluyen el hecho de que es invasivo, necesita sedación, lo cual requiere disponibilidad de anestesia y riesgos derivados tanto de la sedación y de la endoscopia (sangrado y perforación), la disponibilidad limitada de equipo y el entrenamiento en ultrasonografía endoscópica (19).

En el 2017 se realizó un metanálisis por Meeralam *et al.*, quienes reportaron una sensibilidad para coledocolitiasis del 87 % y especificidad del 92 % para la colangioRMN, y una sensibilidad del 97 % con 90 % de especificidad para el USE, concluyendo que tanto el USE como la colangioRMN proveen buena exactitud

diagnóstica, aunque con el USE teniendo mayor exactitud y sensibilidad, pero con especificidad comparable a la colangioRMN (20).

Si se documenta coledocolitiasis por USE o por colangioRMN, se debe realizar CPRE preoperatoria y, luego, colecistectomía electiva por laparoscopia o colecistectomía y exploración biliar laparoscópica intraoperatoria o CPRE posquirúrgica según la experiencia y resultados institucionales.

Bajo riesgo de coledocolitiasis

Si hay presencia de colelitiasis o barro biliar en la vesícula biliar documentado por ecografía transabdominal y el paciente es un buen candidato quirúrgico, el paciente debe ser llevado a colecistectomía por laparoscopia sin realizar imagen pre o intraoperatoria. Si el paciente no es buen candidato quirúrgico, entonces se discutirán otras alternativas terapéuticas que no son el objetivo de este capítulo.

Hay dos circunstancias especiales que merecen su revisión: la presencia de pancreatitis biliar aguda concomitante y el paciente ya colecistectomizado. En el paciente con pancreatitis aguda y colangitis concomitante se requiere CPRE antes de 24 horas para drenaje de vía biliar. En aquel paciente con pancreatitis aguda biliar sin colangitis, pero con probabilidad alta de coledocolitiasis, se debe realizar CPRE antes de la colecistectomía, la cual tendrá lugar luego de la resolución de los síntomas y durante la hospitalización índice; pero si la probabilidad es intermedia, se debe realizar primero colangioRMN o USE para confirmar coledocolitiasis y, si se confirma, es preciso realizar CPRE con posterior colecistectomía durante la hospitalización índice.

Ya en el contexto del paciente con colecistectomía, como lo hemos mencionado, la vía biliar común puede tener hasta un diámetro esperable de 10 mm. En aquel paciente con dolor abdominal sugestivo de patología biliar y anormalidad en las pruebas hepáticas, en quien haya incertidumbre si hay coledocolitiasis por ecografía transabdominal, la ASGE recomienda realizar colangioRMN o USE para confirmar la presencia de cálculo y, en caso de no tenerlo, se debe pensar en otras etiologías del dolor abdominal, incluyendo la disfunción del esfínter de Oddi.

Probabilidad de coledocolitiasis en Colombia (modelos de predicción)

Varios de los modelos vigentes para predecir la probabilidad de coledocolitiasis en el paciente con colelitiasis presentan debilidades en el diseño, usualmente relacionadas con las variables incluidas, puntos de corte para cada una de ellas, apartándose

quizá del objetivo de un modelo predictivo que es discriminar los pacientes para asegurar el uso racional de los recursos y, por supuesto, considerando la disponibilidad local de recursos y experiencia institucional.

En el ámbito nacional, Domínguez *et al*. diseñaron en el Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia) un modelo de predicción a partir de la evidencia científica disponible a la fecha (publicado en el 2011), la experiencia local y la disponibilidad de recursos diagnósticos, con el fin de garantizar el uso racional de los recursos. El modelo se comparó con cinco modelos de predicción disponibles y encontraron que con dicho modelo se impacta de forma directa en el uso de recursos según diferentes umbrales, ofreciendo mejor discriminación, un uso más racional y una eficiencia de los recursos diagnósticos (21).

En el 2018, Henao *et al*. publicaron los resultados de la validación externa del modelo descrito por Domínguez *et al*., para determinar el riesgo de coledocolitiasis, decidir conducta y conocer su impacto en el uso de recursos diagnósticos, realizado de forma retrospectiva en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia), asignando un valor estándar de acuerdo a los precios del mercado y calculando en cada grupo de riesgo el gasto real según la conducta clínica tomada. De los pacientes con bajo riesgo (47,2 %), solo el 5,2 % tuvieron coledocolitiasis, lo cual concuerda con resultados de estudios previos. En el grupo de riesgo intermedio, la frecuencia de coledocolitiasis fue del 52,6 %, aclarando que el método propuesto para su estudio fue la colangioRMN y no se realizó USE. La colangioRMN se uso en el 10 % de los pacientes del grupo de alto riesgo (7,9 %), imágenes que se hubieran podido evitar y siendo más oportuna la CPRE. Cuando realizaron el análisis de costos, evidenciaron un sobrecosto de 44 millones en el grupo de bajo riesgo y de 25 millones en el grupo de alto riesgo por el uso de imágenes innecesarias y la consecuente estancia hospitalaria más prolongada (5).

Conclusiones

Todo lo anterior nos orienta a seguir un protocolo establecido con la posible disminución en el uso de exámenes de imágenes innecesarios, a minimizar los costos y al uso racional de los recursos, que son de vital importancia en nuestro sistema del salud quebrantado por la falta de recurso económico, en donde podemos poner nuestro grano de arena al adherirnos a guías y protocolos establecidos y validados, ya sea basándose en las guías de la ASGE 2019, en las que basaron la mayoría de recomendaciones de este capítulo, o en crear y difundir modelos institucionales nacionales que permitan tener a plena disposición el algoritmo de manejo en todo el personal de salud involucrado en la atención y manejo del paciente con sospecha de coledocolitiasis.

Referencias

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part III: Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Gastroenterology. 2009;136(4):1134-44. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.038

2. Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of Gallstones [Internet]. 1993. Disponible en: https://annals.org/

3. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. Techniques in Vascular and Interventional Radiology. 2015;18(4):244-55. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.008

4. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: Cholelithiasis and cancer. Vol. 6, Gut and Liver. 2012. p. 172-87.

5. Henao-Ardila J, Londoño SO, Monsalve SC, Quintero VM, Sanabria Á. Validación externa del modelo HUSI para la predicción de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis-colecistitis. Revista Colombiana de Cirugía. 2018;33(2):135-44. doi: 10.30944/20117582.55

6. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. Vol. 44, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2017. p. 575-97.

7. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J-F, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2(1):16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24

8. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. The American journal of gastroenterology. 2021 May 1;116(5):1077–82. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154

9. Wang Q, Hao C, Yao W, Zhu D, Lu H, Li L, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. BMC Gastroenterology. 2020;20(1):59. doi: 10.1186%2Fs12876-020-01195-1

10. Whiting MJ, McK Watts J. Chemical composition of common bile duct stones. Br J Surg. 1986;73(3):229-32. doi: 10.1002/bjs.1800730326

11. Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, Vener KJ, Spiro HM. The circadian rhythm of biliary colic. J Clin Gastroenterol. 1990;12(4):409-14. doi: 10.1097/00004836-199008000-00011

12. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical pre-

dictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2008;22(7):1620-4. doi:10.1007/s00464-007-9665-2

13. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

14. Hunt DR, George S. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. Australas Radiol. 1996;40(3):221-2. doi: 10.1111/j.1440-1673.1996.tb00389.x

15. Bachar GN, Cohen M, Belenky A, Atar E, Gideon S. Effect of Aging on the Adult Extrahepatic Bile Duct A Sonographic Study. J Ultrasound Med. 2003;22(9):879-82; quiz 883-5. doi: 10.7863/jum.2003.22.9.879

16. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointestinal Endoscopy. 2019;89(6):1075-1105.e15. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.001

17. Lyu Y, Cheng Y, Li T, Cheng B, Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis. Surgical Endoscopy. 2019;33(10):3275-86. doi: 10.1007/s00464-018-06613-w

18. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, et al. Comparison of efficacy and safety of 4 combinations of laparoscopic and intraoperative techniques for management of gallstone disease with biliary duct calculi a systematic review and network meta-analysis. JAMA Surgery. 2018;153(7):e181167. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1167

19. de Castro VL, Moura EGH, Chaves DM, Bernardo WM, Matuguma SE, Artifon ELA. Endoscopic ultrasound vs magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. Endoscopic Ultrasound. 2016;5(2):118-28. doi: 10.4103/2303-9027.180476

20. Meeralam Y, Al-Shammari K, Yaghoobi M. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. Gastrointest Endosc.

2017;86(6):986-993. doi: 10.1016/j.gie.2017.06.009

21. Domínguez LC, Niño N, Rubio O, Valdivieso E, Rugeles S, Sanabria Á. Desarrollo de un modelo para la predicción de coledocolitiasis: Análisis e impacto de la discriminación de riesgo en el uso de recursos. Medicina. 2011;33:160-75. Disponible en: https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/94-2

24.

Pancreatitis aguda y sus complicaciones

Julián Ernesto Parga Bermúdez
Médico internista, Fundación Universitaria Juan N. Corpas (FUNJC). Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia.

Lorena Marcela Ramírez González
Médico residente de medicina interna, Universidad El Bosque. Epidemiología clínica, CES.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es caracterizada por una respuesta inflamatoria local y sistémica de curso clínico variable. La mayoría de los pacientes presentan un cuadro leve, que se resuelve en la primera semana. Cerca del 20 % de los pacientes desarrollan enfermedad moderada o severa, con necrosis del páncreas, del tejido peripancreático, falla de órgano o unas combinaciones de estas, llegando a tasas de mortalidad del 20 % al 40 % (1, 2).

Definición

La PA se define mejor fisiológicamente, siendo un proceso inflamatorio agudo del páncreas con potencial afectación de otros tejidos u órganos. Clínicamente, se define como un paciente que presenta dos de los tres siguientes criterios: 1) síntomas (dolor abdominal típico); 2) concentración de amilasa o lipasa sérica tres veces mayor del límite superior normal, y 3) hallazgos en imágenes compatibles con pancreatitis, habitualmente mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (3, 4). Es importante tener en cuenta que, durante el curso inicial, la lipasa o amilasa pueden estar elevadas en un rango menor a tres veces su valor de referencia máximo; esto podría estar explicado por las diferencias en la cinética de ambas enzimas, ya que la lipasa comienza a elevarse 4 horas posteriores al inicio de la enfermedad, presenta un pico a las 24 horas y desciende dentro de 8 a 14 días. La amilasa aumenta a las primeras 6 a 24 horas, presenta pico a las 48 horas, y tiende a normalizarse dentro de los siguientes 5 a 7 días. Además, la determinación de la amilasa puede ser normal en pancreatitis por alcohol o hipertrigliceridemia (3).

Patogénesis

La PA es caracterizada por un daño en las células acinares, que son las unidades funcionales del páncreas exocrino. Esto precipita una liberación inapropiada y activación del tripsinógeno a tripsina dentro del acino. Esta acción desencadena activación de otras enzimas digestivas, que permiten la que el sistema

quininas, y complemento generen autodigestión del parénquima pancreático (5). La obstrucción del conducto pancreático es la causa más frecuente de daño acinar, causando incremento en la presión ductal, edema intersticial, y acumulación de líquido rico en enzimas dentro del tejido pancreático (6). Esta lesión del acino también puede darse por una variedad de factores, como el calcio, el cual regula la activación del tripsinógeno. La liberación inapropiada de calcio intracelular permite la entrada de calcio extracelular y genera afectación en los mecanismos de liberación y receptación de este, causando incremento a nivel citosólico dentro del acino. Esta elevación conduce a una activación prematura del tripsinógeno a tripsina (7). El etanol es una causa común de pancreatitis; algunas hipótesis indican que existiría un aumento de la sensibilidad a la colecistocinina, generando inestabilidad de los gránulos lisosomales, disminuyendo así la exocitosis y favoreciendo su activación (8).

Etiología

Los cálculos biliares (incluida la microlitiasis) son la causa más comunes de PA y representan del 40 % al 70 % de los casos. Sin embargo, solo del 3 % al 7 % de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis (9, 10). Se desconoce el mecanismo por el cual el paso de cálculos biliares induce pancreatitis. Se han sugerido dos factores como el posible evento iniciador: 1) reflujo de bilis hacia el conducto pancreático, debido a la obstrucción transitoria de la ampolla durante el paso de los cálculos biliares; 2) obstrucción en la ampolla secundaria a cálculo(s) o al edema resultante del paso de un cálculo. El alcohol es responsable de aproximadamente del 25 % al 35 % de los casos de pancreatitis aguda en los Estados Unidos. El 10 % de los pacientes con trastorno crónico por consumo de alcohol desarrollan ataques de pancreatitis clínicamente aguda. El alcohol puede actuar aumentando la síntesis de enzimas por las células acinares pancreáticas para sintetizar las enzimas digestivas y lisosomales, que se cree que son las responsables de la pancreatitis aguda o la hipersensibilización de los acinos a la colecistoquinina.

El mecanismo exacto es desconocido. Además, los factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de pancreatitis en pacientes que consumen alcohol y la razón por la cual solo una pequeña proporción de pacientes desarrollan pancreatitis no son claros (11). Las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 1.000 mg/dL (11 mmol/L) pueden precipitar ataques de pancreatitis aguda. La hipertrigliceridemia puede representar del 2 % al 5 % de los casos (12). Otras causas incluyen medicamentos; causas infecciosas o inmunológicas, trastornos metabólicos o electrolíticos; procedimientos endoscópicos, diagnósticos o terapéuticos, como estudios manométricos del esfínter de Oddi o la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) (13). En la Tabla 24.1

se resumen las causas más frecuentes de pancreatitis aguda.

Tabla 24.1. Causas de pancreatitis aguda.

Litiasis biliar (21-33 %)
Alcohol (16-27 %)
Hipertrigliceridemia (2-5 %)
Iatrogenia (CPRE-USE)
Hipercalcemia
Infecciosa
Hereditaria
Autoinmune
Medicamentos

Fuente: elaboración propia.

La pancreatitis debido a medicamentos es poco común (< 5 %). El pronóstico de la pancreatitis inducida por fármacos es generalmente excelente y la mortalidad es baja. Los mecanismos de la pancreatitis inducida por fármacos incluyen reacciones inmunológicas (por ejemplo, 6-mercaptopurina, aminosalicilatos, sulfonamidas), efecto tóxico directo (por ejemplo, diuréticos, sulfonamidas), acumulación de un metabolito tóxico (por ejemplo, ácido valproico, didanosina, pentamidina, tetraciclina), isquemia (diuréticos, azatioprina), trombosis intravascular (por ejemplo, estrógenos) y aumento de la viscosidad del jugo pancreático (por ejemplo, diuréticos y esteroides) (14). En la Tabla 24.2, se enumeran los medicamentos más frecuentemente relacionados a pancreatitis aguda.

Tabla 24.2. Medicamentos frecuentemente asociados a PA.

Acetaminofén
5-aminosalicilatos
Amiodarona
Azatioprina
Carbamazepina
Enalapril
Furosemida
Saxagliptina

Fuente: elaboración propia.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tienen un inicio agudo de dolor abdominal epigástrico intenso y persistente. El dolor puede estar en el cuadrante superior derecho o, en raras ocasiones, limitarse al hipocondrio izquierdo. En pacientes con pancreatitis por cálculos biliares, el dolor está bien localizado, y el inicio es rápido, alcanzando la máxima intensidad en 10 a 20 minutos, *in crescendo*, que no mejora. Por el contrario, en pacientes con pancreatitis por causas hereditarias o metabólicas o por alcohol, el inicio del dolor puede ser menos brusco difuso y mal localizado. En el 50 % de los pacientes, el dolor se irradia a la espalda (15). Este persiste durante varias horas o días y puede aliviarse parcialmente al sentarse o inclinarse hacia adelante.

El síntoma más frecuente son náuseas y vómitos presentes en el 90 % de los casos. Los pacientes con presentación grave de la enfermedad desarrollan disnea secundaria a la irritación diafragmática por contigüidad, derrames pleurales o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El examen físico varía según la severidad. En pacientes con pancreatitis aguda leve, puede existir dolor a la palpación abdominal. Por el contrario, en pacientes con pancreatitis grave, puede haber sensibilidad significativa a la palpación en el epigastrio o de forma generalizada sobre el abdomen, también pueden presentar fiebre, taquipnea, hipoxemia e hipotensión. En el 3 % de los pacientes con pancreatitis aguda se puede observar una coloración equimótica en la región periumbilical (signo de Cullen) o a lo largo del flanco (signo de Gray Turner) (16). Estos hallazgos, aunque inespecíficos, sugieren la presencia de hemorragia retroperitoneal en el contexto de necrosis pancreática (17).

Clasificación

La PA se divide en aguda leve, que se caracteriza por la ausencia de insuficiencia orgánica y complicaciones locales o sistémicas; pancreatitis aguda moderadamente grave, que se caracteriza por insuficiencia orgánica transitoria (se resuelve en 48 horas) o complicaciones locales o sistémicas sin insuficiencia orgánica persistente (> 48 horas); pancreatitis aguda grave, que se caracteriza por fallo orgánico persistente, que puede afectar a uno o varios órganos (3).

Predictores de severidad

Es fundamental determinar la gravedad de la pancreatitis en la fase inicial de la enfermedad. Detectar de forma temprana los pacientes con mayor riesgo de complicaciones permite optimizar el tratamiento y evitar o disminuir la posibilidad de progresar a fallo orgánico y sus complicaciones. Desafortunadamente, el tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda es complejo y no es posible distinguir la pancreatitis leve de las formas graves durante la fase temprana. La definición de la gravedad de la pancreatitis aguda en el inicio de la enfermedad (durante la primera semana) se basa generalmente en parámetros clínicos; Al momento del ingreso, se debe procurar registrar cada uno de ellos (Tabla 24.3); la presencia de uno o varios de estos criterios establecen una probabilidad de deterioro clínico, dentro de los diferentes puntajes o *scores* validados.

Tabla 24.3. Predictores de severidad.

Edad avanzada (> 75 años)
Admisión hospitalaria < 24 horas
Obesidad (IMC > 30)
Proteína C Reactiva > 150 mg/L
Elevación de creatinina
Hemoconcentración (elevación hematocrito)
Procalcitonina

Fuente: elaboración propia.

La magnitud de la elevación de la amilasa y la lipasa séricas no se correlaciona con la gravedad (17). Los pacientes obesos con pancreatitis tienen una incidencia más alta de complicaciones locales, insuficiencia respiratoria, pancreatitis aguda grave y muerte por necrosis estéril que los pacientes sin obesidad (18). Aunque en la actualidad la gravedad está determinada por la presencia de insuficiencia orgánica o de complicaciones anatómicas, se han elaborado sistemas prospectivos con criterios clínicos para determinar la gravedad de la enfermedad. Los más utilizados son las puntuaciones de Ranson y APACHE. Estos sistemas de puntuación fisiológicos son laboriosos y precisan numerosas mediciones. Además, no son precisos hasta transcurridas las primeras 48 h de evolución (17).

Se ha correlacionado un puntaje de APACHE II alto (> 8) al ingreso y durante las primeras 72 horas con una alta mortalidad de entre el 11 % y el 18 %. La ventaja que representa usar el sistema APCHE II es la disponibilidad de la información dentro de las primeras 24 horas. En general, un APACHE II, que incrementa en las primeras 48 horas, es un fuerte predictor de desarrollo de pancreatitis severa. Algunas limitaciones del puntaje APACHE II son su complejidad, que no diferencia entre pancreatitis intersticial y necrotizante, y que no diferencia entre necrosis estéril e infectada. Por último, tiene un valor predictivo pobre durante las primeras 24 horas (15).

Los principales determinantes de mortalidad en el curso de una pancreatitis aguda son los siguientes: el fallo persistente del órgano durante la primera semana, y la necrosis pancreática infectada, pasados 5 a 7 días de inicio del cuadro (19). El fallo orgánico persistente se define como aquel que se prolonga por más de 48 horas con compromiso de alguno de los siguientes parámetros: PaFiO2, creatinina, tensión arterial, y es conocido como *score* de Marshall (20). Un score de 2 o más puntos en cualquier órgano implica presencia de fallo de órgano (**Tabla 24.4**).

Tabla 24.4. *Score* de Marshall.

Parámetro	0	1	2	3	4
PaFiO2	> 400	301-400	201-300	101-200	< 101
Renal: Creatinina	< 1,4 mg/dL	1,4 – 1,8 mg/dL	1,9 – 3,6 mg/dL	3,6 – 4,9 mg/dL	> 4,9 mg/dL
Cardiovascular (TA sistólica)	> 90 mm Hg	< 90 mm Hg Responde a fluidos	< 90 mm Hg No Responde a fluidos	< 90 mm Hg pH < 7,3	< 90 mm Hg pH < 7,2

Fuente: elaboración propia.

El desarrollo del índice de gravedad *bedside index of severity in acute pancreatitis* (BISAP, por sus siglas en inglés) se basó en 17.922 casos de pancreatitis aguda del 2000 al 2001, y se validó en 18.256 casos de 2004 a 2005 (21). A los pacientes se les asigna un punto dentro de las primeras 24 horas por cada uno de las siguientes variables: BUN > 25 mg/dL, estado mental deteriorado, signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), edad > 60 años o presencia de derrame pleural. Los pacientes con una puntuación de cero tenían una mortalidad de menos de 1 %, mientras que los pacientes con una puntuación de cinco tenían una tasa de mortalidad del 22 % (Tabla 24.5). En la cohorte de validación, la puntuación BISAP tuvo características de rendimiento de la prueba similares para predecir la mortalidad como la puntuación APACHE II. Al igual que muchos de los otros sistemas de puntuación, el BISAP no ha sido validado para predecir resultados como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de atención en la UCI o la necesidad de intervención.

Tabla 24.5. *Score* de BISAP.

BUN (1 punto)	Mayor a 25 mg/dL
Estado mental alterado (1 punto)	Glasgow menor a 15
SIRS (2 criterios = 1 punto)	Temperatura < 36 o > 38 Frecuencia respiratoria > 20 $PaCO_2$ < 32 mmHg
Edad (1 punto)	Mayor a 60 años
Derrame pleural (1 punto)	Estudios de imagen revela derrame pleural

Nota. BISAP < 2 puntos: 0-0,5 % de mortalidad; 2 puntos = 2 % de mortalidad, mayor a 3 puntos: 5-20 % de mortalidad.

Fuente: elaboración propia.

La severidad morfológica de la pancreatitis aguda puede ser determinada por tomografía, utilizando el índice de severidad de Balthazar, sobre la base del grado de necrosis, inflamación, y la presencia de colecciones (Tabla 24.6). Fue publicada en 1985, clasificando los hallazgos en la CT sin contraste, según las alteraciones del páncreas y peripancreáticas, sin considerar el grado de necrosis.

En 1990, se desarrolló el índice de severidad basado en tomografía computarizada (CTSI por el término en inglés *computed tomography severity index*), utilizando medio de contraste para permitir visualizar y diferenciar el grado de compromiso pancreático y colecciones adyacentes (Tabla 24.7) (22). Un *score* combinado de 0-3 puntos se asocia a una mortalidad del 3 %; 4-6 puntos, del 6 %, y 7-10 puntos se relaciona con un desenlace fatal en un 17 % de los casos.

Tabla 24.6. Clasificación de Balthazar por tomografía.

Grado	Hallazgos tomográficos	*Score*
A	Páncreas normal	0
B	Aumento de tamaño focal o difuso	1
C	Páncreas con inflamación peripancreática	2
D	1 colección intra o extrapancreatca	3
E	2 o más colecciones o gas retroperitoneal	4

Fuente: elaboración propia.

Tabla 24.7. *Score* de necrosis en TAC con contraste.

Porcentaje de necrosis	*Score*
0	0
< 30	2
30-50	4
> 50	6

Fuente: elaboración propia.

Todo paciente que cursa con PA debe recibir atención dentro de una unidad hospitalaria; algunos de ellos incluso requieren vigilancia clínica estrecha en cuidados intermedios o intensivos, como es el caso de las pancreatitis agudas graves o aquellos pacientes con PA y uno o más de los siguientes parámetros:

- Frecuencia cardiaca < 40 o > 150 latidos/minuto.
- Presión arterial sistólica < 80 mmHg o presión arterial media < 60 mmHg o presión arterial diastólica > 120 mmHg.
- Frecuencia respiratória > 35 respiraciones/minuto.
- Sodio sérico < 110 mmol/L o > 170 mmol/L.
- Potasio sérico < 2,0 mmol/L o > 7,0 mmol/L.
- PaO_2 < 50 mmHg.
- pH < 7,1 o > 7,7.
- Glucosa sérica > 800 mg/dL.
- Calcio sérico > 15 mg/dL.
- Anuria.
- Alteración grave del estado mental.

Pilares del tratamiento

El principio fundamental del manejo consiste en la reanimación hídrica, control del dolor y apoyo nutricional. La evidencia sugiere que la velocidad óptima de infusión es incierta, pero las últimas guías han recomendado una infusión de 5-10 mL/kg/hora hasta que se logre frecuencia cardiaca menor de 120 por minuto, presión arterial media entre 65 y 85 mmHg, y un gasto urinario mayor de 0,5 a 1,0 mL/kg/hora (23), prefiriendo líquidos isotónicos. El uso de lactato de ringar se asoció con una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, y concentraciones de PCR, cuando se compara con infusiones de solución salina; por esta razón, debería ser el cristaloide de elección (24).

Manejo del dolor

El dolor es el síntoma que más estrés genera en los pacientes; en consecuencia, requiere de un tratamiento dirigido y es-

calonado. No hay un analgésico que sea superior a otro en términos de eficacia o seguridad (25). Los opiáceos son los de elección inicial en esta patología. Comparados con otras opciones, pueden reducir la necesidad de analgésicos complementarios. Se ha sugerido que también la perfusión del páncreas mejora con el uso de anestesia epidural, demostrando además una tendencia en la reducción de la mortalidad evaluada a los 30 días, comparado con los que no usaron este tipo de analgesia (26).

Nutrición

El inicio de la nutrición enteral se debe realizar lo más temprano posible. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda que la nutrición enteral (NE) es preferible a la nutrición parenteral (NP) para los pacientes con PA que no pueden ser alimentados por vía oral; el tiempo para reiniciar la alimentación depende de los síntomas y a la gravedad de la pancreatitis. En los pacientes con pancreatitis leve su recuperación se produce rápidamente, lo que permite reanudar la vía oral. En los otros espectros de la enfermedad, la primera consideración que se debe tener es un adecuado control del dolor, pues este es el síntoma que más se asocia a un mayor retraso en el inicio la nutrición enteral; los otros son el íleo, náuseas o vómito (27). En aquellos en quienes es poco probable reanudar la ingesta oral dentro de los siguientes cinco a siete días, se prefiere la alimentación por sonda nasogástrica o yeyunal; incluso en algunos casos graves con complicaciones o con mal control de síntomas es factible realizar una gastrostomía y avance de sondas de nutrición a través del estoma. No se ha encontrado evidencia sólida que permita recomendar la colocación de sonda naso-yeyunal sobre la sonda nasogástrica en términos de reducción en las puntuaciones APACHE II, niveles de PCR, control de dolor o dosis acumuladas de analgésicos (28).

El soporte nutricional parenteral debe ser reservado para pacientes en estado catabólico avanzado, cuyo uso está relacionado con un incremento de la morbimortalidad (29). Una revisión reciente en pacientes con PA concluye que la NE es superior a NP, logrando una reducción en el riesgo de presentar insuficiencia de un solo órgano (OR = 0,25; IC del 95 %: 0,10-0,62) y fallo multiorgánico (OR = 0,41; IC del 95 %: 0,27-0,63) (30). Otra revisión que comparó la NE con NP proporcionó evidencia de que la NE reduce la tasa de complicaciones asociadas, principalmente infecciosas, y duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos, sin lograr un efecto sobre la mortalidad global (31). El momento óptimo de inicio de soporte nutricional para los pacientes con PA sigue siendo controvertido.

Un metaanálisis que compara NE o NP temprana (< 24 horas) con tardías (> 24 horas) demostró que la NE temprana disminuyó la tasa de fallo multiorgánico e infecciones relacionadas (32). Una revisión de

tres metaanálisis indicó que la NE temprana (< 48 horas) redujo significativamente la tasa de mortalidad, necesidad de intervención quirúrgica, y falla multiorgánica en pacientes con PA (33). Por lo tanto, a la luz de esta robusta evidencia, la recomendación actual soporta el inicio NE dentro de los primeros 24-72 horas.

Antibióticos

Hasta el 20 % de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una infección extrapancreática (por ejemplo, infecciones del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones del tracto urinario) (34). Las infecciones extrapancreáticas se asocian con un aumento de la mortalidad (35). Cuando se sospecha una infección, se debe comenzar a administrar antibióticos mientras se determina la fuente de la infección. Sin embargo, si los cultivos son negativos y no se identifica el foco, se deben suspender los antibióticos. No se recomiendan antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo (intersticial o necrosante) o de la gravedad de la enfermedad (leve, moderadamente grave o grave) (3).

Complicaciones

Complicaciones locales

Los pacientes con pancreatitis aguda moderada o grave, signos de sepsis o deterioro clínico 72 horas después de la presentación inicial deben someterse a una tomografía computarizada con contraste para evaluar la presencia de complicaciones locales, necrosis pancreática o extrapancreática (Tabla 24.8) (36). Las complicaciones locales incluyen colección de líquido peripancreático, pseudoquiste, colección necrótica aguda y necrosis amurallada (4). Las colecciones agudas de líquido peripancreático y las colecciones necróticas agudas pueden desarrollarse en menos de cuatro semanas; el pseudoquiste pancreático y la necrosis amurallada suelen ocurrir transcurridas las primeras cuatro semanas del episodio a inflamatorio agudo. Generalmente, las colecciones líquidas peripancreáticas en la pancreatitis edematosa intersticial se resuelven espontáneamente en las primeras semanas, y raramente requieren intervención (37). La indicación de manejo intervencionista está dado por la presencia de síntomas, como dolor abdominal u obstrucción al tracto de salida gástrico (38). Las guías actuales no especifican el tamaño para determinar drenaje; sin embargo, se sabe que los quistes mayores de 6 cm a menudo generan síntomas. Si se considera drenaje del pseudoquiste, es mejor hacerlo después de que este haya sido encapsulado, ya que reduce el riesgo de complicaciones (38). Las opciones de drenaje incluyen el abordaje endoscópico transgástrico y transpapilar; la elección de la técnica depende de la localización de la lesión.

Tabla 24.8. Complicaciones de la pancreatitis.

Locales	Pseudoquiste. Necrosis estéril. Necrosis infectada. Absceso. Hemorragia digestiva Complicaciones esplácnicas.
Generales	Insuficiencia pancreática. Insuficiencia renal. Choque circulatorio. Trastornos metabólicos. Coagulación intravascular diseminada.

Fuente: elaboración propia.

Las necrosis pancreática y peripancreáticas estéril deben ser tratadas de forma expectante, independiente del tamaño y extensión (37). El drenaje de las colecciones peripancreáticas y pancreáticos estériles puede desencadenar en infección por traslocación. Esta intervención debería ser considerada solo en un pequeño subgrupo de pacientes con persistencia de síntomas o falla en la resolución de estos en las siguientes cuatro a ocho semanas. Una intervención previa a este tiempo no debería ser necesaria, ya que la mayoría de las colecciones se resuelven espontáneamente (39).

Complicaciones a largo plazo

La PA puede generar perdida parcial o total de la función pancreática exocrina y endocrina (40). De acuerdo con un metaanálisis, que incluyó 1.495 pacientes, la prevalencia de la insuficiencia pancreática exocrina es del 19 % después de una PA leve y del 33 % después de una pancreatitis severa (41). El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) consiste principalmente en administración de enzimas pancreáticas exógenas, para reducir los síntomas clínicos de la esteatorrea y prevenir complicaciones metabólicas y desnutrición (42). Para el caso de la insuficiencia pancreática endocrina, está descrito que hasta el 23 % de los pacientes son diagnosticados con diabetes después del primer episodio de pancreatitis. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad e ingreso hospitalario que los pacientes con diabetes tipo 2 (43). El desarrollo de diabetes secundaria a PA es clasificada como diabetes post-pancreatitis (44), cuyo diagnóstico se realiza mediante pruebas ya establecidas, como glucosa en ayunas o hemoglobina glucosilada (45). En conclusión, tanto el páncreas endocrino como el exocrino pueden verse afectados después de un cuadro de PA; estas complicaciones deben ser advertidas, evitando retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Prevención en la recurrencia

Aproximadamente el 20 % de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan ataques recurrentes de pancreatitis (46).

Para el caso de pancreatitis de origen biliar, la recomendación actual es realizar la colecistectomía durante el mismo ingreso hospitalario. Esta recomendación se basa en un estudio multicéntrico que concluyó que la colecistectomía fue segura y redujo sustancialmente la tasa de complicaciones recurrentes relacionadas con cálculos biliares y la mortalidad en comparación con una colecistectomía electiva (5 % vs. 17 %), así como también los costos (47). El momento óptimo para realizar la colecistectomía en los pacientes con pancreatitis biliar necrotizante no es claro y la evidencia es escasa (48). Se aconseja retrasar el procedimiento quirúrgico hasta que las complicaciones locales estén resueltas o que su localización permita un abordaje seguro (49). Evitar la progresión a pancreatitis crónica es un pilar fundamental en el control de recurrencias; esta se logra con un adecuado control de los factores de riesgo, como lo son la reducción del peso, cesar el hábito de fumar o evitar el consumo de alcohol.

Rol de la CPRE en pancreatitis aguda

El papel de la CPRE como estrategia para lograr una reducción en la gravedad de presentación de la pancreatitis biliar ha sido foco de discusión durante muchos años. Las guías recomiendan que la CPRE urgente solo está indicada en pacientes con pancreatitis biliar y colangitis (50). Un estudio multicéntrico aleatorizado demostró que la CPRE urgente de rutina en paciente con PA en un lapso no mayor a 24 horas no logra reducir la mortalidad o el número de complicaciones en comparación con tratamiento conservador (38 % vs. 44 %) (51). La inserción rutinaria de *stent* pancreáticos durante los episodios de PA como estrategia para limitar la severidad de la enfermedad no ha demostrado ningún beneficio; su uso se limita como medida profiláctica en la prevención de PA post-CPRE (52).

Conclusión

La pancreatitis aguda en una entidad compleja, cuyo tratamiento ha cambiado en la medida que avanza su conocimiento y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Aún quedan dudas sobre cuál es el enfoque óptimo para limitar el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas. Los pilares de tratamiento están dirigidos al control de la respuesta inflamatoria y los síntomas asociados. La PA frecuentemente desarrolla fallo multisistémico; la actualización constante en las guías clínicas ha permitido establecer cambios sustanciales en la reanimación hídrica, el uso racional de antibióticos, y un gran giro en el paradigma del momento y enfoque del soporte nutricional, con el fin de proporcionar mejores resultados en el curso de la enfermedad y la calidad de vida a largo plazo.

Referencias

1. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. Gut. 2019;68:1044-51. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314657

2. Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. Dig Endosc. 2019;32(3):298-308. doi: 10.1111/den.13470

3. Tenner S, Baillie J, DeWitt V, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-15. doi: 10.1038/ajg.2013.218

4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779

5. Roxvall L, Bengtson A, Sennerby L, Heideman M. Activation of the complement cascade by trypsin. Biol Chem Hoppe Seyler. 1991;372(4):273-8. doi: 10.1515/bchm3.1991.372.1.273

6. Harvey MH, Wedgwood KR, Austin JA, Reber HA. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. Br J Surg. 1989;76(8):859-62. doi: 10.1002/bjs.1800760832

7. Li J, Zhou R, Zhang J, Li ZF. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16146-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16146

8. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(8):479-96. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2

9. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis (AP) in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 1991;100:A296.

10. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc. 1988;63(5):466-73. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65644-4

11. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is

the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol. 2004;38(3):272-5. doi: 10.1097/00004836-200403000-00014

12. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(10):1497-503. doi: 10.1038/ajg.2015.261

13. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clin Endosc. 2012;45(3):305-12. doi: 10.5946/ce.2012.45.3.305

14. Simons-Linares CR, Elkhouly MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. Pancreas. 2019;48(10):1263-73. doi: 10.1097/MPA.0000000000001428

15. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2379-400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x

16. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. N Engl J Med. 2005;353(13):1386. doi: 10.1056/NEJMicm040796

17. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779

18. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? Dig Dis Sci. 1998;43(10):2251-4. doi: 10.1023/a:1026666622394

19. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. Dis Liver Dis. 2014;46(5):446-51. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.158

20. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995;23(10):1638-52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007

21. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut. 2008;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702

22. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing progno-

sis. Radiology. 1990;174(2):331-6. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641

23. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013;13(4 Supl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063

24. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2018;19(6):335-41. doi: 10.1111/1751-2980.12606

25. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. Pancreatology. 2013;13(3):201-06. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.003

26. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant JY, et al. Thoracic epidural analgesia and mortality in acute pancreatitis: a multicenter propensity analysis. Crit Care Med. 2018;46(3):e198-205. doi: 10.1097/CCM.0000000000002874

27. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Gastroenterology. 2018;154(4):1103-39. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.031

28. Mayorga Garcés A, Otero Regino W, Parga Bermúdez JE. Nutrición en pancreatitis aguda: nuevos conceptos para un viejo problema. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(4):465-70. doi: 10.22516/25007440.447

29. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med. 2011;365(6):506-17. doi: 10.1056/NEJMoa1102662

30. Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. J Int Med Res. 2018;46(9):3948-58. doi: 10.1177/0300060518782070

31. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2016;20(1):117. doi: 10.1186/s13054-016-1298-1

32. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, Doig GS. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: a meta-analysis of random-

ized controlled trials. Crit Care Med. 2018;46(7):1049-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000003152

33. Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(34):e11871. doi: 10.1097/MD.0000000000011871

34. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg. 2009;96(3):267-73. doi: 10.1002/bjs.6447

35. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2008;135(3):816-20. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.053

36. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. Gastroenterology. 2013;144(6):1272-81. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.075

37. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. Gastrointest Endosc. 2016;83(3):4818. doi: 10.1016/j.gie.2015.11.027

38. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc. 2005;61(3):363-70. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02779-8

39. Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, Raza S, Hernandez JA, Vasek J. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006;29(1):102-7. doi: 10.1007/s00270-004-0220-4

40. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. Dig Dis Sci. 2017;62(5):1119-30. doi: 10.1007/s10620-017-4524-z

41. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and study level meta-analysis. Pancreatology. 2018;18(3):253-62. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.009

42. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boer-

meester MA, et al. Acute pancreatitis. Lancet. 2020;396(10252):726-34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6

43. Cho J, Scragg R, Petrov MS. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: a population-based matched cohort study. Am J Gastroenterol. 2019;114(5):804-12. doi: 10.14309/ajg.0000000000000225

44. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63(5):818-31. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062

45. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)-are we neglecting an important disease? Eur J Intern Med. 2013;24(3):203-6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017

46. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas 2012;41(8):1176-94. doi: 10.1097/MPA.0b013e318269c660

47. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(5):738-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040

48. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(10000): 1261-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3

49. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. Ann Surg. 2004;239(6):741-51. doi: 10.1097/01.sla.0000128688.97556.94

50. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, Anten MGF, Bollen TL, da Costa DW, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2020;396(10245):167-76. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30539-0

51. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2

52. Mangiavillano B, Pagano N, Baron TH, Luigiano C. Outcome of stenting in biliary and pancreatic benign and malignant diseases: A comprehensive review. World J Gastroenterol. 2015;21(30):9038-54. doi: 10.3748/wjg.v21.i30.9038

25.

Pancreatitis crónica

James Milthón Yurgaky Sarmiento
Especialista en medicina interna. Gastroenterología, Universidad Militar Nueva Granada. Universidad Nacional de Colombia. Centro de Obesidad y Enfermedades Gastrointestinales.

Ingrid Lorena Páez Prieto
Médico, Universidad Militar Nueva Granada.

Introducción

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso fibroinflamatorio del páncreas exocrino, de carácter repetitivo, que ocasiona daño irreversible del tejido pancreático (1), Independiente de la etiología, la mayoría de los pacientes comparten las mismas características morfológicas, como calcificaciones intraductales o parenquimatosas, fibrosis pancreática, insuficiencia pancreática exocrina/endocrina, malabsorción, diabetes, dolor abdominal crónico, deterioro de la calidad de vida, incremento de riesgo de cáncer pancreático, así como reducción de la expectativa de vida con incremento significativo de la mortalidad (2).

Epidemiología

Debido a algunos factores como la amplia variedad en la definición de la enfermedad, así como la heterogeneidad en sus criterios diagnósticos, la epidemiologia de la pancreatitis crónica no está bien definida; la incidencia estimada varía entre 5-12/100.000 habitantes, con una prevalencia aproximada de 50/100.000 habitantes (3). Los pacientes afectados por esta entidad tienen una expectativa de vida más corta al compararlos con grupos de control, con una sobrevida media después del momento del diagnóstico que oscila entre 15 y 20 años (3).

Etiología

Entre el 30 % y el 50 % de las PC están asociadas al consumo de alcohol, mientras que entre el 10 % y el 30 % de los casos son de carácter idiopático (4). En la actualidad, se usa el acrónimo TIGAR-O para denominar los agentes etiológicos más relevantes en esta entidad (tóxico-metabólico, idiopático, genético, pancreatitis aguda recurrente severa, obstructiva) (5).

Factores tóxico-metabólicos

Alcohol

Este es el factor más frecuentemente asociado a la presencia de pancreatitis crónica y su prevalencia en pacientes afectos por esta entidad es alrededor del 40-70 % (4). El consumo de al menos cinco tragos al día por más de cinco años confiere un OR de 1,7 para PC; el riesgo es acumulativo y se incrementa con el consumo por más de 35 años, confiriendo un OR de 4,7 para PC (6, 7). La ingesta de menos de 24 gramos de alcohol al día (menos de dos tragos diarios) se considera protector, confiriendo un HR de 0,57 (CI del 95 %: 0,41-0,79) para el desarrollo de PC. Solo el 5 % de los bebedores pesados de alcohol desarrollará pancreatitis crónica, lo que sugiere que el alcohol es un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo de esta entidad; probablemente, se requiere de la coexistencia de otros factores de riesgo como el cigarrillo, factores genéticos (afroamericanos) y la dieta para el desarrollo de PC (4).

Cigarrillo

El consumo de tabaco corresponde aproximadamente a un 25 % del riesgo atribuible para el desarrollo de PC; además, potencia el riesgo generado por el consumo de alcohol, confiriendo un OR combinado de 5,6 para el desarrollo de PC (4).El consumo de cigarrillo está asociado a mayor frecuencia de desenlaces adversos, tales como calcificaciones pancreáticas, insuficiencia endocrina-exocrina y riesgo aumentado de malignidad pancreática (8); debido a lo anterior y a la evidencia de que suspender el cigarrillo reduce la probabilidad de progresión a malignidad, es necesario enfatizar en el paciente la necesidad del cese inmediato del consumo de tabaco una vez se establece apropiadamente el diagnóstico de pancreatitis crónica.

Hipertrigliceridemia

Valores persistentes de triglicéridos por encima de 1.000 mg/dL son asociados con un primer episodio de pancreatitis; asimismo, episodios posteriores pueden ser desencadenados con valores menores como 500 mg/dL (9).

Genética

Varias mutaciones especificas incrementan el riesgo de pancreatitis crónica. El resultado final es una activación anormal intrapancreática de las enzimas digestivas, lo cual a su vez conlleva daño recurrente y progresivo del tejido pancreático. La frecuencia de estas mutaciones, así como el riesgo que confieren para el desarrollo de pancreatitis crónica, son reportados en la Tabla 25.1.

Tabla 25.1. Factores de riesgo y sus OR para el desarrollo de pancreatitis crónica.

Factores de riesgo	Prevalencia en pacientes con pancreatitis crónica	Riesgo para desarrollo de pancreatitis vs. grupo control	Combinación de factores de riesgo
Consumo excesivo de alcohol > 80 gramos	40-70 %	OR de 1,7 después del primer episodio de pancreatitis	
Consumo habitual de cigarrillo	60 %	OR de 2,8 después del primer episodio de pancreatitis	Más consumo de alcohol OR de 5,6 después del ataque inicial
PRRSS1 pancreatitis hereditaria	3-10 %	Rasgo autosómico dominante 90 % penetrancia para las variantes p.R122H y p.N29I	
Mutaciones de SPINK 1	10 %	OR de 11 para los portadores de p.N34S	
CTRC Mutaciones	30 %	OR de 1,4-4,0 para heterocigotos y homocigotos de variante p.G60	
CTFR	10 %	OR de 1,5-16	Más SPINK 1 OR de 3,0-16
Mutaciones de CPA1	3 %	OR de 25-80 en menores de 10 años	
Alelo CEL-HYB	5 %	OR de 5,2	
Enfermedad relacionada con Ig G4	1-2 %	Desconocido	
Obstrucción ductal pancreática	2-9 %	Desconocido	
Hipertrigliceridemia	3-13 %	Desconocido	
Enfermedad renal crónica	2-5 %	OR de 4-5	

Nota. OR: *odds ratio*. Genes asociados a pancreatitis crónica: PRRSS1, SPINK 1, CTRC CTFR, CPA1.

Fuente: elaboración propia.

Autoinmune

La pancreatitis autoinmune es una entidad inflamatoria del páncreas que suele responder al tratamiento con esteroides. Dentro de la evolución natural de esta entidad, hasta el 85 % de los pacientes afectados desarrollará pancreatitis crónica y masa pancreática. Se reconocen dos variedades de esta entidad: 1) la tipo 1, relacionada con la enfermedad por IgG4, histológicamente caracterizada por pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, infiltración con células plasmáticas y linfocitos CD4, y cuyos pacientes desarrollan afectación extrapancreática hasta en el 50-60 % de los casos, siendo los hallazgos más frecuentes las estrecheces biliares, sialoadenitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y nefritis intersticial (10); 2) la pancreatitis ductal céntrica o tipo 2, que es una enfermedad limitada al páncreas, no se relacionada con enfermedad por IgG4 y, como rasgo característico, se asocia en 15-30 % de los casos a enfermedad inflamatoria intestinal (10).

Fisiopatología

La fisiopatología de la pancreatitis crónica está aún por definirse. Independiente de la etiología, hay una vía común para todas las causas, que consiste en lesión inicial del páncreas como resultado de la activación anómala de enzimas pancreáticas dentro de este, seguido por un proceso de fibrosis y regeneración, dando como resultado la pérdida del parénquima pancreático, reducción de los islotes pancreáticos, lesión acinar, pérdida de células ductales y, finalmente, fibrosis significativa del páncreas con insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. La activación de células estrelladas (PSC) da como resultado la expresión de citocinas y la producción de proteínas de la matriz extracelular, resultando en inflamación crónica, depósito de colágeno y fibrosis en la progresión a pancreatitis crónica. Un grupo de pacientes son portadores de mutaciones genéticas específicas, que generan lesión del páncreas mediante la activación del tripsinógeno, estrés del retículo endoplásmico, plegamiento anormal de proteínas, estrés oxidativo y anormal de la señalización de calcio (Tabla 25.1).

Manifestaciones clínicas

Dolor abdominal

Esta es la primera causa de hospitalización en pacientes con pancreatitis crónica, así como el principal factor de deterioro de la calidad de vida. Hasta el 30 % de los pacientes con PC son incapaces de trabajar debido a la limitación funcional severa por dolor abdominal (11). También es el síntoma más frecuente, afectando hasta el 95 % de los pacientes, y es la primera manifestación clínica en el 75 % de los casos (11); entre el 45 %-75 % de los pacientes describe dolor persistente de carácter leve con agudizaciones intermitentes, mientras que menos del 5 % de los pacientes refie-

re dolor severo continuo (12), a menudo con localización epigástrica-nasogástrica, con o sin extensión a la región dorsal. El dolor puede empeorar con el consumo de alimentos y la posición de decúbito. Además, los pacientes con antecedente de alcoholismo y tabaquismo tienen dolor abdominal con más frecuencia vs. grupos de control. No hay correlación estricta entre la severidad del dolor y los hallazgos imagenológicos, ya que frecuentemente los pacientes experimentan dolor severo con anormalidades mínimas en las imágenes diagnósticas y viceversa (12).

Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)

Se requiere una pérdida aproximada del 90 % de la función exocrina para que aparezca esteatorrea y diarrea. Diez años después del diagnóstico, al menos el 55 % de los pacientes con PC tiene Insuficiencia pancreática exocrina (IPE) de moderada a severa (13); sin embargo, en condiciones especiales, como la obstrucción ductal pancreática o episodios de necrosis pancreática aguda, este tiempo puede ser mucho menor. La sarcopenia afecta el 17 % de los pacientes con PC, de los cuales el 75 % tiene índice de masa corporal normal o alto. La IPE confiere un OR de 3,8 y un CI del 95 % igual a 1,2-12,5 ($p < 0,03$) para la presencia de sarcopenia; además, los pacientes sarcopénicos con PC tienen una sobrevida más baja al compararlos con los que tienen masa muscular normal HR 6,7 [CI 95 %: 1,8-25,0; $p < 0,005$).

Insuficiencia pancreática endocrina

La diabetes mellitus o diabetes tipo 3 es una es una entidad frecuente en los pacientes con pancreatitis crónica. La prevalencia es de 23 % a los diez años de enfermedad y se incrementa hasta 50 % después de veinte años del diagnóstico de PC (14). La calcificación pancreática (OR: 2,284; CI del 95 %: 1,036-5,038; $p < 0,041$), la estenosis ductal (OR: 2,351; CI del 95 %: 1,062-5,207; $p < 0,035$), la insuficiencia pancreática exocrina (OR: 6,287; CI del 95 %: 2,258-17,504; $p < 0,001$) y la estrechez del ducto pancreático (OR: 3,358; CI del 95 %: 1,138-9,912; $p < 0,028$) son los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de insuficiencia pancreática endocrina, lo que conlleva a su vez un incremento de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes con un Hazard Ratio para mortalidad de 2,5, don un CI del 95 % 1,42-4,71 (14, 15).

Pancreatitis no dolorosa

La pancreatitis no dolorosa corresponde aproximadamente al 10 % de los pacientes con PC; de este grupo, el 51 % no presenta ningún tipo de síntoma y el diagnóstico de PC se realiza de manera incidental, debido a hallazgos imagenológicos como calcificaciones pancreáticas, dilatación del ducto pancreático y atrofia del páncreas (16). Afecta más a hombres que a mujeres, en una proporción de 2:1, y la edad promedio al momento del diagnóstico es de 60,8 +-10,8 años. Los pacientes sintomáticos presentan diabetes de reciente inicio, esteatorrea y pérdida de peso en un 20 %,

19 % y 16 %, respectivamente, como manifestaciones más frecuentes (16).

Diagnóstico

El diagnóstico de la PC reside inicialmente en la sospecha clínica. La elaboración de una buena historia clínica resulta fundamental para identificar factores que puedan favorecer la aparición de pancreatitis crónica, usando el acrónimo TIGAR-O (**Tabla 25.1**). Algunos paraclínicos que tienen valor diagnóstico en los pacientes con pancreatitis aguda carecen de utilidad en el estudio de los pacientes con PC; tal es el caso de la amilasa y la lipasa pancreática, las cuales suelen ser normales (7, 17). Los pacientes que experimentan fenómenos obstructivos de la vía biliar pueden evidenciar elevación de bilirrubinas, fosfatasa alcalina o gamma glutamil transpeptidasa (7); los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina presentan frecuentemente anemia crónica, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, Sudan III positivo en materia fecal, disminución de los valores de elastasa pancreática (valores < 50 mcg/gr son altamente sugestivos de IPE; entre 50-200 mcg/gr, son indeterminados; > 200 mcg/gr, son excluyentes de IPE, con una sensibilidad del 96 % y especificidad del 88 %) (18). Otros marcadores alterados que orientan su curso son la hemoglobina glicosilada, prealbúmina y proteína fijadora de retinol (19, 20). La medición de grasa en materia fecal, considerando un valor anormal por encima de 7 gramos en 24 horas, ha sido abandonada, ya que es engorrosa y no está disponible en todos los laboratorios; en la actualidad, ha sido reemplazada por otros tests más simples como el Sudan III y la elastasa pancreática en materia fecal, los cuales son muy útiles para documentar insuficiencia pancreática exocrina (1). En la **Tabla 25.2** se relacionan los laboratorios recomendados para el estudio de paciente con pancreatitis crónica.

Tabla 25.2. Laboratorios recomendados para el estudio de pancreatitis crónica.

Test de rutina	Test genéticos (recomendaciones)
• Triglicéridos en ayunas. • Calcio sérico. • IgG4 (6). • Estudios imagenológicos para determinar posibles anormalidades anatómicas del páncreas, calcificaciones, obstrucciones ductales, etc. • Sudan III en Materia fecal. • Elastasa pancreática en materia fecal.	• Pancreatitis de causa no conocida en la infancia. • Episodios recurrentes de pancreatitis sin causa conocida. • Pancreatitis idiopática crónica con inicio antes de los 40 años, especialmente si el primer episodio fue antes de los 25. • Historia familiar de pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis idiopática crónica, pancreatitis durante la infancia de causa no conocida. • Familiares portadores de mutaciones específicas (PRSS1).

Fuente: elaboración propia.

Definición de probabilidad de pancreatitis crónica

Una vez realizada la historia clínica, evaluación de antecedentes y un análisis concienzudo de los paraclínicos, se establece la probabilidad de PC en temprana o sugestiva, probable o definitiva, según las recomendaciones que se exponen en la Tabla 25.3.

Tabla 25.3. Probabilidad de pancreatitis crónica en diferentes escenarios.

Método diagnóstico	Temprana o sugestiva	Pancreatitis crónica probable	Pancreatitis crónica definitiva
Claves clínicas	Tres o más de las siguientes claves en ausencia de otro diagnóstico: dolor abdominal superior, elevación de enzimas pancreáticas urinarias o séricas, función exocrina anormal, consumo de alcohol superior a 80 gramos por día, historia de pancreatitis hereditaria o mutación esporádica de a alto riesgo.	Dos o más de las siguientes claves: dolor abdominal superior, elevación de enzimas pancreáticas (lipasa o amilasa 2-3 veces en relación con el valor de referencia), elastasa pancreática menor de 200 mcg/gr.	Dos o más de las siguientes claves: dolor abdominal superior, elevación de enzimas pancreáticas (lipasa o amilasa 2-3 veces en relación con el valor de referencia), elastasa pancreática menor de 200 mcg/gr.
Colangiopancreatografía retrograda endoscópica	Ducto pancreático principal normal y dos o más conductos pancreáticos accesorios anormales.	Grado 2 de Cambridge + conducto pancreático principal irregular.	Grado 3 más al menos un pseudoquiste menor de 10 mm, cálculos en ductos pancreáticos, estrecheces en conducto pancreático principal o extensión a órganos vecinos.
Ultrasonido endoscópico	Ducto pancreático irregular > 3 mm, pared hiperecoica de ducto pancreático, lobularidad.	Grado 2 más quistes o calcificaciones focales.	Grado 3 más un cálculo en conducto pancreático, obstrucción de conducto pancreático principal, masa inflamatoria o trombosis de vena esplénica.

Continúa en la siguiente página

Método diagnóstico	Temprana o sugestiva	Pancreatitis crónica probable	Pancreatitis crónica definitiva
Tac o resonancia	Dos o más de los siguientes: ducto pancreático principal 2-4 mm, crecimiento leve del órgano, parénquima heterogéneo, pseudoquiste menor de 10 mm; ducto pancreático principal irregular más de tres conductos accesorios anormales.	Todos los grados 2 más dilatación del conducto principal superior a 4 mm.	Grado 2 o 3 más, al menos un pseudoquiste superior a 10 mm, calcificación parenquimatosa, calcificaciones en conducto pancreático principal, obstrucción de conducto pancreático principal o irregularidad de conducto principal.

Fuente: elaboración propia con base en (21, 22).

Las imágenes diagnósticas son fundamentales en el diagnóstico del paciente con pancreatitis crónica. Las modalidades más frecuentemente usadas son la tomografía, la resonancia magnética, la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) y la ultrasonografía endoscópica biliopancreática (UES) (23). La CPRE no debe ser considerada un método diagnóstico y se reserva mayoritariamente para intervenciones terapéuticas; por otro lado, la UES y la RMN tienen el rendimiento operativo más alto para el diagnóstico preciso de PC, mientras que la tomografía abdominal tiene el mejor desempeño para evaluar las calcificaciones pancreáticas, las cuales se estima que están presentes en el 90 % de los pacientes con PC, especialmente cuando la causa es el consumo excesivo de alcohol (23). Las calcificaciones pancreáticas ductales son consideras patognomónicas de PC y se visualizan de forma óptima durante la fase portal de la tomografía contrastada; este hallazgo tiene una especificidad cercana al 100 % (21).

La RMN es una herramienta diagnóstica valiosa con excelente rendimiento operativo para el estudio de los pacientes con sospecha de PC; el hallazgo de irregularidades ductales como dilataciones, estrechamientos y defectos de llenado son altamente sugestivos de PC (23). Una de las falencias más importantes de la RMN es la baja sensibilidad documentada para fases iniciales de la enfermedad (23). El uso de secretina endovenosa ha demostrado aumentar de forma notable el rendimiento de RMN para el diagnóstico de PC; no obstante, lo dispendioso del protocolo y la baja disponibilidad del insumo hace difícil su uso como una herramienta diagnóstica rutinaria (23, 24).

La ultrasonografía abdominal es económica, ampliamanete disponible y con bajo riesgo de complicaciones; sin embargo, su rendimiento es el más bajo de todas las imágenes diagnósticas disponibles en la actualidad, pues su baja sensibilidad no permite descartar PC en el escenario de un estudio inicial normal (24); a pesar de esto, la ultrasonografía transabdominal tiene una enorme utilidad para diagnosticar y tratar complicaciones de PC, como colecciones, pseudoquistes, brotes agudos de pancreatitis y pseudoaneurismas (Tabla 25.4) (23). El uso de medios de contraste para mejorar el desempeño de la ultrasonografía esta descrito, aunque la experiencia con esta técnica es baja y no hay claridad de su utilidad diagnóstica (23).

Tabla 25.4. Hallazgos tomográficos de PC, clasificación de severidad.

Grado	Hallazgos
Normal	Ausencia de hallazgos.
Equívoco	Una de las siguientes: • Dilatación del ducto pancreático de 2-4 mm. • Incremento de menos de dos veces del tamaño pancreático.
Leve a moderado	Uno de los hallazgos anteriores más uno de los siguientes: • Dilatación del ducto pancreático superior a 4 mm. • Cavidades menores de 4 mm. • Irregularidad ductal pancreática. • Heterogeneidad del parénquima pancreático. • Incremento de la ecogenicidad del ducto pancreático. • Irregularidad del contorno de la cabeza pancreática. • Necrosis focal o pérdida del parénquima pancreática.
Severo	Hallazgos de cuadro moderado más uno de los siguientes: • Cavidades mayores de 10 mm. • Defectos ductales de llenamiento. • Cálculos/calcificación pancreática. • Dilatación severa ductal o irregularidad. • Invasión de órganos vecinos.

Fuente: elaboración propia con base en (23).

Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica (USE) se considera un test de segunda línea; se trata del método diagnóstico más sensible para PC, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad (Tabla 25.5). La especificidad está ubicada por encima del 90 %

y aumenta de forma significativa conforme se cumplen más criterios diagnósticos (24). Con el fin de unificar los criterios diagnósticos, se diseñó la clasificación de Rosemont (**Tabla 25.6**); sin embargo, esta escala no tiene un rendimiento diagnóstico superior al compararla con los criterios estándar (21, 23). Al comparar la USE contra la histología como *gold standard* la sensibilidad y especificidad es de 80 % y 100 % aproximadamente (21); sin embargo, algunos hallazgos observados en USE también son encontrados en algunos escenarios sin PC, como alcoholismo crónico, enfermedad renal crónica, tabaquismo, senectud y diabetes (1); en la **Figura 25.1**, se observa el aspecto ecoendoscopico normal del pancreas. La USE permite el seguimiento de pacientes para evaluar la aparición de masas pancreáticas, debido a que puede detectar lesiones tan pequeñas como aquellas que miden 1 cm (21), una vez se establece la presencia de masa. La elastografía, sumada a la punción con aguja fina, es considerada la mejor elección para detectar malignidad con un rendimiento diagnóstico alrededor del 80 %-95 %, con especificidad de 40-65 % y falsos negativos de 5-10 % (21). A continuación, se presenta la clasificación de Rosemont usando ultrasonografía endoscópica:

- Criterios mayores A:
  - Imágenes hiperecoicas con sombra acústica posterior.
  - Calcificaciones en ducto pancreático principal (**Figura 25.2**).
- Criterios mayores B:
  - Lobularidad en panal de abejas (**Figura 25.3**).
- Criterios menores:
  - Lobularidad sin panal de abejas.
  - Hiperecogenicidad sin sombra acústica posterior.
  - Pseudoquistes.
  - *Stranding*.
  - Irregularidad del conducto pancreático principal.
  - Más de tres conductos accesorios dilatados.
  - Dilatación de conducto pancreático principal (**Figura 25.4**).
  - Pared hiperecoica del conducto pancreático principal.

Tabla 25.5. Rendimiento de pruebas diagnósticas usadas para pancreatitis crónica.

Imagen diagnóstica	Sensibilidad IC del 95 %	Especificidad IC del 95 %
TAC (se recomienda fase simple y contrastada)	75 % (66-83 %)	91 % (81-96 %)
Resonancia (baja sensibilidad en fases iniciales de la enfermedad)	78 % (69-85 %)	96 % (90-98 %)

Continúa en la siguiente página

Imagen diagnóstica	Sensibilidad IC del 95 %	Especificidad IC del 95 %
Ultrasonografía endoscópica	81 % (70-89 %)	90 % (82-95 %)
CPRE	82 % (76-87 %)	94 % (87-98 %)
Ultrasonografía transabdominal (útil solo en casos muy avanzados)	67 % (53-78 %)	98 % (89-100 %)

Fuente: elaboración propia con base en (24).

Tabla 25.6. Clasificación de Rosemont para el diagnóstico de IPE usando ultrasonografía endoscópica.

Definitiva	Probable	Sugestivo de pancreatitis crónica
• Un criterio mayor A más al menos tres menores. • Un criterio mayor A + criterio mayor B. • Dos criterios mayores A.	• Un criterio mayor A más al menos tres menores. • Un criterio mayor B más al menos tres menores. • Cinco o más criterios menores.	Dos o más de los siguientes siete criterios, incluyendo al menos uno de los cuatro primeros: • Lobularidad con panal de abejas. • Lobularidad sin panal de abejas. • Focos hiperecoicas sin sombra acústica posterior. • *Sranding*. • Quistes. • Ductos accesorios dilatados. • Margen hiperecoico del ducto pancreático principal.

Fuente: elaboración propia.

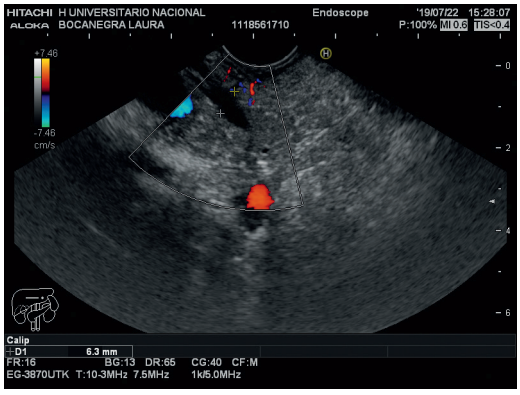


Figura 25.1. Páncreas de eco estructura normal, homogénea en sal y pimienta.

Fuente: propiedad de los autores.

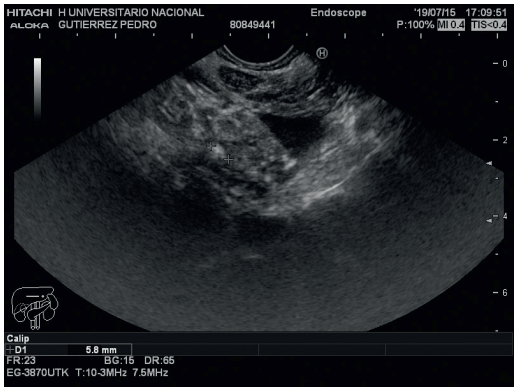


Figura 25.2. Calcificaciones y cálculo en la cabeza del páncreas.

Fuente: propiedad de los autores.

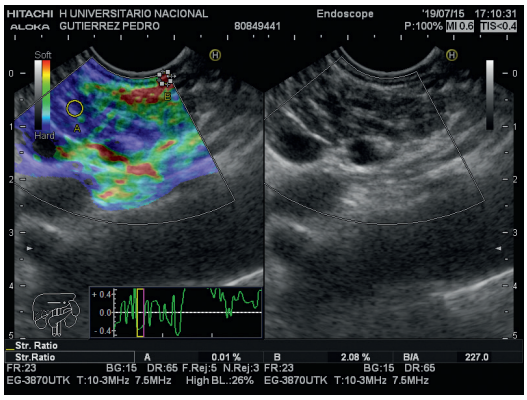


Figura 25.3. Cambios compatibles con pancreatitis crónica por lobularidad y bandas hiperecoicas.

Fuente: propiedad de los autores.

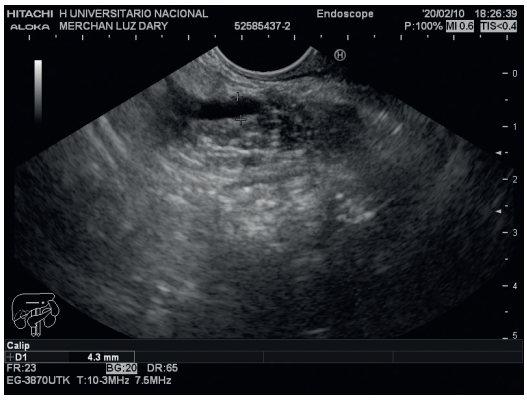


Figura 25.4. Ducto pancreático principal dilatado a nivel del cuerpo.

Fuente: propiedad de los autores.

Tratamiento

El síntoma más importante y debilitante es el dolor; por lo tanto, el enfoque inicial debe orientarse a controlarlo de forma efectiva (Tabla 25.7), permitiendo al paciente tener una calidad de vida apropiada. Por otra parte, la corrección de la insuficiencia pancreática endocrina/exocrina, así como la corrección de los déficits nutricionales y la sarcopenia, son aspectos vitales para reducir la morbimortalidad en los pacientes afectados por pancreatitis crónica (Tabla 25.8).

Tabla 25.7. Manejo del dolor en IPE.

Control de dolor	Estrategia terapéutica
Dieta, enzimas pancreáticas y medidas generales	Placebo efectivo en un 30 %. Cesar alcohol y cigarrillo. • Comidas pequeñas bajas en grasas, suplementos con triglicéridos de cadena media y adecuada hidratación. • Suplementación con enzimas pancreáticas (reducción de producción de enzimas endógenas). • Enzimas pancreáticas son menos efectivas en enfermedad más avanzada y pancreatitis alcohólica.
Analgésicos	• Analgésicos para pacientes que fallan a control de dolor con enzimas pancreáticas; amitriptilina prueba terapéutica por tres semanas a dosis baja 12,5 mg; opiáceos más AINES en ciclos cortos para romper las crisis de dolor agudo.

Continúa en la siguiente página

Control de dolor	Estrategia terapéutica
Analgésicos	• Opiáceos de acción prolongada para tratamiento de dolor crónico dolor crónico, sulfato de morfina o remifentanyl; al añadir pregabalina, se incrementa la tasa de control de dolor 36 % vs. 24 % para control de dolor. • Bloqueo de nervio celiaco con alcohol o esteroides por vía transabdominal o endoscópica; debe considerarse como un terapia sin efectividad probada; el alivio a ocho semanas mediante UES es de 40 % y 25 % cuando se realiza mediante TC (25).
Terapia endoscópica	• Estudios con notables limitaciones metodológicas han demostrado alivio de dolor hasta en un 65 % de los pacientes con obstrucción ductal por cálculos o estreches tratados endoscópicamente (26, 27); sin embargo, a pesar de la mejoría de dolor, no se ha documentado que este tratamiento mejore la función pancreática. • Estudios comparando el tratamiento endoscópico vs. El quirúrgico han documentado que esta última es más efectiva para alivio completo o parcial de dolor dos años (cirugía 75 % vs, endoscópico 32 %; $p = 0{,}0007$), sin diferencias en la estancia hospitalaria o complicaciones mayores (28, 29).
Litotripsia extracorpórea	Los cálculos en ductos pancreáticos se documentan hasta en el 60 % de los pacientes con PC, lo que causa hipertensión ductal, isquemia y lesión del tejido pancreático; la litotripsia ha demostrado alivio significativo del dolor en el 62-86 % de los pacientes con PC y ataques recurrentes; sin embargo, no hay estudios controlados de suficiente calidad metodológica que permitan definir con claridad el uso de esta estrategia terapéutica (30).
Cirugía	Se considera como una opción de tratamiento en pacientes que fallaron a terapia médica o endoscópica; además, es la primera opción terapéutica en casos de cáncer pancreático. Hay tres opciones procedimentales: • Cirugía descompresiva. • Drenaje para pacientes con obstrucción ductal que fallan a otros tratamientos. • Cirugía de resección, para aquellos casos de enfermedad de ductos pequeños que no se beneficias de procedimientos para drenaje y cirugía para denervación (31). Los procedimientos para denervación del páncreas se reservan para aquellos pacientes con dolor crónico persistente refractario a otras medidas médicas, endoscópicas y quirúrgicas; de esta manera, se logra el control de dolor hasta en un 90 % de los casos (32).

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

Tabla 25.8. Resumen del tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina.

Estrategia terapéutica	Desenlaces
Enzimas pancreáticas	• Reducen mortalidad y alivian el dolor (33). • 40.000-50.000 unidades de lipasa pancreática por alimento. • 25.000 unidades por merienda. • Incremento progresivo de la dosis hasta aliviar los síntomas. • Añadir inhibidores de la bomba de protones a altas dosis para pacientes no respondedores (7). • No hay una dieta específica que haya demostrado ser superior vs. dieta saludable. • Se deben evaluar periódicamente todos los pacientes con marcadores nutricionales clínicos y paraclínicos (albumina, prealbúmina, vitamina D, magnesio, calcio, fosforo).

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

Vigilancia de riesgo de cáncer de páncreas

Existe una asociación clara entre la PC y el riesgo de cáncer de páncreas con RR entre 6,09 (CI del 95 %: 3,79-9,79) y 11,77 (CI del 95 %: 6,88-20,12); sin embargo, es posible que el cigarrillo contribuya al aumento del riesgo observado en este grupo poblacional La estrategia mejor validada en pacientes con pancreatitis crónica hereditaria y mutación específica (PRSS1) es las evaluación anual con glucosa, hemoglobina glicosilada, tomografía o RMN o USE; el desarrollo de diabetes en un paciente con PC puede ser un signo temprano de aparición de cáncer pancreático (7). Todos los pacientes con pancreatitis hereditaria y mutaciones de alto riesgo de cáncer de páncreas deben ser sometidos a un programa de vigilancia a partir de los 40 años de edad o 20 años a partir del diagnóstico de PC; una vez el paciente se considere no candidato a procedimientos quirúrgicos, debe detenerse la vigilancia (34, 35).

Conclusiones

La pancreatitis crónica es una entidad infrecuente, aunque causa un incremento significativo de la morbimortalidad de los pacientes afectados. Debe sospecharse en el contexto dolor abdominal epigástrico/mesogástrico crónico o recurrente de causa no establecida, evidencia de insuficiencia pancreática exocrina o endocrina. El diagnóstico inicial debe enfocarse en identificar los factores etiológicos de la enfermedad, el uso de imágenes de primera línea como la tomografía abdominal y la resonancia magnética nuclear; para casos especiales y toma de biopsias, la ul-

trasonografía será la mejor herramienta diagnóstica. El tratamiento se basa fundamentalmente en el control del dolor y de las complicaciones derivadas de la insuficiencia endocrina y exocrina del páncreas.

Referencias

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol. 2015;53(12):1447-95. doi: 10.1055/s-0041-107379

2. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. Drugs. 2020;80(12):1155-68. doi: 10.1007/s40265-020-01360-6

3. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. United Eur Gastroenterol J. 2014;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208

4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology. 2013;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068

5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. 2001;120(3):682-707. doi: 10.1053/gast.2001.22586

6. Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, et al. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2020;20(4):579-85. doi: 10.1016/j.pan.2020.03.014

7. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. Lancet. 2020;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0

8. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Michelle A, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Arch Intern Med. 2009;169(11):1035-45. doi: 10.1001/archinternmed.2009.125

9. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, me-

ta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8

10. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: Type 1 and type 2. Gut. 2013;62(9):1373-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304224

11. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2017;17(5):720-31. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.006

12. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A, Sandhu BS, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):552-60. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.015

13. Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2019;19(2):245-51. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006

14. Aslam M, Jagtap N, Karyampudi A, Talukdar R, Reddy DN. Risk factors for development of endocrine insufficiency in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2021;21(1):15-20. doi: 10.1016/j.pan.2020.11.011

15. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. Lancet. 2019;393(10188):2312-21. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4

16. Amodio A, De Marchi G, de Pretis N, Crinò SF, D'Onofrio M, Gabbrielli A, et al. Painless chronic pancreatitis. Dig Liver Dis. 2020;52(11):1333-7. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.040

17. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. Lancet. 2016;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0

18. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(8):1220-8.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027

19. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. F1000Res. 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1

20. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine

pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med. 2017;15(1):1-8. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y

21. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695

22. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. J Gastroenterol. 2016;51(2):85-92. doi: 10.1007/s00535-015-1149-x

23. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2017;27(9):3820-44. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9

24. Lisitskaya MV, Olesen SS, Svarc P, Ebrahim M, Haldorsen IS, Engjom T, et al. Systematic approach for assessment of imaging features in chronic pancreatitis : a feasibility and validation study from the Scandinavian Baltic Pancreatic Club (SBPC) database. Abdom Radiol. 2020;45(5):1468-80. doi: 10.1007/s00261-020-02466-x

25. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. 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. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01042.x

26. Gabbrielli A, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V, Petruzziello L, et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. Gastrointest Endosc. 2005;61(4):576-81. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00295-6

27. Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, et al. Endoscopic Treatment of Chronic Pancreatitis : A Multicenter Study of 1000 Patients with Long-Term Follow-Up. Endoscopy. 2002;34(10):765-71. doi: 10.1055/s-2002-34256

28. Laramée P, Wonderling D, Cahen DL, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, Bruno MJ, et al. Trial-based cost-effectiveness analysis comparing surgical and endoscopic drainage in patients with obstructive chronic pancreatitis. N Engl J Med. 2013;3(9):e003676. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003676

29. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus Surgical Drain-

age of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis. 2007;356(7):676-84. doi: 10.1056/NEJMoa060610

30. Parsi MA, Stevens T, Lopez R, Vargo JJ. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Prevention of Recurrent Pancreatitis Caused by Obstructive Pancreatic Stones. Pancreas. 2010;39(2):153-5. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bb1733

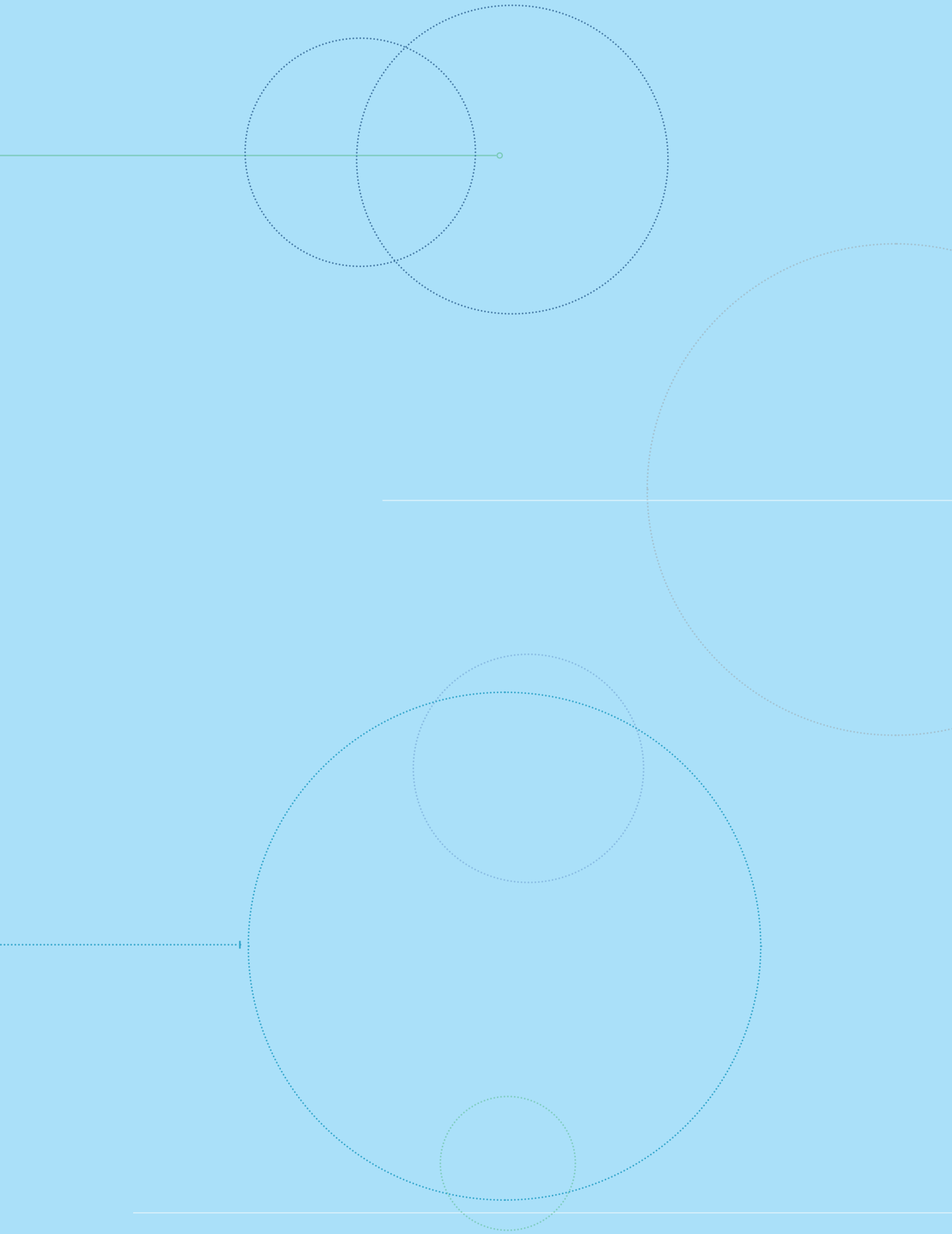
31. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Lombard M, Smart H, et al. Influence of opioid use on surgical and long-term outcome after resection for chronic pancreatitis. Surgery. 2004;136(3):600-8. doi: 10.1016/j.surg.2004.02.011

32. Howard TJ, Swofford JB, Wagner DL, Sherman S, Lehman GA. Quality of Life After Bilateral Thoracoscopic Splanchnicectomy : Long-Term Evaluation in Patients With Chronic Pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2002;6(6):845-52. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00123-3

33. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47(1):95-106. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.004

34. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, Rebours V, Brand RE, Pandol S, et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2020;20(5):910-8. doi: 10.1016/j.pan.2020.05.011

35. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Chiaro D, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut. 2020;69(1):7-17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352



26.

Indicaciones de colangiopancreatoscopia para cualquier gastroenterólogo

Lázaro Antonio Arango Molano
Especialista en Cirugía General. Médico FASGE. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Unión de Cirujanos. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Jefe del programa de Gastroenterología Clínico–Quirúrgica, Universidad de Caldas. Presidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED).

Ileana Rocío Bautista Parada
Especialista en Cirugía General, Universidad Industrial de Santander. Residente de II año de Gastroenterología Clínico–Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Introducción

La colangiopancreatoscopia peroral (CPP) se desarrolló en los años setenta; sin embargo, aspectos como la baja calidad de la imagen, falta de irrigación, ausencia de canal de trabajo y la necesidad de dos operadores limitaron su uso. El desarrollo de colangioscopios de un solo operador en el 2007 facilitó el acceso al conducto biliar y pancreático, permitiendo la expansión de sus aplicaciones, gracias a una mayor maniobrabilidad y calidad de la imagen. La aparición en el 2015 de la segunda generación de este sistema, adicionando imágenes digitales y un mayor campo de visión (110° vs. 70°) han terminado de convertir este procedimiento en una técnica estándar en la práctica clínica (1).

La colangiopancreatoscopia está indicada en diferentes situaciones clínicas dentro de las que se encuentran las siguientes: el manejo de cálculos biliares difíciles; diagnóstico y tratamiento de litiasis biliar residual; estadificación de colangiocarcinoma y neoplasias periampulares (extensión dentro de la vía biliar); evaluación y tratamiento de estenosis biliares indeterminadas; manejo de complicaciones postrasplante; evaluación y manejo de lesiones iatrogénicas de la vía biliar; evaluación de hemobilia; extracción de *stents* migrados o cuerpos extraños; terapia de ablación tumoral; evaluación de neoplasias papilares mucinosas intraductales (IPNM); cálculos y estenosis del ducto pancreático; medición del nivel de resección necesario en páncreas en casos dudosos; canalización de colecciones pancreáticas, entre otros (2) (Tabla 26.1).

Tabla 26.1. Indicaciones diagnósticas y terapéuticas de colangiopancreatoscopia peroral.

Diagnósticas	Terapéuticas
• Evaluación de estenosis biliares indeterminadas. • Estadificación de colangiocarcinoma y neoplasias periampulares. • Estudio de hemobilia. • Visualización y diagnostico histológico de IPNM. • Evaluación de estenosis ductales pancreáticas indeterminadas.	• Cálculos biliares difíciles o litiasis residual. • Avance selectivo de guías en estenosis biliares complejas. • Extracción de stent biliares y cuerpos extraños. • Terapia de ablación tumoral. • Pancreatolitiasis. • IPMN. • Extensión tumoral del páncreas y manejo de colecciones.

Nota. IPNM: Neoplasia mucinosa papilar intraductal.
Fuente: elaboración propia.

Indicaciones diagnósticas y terapéuticas de colangioscopia peroral (CP)

Estenosis biliar indeterminada

La estenosis biliar indeterminada (EBI) es definida como aquella estenosis cuya etiología no se puede determinar después del uso de imágenes diagnósticas como tomografía, resonancia, endosonografía o CPRE (3). Un diagnóstico preciso en estos casos es fundamental para tomar decisiones en relación con cirugías mayores, pues se ha reportado que hasta el 24 % de los pacientes con EBI llevados a cirugía por sospecha de una lesión tumoral tienen un reporte patológico definitivo negativo para malignidad (4). Con respecto al éxito técnico de la CP (habilidad de visualizar y tomar biopsia de la lesión objetivo), este puede llegar a ser hasta del 91% (5); el porcentaje restante puede atribuirse a estenosis ubicadas más allá de la segunda generación de radicales intrahepáticos, no susceptibles de evaluación mediante CP.

A pesar de no contar con una clasificación estandarizada para los hallazgos endoscópicos de las patologías biliares, se han descrito como características típicas de las lesiones tumorales malignas las siguientes: la presencia de vasos tortuosos y dilatados (hallazgo con especificidad y valor predictivo positivo de 100%) (6), las proyecciones papilares, la irregularidad mucosa, las estenosis infiltrativas, las masas polipoides y la neovascularización (7). La precisión general de la evaluación visual mediante CP en el diagnóstico de malignidad se ha reportado entre el 80-96,7 % (8, 9), porcentaje muy superior a la sensibilidad conocida para el cepillado de la vía biliar, que corersponde al 45 % (10); sin embargo, la falta de un sistema de clasificación visual estandarizado para los hallazgos endoscópicos hace necesaria la toma de biopsias siempre que sea posible. La sensibilidad, la especificidad y la precisión general de las biopsias tomadas mediante CP es de 69 % al 72,4 %, del 98 % al 100%, y 84%, respectivamente (11). Se ha sugerido la toma mínima de cuatro biopsias para optimizar el diagnóstico histológico (12) (Figuras 26.1, 26.2 y 26.3).

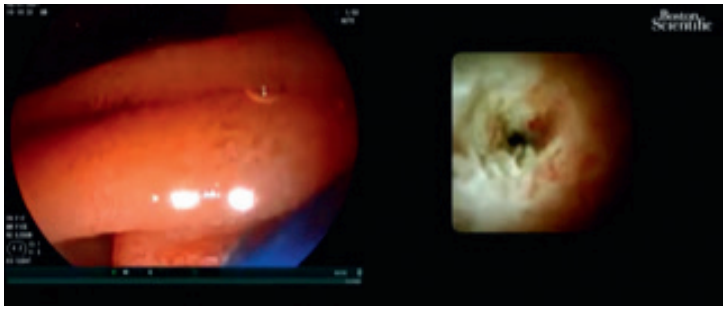


Figura 26.1. Visualización de estenosis en parte media de la vía biliar principal. Se ven prolongaciones papilares y vellosidades.

Fuente: propiedad de los autores.

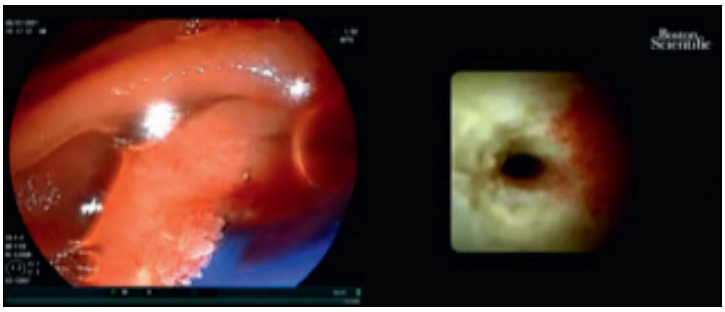


Figura 26.2. Sangrado fácil y vasos anómalos , con estenosis e infiltración.

Fuente: propiedad de los autores.

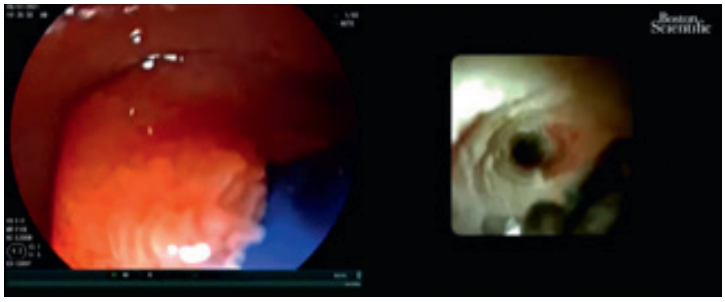


Figura 26.3. Apertura de la pinza de biopsia (*Spybite*), cerca del área de estenosis para adquirir muestra.

Fuente: propiedad de los autores.

Evaluación preoperatoria de neoplasias biliopancreáticas

La evaluación preoperatoria de las neoplasias biliopancreáticas es una indicación emergente de la CP. La definición visual de los márgenes neoplásicos en los conductos pancreático y biliar permite realizar una estadificación precisa y puede impactar en la decisión quirúrgica en un número significativo de pacientes (2).

Hemobilia

Estudios imagenológicos como la resonancia nuclear magnética o procedimientos como la CPRE pueden evidenciar sangrado de la vía biliar (hemobilia); sin embargo, con frecuencia no establecen la causa del sangrado o la patología subyacente. La colangioscopia permite identificar y, en ocasiones, tratar la causa exacta del sangrado mediante una evaluación visual directa y precisa (1).

Cálculos Biliares Difíciles

La extracción de cálculos biliares puede considerarse difícil entre el 10 % y el 15 % de los casos (13), y existen varias definiciones sobre cálculos difíciles: aquellos mayores de 15 mm; múltiples (más de tres); localizados por encima de una estenosis; en el conducto cístico; impactados o intrahepáticos, y aquellos con desproporción con respecto al diámetro de la vía biliar distal, que impide su remoción con técnicas convencionales (1) (Figura 26.4). El manejo ac-

tual de los cálculos difíciles incluye la realización de litotricia mecánica y dilatación endoscópica con balón de la papila mayor. En caso de falla de estas dos opciones la litotricia extracorpórea o la intraductal siguen siendo las estrategias no quirúrgicas disponibles (2). De este modo, la litotricia intraductal es la principal indicación terapéutica de la CP, alcanzando tasas de éxito superiores al 90 % (8, 14).

Actualmente, se cuenta con dos modalidades terapéuticas: la litotricia electrohidráulica (LEH) y la litotricia laser (LL), ambas con tasas de éxito similares (15). La litotricia láser funciona enfocando la luz láser en el cálculo, creando un estado de plasma (una colección gaseosa de iones y electrones libres) en la superficie de este, que se expande generando una onda de choque mecánica. La LEH genera ondas de presión hidráulica de alta frecuencia en presencia de un medio fluido, cuya energía se absorbe por los cálculos cercanos y da como resultado su fragmentación (Figura 26.5). A la fecha, se consideran estrategias comparables y su elección depende de la disponibilidad, costos y conocimiento de cada técnica (16).

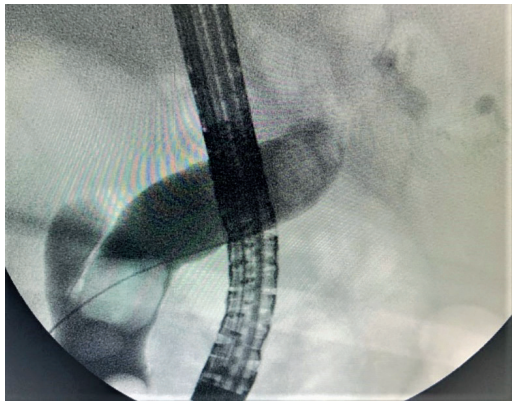


Figura 26.4. Colangiograma de paciente con coledocolitiasis múltiple y desproporción del diámetro de los cálculos con la vía biliar distal.

Fuente: propiedad de los autores.

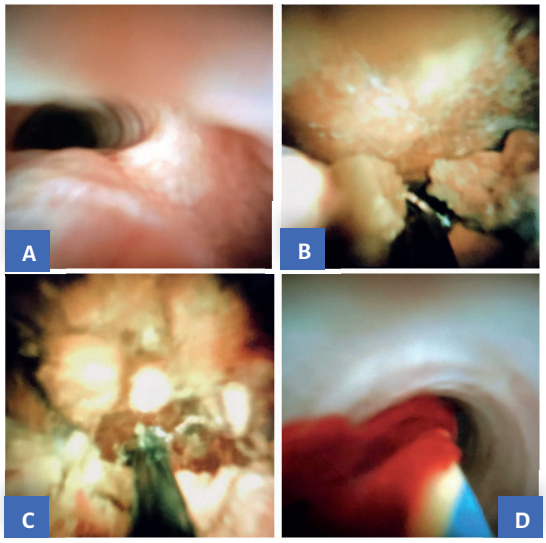


Figura 26.5. Hallazgos en colangioscopia. A. Vía biliar de aspecto normal; B y C. Litotricia electrohidráulica en coledocolitiasis múltiple; D. Colangioscopia en paciente con hemobilia.

Fuente: propiedad de los autores.

Avance selectivo de guías en estenosis biliares complejas

El avance selectivo de las guías puede ser particularmente difícil en pacientes con estenosis biliares. Estudios recientes han demostrado la efectividad de la CP en este escenario, incluyendo patología benigna, como en las estenosis postransplante y colangiocarcinomas (17); sin embargo, el procedimiento suele ser más exitoso en el contexto de estenosis benignas vs. malignas (88,2 % vs. 46,2 %) (18) (Figura 26.6).

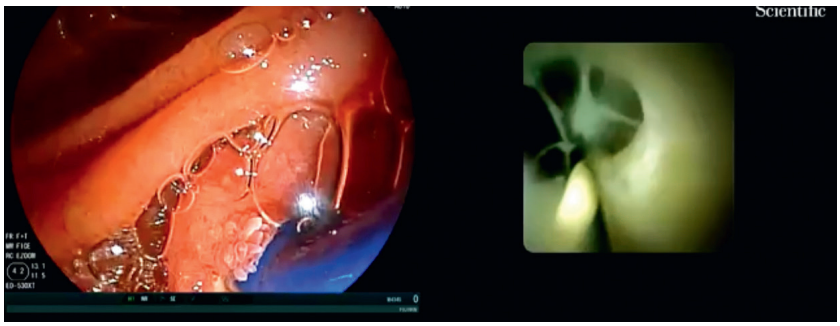


Figura 26.6. Paso de guía hidrofílica por medio de colangioscopia, en un paciente que no fue posible instrumentar por CPRE.

Fuente: propiedad de los autores.

Complicaciones y perfil de seguridad de CP

Sigue siendo controversial si la CP aumenta el riesgo de eventos adversos. Algunos estudios han demostrado que es un procedimiento seguro, con una tasa baja de eventos adversos, sin diferencias significativas con la colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) (8); sin embargo, otros autores reportan un riesgo promedio mayor de eventos adversos y, específicamente, una tasa más alta de colangitis posprocedimiento (19). Los eventos adversos se reportan en la literatura entre el 4 % y 22 % de los casos, y las principales complicaciones asociadas son la colangitis, la pancreatitis, la hemobilia, el absceso hepático y la fuga biliar (2). El mayor riesgo de colangitis podría estar asociado a la irrigación requerida para la visualización durante el procedimiento, y es más frecuente que se presente en pacientes con cálculos múltiples y estenosis multisegmentarias, en quienes es más probable que se retenga este líquido (4, 20). La hemobilia puede presentarse como resultado del contacto no intencionado de la sonda durante el disparo con la pared del ducto biliar (4). Se han descrito también complicaciones serias y fatales como como embolismo aéreo, perforación de vesícula y vía biliar (21, 22).

Indicaciones diagnósticas y terapéuticas de pancreatoscopia (PC)

Indicaciones diagnósticas

Las principales indicaciones de la PC son la visualización y el diagnóstico histológico de las neoplasias papilares mucinosas intraductales (IPNM), la evaluación de su extensión (guiando los márgenes quirúrgicos de resección) y la evaluación de las estenosis indeterminadas (EPI) del ducto pancreático, principalmente en el contexto de pancreatitis crónica (diferenciación entre estenosis benignas y malignas), cuando las muestras obtenidas mediante ultrasonografía endoscópica no han sido concluyentes (23). Con respecto a la evaluación de las EPI, se ha reportado que la evaluación visual del ducto junto con la toma de biopsia mediante PC tiene una sensibilidad de 91 % y una especificidad de 95 % (24).

La utilidad primaria en los IPNM de rama principal es confirmar el diagnóstico en casos equívocos, principalmente cuando el diagnóstico diferencial es pancreatitis crónica. La apariencia de las lesiones intraductales se ha clasificado en cinco tipos:

- Tipo 1: mucosa granular.
- Tipo 2: protrusiones tipo "fish-egg" sin imágenes vasculares.
- Tipo 3: protrusiones tipo "fish-egg" con imágenes vasculares.
- Tipo 4: protrusiones vellosas.
- Tipo 5: protrusiones vegetativas.

Esta clasificación permite diferenciar los IPNM benignos de los malignos con una precisión de 88 % para IPNM de rama principal y de 67 % para IPNM de rama lateral. El hallazgo de lesiones tipo 3, 4 y 5 es 78 % específica y 68 % sensible para el diagnóstico de malignidad (25). La PC también puede ser muy útil en la estadificación intra y preoperatoria de los IPNM de rama principal, llegando a cambiar el plan quirúrgico hasta en el 62 % de los casos, con la ventaja específica de diagnosticar lesiones multicéntricas, que se pueden pasar por alto en otras modalidades diagnósticas como la ultrasonografía endoscópica y CPRE (26).

Indicaciones terapéuticas

La PC con litotricia está indicada como segunda línea de tratamiento de la pancreatolitiasis en pacientes con pancreatitis crónica y dolor persistente, refractarios a otras terapias (23, 27). Esta se realiza empleando LEH y LL, con tasas de éxito técnico y clínico reportadas en 70 % y 74 %, respectivamente (28). El éxito técnico puede ser mayor en pacientes con cálculos ubicados en la cabeza y cuello del páncreas (92 %), comparados con aquellos ubicados en cuerpo y cola (67 %); también se ha demostrado que el éxito es mayor cuando se trata de un cálculo único (87 %) vs. múltiples (69 %). Los factores asociados a la falla en la terapia son los siguientes: múltiples estenosis,

múltiples cálculos e imposibilidad de visualización directa de los cálculos (27). Aunque los datos son promisorios, se requieren estudios prospectivos y de mayor calidad que permitan validar este enfoque terapéutico.

Complicaciones y perfil de seguridad de PC

Las tasas de complicaciones asociadas a PC se han reportado entre el 10 % y el 12 %, siendo la pancreatitis aguda y sus alteraciones locales o sistémicas las más frecuentes. También se han reportado perforaciones ductales y lesiones de la pared por contacto inadvertido con la sonda de litotricia y guías utilizadas durante el procedimiento (23, 27).

Referencias

1. Yodice M, Choma J, Tadros M. The expansion of cholangioscopy: Established and investigational uses of SpyGlass in biliary and pancreatic disorders. Diagnostics. 2020;10(3):132. doi: 10.3390/diagnostics10030132

2. Karagyozov P, Boeva I, Tishkov I. Role of digital single-operator cholangioscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. World J Surg. 2019;11(1):31-40. doi: 10.4253/wjge.v11.i1.31

3. Pérez-Cuadrado-Robles E, Deprez PH. Indications for Single-Operator Cholangioscopy and Pancreatoscopy: an Expert Review. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(3):408-19. doi: 10.1007/s11938-019-00237-2

4. Derdeyn J, Laleman W. Current role of endoscopic cholangioscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(5):301-8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000457

5. Laleman W, Verraes K, Van Steenbergen W, Cassiman D, Nevens F, Van der Merwe S, et al. Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review. Surg Endosc. 2017;31(5):2223-32. doi: 10.1007/s00464-016-5221-2

6. Xu MM, Kahaleh M. Recent developments in choledochoscopy: Technical and clinical advances. Clin Exp Gastroenterol. 2016;9:119-24. doi: 10.2147/CEG.S84020

7. Seo DW, Lee SK, Yoo KS, Kang GH, Kim MH, Suh DJ, et al. Cholangioscopic findings in bile duct tumors. Gastrointest Endosc. 2000;52(5):630-4. doi: 10.1067/mge.2000.108667

8. Turowski F, Hügle U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatoscopy with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort

study. Surg Endosc . 2018;32(9):3981-8. doi: 10.1007/s00464-018-6141-0

9. Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, et al. Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. Dig Dis Sci. 2014;59(10):2565-70. doi: 10.1007/s10620-014-3171-x

10. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2015;81(1):168-76. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017

11. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes HR. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2015;82:608-14.e2. doi: 10.1016/j.gie.2015.04.030

12. Varadarajulu S, Bang JY, Hasan MK, Navaneethan U, Hawes R, Hebert-Magee S. Improving the diagnostic yield of single-operator cholangioscopy-guided biopsy of indeterminate biliary strictures: ROSE to the rescue? (with video). Gastrointest Endosc. 2016;84(4):681-7. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.1497

13. McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006;9(2):123-32. doi: 10.1007/s11938-006-0031-6

14. ASGE Technology Committee, Komanduri S, Thosani N, Abu Dayyeh BK, Aslanian HR, Enestvedt BK, et al. Cholangiopancreatoscopy. Gastrointest Endosc. 2016;84(2):209-21. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.013

15. Brewer Gutierrez OI, Bekkali NLH, Raijman I, Sturgess R, Sejpal DV, Aridi HD, et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Difficult Biliary Stones. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):918-926.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.017

16. Navaneethan U, Moon JH, Itoi T. Biliary interventions using single-operator cholangioscopy. Dig Endosc. 2019;31(5):517-526. doi: 10.1111/den.13361

17. Hüsing-Kabar A, Heinzow HS, Schmidt HHJ, Stenger C, Gerth HU, Pohlen M, et al. Single-operator cholangioscopy for biliary complications in liver transplant recipients. World J Gastroenterol. 2017;23(22):4064-71. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4064

18. Bokemeyer A, Gross D, Brückner M, Nowacki T, Bettenworth D, Schmidt H, et al. Digital single-operator cholangioscopy: a useful tool for selective

guidewire placements across complex biliary strictures. Surg Endosc. 2019;33(3):731-7. doi: 10.1007/s00464-018-6334-6

19. Sethi A, Chen YK, Austin GL, Brown WR, Brauer BC, Fukami NN, et al. ERCP with cholangiopancreatoscopy may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: A single-center experience. Gastrointest Endosc . 2011;73(2):251-6. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.058

20. Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatoscopy with the SpyGlass® system: What do we know 10 years later. J Gastrointest Liver Dis. 2017;26(2):165-70. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.262.cho

21. Ishida Y, Itoi T, Okabe Y. Current Status and Future Perspective in Cholangiopancreatoscopy. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(3):327-41. doi: 10.1007/s11938-019-00238-1

22. Chang AT, Huang WH. Cholangioscopy complicated by gallbladder perforation. Gastrointest Endosc. 2019;89(5):1064-5. doi: 10.1016/j.gie.2019.01.007

23. De Luca L, Repici A, Koçollari A, Auriemma F, Bianchetti M, Mangiavillano B. Pancreatoscopy: An update. World J Gastrointest Endosc. 2019;11(1):22-30. doi: 10.4253/wjge.v11.i1.22

24. El Hajj II, Brauer BC, Wani S, Fukami N, Attwell AR, Shah RJ. Role of per-oral pancreatoscopy in the evaluation of suspected pancreatic duct neoplasia: a 13-year U.S. single-center experience. Gastrointest Endosc. 2017;85(4):737-45. doi: 10.1016/j.gie.2016.07.040

25. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, et al. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. Gastroenterology. 2002;122(1):34-43. doi: 10.1053/gast.2002.30337

26. Tyberg A, Raijman I, Siddiqui A, Arnelo U, Adler DG, Xu MM, et al. Digital Pancreaticocholangioscopy for Mapping of Pancreaticobiliary Neoplasia: Can We Alter the Surgical Resection Margin? J Clin Gastroenterol. 2019;53(1):71-5. doi: 10.1097/MCG.0000000000001008

27. Kaura T, Willingham FF, Chawla S. Role of pancreatoscopy in management of pancreatic disease: A systematic review. World J Gastrointest Endosc. 2019;11(2):155-67. doi: 10.4253/wjge.v11.i2.155

28. Miller CS, Chen YI. Current role of endoscopic pancreatoscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(5):309-15. doi: 10.1097/MOG.0000000000000453

27.

Pérdida no intencionada de peso: abordaje diagnóstico

Elder Otero Ramos
Médico especialista en medicina interna y gastroenterología. Coordinador del Servicio de Gastroenterología, Hospital Central de la Policía.

Jairo Rodríguez Criollo
Médico especialista en medicina interna. Fellow de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia.

Hernán Ballén Párraga
Médico especialista en medicina interna y gastroenterología, Hospital Central de la Policía.

Introducción

La pérdida no intencionada de peso (UWL, por la sigla del inglés *unintentional weight loss*) es un motivo de consulta frecuente en varios escenarios de la práctica médica. Tanto los médicos de atención primaria, como internistas, gastroenterólogos y otras especialidades, requieren conocer sus conceptos básicos, con el fin de evitar pasar por alto patologías potencialmente graves, principalmente neoplásicas. En este capítulo, se discutirán las definiciones de importancia sobre la UWL, las principales causas, los estudios que deben realizarse de manera inicial y en casos seleccionados, el pronóstico y los aspectos fundamentales del tratamiento. Para ello, se realizó una búsqueda no sistemática en PUBMED/MEDLINE usando los siguientes términos de búsqueda "*unintentional weight loss*" o "*involuntary weigth loss*" o "pérdida de peso", y seleccionando los artículos de mayor interés.

Definición de pérdida de peso involuntaria

En la literatura se usan términos similares para la misma entidad, como *pérdida de peso involuntaria* o *pérdida de peso no intencionada*. No se encontraron guías de práctica clínica o consensos de sociedades científicas sobre esta entidad. El humano adulto tiende a cambiar su composición y peso corporal a medida que envejece. Se ha descrito una pérdida de masa magra a una velocidad estimada de 0,3 kg/año desde la tercera década de la vida, y una ganancia de masa grasa progresiva, lo que lleva a un aumento del peso corporal que tiene su pico hacia la sexta década de la vida, se estabiliza hacia la séptima y empieza un descenso gradual de 0,1-0,2 kg/año en ancianos sanos.

Por lo anterior, una pérdida de peso mayor en el anciano no debe considerarse un proceso normal del envejecimiento y, en caso de presentarse, debe motivar la realización de estudios dirigidos a establecer su causa (1). Diferentes grupos de investigación han definido la UWL como la pérdida involuntaria del 5 % del peso corporal total en 6 a 12 meses, que no se relaciona con un tratamiento o enfermedad subyacente (2-4). Si bien este parece ser un punto de corte arbitrario, se ha demostrado que una pérdida de peso superior al 5 % implica una mortalidad de 31 % en personas mayores de 35 años (5).

Es importante tener en cuenta que algunos pacientes refieren pérdida de peso no cuantificada, para lo cual se debe preguntar por cambios en el aspecto del paciente, la talla de la ropa o la opinión de un familiar o amigo que corrobore la pérdida de peso (6), aunque esto no se encuentra adecuadamente validado (4). También es posible la presentación de pacientes con pérdida de peso aún mayor en un menor tiempo. Por otra parte, la caquexia es una entidad diferente, que se define como un síndrome metabólico complejo asociado a una enfermedad subyacente y se caracteriza por pérdida de masa muscular con o sin pérdida de la masa grasa. Para su definición operativa, se requiere la pérdida de al menos el 5 % del peso corporal en 12 meses o menos, además de cumplir con tres de los siguientes cinco criterios:

1. Disminución de la fuerza muscular.
2. Fatiga.
3. Anorexia.
4. Índice masa grasa/libre disminuido.
5. Alguna anormalidad bioquímica (marcadores inflamatorios elevados [PCR, IL-6], hemoglobina < 12 g/dL, o albúmina < 3,2 g/dL) (7)l

Por su parte, la sarcopenia es un síndrome geriátrico caracterizado por la pérdida de la masa y función muscular. Aunque la pérdida de peso no es un criterio para sarcopenia, los pacientes pueden tener sarcopenia y caquexia al tiempo (4).

Patogénesis

La UWL puede tener varios mecanismos, incluso en un solo paciente. En la caquexia del cáncer, se encuentran elevadas algunas citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, las cuales promueven el catabolismo de grasa y músculo, además de favorecer la gluconeogénesis, proteólisis, lipólisis y reciclaje del lactato (2, 8). Estas citoquinas también tienen un efecto anorexigénico, favoreciendo un balance negativo entre la ingesta de calorías y el consumo de estas (2).

La elevación sérica de leptina ejerce control negativo en hipotálamo generando saciedad. Si bien en pacientes con cáncer la leptina se encuentra disminuida, el ambiente proinflamatorio interfiere con el sistema normal de control, de manera que aun en la ausencia de leptina no se genera el estímulo normal hacia la ingesta de alimento (9). En algunos pacientes con enfermedades gastrointestinales subyacentes, la pérdida de peso puede deberse a disfunción del tracto gastrointestinal. En pacientes con cáncer gastrointestinal, se han descrito alteraciones del sabor y olor de los alimentos; puede haber disfagia asociada a tumores de cabeza y cuello o de esófago, y los tumores biliares o gastrointestinales pueden ejercer compresiones extrínsecas que generan vómito e intolerancia al alimento (10, 11). Se han documentado alteraciones de la motilidad gastrointestinal,

relacionadas con la aumento del factor de liberación de corticotrofina (CRF), el cual, además de influir sobre la motilidad gastrointestinal, es un potente factor anorexigénico (11).

Epidemiología

En Estados Unidos, en 1995, se encontró que el 5 % de los adultos mayores de 45 años había experimentado una pérdida de peso de al menos el 5 % en el último año, estando asociado a mayor edad, pobreza, tabaquismo, IMC más bajo y menor educación en los hombres (12). La UWL es más frecuente en pacientes ancianos, sobre todo en ancianos frágiles dependientes, donde se ha encontrado en hasta el 25 % de ellos (1). En un estudio de ancianos que requirieron institucionalización, el 44 % de ellos experimentaron pérdida de peso involuntaria (13). Como se ha dicho previamente, la UFW se asocia a una mortalidad del 31 % (5). No se encontraron trabajos sobre la UWL y su frecuencia o causas en Colombia.

Causas de la pérdida de peso involuntaria

En varios trabajos de investigación se han descrito las causas de la pérdida injustificada de peso, incluyendo el estudio de Xavier Bosch *et al.*, con cerca de 2.600 pacientes (3, 6, 14-16). En términos generales, las neoplasias se encuentran en el 15 % al 30 %, dentro de las cuales las más frecuentes son neoplasias gastrointestinales, de pulmón y hematológicas. En un 20 % se encuentran causas gastrointestinales no neoplásicas, como malabsorción intestinal, disfagia, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal entre otras (15, 16). En tercer lugar, se encuentran los trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad (15). En el 25 % de los pacientes no se encuentra una causa clara de la UWL, a pesar de un enfoque diagnóstico amplio, lo cual se configura como la UWL idiopática (17).

La mayoría de los pacientes incluidos en los trabajos de investigación son adultos que se encuentran entre la sexta y octava década de la vida, y cuyos resultados reflejan un gran porcentaje de patologías neoplásicas, lo que obliga a analizar minuciosamente la presencia de sesgos en sus resultados (16). Además, la mayoría de estos estudios son realizados en instituciones de referencia, por lo cual la verdadera proporción de etiologías diversas en la atención primaria no es clara (2). En la **Tabla 27.1** se resumen las causas de UWL, principalmente con base en un estudio prospectivo realizado en España con 2.677 pacientes, con edad promedio de 64 años, seguidos por 10 meses (15). En este trabajo, en el 86 % de los casos se encontró la causa de la UWL, y en la mayoría de ellos en la primera visita.

Tabla 27.1. Causas de la pérdida de peso no intencionada.

CAUSAS	PORCENTAJE
Neoplasias	30%
Neoplasias gastrointestinales: Esófago, estómago, colon, páncreas, vías biliares.	47 %
Pulmón o bronquios	17 %
Cáncer de mama	3 %
Cérvix, endometrio, ovario	4 %
Próstata	6 %
Renal, uréteres, vejiga	10 %
Hematológicas	11 %
No neoplásicos	37%
Trastornos digestivos Ulcera gástrica o duodenal Disfagia o problemas dentales Enfermedad inflamatoria intestinal Malabsorción intestinal, IPE, enfermedad celiaca	45 % 18 % 31 % 10 % 14 %
Trastornos endocrinos: Hipertiroidismo, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo.	14 %
Infeccioso: Tuberculosis, VIH, endocarditis.	12 %
Neurológicos: Demencia, Parkinson, ECV	8 %
Pulmonares: EPID, derrame pleural, absceso pulmonar	20 %
Autoinmunes: Arteritis de células gigantes, polimialgia reumática. Poliarteritis nodosa. LES, AR.	9 %
Renal: Síndrome nefrótico, síndrome nefrítico	4 %
Enfermedades psiquiátricas: depresión, ansiedad, TAB, esquizofrenia.	16%

Nota. IPE: insuficiencia pancreática exocrina; VIH: virus de inmunodeficiencia humano; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; ECV: enfermedad cerebrovascular; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; TAB: trastorno afectivo bipolar.

Fuente: adaptada de (15).

Un estudio realizado en España con 533 pacientes, estableció algunos factores de riesgo asociados a UWL asociada a patología neoplásica: edad > 60 años (OR: 2,71; IC del 95 %: 1,27-5,77; $p = 0,01$), género masculino (OR: 3,23; IC del 95 %: 1,52-6,87; $p = 0,002$), elevación de marcador tumoral (OR: 2,38: IC del 95 %: 1,17-4,6; $p = 0,016$) y más de un marcador tumoral positivo (OR: 6,51; IC del 95 %: 2,62-16,13; $p = 0,000$). La mortalidad fue del 14 % y la presencia de malignidad se asoció a mortalidad (OR: 47,61; IC del 95 %: 20,7 -109,19; $p = 0,000$) (3). Las neoplasias que más frecuentemente generaron pérdida de peso al momento del diagnóstico fueron las gastrointestinales

(80 %) y las pulmonares (60 %) (11). Dentro de las causas de UWL, algunas infecciones virales cobran gran importancia (2, 4).

En Colombia, la prevalencia de infección por VIH en población adulta es del 0,48 % (18). Se puede presentar pérdida de peso de manera episódica ante la presencia de infecciones oportunistas, conteos bajos de linfocitos T CD4 o enfermedades gastrointestinales asociadas (2). La infección crónica por el virus de hepatitis C tiene una prevalencia en el mundo de 3 %, afectando cerca de 180 millones de personas. En Colombia, en el 2017 se reportaron 257 casos (19). Se estima que hay 240 millones de personas con infección crónica con el virus de hepatitis B (20). En un estudio realizado en Colombia en 1980, la positividad del antígeno de superficie de hepatitis B fue del 2 % al 8 % en población general (21).

También es importante tener en cuenta la tuberculosis, tanto la infección aguda como la reactivación (2, 4). En Colombia, la incidencia en el 2018 fue de 27 por cada 100.000 habitantes, siendo en el 94 % de los casos tuberculosis pulmonar (22). La parasitosis también puede ser causa de UWL. En Colombia, los parásitos más frecuentes son *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Giargia lamblia, Entamoeba histolytica, Enterovius vermicularis, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Taenia solium* y *Taenia saginata* (23). La prevalencia de parasitosis intestinal en Colombia es del 29 % (24), aunque con datos obtenidos de población infantil. En pacientes agudamente enfermos, también se puede presentar pérdida de peso causada por diversas noxas. La pérdida de peso se presenta principalmente en poblaciones de alto riesgo como politraumatizados y quemados, que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (incidencia del 80 %), pacientes con eventos neurológicos (50 %), pacientes en rehabilitación (20 %-40 %) y pacientes con largas estadías en las instituciones, como enfermos mentales, neurológicos y con secuelas de estas (25 %) (25).

Abordaje diagnóstico

Como cualquier enfermedad, el enfoque diagnóstico de la UWL inicia con una anamnesis completa y un adecuado examen físico. Es importante indagar sobre cualquier síntoma que se encuentre asociado a la pérdida de peso y que pueda ayudar a enfocar los estudios sobre algunas causas en particular. Debe indagarse sobre la cantidad de peso perdido, así como sobre factores dietarios o psicológicos que pueden estar asociados. Se debe preguntar por medicamentos de consumo crónico, problemas dentales y condiciones crónicas de base. Dado que las principales causas de UWL son gastrointestinales, es importante preguntar por disfagia, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento de reciente aparición, melenas, hematoquecia, rectorragia, diarrea o anorexia.

El examen físico deberá incluir, pero no limitarse, a la búsqueda de signos de pa-

tología digestiva, como dolor abdominal, masas o megalias, incluyendo el tacto rectal para buscar masas o lesiones del ano-recto (2). Deben tenerse en cuenta entidades como la esteatorrea y la malabsorción (insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad celiaca), úlceras pépticas, isquemia mesentérica u otras entidades muy frecuentes y pasadas por alto como la pobre dentición (2, 4). Asimismo, es precios indagar por síntomas o signos que sugieran patología cardiopulmonar subyacente. En el caso de la falla cardiaca, se ha descrito la caquexia cardiaca en estadios avanzados de la enfermedad con una prevalencia de 16 % (26). Por lo anterior se debe preguntar por disnea, ortopnea, dolor torácico o edemas.

Es importante tener en cuenta que el edema puede hacer más difícil de percibir la pérdida de peso de masa magra (27). En las patologías respiratorias severas avanzadas, se puede desarrollar el síndrome de caquexia respiratoria. En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aproximadamente el 25 % de los pacientes desarrollan caquexia y esta se asocia a una disminución del 50 % de la sobrevida (28). La pérdida de peso puede ser intermitente, sobre todo en los episodios de exacerbación de la EPOC. Otras enfermedades como la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), tuberculosis pulmonar o cáncer de pulmón se pueden presentar con pérdida injustificada de peso (2).

Otros aspectos que se deben interrogar son los factores de riesgo para infecciones virales como VIH, hepatitis C y hepatitis B, así como también por factores de riesgo para tuberculosis (2, 4). Será importante tener en cuenta la parasitosis en algunos pacientes procedentes de área rural, sin acceso a agua potable o malas condiciones de sanidad. El examen físico debe incluir una búsqueda de adenopatías, masas o megalias, incluyendo masas mamarias o abdominales, así como tacto rectal para la evaluación de la próstata y de recto (2). La palidez puede ser un indicador de anemia y la ictericia de una patología biliar subyacente; también se pueden presentar signos de pérdida de peso como atrofia de los músculos temporales y sarcopenia generalizada (2, 4).

Si se encuentra algún hallazgo al examen físico que oriente hacia la causa, se deberán enfocar los estudios iniciales con base en estos hallazgos; por ejemplo, endoscopia digestiva alta en pacientes con disfagia, dolor epigástrico o melenas. En un estudio de 533 pacientes con UWL, se encontraron anomalías al examen físico en solo el 44 % de los pacientes con cáncer (3). Por esta razón, un examen físico normal no excluye la posibilidad de un trastorno orgánico o una neoplasia oculta. En caso de no encontrar ningún síntoma o signo que pueda orientar sobre alguna patología en particular, deberán iniciarse algunos estudios de primera línea para buscar la causa de la pérdida de peso no voluntaria.

Estudios iniciales

Los estudios iniciales deberán incluir hemograma para buscar anemia; hallazgos sugestivos de infección o trastornos linfoproliferativos; perfil hepático; glicemia; uroanálisis; hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre; función renal; electrolitos; ELISA para VIH; serología para virus hepatotropos con HBsAg; anti HBs; anti HB core total; anti hepatitis C; proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular para buscar trastornos inflamatorios, neoplásicos o infecciosos; radiografía de tórax; sangre oculta en materia fecal, aunque debe tenerse en cuenta que no tiene la suficiente sensibilidad y especificidad para descartar o confirmar neoplasias gastrointestinales (2, 29). Es importante verificar que el paciente tenga actualizados los exámenes de tamización que le corresponden según su edad y riesgo; por ejemplo, la citología cérvico-vaginal/ADN-VPH, para el cáncer de cérvix; mamografía, para el cáncer de mama; colonoscopia, para el cáncer colorrectal, y tacto rectal con antígeno prostático específico, para la tamización de cáncer de próstata (2). Con estos estudios iniciales, se busca descartar patologías de alta frecuencia que puedan explicar la pérdida de peso o ser complicaciones de una enfermedad subyacente; por ejemplo, la anemia puede ser secundaria a un sangrado digestivo crónico.

En un estudio realizado en Bélgica y publicado en el 2008, con 101 pacientes con UWL, se encontró que una enfermedad mayor orgánica o neoplásica era muy improbable después de una evaluación inicial (examen físico, radiografía de tórax, ecografía abdominal, PCR, hemograma, transaminasas, fosfatasa alcalina, ferritina, LDH, albúmina) completamente normal, por lo que los autores proponen un abordaje expectante en estos pacientes; sin embargo, el seguimiento solo fue en promedio nueve meses (30).

Estudios endoscópicos gastrointestinales

La indicación de endoscopia digestiva alta y colonoscopia, dentro de los estudios para pacientes con UWL, es controversial y existen distintas opiniones de diferentes autores. Como se describió previamente, el abordaje diagnóstico de los pacientes con UWL inicia con una historia clínica completa. Si se encuentran síntomas o signos que sugieran patología gastrointestinal como melenas, dolor abdominal, disfagia, estreñimiento de reciente instauración o diarrea crónica, tanto la endoscopia digestiva alta como la colonoscopia estarían indicadas (2, 4). En pacientes con UWL sin ningún síntoma o signo que sugiera patología digestiva, la realización de estudios endoscópicos debe considerarse de manera más individualizada.

En un trabajo realizado en el 2001 con 158 pacientes de 68 ± 14 años, se encontró que

los estudios endoscópicos permitían encontrar la causa de la UWL en uno de cada tres pacientes estudiados. En este estudio, las neoplasias explicaron el 24 % de los casos de UWL y, de estas, la mayoría fueron gastrointestinales (20/38); en los trastornos no malignos, las causas gastrointestinales fueron la mayoría (30/77) (14). En un estudio retrospectivo publicado en el 2011, con 6.425 colonoscopias (136 indicadas por UWL), con edad de 57,4 ± 13,5 años, se encontró cáncer colorrectal en el 0,07 % de los pacientes con UWL (5/136), y todos ellos tenían algún otro síntoma o indicación de colonoscopia; no se encontró asociación de UWL con cáncer colorrectal (OR: 1,9; IC del 95 %: 0,8-4,8); sin embargo, este fue un estudio de un solo centro y un solo endoscopista, con un limitado tamaño muestral (31).

En un análisis retrospectivo realizado en Israel, con 1.843 pacientes con UWL, con edad de 60 ± 16 años, el 85 % de las endoscopias digestivas altas y el 81 % de las colonoscopias tenían alguna otra indicación. En este estudio, se encontraron hallazgos clínicamente relevantes en el 10 % de las endoscopias y en el 19 % de las colonoscopias (32). En diversos artículos de revisión, autores han recomendado dentro de los exámenes iniciales la realización de sangre oculta en materia fecal; si este resulta positivo, se indicaría la realización de estudios endoscópicos (2, 4).

En la opinión de los autores de este documento, la realización de estudios endoscópicos digestivos debe basarse en la probabilidad pretest de tener patología gastrointestinal que explique la UWL, así como también de los riesgos y costos de los procedimientos. En la mayoría de los estudios de UWL, los pacientes incluidos tienen más de 50 años (3, 6, 14-16, 33), por lo cual deberá darse mayor prioridad a la endoscopia digestiva alta y a la colonoscopia. En pacientes menores de 50 años, que están menos representados en los estudios publicados, la decisión es más controversial. Posiblemente, la decisión deberá ser individualizada, teniendo en cuenta síntomas, factores de riesgo, la severidad de la pérdida de peso, las preferencias del paciente y la disponibilidad del recurso. Siempre debe tenerse en cuenta que la realización de estudios endoscópicos debe traducirse en cambios en la conducta médica, por lo que en pacientes en los cuales no se considere realizar procedimientos invasivos por su estado funcional, comorbilidades o edad, podría ser prudente evitar la realización de estudios invasivos que no se traducirán en beneficio clínico.

Papel de la tomografía axial computarizada

El estudio inicial de los pacientes con UWL debe incluir radiografía de tórax útil para el diagnóstico de cáncer pulmonar, tuberculosis, entre otras, y ecografía abdominal total para buscar hepatomegalia, esplenomegalia, hidronefrosis, o ascitis,

desórdenes que pueden estar presentes hasta en el 42 % de los pacientes con UWL y trastornos orgánicos (2, 4, 30, 34). En los pacientes en los que la anamnesis o el examen físico orienten hacia una entidad en particular, se podrían requerir estudios dirigidos; por ejemplo, en pacientes con tos y disnea, podría requerirse una tomografía de tórax o, en pacientes con masas al examen abdominal, un TAC de abdomen. Sin embargo, la realización de tomografía de tórax y abdomen contrastadas como estudios iniciales es controversial (34).

En un trabajo con 440 paciente con UWL, a quienes se les realizó tomografía computarizada, se encontraron hallazgos posiblemente causales de la pérdida de peso en el 17,5 % (76/440) y, de estos, la mayoría (73,7 %) tenían anormalidades en la radiografía de tórax o en la ecografía abdominal previas; adicionalmente, solo al 3,9 % se les encontró una posible causa de la UWL en la tomografía después de una radiografía de tórax o ultrasonido abdominal normal (35). En otros trabajos retrospectivos, se han encontrado anormalidades entre el 17 % y 33 % de los estudios tomográficos realizados, con una sensibilidad de 72 % y especificidad de 90,7 %, siendo más frecuentemente positivos en pacientes con síntomas localizadores, anemia o marcadores tumorales positivos (34, 36).

Teniendo en cuenta que la presencia de neoplasias es frecuente en pacientes con UWL y que muchas de ellas debutan solo con pérdida de peso, puede ser adecuado considerar los estudios tomográficos de tórax y abdomen de manera precoz (34); sin embargo, no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones más claras al respecto. La realización de tomografía con emisión de positrones (PET-CT) tiene una evidencia limitada como estudio inicial de la UWL, teniendo una tasa de falsos positivos del 16 % y falsos negativos del 46 % en diferentes estudios, además de un alto costo y poca disponibilidad (34). En la **Figura 27.1** se resume el abordaje diagnóstico de la UWL.

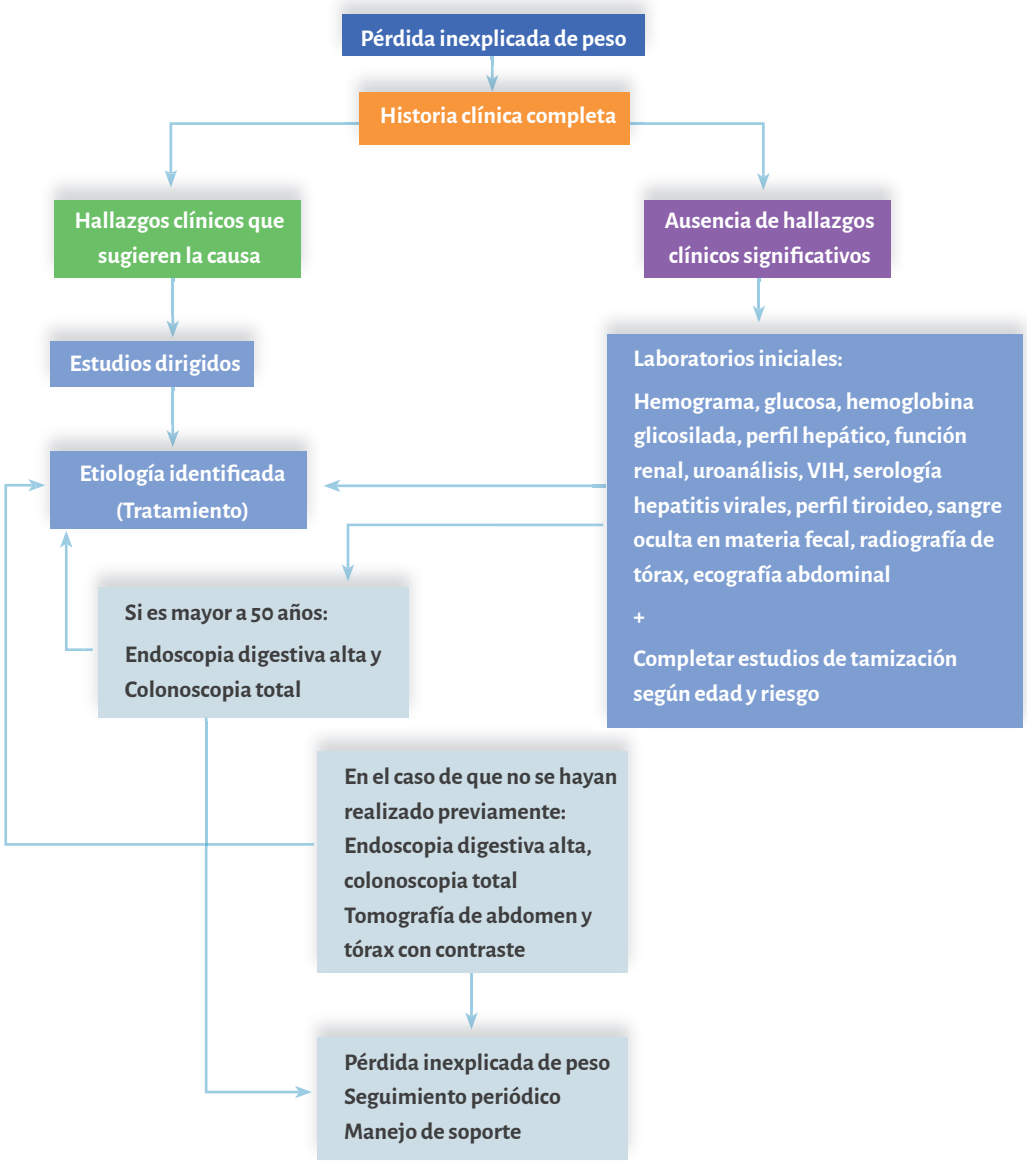


Figura 27.1. Enfoque diagnóstico de la pérdida de peso no intencionada.

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

En términos generales, el tratamiento de la UWL se basa en encontrar y tratar la causa. Se requiere un manejo interdisciplinario, incluyendo médicos de atención primaria, especialistas, nutricionistas, terapia física, trabajo social, psicología y psiquiatría

en casos seleccionados. Si hay disfagia, se debe garantizar una consistencia del alimento que favorezca su tolerancia, reducir las restricciones de alimentos y hacer la comida más agradable (2, 37). Algunos medicamentos pueden promover la ganancia de peso como la mirtazapina, dronabinol o megestrol que se han evaluado en entidades específicas, aunque no es claro su beneficio en pacientes con UWL de causa no explicada; además, no han demostrado mejoría en la mortalidad y algunos efectos adversos limitan su uso (2, 4, 37). Se pueden adicionar suplementos nutricionales, aunque estos no deben reemplazar las comidas principales (2, 37). Algunos pacientes podrían requerir alimentación enteral o, incluso, gastrostomía para mejorar el estado nutricional, aunque debe tenerse en cuenta que estas no han demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con comorbilidades como demencia o enfermedad cerebrovascular (2, 38).

Conclusiones

La UWL requiere de una historia clínica cuidadosa, con anamnesis y examen físico enfocados a encontrar la causa del problema y las posibles complicaciones asociadas. Las principales causas de la UWL son las neoplasias; las originadas en el tracto gastrointestinal son las más frecuentes. Deben considerarse estudios iniciales que permitan encontrar la causa de la pérdida de peso y, posteriormente, estudios dirigidos. Se sugiere la realización temprana de endoscopia digestiva alta y colonoscopia en pacientes con síntomas sugestivos de causa gastrointestinal o en mayores de 50 años. El tratamiento de la UWL se basa en tratar la causa, asociado a un manejo interdisciplinario que incluya soporte nutricional, terapia física y apoyo psicológico.

Referencias

1. Wallace JI, Schwartz RS. Epidemiology of weight loss in humans with special reference to wasting in the elderly. Int J Cardiol. 2002;85(1):15-21. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00246-2

2. Perera LAM, Chopra A, Shaw AL. Approach to Patients with Unintentional Weight Loss. Med Clin North Am. 2021;105(1):175-86. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.019

3. Torné Cachot J, Baucells Azcona JM, Blanch Falp J, García Pont J, Camell Ilari H. Pérdida de peso involuntaria aislada: epidemiología y factores predictivos de malignidad. Med Clin (Barc). 2019;152(10):384-90. doi: 10.1016/j.medcli.2018.07.010

4. Wong CJ. Involuntary Weight Loss. Med Clin North Am. 2014;98(3):625-43. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.012

5. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF. Intentional Weight Loss and Death in Over-

weight and Obese U.S. Adults 35 Years of Age and Older. Ann Intern Med. 2003;138(5):383-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00007

6. Marton KI, Sox HC Jr, Krupp JR. Involuntary Weight Loss: Diagnostic and Prognostic Significance. Ann Intern Med. 1981;95(5):568-74. doi: 10.7326/0003-4819-95-5-568

7. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013

8. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: Cachexia versus sarcopenia. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(5):1084-104. doi: 10.1016/j.biocel.2004.10.003

9. Engineer DR, Garcia JM. Leptin in Anorexia and Cachexia Syndrome. Int J Pept. 2012;2012:1-13. doi: 10.1155/2012/287457

10. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Oncol Hematol. 2000;34(3):137-68. doi: 10.1016/s1040-8428(00)00048-2

11. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. CA Cancer J Clin. 2002;52(2):72-91. doi: 10.3322/canjclin.52.2.72

12. Meltzer AA, Everhart JE. Unintentional Weight Loss in the United States. Am J Epidemiol. 1995;142(10):1039-46. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117557

13. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population. J Clin Epidemiol. 2000;53(6):579-87. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00186-9

14. Lankisch PG, Gerzmann M, Gerzmann J-F, Lehnick D. Unintentional weight loss: diagnosis and prognosis. The first prospective follow-up study from a secondary referral centre. J Intern Med. 2001;249(1):41-6. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00771.x

15. Bosch X, Monclús E, Escoda O, Guerra-García M, Moreno P, Guasch N, et al. Unintentional weight loss: Clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. PLoS One. 2017;12(4):e0175125. doi: 10.1371/journal.pone.0175125

16. Martín Asenjo M, Martín Guerra JM, Rodríguez Martín C, Sánchez Muñoz LA, Martín-Luquero Ibáñez M, Prieto de Paula JM. Motivo de con-

sulta: pérdida de peso. Semergen. 2018;44(4):257-61. doi: 10.1016/j.semerg.2017.08.004

17. Gupta R, Evans AT. Approach to the patient with unintentional weight loss. [Internet] Walthman (MA):UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unintentional-weight-loss

18. Luque R, Cuellar D. Prevalencia estimada de VIH- SIDA entre la población de 15 y 49 años. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/estima-prevalencia-vih-15-49-2016.pdf

19. Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/via-clinica-tratamiento-hepatitisc.pdf

20. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. JAMA. 2018;319(17):1802-13. doi: 10.1001/jama.2018.3795

21. de la Hoz F, Perez L, de Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. Int J Infect Dis. 2008;12(2):183-9. doi: 10.1016/j.ijid.2007.06.010

22. Instituto Nacional de Salud. Tuberculosis, Colombia, 2018. INS; 2019. Informe de evento tuberculosis. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS_2018.pdf

23. Mayorga Mogollon LE. Prevalencia de parasitosis intestinal en consultantes al Hospital de Suaita-Santander. Rev Salud UIS. 2003;35(3):131-4. Disponible en: https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/715

24. Ministerio de Salud y Protección Social; Universidad de Antioquia. Encuesta nacional de parasitismo intestinal en población escolar 2012 – 2014. Medellín: Facultad Nacional Salud Pública, Universidad de Antioquia, El Ministerio; 2015. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/encuesta-nacional-de-parasitismo-2012-2014.pdf

25. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. Eplasty. 2009;9:e9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

pubmed/19274069%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2642618

26. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet. 1997;349(9058):1050-3. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8

27. von Haehling S, Ebner N, dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. Nat Rev Cardiol. 2017;14(6):323-41. doi: 10.1038/nrcardio.2017.51

28. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31(3):492501. doi: 10.1183/09031936.00074807

29. McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. BMJ. 2011;342:d1732. doi: 10.1136/bmj.d1732

30. Metalidis C, Knockaert DC, Bobbaers H, Vanderschueren S. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? Eur J Intern Med. 2008l;19(5):345-9. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.019

31. Davis IJ, Marek SJ, Sridhar S, Wilkins T, Chamberlain SM. Unintentional Weight Loss as the Sole Indication for Colonoscopy is Rarely Associated with Colorectal Cancer. J Am Board Fam Med. 2011;24(2):218-9. doi: 10.3122/jabfm.2011.02.100166

32. Abu-Freha N, Lior Y, Shoher S, Novack V, Fich A, Rosenthal A, et al. The yield of endoscopic investigation for unintentional weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(5):602-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000824

33. Yoon SL, Kim JA, Kelly DL, Lyon D, George TJ. Predicting unintentional weight loss in patients with gastrointestinal cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(3):526-35. doi: 10.1002/jcsm.12398

34. Rao S, Kikano EG, Smith DA, Guler E, Tirumani SH, Ramaiya NH. Unintentional weight loss: what radiologists need to know and what clinicians want to know. Abdom Radiol (NY). 2021;46(5):2236-50. doi: 10.1007/s00261-020-02908-6

35. Tang J, Liew L, Burgul R, Arestis N. Radiological investigation of unexplained weight loss. En: Esurpean Congress of Radiology 2014. EPOS; 2014. C-0873. doi: 10.1594/ecr2014/C-0873

36. Goh Y, Dan YY, Chua W, Jagmohan P, Lee JK-T, Thian YL. Diagnostic utility of whole body CT scanning in patients with unexplained weight loss.

PLoS One. 2018;13(7):e0200686. doi: 10.1371/journal.pone.0200686

37. Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. Am Fam Physician. 2014;89(9):718-22. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2014/0501/p718.html

38. Ayman AR, Khoury T, Cohen J, Chen S, Yaari S, Daher S, et al. PEG Insertion in Patients with Dementia Does Not Improve Nutritional Status and Has Worse Outcomes as Compared with PEG Insertion for Other Indications. J Clin Gastroenterol. 2017;51(5):417-20. doi: 10.1097/MCG.0000000000000624

28.

Tamización de cáncer colorrectal

Luis Álvaro Rodríguez Gómez
Médico internista. Gastroenterólogo. Hospital Santa Clara – Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad común y letal. El CCR se puede detectar tempranamente identificando lesiones precursoras mediante pruebas de tamización, que han demostrado ser eficaces en la reducción de la incidencia, morbilidad y mortalidad (1). El conocimiento sobre las modalidades de detección es imprescindible para decidir el mejor método de tamización ajustado a la estructura del sistema de salud local; sin embargo, pocos países tienen incorporados sistemas de tamización sostenibles, eficaces y organizados (2, 3). En el Reino Unido, solo el 10 % del CCR es diagnosticado mediante programas de tamización y, aunque este país es pionero en investigaciones y validación de pruebas para la detección del CCR, su aceptabilidad, seguridad y perfil de costos afectan generando una gran variabilidad en la participación de los ciudadanos (4, 5).

Epidemiología

En el 2020, a nivel mundial fueron diagnosticados 1.931.590 nuevos casos, y se produjeron 935.173 muertes, ocupando el tercer puesto en incidencia y el segundo en mortalidad (6). Existe una gran diferencia en las tasas de incidencia, siendo más altas en Europa, Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica, y tasas más bajas en África y Asia central (7). Estas variaciones se atribuyen a susceptibilidad genética, factores dietéticos, y exposiciones medioambientales (8). En los Estados Unidos, se ha registrado una progresiva disminución en la incidencia durante los últimos 15 años, así como también en la mortalidad; probablemente los programas de tamización han influido en su descenso (9, 10). En Colombia, el CCR ocupa el tercer lugar en frecuencia y muerte por cáncer; su incidencia se ha incrementado en los últimos diez años, siendo más prevalente en mujeres, cuyos rangos de edad oscilan en promedio de 57 a 63 años; además, la cuarta parte son de inicio temprano y de este grupo predomina la localización distal (11).

Estratificación de riesgo

La creciente demanda de la colonoscopia y muchas veces sus injustificadas indicaciones han generado la saturación de los servicios médicos, afectando la

oportunidad de la población; por este motivo, en los últimos años se ha intentado realizar un enfoque de estratificación de riesgo que permita la prevención y diagnóstico oportuno (12). En la actualidad, se recomienda tamización entre los 50 y los 75 años, y debe personalizarse en individuos con antecedente familiares y seguimiento de resultados anteriores, cuyos riesgos se incrementan significativamente (13). La estratificación del riesgo de CCR se basa principalmente en los antecedentes familiares y, por esta razón, los investigadores han reportado datos que han cambiado las estrategias de tamización (14).

El riesgo de CCR a lo largo de la vida es del 4,5 %. En el grupo de pacientes con historia familiar en primer grado o adenomas avanzados, este riesgo de duplica, razón por la cual en EE.UU. se recomienda el inicio de tamización a los 45 años. Además, si existe antecedente familiar en primer grado de CCR en menor de 50 años, su valoración genética es obligatoria (14, 15). La proporción de CCR en adultos menores de 50 años se ha duplicado desde 1990, lo que equivale aproximadamente al 1,3 % de aumento anual del riesgo desde mediados de la década de 1990, una proyección matemática que sustenta la necesidad de un inicio más temprano en estas estrategias. Realizar una colonoscopia de tamización a los 45 años evitaría el CCR en tres de cada 1.000 personas examinadas, o un estimado 66.000 cánceres en 22 millones de personas elegibles de entre 45 y 49 años (16, 17). Finalmente, algunas sociedades científicas recomiendan que afroamericanos inicien tamización a los 45 años, avance que seguramente llevará cambios positivos en las estadísticas clínicas y costo-efectividad (14, 18).

Métodos de detección de CCR

Los esfuerzos a nivel mundial para aumentar las tasas de detección del CCR están basados en incrementar la adherencia sin perder la eficacia de la prueba. Las bajas tasas de cumplimiento afectan el cumplimiento de cualquier estrategia. Este impacto se vuelve cada vez más pronunciado para los métodos que requieren repetirse con intervalos cortos; por tal razón, la colonoscopia es herramienta diagnóstica y terapéutica más eficaz en la detección del CCR. Los otros métodos alternativos requieren tasas de adherencia mínimas del 70 % para igualar los beneficios de la colonoscopia y superar las barreras de adherencia (19). Hay diferentes estudios o combinaciones de pruebas para la detección de CCR; para esta revisión se discutirán las tres pruebas de mayor uso, teniendo en cuenta su rendimiento.

Colonoscopia total

La colonoscopia total es la prueba estándar para la detección de CCR. Ningún método de tamización empleado para otros tipos de cáncer es tan efectivo como la colonos-

copia para el CCR, pues esta ha logrado posicionarse como una verdadera estrategia de tamización, logrando disminución de tasas de incidencia y mortalidad en EE.UU., siendo el único método capaz de detectar e interrumpir la secuencia "adenoma-carcinoma" (20). Ninguna prueba se acerca a la sensibilidad de la colonoscopia para la identificación de lesiones precancerosas (21, 22).

La colonoscopia tiene algunas desventajas, pues requiere de una preparación intestinal óptima para realizar una adecuada detección, las preparaciones intestinales son incómodas para los pacientes y, en algunos países, tienen altos costos y accesibilidad limitada por los sistemas de salud; sin embargo, y a pesar de ser un examen invasivo, presenta bajas tasas de eventos adversos y es el único método que proporciona un intervalo relativamente seguro de diez años, si se cumple cada uno de sus indicadores de calidad antes, durante y después de la intervención (23).

Se requiere la optimización de los indicadores con el fin de fortalecer los programas de tamización: la preparación intestinal óptima (escala Boston ≥ 6) al menos en el 85% de las colonoscopias ambulatorias; tasa de llegada al ciego > 90 % para todos colonoscopias y > 95 % para colonoscopias de tamización con documentación fotográfica; tasa de detección de adenomas (ADR) de 30 % en hombres y 20 % en mujeres; si además cuenta con resultado positivo de sangre oculta en materia fecal, la ADR debe ser de 45 % para los hombres y del 35% en mujeres; el tiempo de retirada > 6 minutos, resección completa de pólipos según tamaño y adherencia; recomendaciones de vigilancia pospolipectomía (24, 25).

Sangre oculta en materia fecal

La sangre oculta en materia fecal hace parte de las pruebas no invasivas para la detección de CCR. Se puede realizar mediante la técnica de guayaco (gSOMF) o inmunoquímica fecal (IF). El primero resulta de una reacción química oxidativa con peróxido de hidrógeno, revelando la presencia de hemoglobina, mientras que el segundo método está mediado por reacción de anticuerpos a una fracción de la hemoglobina (20). La IF es específica para la hemoglobina humana, evitando así las interacciones dietarías y medicamentosas, mejorando su adherencia y pudiendo ser utilizado en pacientes con riesgo promedio de CCR (26).

Algunos estudios estiman la sensibilidad y especificidad de IF del 79 % y del 94%, respectivamente, con disminución de la mortalidad por cáncer (27). Aunque no hay ensayos clínicos controlados que respalden la superioridad de IF frente a gSOMF, sus pocas interacciones y su alta sensibilidad a bajas concentraciones de hemoglobina lo prefieren como el examen de elección no invasivo (28). Existen pruebas con reportes cualitativos y cuantitativos, siendo de preferencia el reporte de corte cuanti-

tativo; en caso de un resultado positivo, se deberá realizar colonoscopia total como prueba diagnóstica, preferiblemente en los próximos 30 días. Un intervalo de tiempo prologado es predictor de resultados negativos cuando se diagnostica CCR. Si la prueba es negativa, se repetirá anualmente (14, 20, 27).

Colonografía por tomografía computarizada

La colonografía por tomografía computarizada es una prueba imagenológica no invasiva que reemplaza el colon por enema con bario, mal denominada *colonoscopia virtual*. Esta es una alternativa para detectar CCR y lesiones precancerosas, pero no reemplaza a la colonoscopia total. Tiene un rendimiento para detectar pólipos menores de 10 mm del 92 % y mayores de 10 mm del 96 %, con especificidades que superan el 96 %; su gran limitación es la identificación de pólipos menores a 5 mm (29). Esta técnica está indicada en adultos con riesgo promedio con antecedente de colonoscopia incompleta, o contraindicación de realizar colonoscopia; para llevarla a cabo, es necesaria la preparación intestinal, con administración de medio contrastado y exposición a radiación (14). En caso de colonoscopia incompleta se recomienda realizar este examen el mismo día, con el fin de evitar nuevas preparaciones e incrementar el rendimiento diagnóstico; además, está contraindica si existe sospecha de perforación, diverticulitis y enfermedad inflamatoria intestinal moderada/severa (30). Si hay detección de lesiones precancerosas se derivará a colonoscopia total; de lo contrario, se podrá realizar seguimiento cada cinco años (31). Con base en la literatura disponible, se propone un algoritmo de tamización para CCR (Figura 28.1).

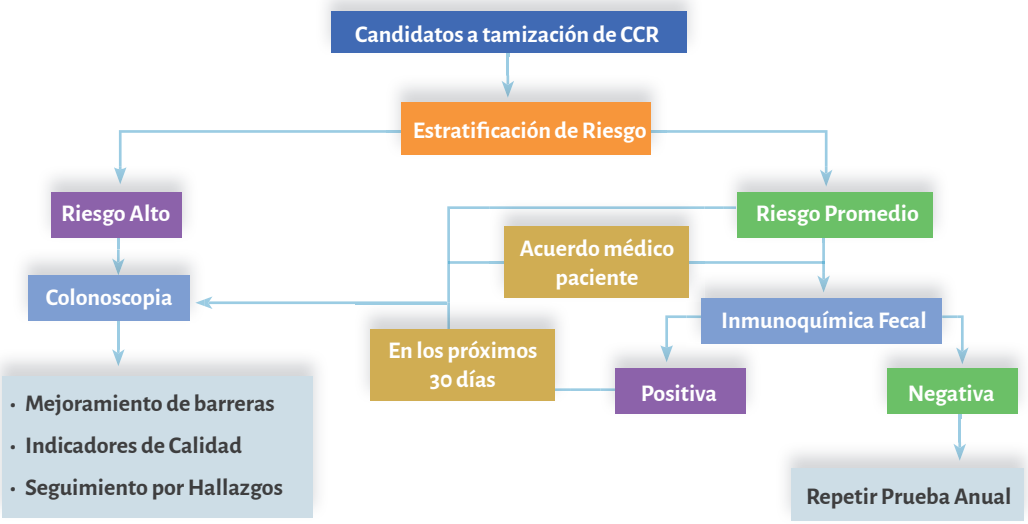


Figura 28.1. Algoritmo para tamización de CCR.

Fuente: elaboración propia.

Inteligencia artificial en la detección de CCR

Mecanismos tecnológicos automatizados pretenden aportar a la toma de decisiones, proporcionando al clínico herramientas que mejoren el rendimiento diagnóstico y terapéutico. En la detección del CCR se han propuesto programas mediante algoritmos de aprendizaje automático que permitan aumentar la tasa de detección de pólipos, clasificarlos e, incluso, evaluar su profundidad (32). La propuesta ha puesto en marcha numerosas investigaciones con resultados promisorios (33); sin embargo, limitaciones clínicas como el cumplimiento de los indicadores de calidad en colonoscopia como la preparación, tiempo de retirada, calidad en la inspección, y limitaciones éticas como la aprobación, aplicabilidad, protección de datos, y establecer un marco de responsabilidad legal son los próximos retos que la inteligencia artificial debe superar (34).

Impacto de COVID-19 en detección de CCR

La pandemia por COVID-19 ha generado un impacto sin precedentes en la atención médica mundial, interrumpiendo programas diagnósticos, terapéuticos y de tamización hasta en un 90 % (35). Las restricciones impuestas por los gobiernos sobre los procedimientos electivos y la falta de percepción preventiva como una prioridad por parte de los pacientes son dos aspectos que resultan en bajas tasas de detección y vigilancia de CCR, estimando que 18.000 pacientes tendrán un diagnóstico de CCR retrasado debido a COVID-19. Por esta razón, se debe asegurar la participación ofreciendo a los pacientes múltiples opciones de detección, modificando los sistemas de atención ambulatoria y el continuo rastreo del virus (36). El fortalecimiento de bases de información, telemedicina e incluir a la comunidad en la promoción y prevención del CCR serán las estrategias que podrán mejorar las estadísticas en la realidad actual (36, 37).

Referencias

1. Gil FL, Torres M, Riveros SV, Castaño R, Ibáñez H, Huertas M, et at. Guía de práctica clínica para la tamización del cáncer colorrectal - 2015. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(Supl 1):67-74. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30s1/v30s1a08.pdf

2. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2029-43.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057

3. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, Sanabria-Salas MC, Vélez A, Castro JM, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. Medicine (Baltimore).

2016;95(40):e4883. doi: 10.1097/MD.0000000000004883

4. Meester RG, Doubeni CA, Zauber AG, Goede SL, Levin TR, Corley DA, et al. Public health impact of achieving 80% colorectal cancer screening rates in the United States by 2018. Cancer. 2015;121(13):2281-5. doi: 10.1002/cncr.29336

5. White A, Thompson TD, White MC, Sabatino SA, de Moor J, Doria-Rose P, et al. Cancer Screening Test Use - United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(8):201-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6608a1

6. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660

7. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. Gastroenterology. 2020;159(1):335-49.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068

8. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med. 2012;366(25):2345-57. doi: 10.1056/NEJMoa1114635

9. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Gastroenterol Clin North Am. 1996;25(4):717-35. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70271-5

10. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Negri E, Bota M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. BMJ. 2015;351:h4970. doi: 10.1136/bmj.h4970

11. Liang PS, Wheat CL, Abhat A, Brenner AT, Fagerlin A, Hayward RA, et al. Adherence to Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening Over 3 Years. Am J Gastroenterol. 2016;111(1):105-14. doi: 10.1038/ajg.2015.367

12. Usher- Smith JA, Emery JD, Win AK, Griffin SJ. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Systematic Review. Cancer Prev Res (Phila). 2016;9(1):13-26. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0274

13. Dominitz J, Levin T. What Is Organized Screening and What Is Its Value? Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30(3):393-411. doi: 10.1016/j.giec.2020.02.002

14. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello M, Johnson DA, Kaltenbach T,

et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2017;153(1):307-323. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.013

15. Tian Y, Kharazmi E, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Fallah M. Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings: nationwide cohort study. BMJ. 2019;364:l803. doi: 10.1136/bmj.l803

16. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. J Natl Cancer Inst. 2017;109:(8):djw322. doi: 10.1093/jnci/djw322

17. Ng SC, Kyaw MH, Suen BY, Tse YK, Wong MCS, Hui AJ, et al. Prospective colonoscopic study to investigate risk of colorectal neoplasms in first-degree relatives of patients with non-advanced adenomas. Gut. 2020;69(2):304-10. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318117

18. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(8):939-49. doi: 10.6004/jnccn.2018.0067

19. Hassan C, Kaminski MF, Repici A. How to Ensure Patient Adherence to Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Your Practice. Gastroenterology. 2018;155(2):252-7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.051

20. Butterly L. Proven Strategies for Increasing Adherence to Colorectal Cancer Screening. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30(3):377-92. doi: 10.1016/j.giec.2020.02.003

21. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J,Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;149(9):659-69. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00244

22. Rex DK. The Case for High-Quality Colonoscopy Remaining a Premier Colorectal Cancer Screening Strategy in the United States. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30(3):527-40. doi: 10.1016/j.giec.2020.02.006

23. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. JAMA Intern Med. 2013;173(7):551-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2908

24. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz J, Kaltenbach T, Martel M, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recom-

mendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. Gastrointest Endosc. 2014;80(4):543-62. doi: 10.1016/j.gie.2014.08.002

25. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M,Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):309-34. doi: 10.1177/2050640617700014

26. Corley DA, Jensen CD, Quinn VP, Doubeni CA, Zauber AG, Lee JK, et al. Association Between Time to Colonoscopy After a Positive Fecal Test Result and Risk of Colorectal Cancer and Cancer Stage at Diagnosis. JAMA. 2017;317(16):1631-41. doi: 10.1001/jama.2017.3634

27. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(3):171. doi: 10.7326/M13-1484

28. Rabeneck L, Chiu HM, Senore C. International Perspective on the Burden of Colorectal Cancer and Public Health Effects. Gastroenterology. 2020;158(2):447-52. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.007

29. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single-versus multi-detector row imaging. Radiology. 2001;219(2):461-5. doi: 10.1148/radiology.219.2.r01ma28461

30. Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Cappello G, Carretero C, et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline - Update 2020. Endoscopy. 2020;52(12):1127-41. doi: 10.1055/a-1258-4819

31. Chung SW, Hakim S, Siddiqu S, Cash D. Update on Flexible Sigmoidoscopy, Computed Tomographic Colonography, and Capsule Colonoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30(3):569-83. doi: 10.1016/j.giec.2020.02.009

32. Ahmad OF, Soares AS, Mazomenos E, Brandao P, Vega R, Seward E, et al. Artificial intelligence and computer-aided diagnosis in colonoscopy: current evidence and future directions. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(1):71-80. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30282-6

33. Karnes W, Requa J, Dao T, Massoud, R, Samarasena J, Ninh, A. Automated Documentation of Multiple Colo-

noscopy Quality Measures in Real-Time with Convolutional Neural Networks: 2761. Am J Gastroenterol. 2018;113:S1532. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/toc/2018/10001

34. Shortliffe EH, Sepulveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. JAMA. 2018;320(21):2199–200. doi: 10.1001/jama.2018.17163

35. Mast C, Munoz del Rio A. Delayed Cancer Screenings - A Second Look. EHRN [Internet] 2020 [diciembre 2020]. Disponible en: https://ehrn.org/articles/delayed-cancer-screenings-a-second-look/

36. Gupta S, Lieberman D. Screening and Surveillance Colonoscopy and COVID-19: Avoiding More Casualties. Gastroenterology. 2020;159(4):1205-8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.091

37. Balzora S, Issaka RB, Anyane-Yeboa A, Gray DM 2nd, May FP. Impact of COVID-19 on colorectal cancer disparities and the way forward. Gastrointest Endosc. 2020;92(4):946-50. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.042

Libro de Temas escogidos

Enfermedades frecuentes en Gastroenterología

"Retomando las bases"

A. C. G.

Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947