

CASOS CLÍNICOS

DE APARATO DIGESTIVO EN EL REINA SOFÍA DE MURCIA

Directores:

Juan José Martínez Crespo

Blanca Gallego Pérez

Javier Jiménez Sánchez

Miguel Ruiz Moreno

Lidia Serrano Díaz

Diana Chuni Jiménez



CASOS CLÍNICOS

DE APARATO DIGESTIVO EN EL REINA SOFÍA DE MURCIA

Directores:

Juan José Martínez Crespo

Blanca Gallego Pérez

Javier Jiménez Sánchez

Miguel Ruiz Moreno

Lidia Serrano Díaz

Diana Chuni Jiménez



Los autores de la obra han contrastado y verificado toda la información acorde a las recomendaciones y estándares aceptados en el momento de la publicación. Debido al avance y cambio constante de una ciencia como la Medicina, no se garantiza por completo la total exactitud de la información contenida, no pudiendo hacerse responsables de las consecuencias que pudieran derivarse de cualquier error en el texto que haya podido pasar inadvertido. No obstante, los editores habiendo perseguido como objetivo de excelencia, una obra lo más correcta y veraz, emplazan al lector la posibilidad de subsanar posibles errores u omisiones en futuras reimpresiones de la misma.

© Directores: Juan José Martínez Crespo, Blanca Gallego Pérez, Javier Jiménez Sánchez, Miguel Ruiz Moreno, Lydia Serrano Díaz, Diana Chuni Jiménez. Sección de Digestivo del Área de Salud VII Murcia Este, 2020.

1^a edición, 2020

Edita: Área de Salud VII Murcia Este, Sección de Aparato Digestivo

ISBN: 978-84-09-21157-9

Depósito Legal: MU 526-2020

Diseño y maquetación: Javier Jiménez Sánchez, Miguel Ruiz Moreno, Juan José Martínez Crespo

Impresión: Industrias Gráficas Sanmar

Impreso en España – *Printed in Spain*

PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA

Derechos de copia y reproducción: Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Como citar este documento: Martínez Crespo JJ, Gallego Pérez B, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D. Casos clínicos de aparato digestivo en el Reina Sofía de Murcia. Murcia: Área de Salud VII Murcia Este, Sección de Aparato Digestivo; 2020.

Disponible en: <https://sms.carm.es/ricsmur/handle/123456789/981>

*Lograr aquello que has soñado te hace feliz,
pero, sobre todo, te hace feliz
recordar el esfuerzo empleado para lograrlo.*

Rafael Nadal Parera

AUTORES

DIRECTORES

Juan José Martínez Crespo

*Médico de sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.*

Blanca Gallego Pérez

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Javier Jiménez Sánchez

*Médico Interno Residente de la sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.*

Miguel Ruiz Moreno

*Médico Interno Residente de la sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.*

Lidia Serrano Díaz

*Médico Interno Residente de la sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.*

Diana Chuní Jiménez

*Médico Interno Residente de la sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.*

COLABORADORES

Esperanza Egea Simón

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Daniel García Belmonte

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Rosa María Gómez Espín

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

María Gómez Lozano

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

José Enrique Hernández Ortúño

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Isabel Nicolás de Prado

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Carmen María Marín Bernabé

*Médico adjunto de la sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

Francisco Martínez Díaz

*Profesor Titular Vinculado como Jefe de Sección del
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia*

PRÓLOGO

Supone para mí una enorme satisfacción poner unas líneas que sirvan de prólogo a este libro de casos clínicos en patología digestiva, fruto del trabajo de un equipo de profesionales jóvenes y entusiastas que dirige el Dr. Juan José Martínez Crespo. Su labor resulta, sin duda, más elogiable por estar realizada durante los meses de la pandemia por el Covid-19 que está suponiendo una amenaza impensada para nuestra forma de vivir y, para los sanitarios, la pérdida prematura de demasiados compañeros contagiados en el desempeño incansable de su profesión.

La obra que nos ocupa recoge unas decenas de casos clínicos, cuidadosamente seleccionados entre la casuística de nuestro hospital, que sirven para pasar revista a la mayoría de las patologías que constituyen el cuerpo de doctrina de la Medicina del Aparato Digestivo. Los autores pretenden, y creo que consiguen, devolver el protagonismo al razonamiento clínico, entendido según propugnaba Osler, como el conjunto de habilidades que permiten partiendo de una anamnesis y exploración física cuidadosas y apoyándose en las exploraciones complementarias establecer un diagnóstico correcto y tomar las medidas terapéuticas más convenientes en cada momento de la evolución de la enfermedad.

Dirigido fundamentalmente a médicos residentes y especialistas jóvenes, su lectura reposada enriquecerá, sin duda, la manera de enfocar el trabajo diario de especialistas en Medicina del Aparato Digestivo, Medicina Interna, Medicina Familiar y Comunitaria, Cirugía General y del Aparato Digestivo y, en definitiva, a todos los que a diario atendemos directamente pacientes.

Quisiera acabar estas líneas con mi enhorabuena a todos los autores y un reconocimiento emocionado a los compañeros víctimas de la enfermedad.

Francisco Román López Andreu
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

PRESENTACIÓN

El aprendizaje y estudio de la medicina ha sufrido una enorme transformación en los últimos años. Desde los tratados más clásicos, pasando por libros específicos hasta los documentos de revisión, actualización y guías clínicas que podemos obtener a través de internet y ediciones *on line*. Se puede asegurar que pocos *pre y post-grados*, acuden hoy en día a libros de consulta ni manuscritos para hacer uso del estudio de aspectos relacionados con la medicina.

Siempre he considerado vital, el estudio, comprensión y razonamiento lógico de las enfermedades a través de sus distintos apartados, de una manera ordenada y correlativa, comenzando por la mejor anamnesis, y persiguiendo el diagnóstico final con todas sus opciones terapéuticas. El diagnóstico diferencial hace que dejemos de considerar otras posibilidades y seamos críticos para confirmar la sospecha clínica inicial. Todo ello se canaliza con el estudio de un caso clínico que aporta la base para el conocimiento de las diferentes patologías.

En mi labor docente y formadora de médicos residentes de la especialidad, no me canso de decirles que "*la medicina es maravillosa y nunca deja de sorprendernos*". Cuando uno cree que tiene todo el dominio de la materia, cuando todo se da por sabido, si uno presume de conocer gran parte de los mecanismos fisiopatológicos de determinadas enfermedades e incluso, aun teniendo la mayor experiencia que se pueda tener en un ámbito de la especialidad, entonces, es cuando llega el caso clínico que te hace pensar, reflexionar y te deja estupefacto, al comprobar que no hay ninguno como ese mismo. Lo que hace valioso el estudio de la medicina, es su enfoque en la resolución de un caso clínico.

Sobre un caso clínico real, las posibilidades de estudio son estimulantes, motivadoras y enriquecedoras. El conocimiento se fija más en la memoria y permite correlacionar todos los aspectos derivados del mismo, pudiéndose ramificar tal cual sea nuestra inquietud de aprendizaje. Digamos, que el estudio es más eficaz que "*la medicina de salón o de biblioteca*". Pongamos un ejemplo: en una sala de endoscopias se ha realizado una esclerosis de una ulcerá duodenal de un paciente que había acudido a urgencias con melenas e hipotensión. Sobre este caso, multitud de aspectos relevantes pueden ser considerados en su estudio: técnica de la gastroscopia, criterios de endoscopia urgente, posibilidades de terapéutica endoscopia ante sangrado digestivo, causas de sangrado digestivo, etiología de la ulcerá péptica, criterios de ingreso hospitalario, tratamiento ante fracaso de terapia endoscópica, tratamiento con antisecretores, correlación con antiagregantes y anticoagulantes, esquemas de tratamiento con hierro, indicaciones de ferroterapia intravenosa, papel del *H. pylori*, mecanismos de hipotensión, soporte vital básico, y un sinfín más. De esta manera un residente instruido, responsable y ordenado puede ser capaz de aprender toda la patología de la especialidad con no más de diez casos clínicos. Es, por tanto, comprensible mi insistencia en ello, aconsejando este modelo de estudio.

Considero pues, muy atractivo el estudio mediante casos clínicos cerrados como los publicados por la revista médica "*New England Journal of Medicine*", la cual constituye un verdadero referente con sus magníficas discusiones que conjugan de manera brillante y acertada, la práctica clínica real y el *bed side manner*, con el rigor científico de la medicina basada en la evidencia.

Este libro es fruto del interés de plasmar en un manual, una relación de casos clínicos reales vistos en el Hospital por la Sección de Digestivo de Medicina Interna del Reina Sofía de Murcia. Pero también ha subsanado la ausencia de revisión de casos clínicos en las sesiones que semanalmente manteníamos antes de su obligada suspensión por la pandemia del coronavirus.

Se han recopilado más de cincuenta casos distribuidos como capítulos en cada una de las grandes áreas de la patología digestiva con iconografía representativa de nuestras endoscopias reales y otros estudios de imagen. Tablas, esquemas y árboles de toma de decisiones han sido incluidos también para facilitar su lectura.

Para que no sea un relato de un caso clínico al uso, hemos añadido algunas particularidades de su enfoque según la idiosincrasia del Hospital, en relación a su resolución a través de nuestros propios protocolos, procedimientos

o circuitos, lo cual proporciona un manual de consulta y autoayuda en situaciones similares para los facultativos del Centro. El material es variopinto y aunque hay temas muy específicos de incluso superespecialistas, hemos querido plantear otros capítulos con guiño al ámbito de Primaria, Interna, Urgencias y Cirugía, que seguro que van a aclarar muchas ideas.

Agradezco a todos y cada uno de los autores del manuscrito, incluidos a todo el *staff* de la Sección, y por su puesto a nuestros cuatro médicos residentes. Lidia, Javi, Diana y Miguel. Gracias por vuestra impresionante labor y más aún en esta época que nos ha tocado vivir tan “rara”. También a Blanca, adjunta de la sección, por ayudarme con la supervisión y revisión final de todos los capítulos.

Cabe significar, que gran parte del tiempo dedicado a la elaboración del libro, ha sido en periodo de confinamiento por la epidemia del COVID-19. Nuestro más sincero calor, apoyo y reconocimiento a todos los compañeros del Hospital y toda el área 7, que han estado en primera línea de ataque, en especial a Enrique Bernal, interlista e infectólogo brillante, compañero, amigo y líder de un equipo COVID de primera. Va dirigido como homenaje hacia ellos y a todos los pacientes y familiares que han sufrido los efectos deletéreos de este virus.

Espero que os guste, y disfrutéis a través de estos casos, del aprendizaje de la patología de *Aparato Digestivo*.

Juan José Martínez Crespo

Jefe de Sección de Aparato Digestivo

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS

ESÓFAGO

Capítulo 1. Disfagia e impactación de alimento en paciente joven	23
Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Egea Simón E, Martínez Díaz F, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 2. Mujer con odinofagia en urgencias tras ingesta accidental de detergente	27
Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 3. Varón joven con algo más que pirosis	35
Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 4. Disfagia aguda en mujer a punto de casarse. Ciclista semiprofesional con dolor retroesternal	41
Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Chuni Jiménez D	
Capítulo 5. Mujer de 22 años con hematemesis tras ejercicio intenso	45
Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 6. Mujer de 41 años con cirrosis y vómitos hemáticos	49
Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, García Belmonte D, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 7. Disfonía como debut de un epidermoide de esófago	55
Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 8. Causa atípica de disfagia de origen esofágico	59
Gallego Pérez B, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ	

ESTÓMAGO

Capítulo 9. Mujer de 50 años con hinchazón abdominal	65
Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 10. Melenas en paciente consumidor crónico de AINE	71
Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 11. Varón de 60 años con consumo crónico de IBP. Varón joven con vómitos en posos de café	77
Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 12. Diagnóstico incidental de un tumor subepitelial duodenal en un paciente de 70 años	85
Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, Gallego Pérez, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 13. Mujer con masa epigástrica dura y dolorosa asociada a vómitos y pérdida de peso	93
Chuni Jiménez D, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Hernández Ortúñoz JE, Gallego Pérez B	

INTESTINO DELGADO

Capítulo 14. Paciente de 27 años con celiaquía, dolor abdominal y anticuerpos persistentemente elevados	101
Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez, Ruiz Moreno M, Egea Simón E, Martínez Crespo JJ	
Capítulo 15. Masa abdominal pélvica no ginecológica en mujer de 59 años	109
Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Hernández Ortúñoz JE, Nicolás de Prado I	
Capítulo 16. Mujer de 29 años remitida desde Atención Primaria por “intolerancia alimentaria”	113
Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Diaz L, Gallego Pérez B	
Capítulo 17. Varón de 59 años con anemia secundaria a hemorragia digestiva baja recurrente	121
Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gómez Espín R, Gómez Lozano, Martínez Crespo JJ	

INTESTINO GRUESO

Capítulo 18. Dolor abdominal y rectorragia en varón joven	127
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 19. Megacolon en una mujer joven	131
<i>Chuni Jiménez D, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Hernández Ortúño JE, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 20. Dolor abdominal, vómitos y diarrea con sangre en mujer joven	139
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gómez Espín R, Nicolás de Prado I, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 21. Paciente joven con dolor abdominal y evolución rápidamente fatal	151
<i>Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Nicolás de Prado I, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 22. Mujer joven con dolor abdominal en fosa iliaca izquierda	161
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Egea Simón E, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 23. Diarrea aguda en paciente con hospitalización reciente y antibióticos de amplio espectro ...	167
<i>Chuni Jiménez D, Serrano Díaz L, Nicolas de Prado I, Jiménez Sánchez J, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 24. Dolor anal y rectorragia. A propósito de dos casos	175
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 25. Varón de 49 años con cambio del hábito intestinal y elevación de las transaminasas	183
<i>Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Martínez Díaz F, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 26. Mujer joven con dolor abdominal y diarrea crónica	195
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Chuni Jiménez, Serrano Díaz L, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 27. Mujer de 45 años con estreñimiento que no responde a tratamiento de primera línea	205
<i>Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B</i>	

HÍGADO

Capítulo 28. Mujer con hipertensión portal sin cirrosis hepática	215
<i>Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez, J. Chuni Jiménez D, Ruiz Moreno M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 29. Manejo de la ascitis y complicaciones tras paracentesis. A propósito de dos casos	221
<i>Jiménez Sánchez J, Serrano Diaz L, Ruiz Moreno M, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 30. Coma en un paciente cirrótico tras la colocación de TIPS	227
<i>Chuni Jiménez D, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 31. Insuficiencia renal en paciente cirrótico	233
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 32. Mujer de 70 años con elevación de transaminasas y LOE hepáticas	237
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 33. Mujer con hipertransaminasemia y otras enfermedades autoinmunes	243
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 34. Insuficiencia hepática aguda grave con necesidad de trasplante en mujer joven	249
<i>Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gómez Lozano M, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 35. Varón con insuficiencia hepática aguda sobre una infección crónica por VHB	257
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 36. Varón de 45 años con adicción a drogas vía parenteral y elevación de las transaminasas	263
<i>Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 37. Mujer de 18 años con intento autolítico. Varón de 22 años con ictericia tras rinoplastia	269
<i>Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 38. Mujer de 32 años con indicación de biopsia hepática percutánea	277
<i>Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 39. Prurito y colestasis en mujer de 35 años	283
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	

VÍA BILIAR

Capítulo 40. Varón de 48 años con patrón de colestasis y fiebre fluctuante	289
<i>Jiménez Sánchez J, Serrano Diaz L, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	

Capítulo 41. Masa Hepática y síndrome constitucional en un varón joven sin hepatopatía crónica	293
<i>Chuni Jiménez D, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 42. Mujer de 83 años con dolor abdominal y dilatación de vía biliar extrahepática	303
<i>Chuni Jiménez D, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 43. Fiebre, ictericia y malestar general en varón de 76 años	309
<i>Marín Bernabé C, García Belmonte D, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 44. Dolor abdominal tras realización de CPRE	315
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ</i>	

PÁNCREAS

Capítulo 45. Dolor abdominal en paciente con alto riesgo quirúrgico y tránsito tórpido	325
<i>Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 46. Varón de mediana edad con numerosos episodios de pancreatitis aguda	335
<i>Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 47. Causa infrecuente de dolor abdominal en una mujer de 78 años	345
<i>Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 48. Ictericia y síndrome constitucional en varón de 62 años	353
<i>Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ</i>	

MISCELÁNEA

Capítulo 49. Gastrostomía percutánea endoscópica (PEG). Descripción de dos complicaciones	361
<i>Martínez Crespo JJ, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, García Belmonte D, Marín Bernabé C</i>	
Capítulo 50. Causa infrecuente de dolor abdominal en una mujer de 59 años	367
<i>Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 51. Manejo de la anemia y de la ferropenia en la hemorragia gastrointestinal aguda y crónica ..	373
<i>Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 52. Sedación endoscópica. A propósito de varios casos	379
<i>Martínez Crespo JJ, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, Gallego Pérez B</i>	
Capítulo 53. Atlas de hallazgos endoscópicos	399
<i>Jiménez Sánchez J, García Belmonte D, Marín Bernabé C, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ</i>	
Capítulo 54. Recorrido por el mundo a través de clasificaciones, protocolos, escalas o criterios diagnósticos de patología digestiva	407
<i>Martínez Crespo JJ, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M</i>	

ÍNDICE TEMÁTICO

ESÓFAGO

Capítulo 1. Esofagitis Eosinofílica	23
Capítulo 2. Enfermedad gastro esofágica por cáusticos	27
Capítulo 3. Enfermedad por reflujo gastro esofágico. Esófago de Barrett	35
Capítulo 4. Esofagitis medicamentosa	41
Capítulo 5. Síndrome de Mallory Weiss. Úlceras de Cameron	45
Capítulo 6. Hemorragia por varices esofágicas	49
Capítulo 7. Neoplasia de esófago	55
Capítulo 8. Pénfigo esofágico	59

ESTÓMAGO

Capítulo 9. Dispepsia	65
Capítulo 10. Úlcera péptica	71
Capítulo 11. Lesiones mucosas benignas y premalignas gástricas y duodenales	77
Capítulo 12. Lesiones subepiteliales gástrico-intestinales	85
Capítulo 13. Linfoma gástrico. Tumores gástricos	93

INTESTINO DELGADO

Capítulo 14. Enfermedad celiaca	101
Capítulo 15. Tumor estromal de intestino delgado	109
Capítulo 16. Intolerancias alimentarias	113
Capítulo 17. Hemorragia digestiva baja. Angiodisplasias o lesiones ectásicas vasculares	121

INTESTINO GRUESO

Capítulo 18. Colitis isquémica	127
Capítulo 19. Síndromes de obstrucción intestinal. Megacolon	131
Capítulo 20. Colitis ulcerosa	139
Capítulo 21. Enfermedad de Crohn	151
Capítulo 22. Enfermedad diverticular de colon	161
Capítulo 23. Diarrea infecciosa. Infección por <i>C. Difficile</i>	167
Capítulo 24. Patología anorrectal benigna	175
Capítulo 25. Cáncer colorrectal. Síndromes de poliposis	183
Capítulo 26. Síndrome de intestino irritable	195
Capítulo 27. Estreñimiento crónico	205

HÍGADO

Capítulo 28. HTP no cirrótica	215
Capítulo 29. Ascitis. Paracentesis diagnóstica y terapéutica	221
Capítulo 30. Encefalopatía hepática. TIPS (Shunt Porto Sistémico Intrahepático Transyugular)	227
Capítulo 31. Síndrome hepatorenal	233
Capítulo 32. Hepatocarcinoma	237
Capítulo 33. Hipertransaminasemia. Hepatitis autoinmune	243
Capítulo 34. Insuficiencia hepática aguda grave. Trasplante hepático	249

Capítulo 35. VHB. Sobreinfección virus Delta	257
Capítulo 36. VHC	263
Capítulo 37. Hepatotoxicidad inducida por medicamentos	269
Capítulo 38. Biopsia hepática percutánea	277
Capítulo 39. Colangitis biliar primaria	283

VÍA BILIAR

Capítulo 40. Colangitis esclerosante primaria	289
Capítulo 41. Colangiocarcinoma. Diagnóstico diferencial de lesiones ocupantes de espacio hepáticas	293
Capítulo 42. Coledocolitiasis	303
Capítulo 43. Colangitis aguda	309
Capítulo 44. Complicaciones de la CPRE	315

PÁNCREAS

Capítulo 45. Pancreatitis aguda. Quistogastrostomía endoscópica	325
Capítulo 46. Pancreatitis aguda recurrente. Pancreatitis crónica. Pancreatitis autoinmune	335
Capítulo 47. Lesiones quísticas de páncreas	345
Capítulo 48. Lesiones sólidas de páncreas	353

MISCELÁNEA

Capítulo 49. Gastrostomía percutánea endoscópica (PEG)	361
Capítulo 50. Cuerpos extraños esofagogastroduodenales	367
Capítulo 51. Manejo de la anemia y de la feropenia en la hemorragia gastrointestinal aguda y crónica	373
Capítulo 52. Sedación de procedimientos endoscópicos por el propio equipo de endoscopias	379
Capítulo 53. Atlas endoscópico	399
Capítulo 54. Clasificaciones, protocolos, escalas y criterios diagnósticos en patología digestiva. Otro enfoque.....	407

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

AAS: Ácido acetilsalicílico
AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
ACG: American Colleque of Gastroenterology
ADA: Adenosina deaminasa
ADC: Adenocarcinoma
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral
AEG: Asociación Española de Gastroenterología
AFP: α -fetoproteína
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
AKI: Acute kidney injury (fallo renal agudo)
ALT: Alanina aminotransferasa
Anticuerpos:

- **ANA:** Anticuerpos antinucleares
- **AMA:** Anticuerpos antimitocondriales
- **AML:** Anticuerpos antimúsculo liso
- **Anti-LKM:** Anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón
- **ANOE:** Anticuerpos no órgano-específicos
- **p-ANCA:** Anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (patrón perinuclear)
- **c-ANCA:** Anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (patrón citoplasmático)

Anti-H₂: Antagonista del receptor de la histamina 2
AP: Anatomía patológica
APC: Argón plasma coagulación
ARN: Ácido ribonucleico
ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy
AST: Aspartato aminotransferasa
AUDC: Ácido ursodesoxicólico
5-ASA: Ácido 5-aminoalacílico
AZA: Azatioprina

B

BT: Bilirrubina total
BD: Bilirrubina directa
BI: Bilirrubina indirecta
BUN: Nitrógeno ureico en sangre

C

Ca: Calcio
Ca 19.9: Antígeno carbohidratado 19.9
Ca 125: Antígeno carbohidratado 125
Ca 15.3: Antígeno carbohidratado 15.3
CBP: Colangitis biliar primaria
CCK: colecistocinina
CEA: Antígeno carcinoembrionario
CEP: Colangitis esclerosante primaria
CHC: Carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma)
CO₂: Dióxido de carbono
COX: Ciclooxygenasa
CPK: Creatinina fosfocinasa
CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética
CPP: Conducto pancreático principal
CU: colitis ulcerosa

D

DAG: Displasia de alto grado
DBG: Displasia de bajo grado
DM: Diabetes mellitus

E

EB: Esófago de Barrett
EC: Enfermedad de Crohn
EDA: Endoscopia digestiva alta
EDB: Endoscopia digestiva baja
EEo: Esofagitis eosinofílica
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
EH: Encefalopatía hepática
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

F

FA: Fosfatasa alcalina
FC: Frecuencia cardiaca
FR: Frecuencia respiratoria

G

GGT: γ -glutamiltranspeptidasa
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica

H

HAI: Hepatitis autoinmune
Hb: Hemoglobina
HCG: Gonadotropina coriónica humana
HCM: Hemoglobina corpuscular media
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
HDA: Hemorragia digestiva alta
HDB: Hemorragia digestiva baja
HDL-colesterol: Lipoproteínas de alta densidad
HDM: Hospital de día médico
H-E: Hematoxilina y eosina
HGUMM: Hospital General Universitario Morales Meseguer
HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía
HH: Hernia de hiato.
HLA: Antígeno leucocitario humano
HTA: Hipertensión arterial
HTP: Hipertensión portal
HV: Hemorragia varicosa

I

IBP: Inhibidores de la bomba de protones
IgA: Inmunoglobulina tipo A
IgE: Inmunoglobulina tipo E
IgG: Inmunoglobulina tipo G
IgM: Inmunoglobulina tipo M
IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave
IMC: Índice de masa corporal
INR: Índice normalizado internacional
im.: Intramuscular
IPE: Insuficiencia pancreática exocrina
IRA: Insuficiencia renal aguda
IRC: Insuficiencia renal crónica
iv: Intravenoso

K

K: Potasio

L

LA: Líquido ascítico
LAMG: Lesiones agudas de la mucosa gástrica
LDH: Lactato deshidrogenasa

LDL-colesterol: Lipoproteínas de baja densidad
LHD: Lóbulo hepático derecho
LHI: Lóbulo hepático izquierdo
LHIF: Lesión hepática inducida por fármacos
LOE: Lesión ocupante de espacio (hepáticas)
LSN: Límite superior de la normalidad

M

MELD: Modelo de hepatopatía terminal
MEN: Neoplasia endocrina múltiple
MMF: Micofenolato de mofetilo

N

Na: Sodio
NAC: N-Acetilcisteína
NE: Nutrición enteral
NTP: Nutrición parenteral total

O

O₂: Oxígeno
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORL: Otorrinolaringología

P

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina
PBE: Peritonitis Bacteriana espontánea
PCR: Proteína C reactiva
PET: Tomografía por emisión de positrones
PMN: Polimorfonucleares
PP: Presión portal
PSA: Antígeno prostático específico

R

RAM: Reacciones adversas medicamentosas
RGE: Reflujo gastroesofágico
RM: Resonancia magnética
RVS: Respuesta viral sostenida

S

SBC: Síndrome de Budd-Chiari
Sc: subcutáneo
Sida: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SII: Síndrome de intestino irritable
SHR: Síndrome hepatorenal
Serología vírica:

- **IgM anti-A:** Anticuerpo IgM frente al virus de la hepatitis A
- **AgHBs:** Antígeno de superficie del virus B

- **AgHBe:** Antígeno e del virus B
 - **AcHBe:** Anticuerpo frente al antígeno e
 - **IgM anti-HBc:** Anticuerpo IgM frente al antígeno core
 - **Anti-HBs:** Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus B
 - **ADN-VHB:** ADN del virus de la hepatitis B
 - **Anti-VHC (ELISA):** Anticuerpo frente al virus de la hepatitis C
 - **ARN-VHC (PCR):** ARN del virus de la hepatitis C (viremia)
 - **CMV:** Citomegalovirus
 - **VEB:** Virus de Epstein-Barr
 - **VHA:** Virus de la hepatitis A
 - **VHB:** Virus de la hepatitis B
 - **VHC:** Virus de la hepatitis C
 - **VHD:** Virus de la hepatitis D
 - **VHE:** Virus de la hepatitis E
 - **VHS:** Virus de herpes simple
 - **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
 - **VPH:** Virus del papiloma humano
 - **VVZ:** Virus varicela-zóster
- SEED:** Sociedad Española de Endoscopia Digestiva
SEPD: Sociedad Española de Patología Digestiva
SNG: Sonda nasogástrica
SNY: Sonda nasoyeyunal
SPS: Shunt porto-sistémicos

T

- TA:** Tensión arterial
Tac: Tacrolimus
TAM: Tensión arterial media
TBC: Tuberculosis
TC: Tomografía computarizada
TG: Triglicéridos
TH (TOH): Trasplante hepático
THU: trasplante hepático urgente
TIPS (DPPI): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (Derivación portosistémica percutánea intrahepática)
TNF: Factor de necrosis tumoral
TNM: Tumor / ganglio / metástasis (estadificación)
TPMI: Tumor papilar mucinoso intraductal
TSA: Trasfusión de sangre alogénica
TVP: Trombosis venosa profunda

U

- UCI:** Unidad de Cuidados intensivos
USE: Ultrasonografía endoscópica o ecoendoscopia

V

- VCM:** Volumen corpuscular medio
vo: Vía oral

ESÓFAGO

Capítulo

1

Disfagia e impactación de alimento en paciente joven

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Egea Simón E, Martínez Díaz F, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 17 años con antecedentes de asma desde los 9 años y rinitis alérgica en tratamiento crónico con antihistamínicos y salbutamol a demanda. Es remitido desde Atención Primaria a consultas externas de Digestivo por disfagia progresiva a sólidos de un año de evolución que no relaciona con ningún alimento, con buena tolerancia a líquidos. No ha presentado dolor abdominal ni torácico durante los últimos meses. Presenta rinitis alérgica secundaria a sensibilización a las gramíneas (diagnosticado por *prick-test*).

Una analítica sanguínea demuestra los siguientes resultados: bioquímica, coagulación y hemograma sin alteraciones significativas, excepto una eosinofilia de $0,90 \times 10^3/\mu\text{L}$ (normal $0-0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) y 8,80% (normal 0-4%). IgA sérica y anticuerpos anti-transglutaminasa negativos.

Dos semanas antes de la cita programada para la realización de la gastroscopia, el paciente acude al servicio de Urgencias por episodio de dolor retroesternal posterior a la ingesta, sialorrea, y vómitos periódicos cada 30 minutos con emisión de saliva. No presentaba dolor abdominal ni otra clínica acompañante. Refiere episodio similar autolimitado dos semanas antes.

Ante la sospecha de impactación esofágica de bolo alimenticio se realiza endoscopia urgente, en la cual se extrae el alimento impactado con cesta de Roth y se toman biopsias de esófago ante la sospecha de esofagitis eosinofílica (EEo). A nivel de tercio distal se evidencian surcos longitudinales (Figura 1A) y afectando de forma difusa a todo el esófago se objetiva una mucosa traquealizada (Figura 1B).

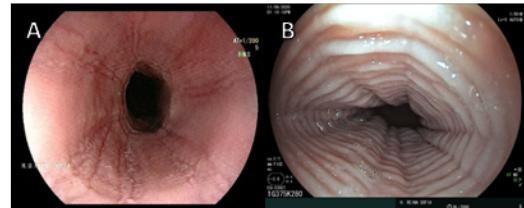


Figura 1. Endoscopia digestiva alta sugestiva de esofagitis eosinofílica. A. Surcos longitudinales. B. Esófago traquealizado, apreciándose de nuevo surcos longitudinales panesofágicos.

Se pauta tratamiento con omeprazol, se cita al paciente en consulta en 8 semanas y se hace interconsulta a Alergia. Los resultados de anatomía patológica muestran la presencia de abundantes eosinófilos intraepiteliales ($> 23/\text{campo}$) que confirman el diagnóstico (Figura 2).

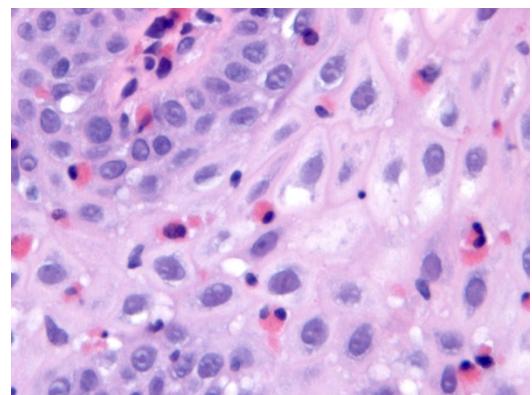


Figura 2. Detalle histológico a gran aumento ($\times 325$) de mucosa esofágica con infiltrado eosinofílico (células coloración rosácea) sugestiva de EEO.

A las 8 semanas el paciente ha experimentado leve mejoría, por lo que se inicia tratamiento con budesonida deglutida y se cita en 6 meses en consulta

para controlar evolución, habiendo seguido también por indicación de Alergia dieta libre de alérgenos. En siguiente consulta acude el paciente asintomático y en gastroscopia posterior muestra la normalización histológica y reversión de la eosinofilia en la mucosa esofágica.

Así pues, ante la clínica compatible, los resultados de la biopsia y la exclusión de otras patologías nos permite realizar el diagnóstico de EEO.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La disfagia es un síntoma consistente en la dificultad para movilizar el alimento desde la cavidad oral hasta el estómago asociándose a dolor, necesidad de más tiempo y/o esfuerzo en la ingesta. La disfagia puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos mayores. Aunque, la causa más frecuente es la enfermedad por reflujo gastroesofágico, no debemos olvidar este cuadro sobre todo en pacientes jóvenes con historia de alergia, atopia, rinitis o asma y con típicos episodios de impactación de alimento. Nuestro paciente es un claro ejemplo de disfagia por enfermedad de la mucosa (Tabla 1).

La EEO se define como una enfermedad esofágica crónica, inmunomedida por antígenos, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por inflamación predominante con eosinófilos. La inflamación debe ser limitada al esófago y deben descartarse otras causas de eosinofilia esofágica como reflujo y otras que se describen a continuación. Es una enfermedad cuya incidencia está en aumento debido al notable aumento de la patología alérgica.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El diagnóstico de EEO se basa en tres pilares que deberán cumplirse en todos ellos: síntomas relacionados con la disfunción esofágica, inflamación predominante de eosinófilos en muestra anatomo-patológica esofágica y exclusión de otras causas que puedan ser responsables de las dos anteriores.

Tabla 1. Causas de disfagia esofágica en función de la localización de la etiología

Enfermedad de la mucosa	Enfermedad mediastínica	Trastornos motores
ERGE	Compresión vascular	Acalasia
Esofagitis eosinofílica	Tumores (linfoma, pulmón)	Espasmo esofágico difuso.
Esofagitis por fármacos	Infecciones (tuberculosis)	Escleroderma
Lesión por cáusticos		Otros
Esofagitis por radioterapia		

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se trata una enfermedad muy heterogénea cuando hablamos de las manifestaciones clínicas, siendo característica la disfagia esofágica o la impactación alimentaria, pero puede presentarse de formas muy variadas.

Manifestaciones clínicas más frecuentes de la esofagitis eosinofílica

- Disfagia esofágica
- Impactación alimentaria
- Dolor retroesternal posterior a la ingesta
- Síntomas simuladores de ERGE que no responden a IBP
- Dolor epigástrico

Una historia de comorbilidades atópicas (por ejemplo, asma, dermatitis atópica o alergias alimentarias) y una historia familiar de esofagitis o disfagia eosinofílica, deberían elevar el índice de sospecha.

Los síntomas descritos anteriormente nos obligan a la realización de una endoscopia digestiva alta. El aspecto endoscópico solo tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de esofagitis debido a la variabilidad entre facultativos, habiéndose descrito diferentes patrones (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de frecuencias de los signos endoscópicos característicos de la esofagitis eosinofílica

Patrón endoscópico	Frecuencia
Surcos longitudinales	48%
Traquealización	44%
Atenuación del patrón vascular	41%
Pápulas blanquecinas	27%
Estenosis	9%
Otras	21%

El más común es la aparición de surcos longitudinales (en mayor medida en tercio distal esofágico), seguido por la traquealización esofágica, consistente en la aparición de anillos circulares apilados a lo largo de todo el esófago.

Ante una sospecha de EEO, se deben realizar 2-4 biopsias del esófago distal, así como 2-4 del esófago medio o proximal. Se requiere un umbral de 15 eosinófilos por campo de gran aumento para el

diagnóstico. Otros hallazgos sugestivos incluyen microabscesos de eosinófilos, capas superficiales de eosinófilos, mayor número de mastocitos o células B o células con inmunohistoquímica positiva para IgE, en los que no se ha establecido una clara relación. Tampoco se ha establecido una relación clara entre la sintomatología y el número de eosinófilos.

La eosinofilia esofágica puede estar presente en múltiples afecciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos recurrentes debido a otras causas, infecciones parasitarias y fúngicas, anillos congénitos, enfermedad de Crohn, vasculitis alérgica, lesiones por fármacos, penfigoide ampolloso, enfermedad de injerto contra huésped, acalasia, hipersensibilidad a fármacos, enfermedad celíaca, carcinoma y una serie de enfermedades sistémicas con eosinofilia periférica en la que puede verse involucrado el esófago junto con otros órganos.

Los hallazgos analíticos (eosinofilia e IgE aumentada) pueden respaldar el diagnóstico, pero no son necesarios para establecer el diagnóstico debido a su baja sensibilidad (estarán ausentes en el 30% de los casos). Los estudios radiológicos pueden revelar una serie de anomalías anatómicas y de la mucosa que se relacionan con la EEO, pero al igual que los hallazgos analíticos, su sensibilidad diagnóstica es baja y por tanto solo deberán ser utilizados en casos de dudas.

Tratamiento

El tratamiento de la esofagitis eosinofílica incluye intervenciones dietéticas, farmacológicas y endoscópicas.

El tratamiento dietético es la primera línea de tratamiento que deberemos realizar ante la sospecha diagnóstica y en la mayoría de los casos definitivo. Se ha comprobado que suele mejorar los síntomas y reducir el número de eosinófilos en la muestra anatopatológica. Esta indicado en primer lugar un ensayo de evitación de los alimentos desencadenante de una impactación esofágica y específica de los alérgenos alimentarios evidenciados en test cutáneos. Deberemos derivar al paciente a consulta de Alergia para realización de test cutáneos, así como estudio por su parte de enfermedades relacionadas.

Si las medidas anteriores no resultan satisfactorias por persistencia de síntomas o parece poco práctica (cuando el enfermo se encuentra sensibilizado a muchos alérgenos), se aconseja una dieta de eliminación de los seis alimentos (DESA) consistente en evitar los alimentos alergénicos más habituales

(leche de vaca, soja, trigo, huevo, frutos secos y pescado/marisco) más eliminación de alimentos identificados como agentes causales en pruebas cutáneas (DESA modificada).

Ante la sospecha diagnóstica también debe iniciarse el primer escalón de tratamiento farmacológico, la supresión ácida con IBP durante ocho semanas, siendo el más utilizado el omeprazol, recomendado a dosis de 20-40 mg cada 12 horas. La ERGE puede mimetizar, coexistir o incluso potenciar la EEO, de hecho, la demostración de eosinofilia persistente tras dos meses de supresión ácida con IBP corrobora el diagnóstico de EEO. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EEO tiene una respuesta satisfactoria sólo con el tratamiento con IBP y son denominados EEO respondedores a IBP.

El segundo escalón farmacológico ante la falta de respuesta a IBP son los glucocorticoides tópicos esofágicos: budesonida o fluticasona deglutida, siendo el primero de ellos el de elección. Se puede administrar usando un nebulizador o spray ingerido o que lo tomen como una suspensión viscosa oral. Al no existir preparados comerciales para esta enfermedad, se suelen utilizar los disponibles para el asma o la rinitis alérgica, en forma de polvo de inhaladores o líquidos, que deben ser ingeridos dos veces al día manteniendo al menos una hora de ayuno tras su toma para facilitar un tiempo de contacto máximo entre el preparado y la mucosa esofágica inflamada. Es frecuente la reaparición de los síntomas tras suprimir este tratamiento. No existe un periodo establecido de duración del tratamiento. La terapia de mantenimiento con esteroides tópicos debe considerarse en todos los pacientes, pero particularmente en aquellos con disfagia severa, impactación alimentaria, estenosis esofágica de alto grado y recaída rápida sintomática o histológica después de la terapia inicial.

La budesonida en comprimidos bucodispersables (un comprimido de 1 mg cada 12 horas) ha presentado muy buenos resultados en los ensayos clínicos, siendo el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la EEO en adultos, pero actualmente su uso en práctica clínica es muy limitado en España.

Los glucocorticoides sistémicos tienen un papel limitado en la esofagitis eosinofílica, excepto posiblemente en pacientes con enfermedad grave en los que otros enfoques no son factibles. La prednisona oral puede ser un poco más efectiva que la fluticasona tópica para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, pero el grado de beneficio probable-

mente no justifique el uso rutinario de prednisona teniendo en cuenta la mayor probabilidad de efectos secundarios.

Reservamos la dilatación esofágica, mediante balón hidrostático o con bujías, para pacientes con estenosis o anillos que no han respondido a la terapia médica, siendo efectiva para aliviar la disfagia, pero sin tener ningún efecto sobre la inflamación subyacente.

Finalmente, existen fármacos biológicos en periodo experimental de los que no hay evidencia de mejoría clínica hasta el momento. Entre ellos destacan los anticuerpos monoclonales frente IL-13, IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o IgE (omalizumab).

Escalones terapéuticos para la EEO

- Tratamiento dietético de exclusión
- IBP: omeprazol 20-40 mg cada 12 horas
- Corticoides tópicos deglutiados: budesonida spray cada 12 horas
- Dilatación endoscópica
- Fármacos biológicos

Consideraciones finales

La EEO es una enfermedad con una prevalencia en aumento cuyo diagnóstico se basa en la sospecha clínica en jóvenes con impactación y atopia unidos la realización de estudio endoscópico, de forma urgente como en nuestro caso o de manera ambulatoria tras la desimpactación, con visión de hallazgos sugestivos y toma de biopsias para establecer el diagnóstico histopatológico de certeza.

Se debe realizar una primera escala de tratamiento mediante una estrategia dietética, siendo de utilidad el estudio por parte de Alergología, e iniciar pauta de IBP, añadiendo posteriormente corticoides deglutiados en caso de persistencia de la sintomatología. La budesónida bucodispersable ha demostrado ser una buena opción y los nuevos fármacos biológicos en estudio podrían ser el futuro del tratamiento en pacientes no respondedores a exclusión de alérgenos. La dilatación esofágica se utilizará de forma exclusiva para el tratamiento de estenosis o anillos que no han respondido a la terapia farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de budesonida (Joverza®). IPT, 51/2019. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019.
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta G, Spergel JM, Zevit N et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018; 155(4): 1022-33.e10.
- Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(9): 988-96.e5.
- Montoro Huguet M, García Pagán J, Albilllos Martínez A. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: Grupo CTO; 2016.
- Vázquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with esophagealeosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38(10): 1312-9.

Capítulo

2

Mujer con odinofagia en urgencias tras ingesta accidental de detergente

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años con ingesta accidental de un cáustico, un tipo de detergente líquido alcalino (pH 13,5) que acude a Urgencias por odinofagia. Nos aseguramos que no tiene disnea, estridor laringeo ni clínica de perforación y se le realiza una esofagogastoscopia urgente (Figura 1).

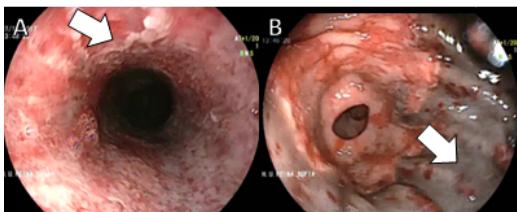


Figura 1. EDA. A. Mucosa de esófago eritematosa, con erosiones superficiales (flecha) y restos de fibrina, que afectan a toda la circunferencia y longitud esofágica. B. Estómago con pliegues edematosos con áreas fibrino-necróticas, que se extienden hasta antrum prepílorico, donde conforman una extensa área afecta (flecha).

El diagnóstico endoscópico inicial es compatible con esofagitis cáustica Zargar IIA y gastritis cáustica IIB. La paciente quedó ingresada con dieta absoluta, líquidos iv, perfusión de omeprazol (8 mg/h), profilaxis antibiótica (amoxicilina-clavulánico 1000/200 mg cada 8 horas), corticoides intravenosos (metilprednisolona 1 mg/kg) y analgesia con metamizol (una ampolla de 2 g cada 8 horas) por odinofagia.

Evolucionó inicialmente bien, con buena tolerancia oral a líquidos, a los 5 días y con una EDA de control a la semana con mejoría de las lesiones tanto esofágicas como gástricas, con ulceraciones residuales (Figura 2).

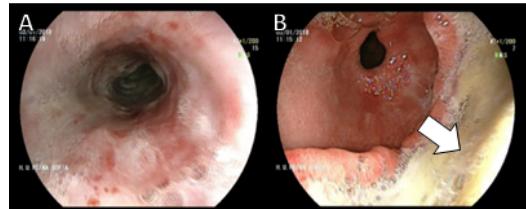


Figura 2. EDA. A. Esófago con mucosa con áreas denudadas (flecha), pero sin presencia de úlceras. B. En antrum gástrico gran ulceración fibrinada (flecha) consecuencia de la evolución de la necrosis inicial.

Fue alta con control en consultas externas y endoscopia de control al mes con IBP, Ziverel® e ingesta oral con dieta blanda y progresión a sólida.

Tres semanas después, acude por clínica de disfagia a sólidos y se realiza una endoscopia en la que se observa una estenosis de aspecto duro, fibrótico en esófago distal que impide la progresión del endoscopio, y que se dilata con balón hidrostático a 3 atmósferas durante 60 segundos y seguidamente a 4 atmósferas durante 30 segundos (Figura 3).

Tras la dilatación efectiva, se accedió a cavidad gástrica, observando en antrum gástrico, en la zona de la gran úlcera inicial, un área cicatricial, con retracción asociada que simulaba un neopíloro (Figura 4).

Tras más de 20 dilataciones esofágicas durante el primer año por episodios de impactación secundarios a estenosis en varios segmentos de esófago refractarias, administrándose en las últimas de ellas inyección intralesional de esteroides como rescate, previa a otras opciones terapéuticas, se indicó la colocación de una prótesis esofágica metálica autoexpandible totalmente recubierta (Figura 5).



Figura 3. Esofagostoscopia. A. Estenosis esofágica (flecha). B. Dilatación endoscópica hidrostática. C. Resultado de la dilatación efectiva, observando como aumenta el calibre de la luz esofágica, con laceraciones mucosas y sangrado autolimitado asociado.



Figura 4. Esofagostoscopia. Antrum gástrico con zona cicatricial que origina una retracción, simulando un neopíloro.

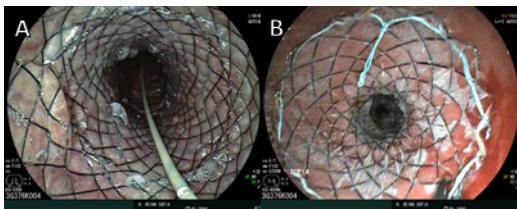


Figura 5. A. Esófago con prótesis metálica cubierta autoexpandible. B. Extremo proximal de la prótesis siendo recolocado mediante pinza de biopsias.

Nuestra paciente tras la retirada de la prótesis volvió a tener otra impactación de alimento y ha recibido dilataciones periódicas, pero más espaciadas que antes de su colocación (cada 2-3 meses).

Se contactó con la unidad de Esófago de Hospital de referencia para valorar opción quirúrgica dada la refractariedad de las lesiones, siendo desestimada para esofagectomía por el alto riesgo quirúrgico.

Durante su evolución cabe la posibilidad de inserción de una segunda prótesis metálica con la finalidad de romper la dinámica de la estenosis residual recidivante por efecto dilatador impidiendo la reestenosis.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La definición de cáustico incluye toda sustancia capaz de producir la destrucción tisular y esto ocurre cuando su pH es > 12 (álcalis, por necrosis por licuefacción) o < 4 (ácido, por necrosis por coagulación). Los álcalis típicamente dañan más el esófago que el estómago (porque la neutralización parcial con el ácido gástrico puede provocar una lesión más limitada), mientras que los ácidos causan una lesión gástrica más severa.

En cuanto a la gravedad de las lesiones, los álcalis originan lesiones más profundas debido a que en el proceso de licuefacción tisular se produce retención de agua, que favorece la profundización de las lesiones. Por su parte, los ácidos favorecen la pérdida de agua y la formación de una escara firme de tejido conectivo, que dificulta en parte la penetración.

Además, clásicamente se ha relacionado la ingesta de álcalis con un mayor riesgo de lesiones digestivas, que podría explicarse en parte por el hecho de que se encuentran en un mayor número de productos domésticos (limpiadores de horno, detergentes industriales, lavavajillas, lejía, amoníaco, etc) y suelen presentar un sabor neutro que lleva a la ingesta de cantidades mayores. Los ácidos se encuentran en limpiadores industriales, desinfectantes, desatasca-dores, quitamanchas, disolventes, limpia metálicos y otros productos de limpieza (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los cáusticos más frecuentes

Álcalis (pH > 12)	Ácidos (pH < 4)
Hipoclorito de sodio (lejía)	Ácido sulfúrico
Hidróxido de sodio (sosa)	Ácido clorhídrico (sulfumán)
Amoniaco	Ácido nítrico (agua fuerte)

La lejía de uso doméstico contiene, por lo general, concentraciones de hipoclorito sódico menores del 10% y por ello, no suele producir lesiones y la endoscopia, sobre todo en casos de poca cantidad, está cuestionada.

Además del pH, la concentración del cáustico, la cantidad ingerida y la duración de contacto con el tejido, están implicados en la gravedad de las lesiones.

Pruebas complementarias

Se recomienda realizar una analítica sanguínea con gasometría para descartar acidosis metabólica (que en la ingesta de un álcali se asocia a daño tisular y en la ingesta de ácido puede ser secundaria a la absorción del mismo), hemólisis o coagulopatía de consumo.

También se recomienda una radiografía de tórax y abdomen que excluyan signos de perforación. No obstante, la exploración diagnóstica y pronóstica más importante es la EDA.

Antes de realizar la endoscopia debemos asegurarnos de 3 pilares importantes

- Ausencia de signos sugestivos de perforación
- Estabilidad hemodinámica
- Ausencia de dificultad respiratoria (de lo contrario, avisar al Otorrinolaringólogo para realizar una laringoscopia, por si fuese necesario la intubación)

La EDA se debe realizar en las primeras 24-48 horas tras la ingesta, para evaluar el daño y así ajustar el tratamiento, recomendándose especialmente una vez pasadas 6 horas de la ingesta, pues realizarlo antes puede conducir a infradiagnosticar las lesiones, aunque no se recomienda diferir demasiado la endoscopia, pues se produce el adelgazamiento del tejido aumentando el riesgo de perforación.

Necesidad de esofagogastroscoopia

En una reciente revisión en *The New England Journal of Medicine*, sobre la ingesta de cáusticos, se recomienda realizar una exploración endoscópica en todas las ingestas por ácidos y en las intencionadas por álcalis, e inicialmente en una ingesta accidental por álcalis se debe valorar los síntomas para decidir si se realiza (Figura 6):

- En asintomáticos se recomienda observación 4-6 horas y de permanecer sin síntomas, no es necesario una endoscopia.
- En pacientes con vómitos o sialorrea (solo uno de ellos, pero no ambos conjuntamente), se recomienda observación e iniciar tolerancia a líquidos, si buena tolerancia se progresará dieta y no es necesaria la exploración endoscópica, en caso de no tolerar la dieta oral, sí se realizaría.

- En paciente con vómitos y sialorrea conjuntamente, o con estridor, si debemos realizar una endoscopia.

Además, cuando se sospecha una lesión grave y la endoscopia no está disponible, o en pacientes con mala situación basal para la realización de una endoscopia, una TC con contraste es una buena alternativa diagnóstica.

Clasificación de Zargar

La clasificación de Zargar describe los hallazgos endoscópicos producidos por un cáustico y permite predecir el curso evolutivo de paciente, permitiendo ajustar el tratamiento según la gravedad (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Zargar, lesiones endoscópicas y pronóstico

Zargar	Lesiones	Pronóstico
0	Mucosa normal	Pronóstico excelente, sin morbilidad
1	Eritema y edema	Aguda o estenosis
2A	Úlceras superficiales	Desarrollo de estenosis en el 70 -100%
2B	Úlceras profundas	
3A	Necrosis focal	de los casos
3B	Necrosis extensa	
4	Perforación	Mortalidad elevada

Complicaciones

Las dos complicaciones más frecuentes tras la ingesta de un cáustico son la estenosis esofágica y el aumento del riesgo de carcinoma epidermoide.

Las estenosis esofágicas son frecuentes, tendiendo lugar hasta en un tercio de los pacientes (especialmente en los grados 2B y 3) y aparecen a los 1-3 meses tras la ingesta.

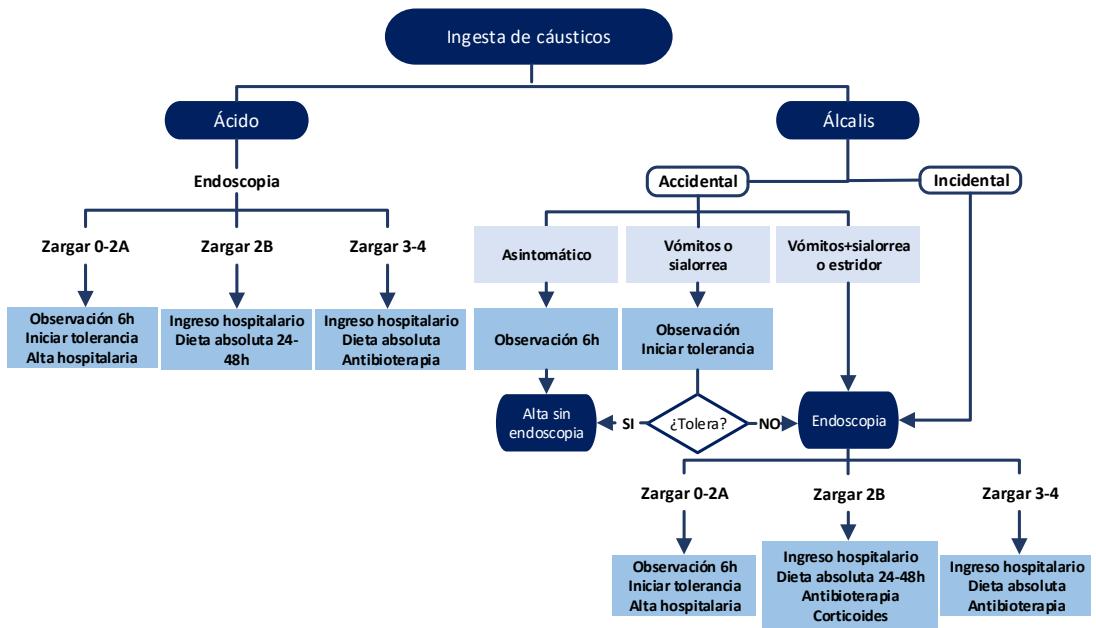
Otra de las posibles complicaciones es el desarrollo de carcinoma epidermoide de esófago años después, por lo que las guías recomiendan iniciar el seguimiento a los 15-20 años de la ingesta, con una periodicidad de entre 1-3 años.

Tratamiento

El tratamiento depende del grado de Zargar:

- Zargar 0: alta a domicilio desde Urgencias, tras una observación mínima de 6 horas.
- Zargar 1 o 2A: alta con dieta líquida con progresión en 24-48 horas.
- Zargar 2B o 3: ingreso con dieta absoluta al menos durante 48 horas.

En el tratamiento de nuestra paciente sería todo correcto, planteándose la duda del beneficio de los corticoides.



Respecto al empleo de glucocorticoides sistémicos profilácticos hay datos contradictorios: un ensayo aleatorizado de terapia con glucocorticoides tras la ingestión de sosa cáustica en 60 niños, encontró que la formación de estenosis está directamente relacionada con la profundidad de la lesión inicial y que, en las quemaduras graves, los glucocorticoides no protegen contra la formación de estenosis.

Sin embargo, un ensayo aleatorizado posterior con 83 niños, mostró una menor tasa de desarrollo de estenosis en pacientes que recibieron glucocorticoídes en comparación con los que no, por lo que se necesita investigación adicional para aclarar el papel de los glucocorticoídes en pacientes con lesión esofágica cáustica. Posteriormente, un estudio realizado por Usta et al, demostró que la administración de glucocorticoídes sistémicos en niños con lesiones Zargar 2B causadas por un álcalis, con un alto riesgo de progresión a estenosis y un bajo riesgo de perforación, es más probable que se beneficien de este tratamiento, al presentar mayor curación endoscópica y menor duración de la nutrición parenteral. Por tanto, en las lesiones Zargar 2B por álcalis se recomienda metilprednisona 1 g/día iv durante 3 días.

Por último, destacar que el sucralfato a altas dosis se ha demostrado eficaz en la reducción del riesgo de estenosis. En un estudio con 15 pacientes, que se distribuyeron al azar en dos grupos, administrando a uno de ellos IBP, glucocorticoídes y antibióticos y al

otro grupo, además, le administraron sucralfato. Se demostró que, el grupo de sucralfato tuvo significativamente menos estenosis sintomáticas (0 de cada 8 pacientes, frente a 6 de cada 7 pacientes que no recibieron sucralfato).

Recomendaciones terapéuticas generales tras la ingestión de cáusticos

- Hidratación intravenosa
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
- Analgesia intravenosa a demanda
- Antibioterapia de amplio espectro (Amoxicilina, Cefalosporinas). Solo en Zargar 2B por álcalis, Zargar 3 o sospecha de perforación

Errores más comunes en el tratamiento

- El uso de eméticos está contraindicado, porque los vómitos vuelven a exponer el esófago y la orofaringe al agente cáustico, agravando aún más las lesiones.
- La sonda nasogástrica para eliminar cualquier material cáustico restante, está contraindicada, porque puede inducir náuseas y vómitos, que pueden agravar las lesiones y provocar la perforación del esófago o estómago debilitados.
- Los agentes neutralizantes (sustancias débilmente ácidas o básicas) no deben administrarse, porque el daño es generalmente instantáneo. Además, la neutralización libera calor que agrega daño térmico a la destrucción química en curso del tejido.

- El uso de carbón activado no se recomienda, dado que no tiene capacidad para absorber los cáusticos y además, las partículas adherentes del carbón activado oscurecerán la visualización endoscópica.

Tratamiento de las estenosis. Dilatación

En la actualidad las estenosis pueden ser tratadas mediante dilatación endoscópica, bien de forma mecánica mediante bujías plásticas (Savary-Gilliar) o mediante dilatación hidrostática con balón, siendo preferibles esta última opción por presentar visualización directa y menor riesgo de perforación.

Se recomienda dilatar a partir de la segunda semana tras la ingesta, pues antes hay alto riesgo de perforación.

Como regla general, el calibre de la dilatación de la luz ideal, es el que haga desaparecer los síntomas y la necesidad de dilatación recurrente. La dilatación a 18 mm permite la ingesta de una dieta regular a menos que haya una alteración de la motilidad coexistente.

La dilatación endoscópica de más de 16 mm se asocia con una prolongación significativa del período libre de dilatación en comparación con la dilatación de hasta 16 mm. Los pacientes dilatados a un diámetro de 15 mm generalmente pueden comer una dieta regular modificada. Los pacientes con calibre esofágico menor de 13 mm experimentarán disfagia alimentaria a sólidos (Tabla 3).

Tabla 3. Relación del calibre esofágico con tolerancia oral

Calibre esofágico (mm)	Dieta tolerada
> 16mm	Sólida
13-15mm	Blanda
< 13mm	Líquida

Protocolo de dilatación endoscópica

No precisa ingreso hospitalario, es una técnica que se realiza de forma ambulatoria. El paciente debe tener ayuno de 6 horas para sólidos y de 2 horas para líquidos claros.

Se trata de una técnica segura, pero no exenta de riesgos, siendo el más importante la hemorragia. Deberemos retirar todos los antiagregantes 7 días antes de la prueba (excepto AAS que se podrá mantener); el paciente con alto riesgo trombótico y dudas sobre la retirada de la antiagregación, consultar con el cardiólogo.

Respecto a los fármacos anticoagulantes, el acenocumarol (Sintrom®) se deberá retirar 5 días antes de la prueba (en pacientes con alto riesgo trombótico emplear terapia puente con enoxaparina subcutánea a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas, con la última dosis 12 horas antes de la prueba). El día de la prueba comprobar que el INR es < 1,5. Los nuevos anticoagulantes orales, dependerán de la función renal. Si la función renal es normal (filtrado glomerular > 60 ml/min): rivaroxaban y apixaban deberán suspenderse 1 día antes de la prueba y dabigatrá 2 días antes. Si insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min): rivaroxabán deberá suspenderse 1 día antes de la prueba, apixaban 2 días antes y dabigatrá entre 2-3 días antes.

No se necesita profilaxis antibiótica, excepto en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa (portadores de prótesis valvulares o antecedente de endocarditis infecciosa) cuya profilaxis se hará con amoxicilina 2 g iv + gentamicina 1,5-2 mg/kg iv 30 minutos antes del procedimiento y amoxicilina 2 g orales 6 horas después. En alérgicos a penicilina se administra vancomicina 1 g iv + gentamicina 1,5-2 mg/kg 30 minutos antes del procedimiento.

Dilatación endoscópica con balón hidrostático

Técnica endoscópica:

1. Lubricar sonda del balón hidrostático que permite atravesar más fácilmente la estenosis. Rotular previamente la zona central del balón hidrostático que permite establecer punto de referencia que puede ser útil durante la realización de la técnica.
2. Introducimos el endoscopio hasta alcanzar el área estenosada y pasamos la sonda del balón hidrostático, por el canal de trabajo del endoscopio (TTS).
3. Alojamos la sonda del balón hidrostático a través de la estenosis, colocando la mitad del balón (área rotulada previamente) en la zona media del área estenótica aproximadamente.
4. Se conecta el dispositivo de inflado al balón y comenzamos con el proceso de inflado.
5. Se aumenta la presión girando el dispositivo de inflado en sentido horario, hasta conseguir 3 o 4 atmósferas. Se recomienda iniciar una dilatación 1-2 mm superior al calibre estimado de la luz de la estenosis.
6. Se mantiene esta posición y presión durante 30-60 segundos, traccionando el catéter para impedir que el balón se mueva de la zona central de la estenosis.

7. Se desinfla el balón por completo.
8. Se comprueba el resultado inmediato. Valora- mos si precisa nueva dilatación (recomendadas máximo 3 dilataciones en la misma sesión). La presencia de discreto sangrado en la zona de estenosis es indicativa de dilatación efectiva.

Material necesario para la dilatación hidrostática

- Esofagoscopio con canal de trabajo de 2,8 mm
- Balón hidrostático (con o sin guía), calibre varía entre 5-20 mm
- Guía (cualquiera que tenga un calibre de 0,035 mm. Las de 0,025 mm se acodan y no se recomiendan)
- Dispositivo de inflado y control de presión
- Lubricante
- Agua estéril
- Aguja de esclerosis
- Triamcinolona: infiltración intralesional en las estenosis refractarias a dosis de 40 mg diluidos en 4 ml de solución salina y se infiltra 1 ml en cada cuadrante antes de realizar la dilatación

Para las dilataciones con balón, la mayoría de los endoscopistas limitan a tres el número de dilataciones incrementales (por ejemplo 10, 11 y 12 mm), manteniendo de 30 a 60 segundos el inflado de balón, en cada dilatación. Para áreas de gran estenosis o largas, solo se deben realizar una o dos dilataciones por sesión. Estas reglas ayudan a reducir la probabilidad de complicaciones relacionadas con la dilatación. Sin embargo, los endoscopistas experimentados pueden realizar dilataciones más agresivas en casos seleccionados.

Dilatación endoscópica con bujías-sondas de Savary-Gilliard

Técnica endoscópica:

1. Introducimos el endoscopio hasta alcanzar la estenosis y pasamos una guía lubricada bajo visión directa, que franquea la estenosis (introducimos unos 60 cm de guía para asegurarnos que estamos en cavidad gástrica).
2. Retiramos el endoscopio, manteniendo la guía para evitar su movilidad.
3. Pasamos un dilatador lubricado con agua caliente o gel a través de la guía con movimientos lentos y/o pequeñas rotaciones en sentidos horario y antihorario hasta franquear la estenosis.
4. Nos mantenemos 30-60 segundos en la zona estenótica y retiramos el dilatador.

5. Completada la dilatación (máximo 3 dilatadores en una misma sesión), se retira la guía.

Material necesario para la dilatación mecánica

- Esofagoscopio
- Dilatadores tipo bujías-sondas de diferente calibre (el tamaño varía de 5 a 20 mm)
- Guía de 0,035 mm
- Lubricante

Este proceso de dilatación es seguro sin visión direc- ta, excepto en estenosis complejas, en presencia de lesiones asociadas (grandes hernias o divertículos) en cuyos casos se necesita control radiológico.

Una regla generalmente aceptada es que, cuando se realiza una dilatación mecánica no se deben pasar más de tres dilatadores de diámetro progresivamente creciente en una sola sesión (Figura 7) y que la estenosis luminal se debe aumentar en no más de 6 Fr sobre la dilatación inicial (por ejemplo, si la dilatación inicial se realiza con un dilatador de 21 Fr, el tamaño máximo de dilatador utilizado no debe ser superior a 27 Fr).



Figura 7. Bujías plásticas tipo Savary de distintos calibres para dilatación esofágica mecánica. De arriba hacia abajo 14, 12.8, 11 y 9 mm respectivamente.

Refractariedad a la dilatación

En los casos refractarios a la dilatación está indicada existen diferentes opciones, debiendo individualizar la elección en cada paciente:

- Infiltración de mitomicina C previa a la dilatación esofágica. Favorece la apoptosis de los fibroblastos, reduciendo la cicatrización y por tanto, la formación de estenosis y la necesidad de dilataciones.
- Colocación de una prótesis esofágica (plástica, biodegradable o totalmente recubierta con una duración de aproximadamente 4-6 semanas).
- Cirugía.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(25): 3918-30.
- Hoffman RS, Michele M, Burns MD. Ingestion of caustic substances. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1739-48.
- Kyung Sik P. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. *Clin Endos.* 2014; 47(4): 301-7.
- Montero Pérez FJ, Pérez Rodríguez E, Vignote Alguacil ML, Jiménez Murillo L, Poyato González A. Intoxicación aguda por la ingesta de cáusticos. En: Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación. 4^a ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 707-10.
- Usta M, Erkan T, Cokugras FC, Urgancı N, Onal Z, Gulcam M et al. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics.* 2014; 133(5): e1518-e24.

Capítulo

3

Varón de 46 años con algo más que pirosis

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años visto en Consultas Externas de Digestivo por presentar pirosis de predominio nocturno y digestiones pesadas desde hace años, sin pérdida de peso ni otros signos de alarma. No hábitos tóxicos referidos. Exploración física y analítica sin hallazgos de interés.

Se solicita endoscopia digestiva alta evidenciando a 40 cm de la arcada dentaria relieve hiatal con hernia de hiato de 4 cm, con unión gastroesofágica a 36 cm. Hasta 32 cm presencia de mucosa de aspecto gastroide que afecta a la totalidad de la circunferencia. Desde ahí y hasta 29 cm, dos lengüetas de mucosa ectópica, clasificación de Praga: C4M7 (Figura 1). La mucosa de cuerpo y antro presenta un patrón cuarteado con zonas pálidas. Se tomaron biopsias, tanto de esófago como gástricas. Los resultados de anatomía patológica confirmaron la presencia de metaplasia intestinal sin displasia, compatible con esófago de Barrett y gastritis crónica *H. pylori* positivo. Se indicó cuádruple terapia y se comprobó su posterior erradicación mediante test de aliento. Con diagnóstico de esófago de Barrett sin displasia secundario a

ERGE y hernia de hiato por deslizamiento y gastritis crónica *H. pylori* positivo erradicado, se inicia tratamiento dietético y farmacológico para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En revisión, el paciente refiere encontrarse asintomático, quedando en seguimiento endoscópico según protocolo de esófago de Barrett.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La ERGE fue definida en 2006 en el consenso de Montreal como la condición que ocurre cuando el contenido gástrico conduce a la aparición de síntomas esofágicos, posteriormente a lo largo de los últimos años, ha sufrido modificaciones añadiendo que esta afectación también puede ser oral y/o respiratoria y que debe distinguirse de la hipersensibilidad por reflujo definida por los criterios de Roma IV. Actualmente, las guías AEG de 2019 establecen un manejo conjunto de la ERGE y la dispepsia, dado el solapamiento frecuente de ambas entidades en un mismo paciente.



Figura 1. Esofagoscopia. A. EB de con luz blanca. B. EB con cromoendoscopia virtual (FICE). C. Hernia de hiato por retrovisión.

A falta de estudios sólidos que puedan determinar la verdadera prevalencia de esta entidad, sabemos que depende de la zona geográfica estudiada. A nivel mundial se estima en un 13,3%, mientras que en España se sitúa entre un 9-15%. La incidencia es de 5/1000 personas/año o de un 0,5%/año.

La ERGE supone una importante disminución en la calidad de vida de los pacientes que la sufren siendo una causa de absentismo laboral y del número de horas productivas. Entre sus factores de riesgo constatados destacan la obesidad central, el estrés, el consumo de tabaco, la presencia de hernia de hiato o la toma de ciertos fármacos como los AINE, el AAS o los antidepresivos tricíclicos. Por otro lado, el sexo, la edad, la raza, la dieta, el consumo de alcohol, la presencia de *H. pylori* o la genética son factores no concluyentes a pesar de múltiples estudios. Finalmente, levantar el cabecero de la cama a la hora de dormir o evitar el sobrepeso son las únicas medidas establecidas como protectoras.

Su fisiopatología es multifactorial y está relacionada con la incompetencia de los mecanismos antirreflujo (fallo del esfínter esofágico inferior o modificaciones anatómicas congénitas o adquiridas), alteraciones en el aclaramiento esofágico (ausencia o déficit de peristalsis esofágica o de salivación), en la composición y volumen del contenido gástrico, en la funcionalidad de la resistencia mucosa esofágica (barrera preepitelial, epitelio, flujo sanguíneo, etc) y finalmente de un aumento de la sensibilidad visceral.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett (EB) se define por la presencia o sustitución del epitelio escamoso del esófago por epitelio columnar gástrico o intestinal, considerándose un precursor del adenocarcinoma de esófago (ACE). Estos cambios son consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico.

El EB presenta una prevalencia del 5,6% en adultos, siendo la edad media de diagnóstico a los 55 años y siendo entre 2 y 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Entre los factores de riesgo asociados encontramos la ERGE, la obesidad central, el hábito tabáquico, la etnia caucásica y la historia familiar de EB.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la ERGE se han clasificado en síndromes esofágicos y extra-

sofágicos siendo importante diferenciar entre las manifestaciones clínicas y las lesiones endoscópicas.

Síndromes esofágicos

- Síndromes sintomáticos: Síndrome típico (ardor y regurgitación), síndrome del dolor torácico por reflujo
- Síndromes con lesión esofágica: esofagitis o estenosis por reflujo, esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago

Síndromes extraesofágicos

- Asociación establecida: Tos, laringitis, asma y erosión dental
- Asociación propuesta: faringitis, sinusitis, otitis media recidivante, fibrosis pulmonar idiopática

En cuanto al EB, la sustitución del epitelio no suele generar síntomas, pero algunos pacientes pueden presentar disfagia por estenosis y muy raramente sangrado gastrointestinal por ulceraciones.

El riesgo de progresión hacia ACE no es bien conocido, pero se estima del 0,25% por año en población general con EB, del 0,54% por año en pacientes con displasia de bajo grado (DBG) y del 4 al 8% por año si presentan displasia de alto grado (DAG).

Diagnóstico

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

El diagnóstico de la ERGE es principalmente clínico mediante la presencia de los síntomas típicos (ardor y regurgitación) de forma reiterada y descartándose otros que no lo son como la epigastralgia o la presencia de vómitos. Para su detección puede ser útil la versión en español del cuestionario GERDQ, que asigna una puntuación entre 0 y 18 puntos presentando una sensibilidad del 65% y una especificidad del 71% para el diagnóstico de ERGE cuando se obtiene una puntuación ≥ 8 puntos.

Parte del diagnóstico en ausencia de síntomas de alarma, se basa en la mejoría clínica tras el inicio empírico de IPB y en la realización de una EDA, pH-metría o impedanciometría en función de los hallazgos (Figura 2).

Desde el punto de vista endoscópico, es posible encontrar algunas de las manifestaciones o complicaciones de la ERGE como son la esofagitis por reflujo (Tabla 1), la presencia de anillos esofágicos inferiores (Figura 3) o de metaplasia intestinal (EB).

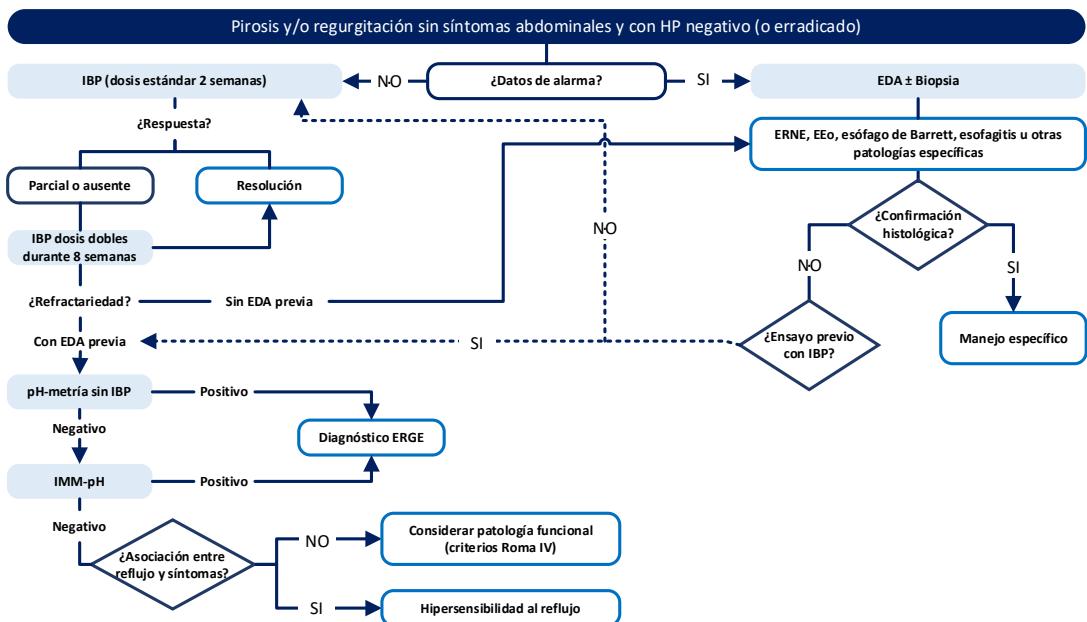


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la ERGE ante la presencia pirosis y/o regurgitación. *Nota:* Patológico (+): pH-metría con TEA > 6%, considerar número de reflujo ácidos y parámetros de IMM como valor medio de impedancia nocturna e índice de ondas peristálticas inducidas por la deglución posreflujo. EDA: Endoscopia Digestiva Alta; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva; EEO: Esofagitis eosinofílica; IBP: Inhibidores de la bomba de protones; IMM-pH: Impedanciometría-pH.

Tabla 1. Clasificación endoscópica de la esofagitis

Clasificación de los Ángeles

Grado A	Una o varias lesiones mucosas < 5 mm
Grado B	Al menos una lesión mucosa > 5 mm sin continuidad entre pliegues
Grado C	Al menos una lesión mucosa con continuidad entre varios pliegues
Grado D	Lesión mucosa circunferencial

Clasificación de Savary-Miller modificada

Grado I	Lesión única, erosiva o exudativa, oval o lineal que afecta a un solo pliegue
	Múltiples lesiones no circunferenciales
Grado II	erosivas o exudativas que afectan a más de un pliegue, con o sin confluencia
Grado III	Lesión erosiva o exudativa circunferencial
Grado IV	Lesiones crónicas: úlceras o estenosis, solas o asociadas a lesiones de grado I-III
Grado V	E. Barrett, aislado o asociado a lesiones de grado I-IV

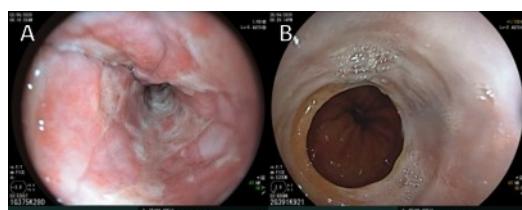


Figura 3. Manifestaciones endoscópicas de la ERGE. A. Esofagitis péptica. B. Anillo esofágico inferior (de Schatzki).

Esófago de Barrett

La mayoría de los diagnósticos de EB se realiza incidentalmente en una endoscopia digestiva alta, por lo que debe definirse utilizando la clasificación de Praga (Figura 4) y confirmarse histológicamente por un patólogo experto. Las lengüetas de epitelio columnar menores de 1 cm y sin confluencia deben definirse como línea Z irregular, estos pacientes deben estar tranquilos no necesitando seguimiento endoscópico (Figura 5).

Hasta el 38% de los ACE se diagnostican antes del año desde la última revisión y el 25% lo hacen antes del año desde la endoscopia índice, por lo que es probable que estos ACE ya estuvieran presentes, de ahí que la inspección exhaustiva esofágica sea necesaria dedicando al menos un minuto por cada centímetro de mucosa afecta y tomando biopsias según protocolo de Seattle, es decir, de todas las anomalías visibles de la mucosa y aleatorias cada 2 cm en los cuatro cuadrantes esofágicos dentro del segmento de EB. Para ello una adecuada limpieza del esófago, el uso de sedación y la utilización de endoscopios de alta definición con técnicas de cromoendoscopia virtual o la pulverización de ácido acético al 1,5-3% sobre la mucosa para la detección de neoplasias tempranas son fundamentales.

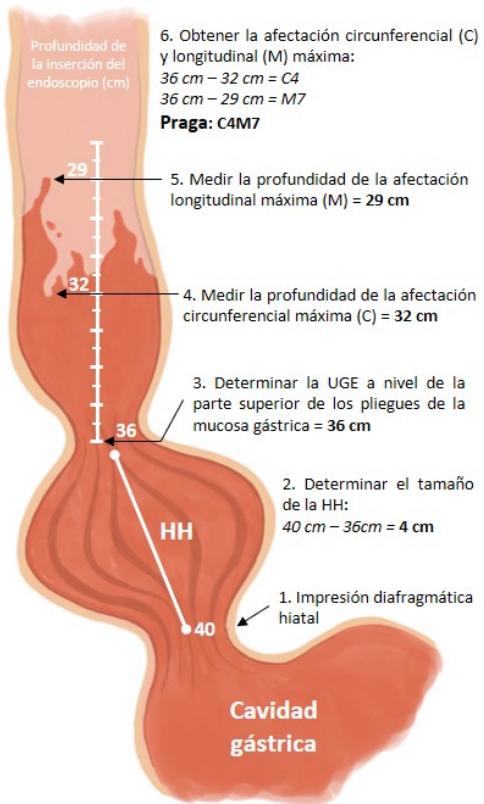


Figura 4. Representación esquemática de la clasificación de Praga en la que se estadifica la profundidad de la afectación circunferencial (C) y longitudinal (M) de la metaplasia columnar sospechada. UGE: Unión gastro-esofágica; HH: Hernia de hiato.



Figura 5. EDA con visualización de línea Z o unión esófago-gástrica de aspecto irregular. A. Utilización de Luz blanca. B. Utilización de cromoendoscopia virtual (FICE).

Mucosa gástrica heterotópica cervical

Otra entidad que debe distinguirse del esófago de Barrett es la mucosa gástrica heterotópica en el esófago cervical (MGHEC). Definida como la presencia de lesiones asalmonadas de mucosa gástrica en esófago proximal o medio, únicas o múltiples, de entre 0, 2 y 4 cm y generalmente redondeadas (Figura 6). La MGHEC parece tener su origen durante el desarrollo embrionario cuando el epitelio columnar inicial del esófago comienza a ser reemplazado por epitelio escamoso. Si bien, otros estudios proponen

un origen adquirido similar al EB. Clásicamente, se ha descrito una prevalencia de entre el 1 y el 10%, pero en la actualidad se considera podría ser mayor debido a una mejor exploración del extremo proximal del esófago gracias a la sedación profunda y al uso de cromoendoscopia virtual.

A pesar de la aparente falta de importancia clínica de estas lesiones, ya que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos siendo éste un hallazgo incidental, se han comunicado casos de anillos, estenosis fibrosas, fistulas traqueoesofágicas, úlceras, hemorragias o degeneración a ACE; todo ello se cree atribuido a la capacidad de secreción ácida de esta mucosa. En caso de presentar síntomas, el tratamiento inicial son los IBP asociados o no a protectores de la mucosa esofágica o antisecretores y en casos de refractariedad al mismo o lesiones de gran tamaño podría utilizarse la ablación mediante radiofrecuencia. En cuanto a su seguimiento, si bien estas lesiones parecen benignas en su mayoría y la falta de estudios no permite establecer protocolos de vigilancia, podría recomendarse una actitud individualizada similar al EB, sobre todo si son lesiones de gran tamaño en pacientes jóvenes.

Tratamiento

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

El tratamiento para la ERGE se basa en una serie de cambios o recomendaciones personalizadas en el estilo de vida (medidas posturales, dieta, pérdida de peso, abandono del hábito tabáquico, etc) asociado a la administración de fármacos en función de la persistencia de síntomas. En caso de que sean esporádicos se puede abordar inicialmente el problema con fármacos anti-H2 (famotidina), sucralfato, protectores de la mucosa gástrica (Ziverel®), almagatos o alginatos, baclofeno o procinéticos asociando IBP en caso de refractariedad. En el caso de que los síntomas sean frecuentes se recomienda administrar de entrada IBP y asociar cualquier de los fármacos anteriores en caso de que persistan los síntomas.

Ante la ausencia de respuesta es importante revisar la adherencia al tratamiento y la asociación de los síntomas con el reflujo, para descartar otras posibles etiologías.

La opción quirúrgica mediante funduplicatura laparoscópica debe considerarse desde el inicio en aquellos pacientes con imposibilidad de tratamiento médico, preferencias del paciente o refractariedad.

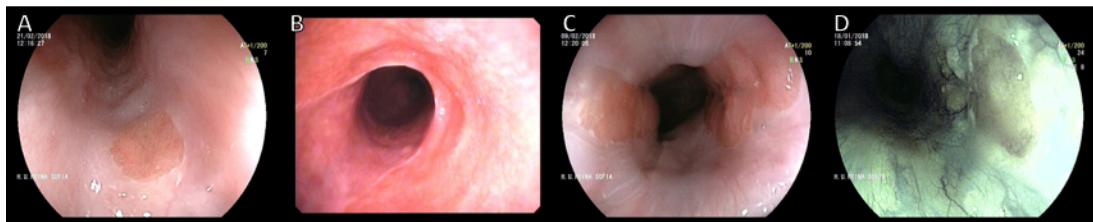


Figura 6. A, B y C. mucosa gástrica herotópica de distinta morfología evidenciada mediante luz blanca en EDA. D. mucosa gástrica heterotópica visualizada mediante cromoendoscopia virtual (FICE) en EDA.

La técnica quirúrgica ha demostrado ser igual de eficaz que el tratamiento médico. Se consideran situaciones favorables para una adecuada respuesta, la presencia de ERGE erosivo o de hernia de hiato y la buena respuesta a IBP (Figura 7).



Figura 7. Funduplicatura quirúrgica tipo Nissen de aspecto competente en retrovisión endoscópica.

Finalmente, en cuanto al tratamiento endoscópico (funduplicatura endoscópica, mucosectomía o radiofrecuencia) no es posible a día de hoy recomendar su uso ya que no existe evidencia suficiente en su eficacia para equipararlo a los previos.

Esófago de Barrett

En cuanto al EB, el tratamiento con dosis altas de IBP reduce el riesgo de desarrollar DAG o ACE respecto al empleo de dosis bajas hasta en un 71% según algunos estudios. El efecto quimiopreventivo podría ser superior cuando se asocia AAS a dosis de 300-325 mg/día, sin aumento en los efectos adversos clínicamente relevantes. En este aspecto, el tratamiento quirúrgico en comparación con el uso de IBP no ofrece mayores beneficios en la reducción del riesgo de desarrollo de ACE.

La terapia endoscópica para el EB, avalada por la mayoría de sociedades europeas y norteamericanas, debe de ser realizada por endoscopistas expertos. Las guías de práctica clínica recomiendan que las lesiones visibles sean extirpadas. Para ello se puede optar por técnicas resectivas como la resección endoscópica mucosa (REM) o la disección endoscópica submucosa (DES), que además de terapéutica permiten el estudio anatomo-patológico posterior; o por técnicas endoscópicas ablativas (TEA) como la

ablación por radiofrecuencia (ARF) y terapia fotodinámica.

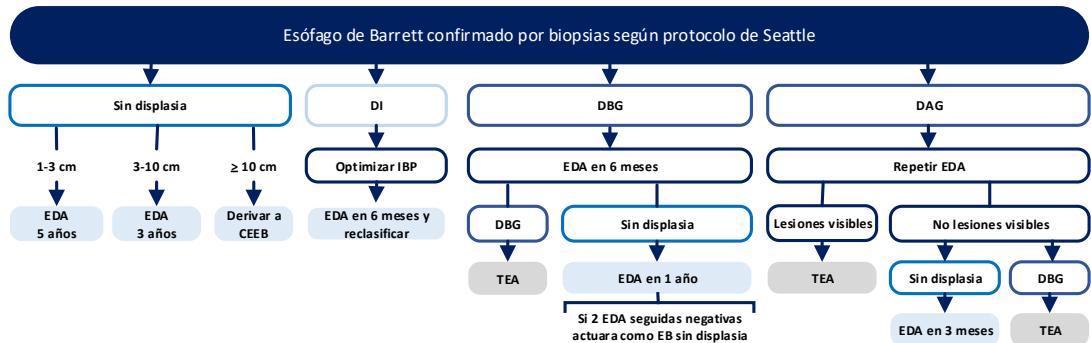
La ARF es la más utilizada y ha demostrado en numerosos estudios datos de eficacia, seguridad y coste-efectividad en el tratamiento de áreas circunferenciales (sistema HALO 360°) o focales (sistema HALO 60° o 90°) y de los segmentos de EB remanentes tras su resección o ablación previa. Tras el tratamiento con ARF se recomienda ayuno en las primeras 6 horas y dieta líquida-blanda progresiva en las siguientes 72 horas, así como la administración de IBP a altas dosis y protectores de la mucosa esofágica. Entre los efectos adversos inmediatos leves se han descrito las molestias torácicas o garganta, la disfagia o la presencia de náuseas o vómitos, como efectos mayores encontramos el sangrado (0,4%) y la perforación (0,01%) y como efecto tardío y más frecuente destaca la estenosis esofágica (0-8%). Esta técnica está contraindicada en el embarazo y en pacientes con antecedentes de radioterapia esofágica, miotomía de Heller, esofagitis o varices esofágicas.

Las biopsias para comprobar la curación mucosa deben ser tomadas al menos 3 meses después de la terapéutica.

Seguimiento y vigilancia

En el EB, tan importante es alcanzar el diagnóstico histológico de certeza y la presencia o no de displasia para establecer su seguimiento (Figura 8) y diferenciarlos de aquellas situaciones que no lo requerirán; como determinar de forma individualizada y consensuada en qué momento el desarrollo de comorbilidades puede suponer el cese del programa de vigilancia.

Estas indicaciones, basadas en guías de práctica clínica irían encaminadas, al igual que con el seguimiento de los pólipos colónicos o las lesiones premalignas gástricas a evitar el sobrediagnóstico y sobreseguimiento, permitiendo un uso adecuado y responsable de los recursos.



BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Alcedo J, Balboa A, Ciriza C, Mearin F, Montoro M, Más P et al. Documento de actualización de la guía de práctica clínica sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el adulto. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología (AEG); 2019.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A et al. Moder diagnosis of GERD: the Lyon consensus. Gut. 2018; 67(7): 1351-62.
- Quimseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, Anandasabapathy S, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc [revista en Internet] 2019. [acceso 23 de abril de 2020]; 90(3): 335-59.
- Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, Harnke B, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. Gastrointest Endosc [revista en Internet] 2018. [acceso 23 de abril de 2020]; 87(4): 907-931. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.011>
- Weusten BLAM, 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.

Disfagia aguda en chica a punto de casarse. Ciclista semiprofesional con dolor retroesternal

Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Chuni Jiménez D.

CASO CLÍNICO

Presentamos dos casos de afectación esofágica por medicamentos. Tras la aparición de una disfagia aguda o dolor retroesternal de reciente comienzo, hay que sospechar una ulceración, esofagitis o lesión por decúbito de un fármaco en mucosa esofágica provocando un cuadro agudo que imposibilita, en ocasiones, la deglución y puede suponer una emergencia médica.

Caso 1

Paciente de 24 años de edad, sin antecedentes médicos de interés, ni patología de reflujo ácido asociada, que consulta en el Servicio de Urgencias por disfagia a sólidos y líquidos de unos tres días de evolución y dolor de espalda severo en el último día coincidiendo con la ingesta.

Su estado general era normal con exploración física normal, excepto discreta palidez mucocutánea.

En la analítica destacaba una ligera anemia microcítica atribuida a un estado de ferropenia por pérdidas menstruales. La enferma no parecía tener estado de ansiedad, aunque su médico de familia le había prescrito benzodiacepinas a bajas dosis, pues la fecha de su enlace matrimonial estaba cercana.

Se aceptó la realización de endoscopia digestiva alta de urgencia donde se evidenció en tercio medio esofágico, una mucosa con pérdida de su coloración rosácea normal por la presencia de una ulceración oval en tercio medio cubierta de fibrina enfrentada a otra en pared contralateral en "*kissing ulcer*" y tras irrigación con agua se lavaba lo que parecía el resto del comprimido (Figura 1).

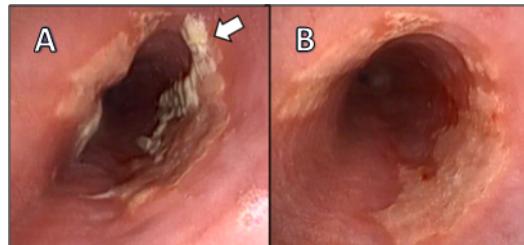


Figura 1. A. Detalle del resto de comprimido sobre mucosa esofágica (flecha). B. Úlceras simétricas contralaterales tras irrigación con agua.

En el resto del esófago se apreciaba una mucosa y peristaltismo normal. No había lesiones en tercio distal compatibles con esofagitis péptica y no se evidenciaba una hernia hiatal por deslizamiento.

La toma de biopsias para anatomía patológica no evidenció ninguna hifa ni filamento, ni tampoco inclusiones intranucleares, sino cambios inflamatorios inespecíficos; de tal forma que podíamos excluir la posibilidad remota de una esofagitis fungica o vírica. Las lesiones endoscópicas tampoco eran sospechosas de tales cuadros.

Ante dichas lesiones, se interrogó a la paciente sobre la ingesta reciente de fármacos y afirmó que desde hacía un mes había cambiado su anticonceptivo, se le había prescrito un complejo multivitamínico para la caída del cabello y un antibiótico para sus problemas de acné. Este antibiótico resultó ser tetraciclina, agente conocido y comunicado como causante de lesiones esofágicas.

Una vez identificada la causa de las lesiones esofágicas, se procedió a suspender dicho fármaco y se indicó tratamiento con Ziverel® y omeprazol para acelerar la cicatrización de las lesiones. En una revisión dos semanas más tarde, se evidenció el cese de

los síntomas. La evolución clínica favorable sin la suspensión del resto del tratamiento, nos lleva a considerar que la tetraciclina fue probablemente la responsable del efecto adverso descrito, notificándose al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el sistema de tarjeta amarilla.

Caso 2

Paciente varón de 22 años, sin antecedentes médicos ni patología gastrointestinal previa, que consultó por dolor epigástrico y retroesternal intenso tras la ingesta de 3 días de evolución. En la anamnesis dirigida reconoció haber ingerido diariamente desde hacía una semana, un comprimido de L-arginina de 1000 mg, para aumentar el rendimiento deportivo dada su condición de ciclista semiprofesional. La sintomatología se inició despertándose por la noche, coincidiendo con la toma de un comprimido de L-arginina dos horas antes de acostarse.

Se le realizó una endoscopia digestiva alta que evidenció a nivel de tercio medio esofágico una úlcera ovalada con fondo de fibrina y erosiones superficiales en la mucosa adyacente, compatible con área de decúbito de comprimido de L-Arginina.

Se indicó no volver a ingerir el fármaco, reposo intestinal digestivo relativo con líquidos y purés, y se inició tratamiento con lansoprazol sublingual a dosis plenas asociado a sucralfato, con el cese de la clínica a los quince días del seguimiento, estando en la actualidad asintomático. También se comunicó al Servicio de Farmacovigilancia de la Comunidad mediante el sistema de tarjeta amarilla.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La disfagia medicamentosa o por comprimidos, ha de ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente que consulta por disfagia.

Son muchos los medicamentos reconocidos como causantes de lesión esofágica, entre los que destacan los antibióticos de la familia de las tetraciclinas, el cloruro de potasio, los agentes antiinflamatorios, la quinidina, el bromuro de emepronio y los bifosfonatos.

Los comprimidos grandes, redondos y poco pesados, las cubiertas de material gelatinoso que se adhieren a la mucosa y las píldoras con goma *guar* pueden provocar más fácilmente lesión esofágica.

Principales fármacos asociados a la esofagitis:

- Tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, etc)
- Clindamicina
- Bifosfonatos (alendronato)
- Quinidina
- Cloruro potásico
- AINE (AAS)
- Corticoides
- Vitamina C
- Bromuro de emepronio
- Compuestos férricos

La paciente del caso 1, reconoce haber tomado un comprimido de un preparado comercial de tetraciclina de poco peso una noche antes de acostarse, porque había olvidado ingerirlo a lo largo del día.

En el caso 2, la indicación de la toma de L-Arginina por el incremento de la GH (hormona de crecimiento) para aumentar la masa muscular del paciente por su efecto del aumento del riego sanguíneo y óxido nítrico, ha de ser antes de dormir con el estómago vacío. Así pues, el origen de la úlcera pudo estar relacionado con el decúbito propiamente dicho del comprimido, más que otro mecanismo de toxicidad directa del principio activo. El lugar de asiento de la lesión coincide con el de otros casos documentados, una vez pasada la zona de impronta del cayado aórtico sobre el esófago medio, lugar frecuente de frenado y depósito del fármaco por el diámetro menor de su luz, favorecido por la posición de decúbito del paciente inmediato a la ingesta. En el momento del caso no se encontró ninguna comunicación por dicho fármaco en la literatura.

Paradójicamente no suele haber obstáculo anatómico ni alteraciones de la deglución en la mayoría de las esofagitis por medicamentos. Como parece lógico pensar, también han de evitarse posiciones antigravitatorias o de sedestación y acompañar los comprimidos con abundante cantidad de agua para evitar la aparición de las lesiones.

Factores favorecedores de úlcera esofágica secundaria a medicamentos

- Forma, tamaño y cubierta del comprimido
- Tiempo de contacto con la mucosa
- Características de la anatomía
- Conducta de los pacientes que la ingieren

Manifestaciones y diagnóstico

El dolor de espalda con la deglución es un claro síntoma que orienta a sospechar un problema esofágico orgánico más que un simple trastorno motor

o un cuadro funcional desencadenado por estrés conocido como bolo histérico.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma con la endoscopia. Las lesiones suelen consistir en ulceraciones de carácter localizado en el tramo esofágico donde se ha detenido el medicamento a diferencia de otras esofagitis que tienen una distribución difusa o en tercio distal como las pépticas (Figura 2). Es recomendable la toma de biopsias para excluir otras formas de esofagitis y cuyo resultado dará la presencia de ulceración esofágica inespecífica. El tránsito esofágico ha dejado de utilizarse en la actualidad porque no aporta nada al diagnóstico.



Figura 2. A. Ulceraciones lineales superficiales en tercio distal esofágico compatibles con esofagitis péptica grado C. B. Bandas eritematosas confluentes compatible con esofagitis grado D.

Hay que considerar casos leves de afectación esofágica que puedan pasar desapercibidos y algunos que no precisen endoscopia y sean tratados empíricamente con las medidas descritas a continuación.

Tratamiento

El tratamiento por lo general es ambulatorio con la suspensión del fármaco probado y administrando inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o formulaciones con sulfato de condroitina, que protege y reduce el daño a la mucosa; ácido hialurónico, que repara y regenera el epitelio esofágico y el poloxámero 407, que se adhiere a la mucosa, para los anteriores permanezcan más tiempo en contacto con la superficie de la pared esofágica (Ziverel®).

No obstante, la cicatrización de una úlcera en esófago puede ocurrir de manera espontánea sin ayuda de medicación. Lo normal es encontrarnos tetraciclinas o bifosfonatos en la clínica diaria como fármacos más frecuentemente responsables.

En algunos casos en los que el dolor impida la adecuada nutrición, puede ser necesario el ingreso hospitalario para poner en reposo el tubo digestivo y administrar sueroterapia intravenosa, ya que la desnutrición aguda empeoraría las úlceras y retrasaría su curación.

Las complicaciones como la perforación o estenosis, son muy raras, pero pueden presentarse, para lo cual será necesario recurrir a la cirugía o a las dilataciones endoscópicas.

Consideraciones importantes en la esofagitis medicamentosa

- La disfagia en personas jóvenes sin problemas aparentes de reflujo ni otros factores de riesgo, puede deberse a lesiones esofágicas por fármacos
- El dolor de espalda con la ingestión es característico de problemas orgánico esofágico
- Un diagnóstico de presunción erróneo por no hacer endoscopia a tiempo, puede empeorar un cuadro de esofagitis medicamentosa: las benzodiacepinas prescritas por problemas funcionales pueden enlentecer el peristaltismo y agravar las lesiones esofágicas
- La aparición en la endoscopia de lesiones ulcerosas o erosiones amplias en un segmento corto de esófago, tienen que hacernos pensar en un origen medicamentoso
- Hay que interrogar siempre sobre la prescripción reciente de fármacos y entre ellos averiguar cuáles es el responsable evitando la suspensión de todos, algunos de los cuales pueden ser muy necesarios
- Las tetraciclinas, que son conocidos antibióticos empleados para problemas de piel y partes blandas, así como para otras enfermedades menos frecuentes como la psitacosis y leptospirosis, son reconocidos fármacos causantes de ulceraciones esofágicas
- La L-Arginina es un preparado con poco peso y gran tamaño que provoca lesión esofágica por decúbito especialmente por el comportamiento en la toma
- Las lesiones esofágicas asociadas al uso de medicamentos pueden prevenirse tomando con las comidas, acompañadas de un gran vaso de agua y dejando transcurrir al menos una hora antes de tumbarse o acostarse

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah HA et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005; 37(8): 740-4.
- Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ, García Belmonte D, Marín Bernabé CM. Úlcera esofágica por comprimido de L-Arginina: causa no comunicada previamente de esofagitis por comprimidos. *Farm Hosp*. 2014; 38(6): 487-89.
- Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2000; 22(3): 237-49.
- Martínez Crespo JJ, Martínez de Guzmán M. Esophagitis due to drugs: unusual aetiology of dysphagia. *Farm Hosp*. 2005; 29(1): 71-2.
- Smith SJ, Lee AJ, Maddix DS, Chow AW. Pill-induced esophagitis caused by oral rifampicin. *Ann Pharmacother*. 1999; 33(1): 27-31.

Capítulo

5

Mujer joven con hematemesis tras ejercicio intenso

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 22 años, sin antecedentes de interés, que acude al servicio de urgencias por síndrome emético posterior a un entrenamiento intenso terminado hace 4 horas, que se acompañó de un cuadro de hematemesis y posteriormente regurgitación de contenido marronáceo. A su llegada, asintomática, no presentaba dolor abdominal ni torácico, tampoco alteraciones del ritmo intestinal y heces sin productos patológicos.

A la exploración física, la paciente se encuentra estable hemodinámicamente (TA 111/75 mmHg, FC 91 lpm). Una analítica sanguínea demuestra una función renal e ionograma normales, hemoglobina 13,30 g/dL, y resto de parámetros de hemograma y coagulación normales.

Ante la sospecha de hemorragia digestiva alta, se administran 80 mg de omeprazol iv, se instaura fluidoterapia y se realiza EDA, evidenciando a nivel de tercio distal esofágico, adyacente a la línea Z, dos mínimas ulceraciones lineales, de superficie fibrinada y escasos milímetros de tamaño compatible con síndrome de Mallory-Weiss (Figura 1). El resto de la exploración gástrica, píloro y duodeno sin restos hemáticos ni lesiones potencialmente sangrantes.

Dada la estabilidad hemodinámica, el estado asintomático de la paciente y la confirmación diagnóstica se decide alta domiciliaria con omeprazol 40 mg en desayuno durante 14 días.

Revisada posteriormente en Consultas Externas de Digestivo la paciente refirió encontrarse asintomática sin nuevos episodios de vómitos o hematemesis.

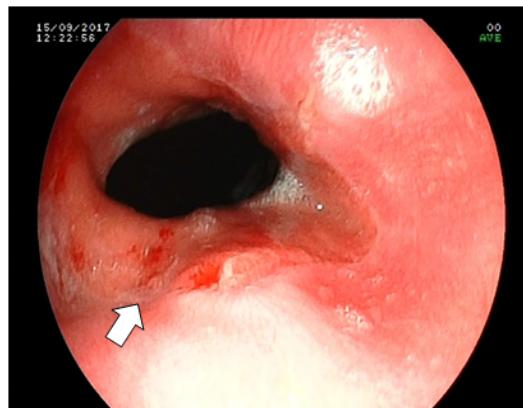


Figura 1. Úlceras lineales de superficie fibrinada de escasos milímetros de tamaño (flecha) compatible con Síndrome de Mallory-Weiss.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La HDA es una de las causas más frecuentes de patología del tracto digestivo en urgencias hospitalarias, siendo el síndrome de Mallory-Weiss una causa poco usual, en torno a un 4-10% de las mismas (ver en capítulo 10). Se trata de una patología benigna con pronóstico favorable.

Etiopatogenia

El síndrome de Mallory-Weiss se caracteriza por laceración o desgarro mucoso longitudinal (disección intramural) en el esófago distal y el estómago proximal, que se asocia generalmente a arcadas intensas. Las laceraciones a menudo provocan sangrado del plexo arterial o venoso esofágico subyacente.

La patogenia del síndrome de Mallory-Weiss no se comprende completamente. Se ha propuesto que sea secundario a un aumento repentino de la pre-

sión intraabdominal. La causa más frecuente son los vómitos repetidos, seguidos del ejercicio intenso. Se han relacionado en mayor medida, aunque sin evidencia clara, el consumo de alcohol (causa más importante desencadenante de vómitos, hasta un 80%), la presencia de hernia de hiato (se crea un gradiente de presión más elevado en comparación con el estómago) y la edad. Otras posibles causas son el ejercicio intenso, convulsiones o secundarias a EDA (Figura 2).



Figura 2. Dos casos de síndrome de Mallory-Weiss iatrogénico o desgarro profundo secundario a EDA con sangrado activo que precisaron inyección de adrenalina.

Deberemos diferenciar esta patología de las úlceras de Cameron (Figura 3). Dichas úlceras, características de las hernias de hiato (prevalencia de hasta el 30% en la población adulta) serán causa de hasta el 5% de HDA. Éstas consisten en erosiones lineales que asientan a nivel del hiato diafrámático en pacientes con hernia hiatal por deslizamiento, especialmente cuando ésta es de gran tamaño. Son debidas a una tracción constante de la mucosa de los pliegues gástricos cada vez que el estómago pasa por el hiato herniario con los movimientos respiratorios. En la mayoría de los casos el sangrado es de escasa cuantía y se autolimita, presentación similar al Mallory-Weiss, por lo que la EDA será precisa para establecer el diagnóstico.



Figura 3. Dos casos de úlceras de Cameron, objetivando en visión directa y retrovisión su localización característica en los pliegues gástricos a su paso por el pliegue herniario.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente se caracteriza por una hemorragia gastrointestinal de inicio agudo con hematemesis que puede ir acompañado de epigastralgia. Los pacientes tienen antecedentes de los desencadenantes comentados anteriormente. Los pacientes con

sangrado significativo pueden tener signos de hipovolemia e inestabilidad hemodinámica.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante una esofagogastroscopia, la cual descarta otras etiologías y permite la intervención terapéutica.

Encontraremos laceraciones en el tercio inferior del esófago que se extienden longitudinalmente hacia la unión gastroesofágica en la mayoría de los casos. Estas lesiones las podemos encontrar como ruptura de la mucosa sin sangrado activo, con sangrado activo o cubiertas por un coágulo (en resolución).

Tratamiento

El tratamiento de este síndrome se verá influido por varios factores como es la repercusión hemodinámica por el sangrado o la presencia de sangrado activo (Figura 4). Se debe valorar la necesidad de trasfusión sanguínea o administración de hierro carboximaltosa iv según protocolo (ver en capítulo 51).

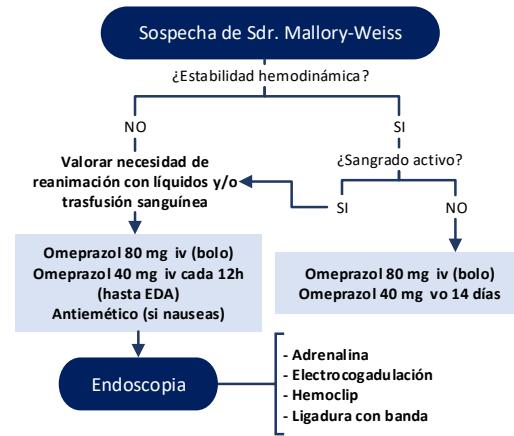


Figura 4. Algoritmo terapéutico para el tratamiento en urgencias del Síndrome de Mallory-Weiss (basado en la guía de HDA de la AEG).

Los pacientes sin sangrado activo (vómitos con restos hemáticos autolimitados) ni factores de riesgo de resangrado, tras observación en urgencias, seguirán tratamiento mediante IBP en domicilio durante dos semanas, sin precisar endoscopia.

Deberemos realizar la observación hospitalaria en pacientes con factores de riesgo de resangrado como pacientes sometidos a anticoagulación y antiagregación, hipertensión portal, coagulopatías o hematemesis severas que han precisado administración de fluidos o trasfusión de sangre.

Síndrome de Boerhaave

En caso de que el paciente con hematemesis continua, presente dolor centrotorácico con enfisema subcutáneo y epigastralgia intensa de inicio brusco deberemos sospechar una perforación esofágica conocida como Síndrome de Boerhaave. Muy importante la sospecha clínica ya que una actuación rápida será vital para el paciente apoyándonos en el diagnóstico radiográfico:

- Radiografía tórax: neumomediastino, neumoperitoneo, enfisema subcutáneo.
- TC con contraste: edema y engrosamiento de la pared esofágica, líquido periesofágico con o sin burbujas de aire, ensanchamiento mediastínico y aire y líquido en los espacios pleurales, retroperitoneo o saco menor. La TC no permite la localización del sitio exacto de la perforación esofágica, pero es muy sensible para detectar pequeñas cantidades de contraste extravasado o aire en tejidos blandos adyacentes al esófago o en el mediastino.

Así pues, consideraremos el TC con contraste la técnica *gold standard* por su sensibilidad y rapidez. Existe controversia con el empleo de la EDA ya que la insuflación de aire en el tubo digestivo alto puede potenciar y aumentar la rotura esofágica, así como

aumentar la fuga de aire y sus consecuencias hemodinámicas.

En pacientes con buena situación clínica con fuga contenida dentro del cuello o mediastino son subsidiarios de tratamiento médico (Tabla 2).

Pacientes con mala situación clínica inicial o pacientes que no responden a tratamiento médico conservador (deterioro clínico y/o progresión de la fuga esofágica) requerirán tratamiento quirúrgico.

En caso de pacientes con elevado riesgo quirúrgico será de elección la colocación de stent esofágico (metálico autoexpandible cubierto) por vía endoscópica. No existen ensayos clínicos aleatorios que comparan ambas técnicas, pero se ha demostrado en estudios observacionales que el tratamiento endoscópico tiene mayor tasa de reintervención ya sea endoscópica (17%) o quirúrgica (10%). Se debe obtener un esofagograma repetido en uno o dos días para documentar que la perforación se ha sellado, una vez confirmado, el paciente puede reanudar la ingesta oral.

En caso de rotura esofágica por causa neoplásica se deberá incluir el criterio oncológico en la decisión de tratamiento.

Tabla 2. Pilares de tratamiento médico para el Síndrome de Boerhaave o rotura esofágica

Reposo intestinal	Dieta absoluta 7 días Descompresión intestinal (sonda nasogástrica) Nutrición parenteral Fármacos de amplio espectro durante 7-14 días que impidan la bacteriemia por traslocación intestinal por parte de anaerobios o bacterias gram negativas:
Antibioticoterapia	1. Ceftriaxona 2 g iv cada 24 horas + Metronidazol 500 mg vo/iv cada 8 horas 2. Levofloxacino 500 mg vo/iv cada 24 horas + metronidazol 500 mg vo/iv cada 8 horas (si alergia a β-lactámicos) 3. Piperacilina-tazobactam 4 g iv cada 8 horas (si resistente a tratamientos anteriores)

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Humt RH, Martet M et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010; 152(2): 101-13.
- Corral JE, Keihanian T, Kröner PT, Dauer R, Lultens FJ, Sussman DA. Mallory Weiss syndrome is not associated with hiatal hernia: a matched case-control study. Scand J Gastroenterol. 2017; 52(4): 462-64.
- Dasari BV, Neely D, Kennedy A, Spence G, Rice P, Mackle E et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. Ann Surg. 2014; 259(5): 852-60.
- Knauer CM. Mallory-weiss syndrome: Characterization of 75 mallory-weiss lacerations in 528 patients with upper gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology. 1976; 71(1): 5-8.
- Tonolini M, Bianco R. Spontaneous esophageal perforation (Boerhaave syndrome): Diagnosis with CT-esophagography. J Emerg Trauma Shock. 2013; 6(1): 58-60.

Capítulo

6

Mujer de 41 años con cirrosis y vómitos hemáticos

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, García Belmonte, Marín Bernabé, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años con antecedentes de cirrosis hepática con hipertensión portal secundaria a etilismo y coinfeción VHB y VHD con mala tolerancia a distintos tratamientos antirretrovirales y con mal seguimiento en Consultas Externas. Última endoscopia digestiva alta realizada con varices esofágicas de mediano tamaño. Sin tratamiento desde hace dos años por voluntad propia y sin consumo de alcohol desde hace tres.

La paciente acude a urgencias por presentar vómitos hemáticos en posos de café de dos horas de evolución asociado a melenas y hematoquecia. A la exploración física, regular estado general, TA 87/56 mmHg y FC 131 lpm. Dados los antecedentes de la paciente, la clínica actual y ante la sospecha de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas se procede a monitorización e inicio de medidas de soporte y estabilización hemodinámica. Se extrae analítica de sangre y reserva de concentrados de hematíes.

Se contacta con UCI y con endoscopista. En analítica de sangre se objetiva: hemoglobina 5,5 g/dL, plaque-

tas 48.000/mm³ y actividad de protrombina del 69%. Se comienza a administrar dos concentrados de hematíes, bolo de somatostatina y metoclopramida. Una vez estabilizado el paciente se realiza EDA en quirófano bajo intubación orofaríngea evidenciándose gran cantidad de sangre roja fresca que refluye hacia esófago y desde tercio medio esofágico al menos tres cordones varicosos grandes, tortuosos con estigmas rojo cereza en superficie y sangrado en jet en uno de ellos procediendo a ligadura con tres bandas elásticas (Figura 1).

La paciente queda ingresada en UCI, presentando en las primeras horas postprocedimiento nueva caída del hematocrito por lo que de forma consensuada se decide realizar de forma precoz derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) en hospital de referencia. Tras el cual se comprueba la portografía sin evidencia de varices esofágicas y gradiente final dentro de la normalidad tras su colocación (Figura 2). Después de una buena evolución inicial, a las 48 horas la paciente presenta un nuevo episodio de hematemesis procediéndose a la colocación de sonda de Segstaken-Blackmore durante 48 horas.

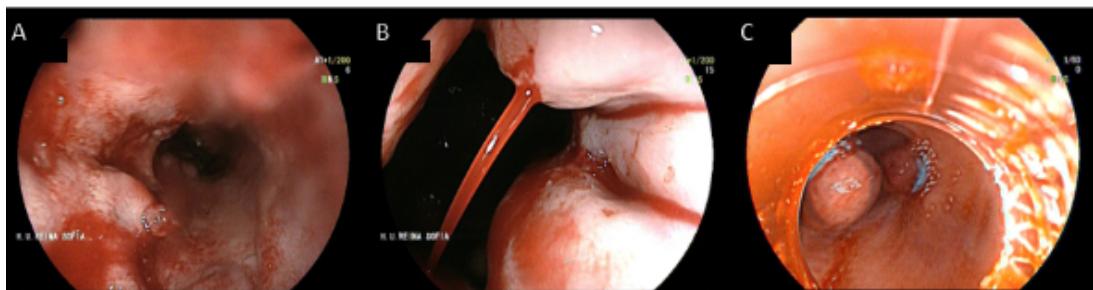


Figura 1. A. Sangrado por varices esofágicas. B. Sangrado en jet por variz esofágica. C. Ligadura con bandas elásticas con cese del sangrado.

Retirada la misma se realiza nueva EDA sin datos de sangrado activo, visualizándose escara post ligadura y dos bandas normoposicionadas.

Dada de alta de UCI la paciente presenta una adecuada evolución en planta de digestivo, manteniéndose clínica y hemodinámicamente estable, sin nuevos episodios de sangrado y manteniendo hemoglobina en torno a 8 g/dL, con normalización de las deposiciones y buena tolerancia oral. En ecografía de control se objetiva TIPS permeable y ascitis leve. Sin signos de encefalopatía hepática, la paciente expresa su deseo de marcharse de alta voluntaria a pesar de nuestras recomendaciones y necesidad de hospitalización.

Desde entonces la paciente no ha presentado ingresos, aunque tampoco ha seguido revisiones en consultas externas.

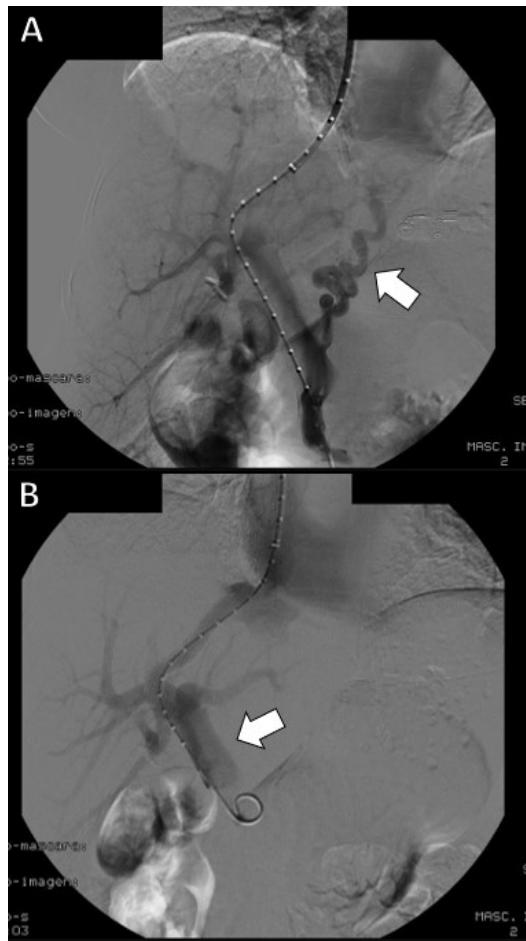


Figura 2. A. Portografía con varices esofágicas (flecha). B. Realización de TIPS (flecha) con desaparición de varices esofágicas.

Epidemiología y etiopatogenia

La hemorragia varicosa (HV) es la segunda causa más frecuente de hemorragia digestiva alta (HDA), suponiendo un 16% de las mismas.

El desarrollo de varices esofágicas es consecuencia directa de la presencia de hipertensión portal (HTP) y de la apertura de colaterales porto-sistémicas, de ahí, que estén presentes en el 45% de los pacientes con Child-Pugh A y en el 72% de los Child-Pugh B o C. Su tasa de aparición *de novo* es del 7-8%/año y su progresión desde varices pequeñas a grandes varía entre el 2-16% en pacientes Child A sin factores de riesgo hasta el 22-51%, en el primer y tercer año respectivamente, en pacientes Child-Pugh B/C, sobre todo si son alcohólicos o presentan estigmas rojo cereza.

La HV ocurre entre el 25 y el 40% de los pacientes cirróticos, con un riesgo entre el 5 y 15%/año, siendo esta la principal causa de HDA (70%) en pacientes con HTP. Así mismo, supone la segunda causa de descompensación en cirróticos tras la ascitis.

La mortalidad a las 6 semanas se estima entre un 15 y un 25% por cada episodio, con un 70% de riesgo de recurrencia al año. De forma global, la mortalidad de estos pacientes a los 5 años está entre el 20% (si presentan HV aislada) y el 80% (si asocian otras descompensaciones).

Manifestaciones clínicas

La presencia de varices no ocasiona clínica hasta el momento de su ruptura produciendo una HDA que puede presentarse en cualquiera de sus manifestaciones, si bien, lo más frecuente es en forma de hematemesis sin esfuerzos y de repetición.

La HTP debe sospecharse en todos los pacientes con HDA y estígmas clínicos, ecográficos o analíticos de hepatopatía (ictericia, arañas vasculares, eritema palmar, hipertrofia bilateral de parótidas, atrofia testicular, encefalopatía, ascitis, circulación colateral, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia, VCM aumentado, alteración en perfil hepático, prolongación del tiempo de protrombina, etc).

Diagnóstico

La endoscopia es el método de elección para la detección de varices.

La clasificación endoscópica es subjetiva, no obstante, los criterios más utilizados son los propuestos por la *Japanese Research Society for Portal Hypertension* en cuanto a la localización, tamaño, color y presencia de signos rojos.

Clasificación endoscópica de las varices

- Localización: Tercio superior, medio o inferior (más frecuentes)
- Tamaño: pequeñas < 5 mm y rectas (grado I), tortuosas ocupando < ½ de la luz esofágica (grado II) o grandes > 5 mm ocupando > ½ (grado III)
- Color: blancas o azul-violáceo
- Signos de color rojo: marcas rojas "en empalizada" (marcas longitudinales a modo de elevaciones de la variz), manchas rojo cereza < 3 mm, o como manchas hematoquísticas (ampollas llenas de sangre > 4 mm)

La ecografía puede ser útil para poner de manifiesto características que hacen sospechar HTP (esplenomegalia, vasos colaterales portosistémicos o inversión del flujo de la porta –flujo hepatofugo–). La cápsula endoscópica, la TC y la RM potenciada con gadolinio son alternativas en pacientes no candidatos a endoscopia.

Tratamiento

Puesto que las varices son causa secundaria de la HTP, el tratamiento puede dirigirse a disminuir este gradiente mediante la reducción del flujo sanguíneo portal (β -bloqueantes, terlipresina y somatostatina) o disminuyendo las resistencias intrahepáticas (nitratos, TIPS); o dirigirse directamente a las varices mediante técnicas endoscópicas.

El tratamiento de las varices va destinado por un lado a la profilaxis primaria y secundaria y al control de la hemorragia aguda mediante el uso de fármacos o técnicas endoscópicas y radiológicas.

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria va destinada a los pacientes con varices que nunca han sangrado. Debe considerarse en todos los pacientes con varices grandes consiguiéndose una reducción absoluta del riesgo de hemorragia del 10% y del 28,4% en la tasa de mortalidad. Los tratamientos utilizados son los β -bloqueantes no selectivos (propanolol o nadolol) puesto que la combinación del descenso del gasto cardíaco y del flujo portal consigue reducir la presión portal.

La dosis inicial habitual de propanolol es de 60 mg/día por la noche (mayor riesgo hemorrágico a

esta hora) pudiéndose aumentar gradualmente cada 3-5 días hasta que se alcance una frecuencia cardíaca diana de un 25% por debajo del valor basal o de 55-60 lpm siempre que la presión sistólica se mantenga por encima de los 90 mmHg, hasta un máximo de 160 mg/día. En pacientes con hipertensión arterial o enfermedad coronaria, el carvedilol se puede utilizar en dosis iniciales de 6,25 mg/día incrementándose hasta un máximo de 25 mg/día. Por desgracia, solo el 30-40% de los casos responde a los β -bloqueantes.

En pacientes que no toleran bien los β -bloqueantes (15%) o donde los mismos estén contraindicados, la profilaxis primaria debe realizarse con ligadura con bandas elásticas (LBE).

Control de la hemorragia varicosa aguda

El tratamiento de la HV puede dividirse en dos apartados. Primero, una serie de medidas iniciales que incluyen la evaluación inicial, las maniobras de reanimación y estabilización hemodinámica y el tratamiento farmacológico preendoscópico y segundo, el tratamiento endoscópico. La colocación de TIPS precoz o la colocación de balón de taponamiento esofágico son otras alternativas a tener en cuenta cuando el tratamiento endoscópico fracasa.

Medidas iniciales. Reanimación y estabilización hemodinámica

Ante la sospecha de una HV es imprescindible realizar una adecuada anamnesis inicial revisando los antecedentes personales del paciente, las posibles comorbilidades o la toma de fármacos (antiagregantes, anticoagulantes, AINE, corticoides...). La forma de presentación clínica y la confirmación de la hemorragia mediante la visualización directa de la misma o mediante la realización de un tacto rectal, es fundamental para alcanzar el diagnóstico. La colocación de SNG está contraindicada en la actualidad con fin diagnóstico.

Una exploración física exhaustiva nos permitirá determinar la gravedad, el pronóstico y la mortalidad del cuadro. El estado hemodinámico en la HV puede clasificarse en:

- Leve-moderada: asintomático, discreta frialdad acra. TAS > 100 mmHg y FR < 100 lpm.
- Grave: inquietud, frialdad y sudoración. Oligoanuria y presíncope. TAS < 100 mmHg y FC > 100 lpm.
- Masiva: agitación o letargia. Anuria y shock hipovolémico.

Una vez realizada esta evaluación es necesario iniciar de forma precoz maniobras de reanimación y estabilización hemodinámica, ya que esta es la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes.

En la actualidad, respecto a la transfusión de concentrados de hematíes, se aboga por una estrategia restrictiva, recomendándose la trasfusión en aquellos pacientes con cifras de hemoglobina < 7 gr/dL para conseguir un objetivo de entre 7 y 9 gr/dL. Un aumento brusco de la tensión arterial podría determinar un aumento del sangrado. No existen datos para realizar recomendaciones sobre la coagulopatía y plaquetopenia que suelen presentar estos pacientes.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe iniciarse tan pronto se sospeche el diagnóstico y consiste en la administración de drogas vasoactivas (terlipresina, somatostatina u octeótrido) durante un máximo de 5 días y en la profilaxis antibiótica (ceftriaxona o norfloxacino) ya que hasta el 50% de los pacientes con HV presentan posteriormente una infección bacteriana y hasta un 20% ya la presentan en el momento del sangrado.

De forma generalizada, habría que considerar la suspensión de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, AINE), betablockantes, vasodilatadores y antihipertensivos que pudiera tomar el paciente.

Finalmente, previo a la endoscopia, para una mejor visualización, se recomienda la administración de prokinéticos (metoclopramida o eritromicina).

Tratamiento endoscópico

La realización de una endoscopia precoz en las primeras 12 horas del inicio de la HDA y una vez el paciente ha sido estabilizado hemodinámicamente sirve para la conformación del diagnóstico de HV (hasta un 30% de las HDA se deben a otras causas) y para proporcionar tratamiento endoscópico, en cuyo caso, la LBE es más efectiva que la escleroterapia, tiene menos efectos adversos y mejora la supervivencia. No obstante, la escleroterapia puede ser utilizada si la ligadura no es factible por mala visualización. También se ha descrito la colocación de clips o dispositivos tipo ovesco con buenos resultados, sin existir recomendaciones firmes.

Una vez objetivadas las varices endoscópicamente es necesario retirar el endoscopio y montar el sistema de bandas. Para ello, se pasa la guía por el canal de

trabajo, se fija el capuchón con bandas a la guía posicionándolo correctamente sobre el extremo del endoscopio y finalmente se ancla el rotor que libera las bandas sobre el canal de trabajo (Figura 3). Generalmente, los sistemas cuentan con unas 6-7 bandas azules siendo la antepenúltima de color blanco a modo de aviso del fin de las mismas. Una vez montado el sistema se introduce nuevamente el endoscopio procediéndose a la ligadura. La colocación de bandas elásticas implica la aspiración de la variz en el interior del capuchón (hasta que se vea todo el campo visual ocupado por la variz) y la colocación o "suelta" de una banda elástica alrededor de la variz mediante el giro del rotor (una media vuelta hasta que se oye "clic"), quedando la variz estrangulada causando su trombosis. Inmediatamente después se deja de aspirar para no hacer sufusión y causar sangrado. En el caso de sangrado en jet se recomienda ligar inicialmente la variz problema para mejorar la visibilidad y posteriormente colocar el resto. En caso de ligadura profiláctica, se debe comenzar ligando las varices de la unión gastroesofágica y continuar ligando de forma ascendente en espiral a intervalos de unos 2 cm, hasta un máximo de cuatro bandas, no precisando ligar las varices de los tercios medio o proximal del esófago.

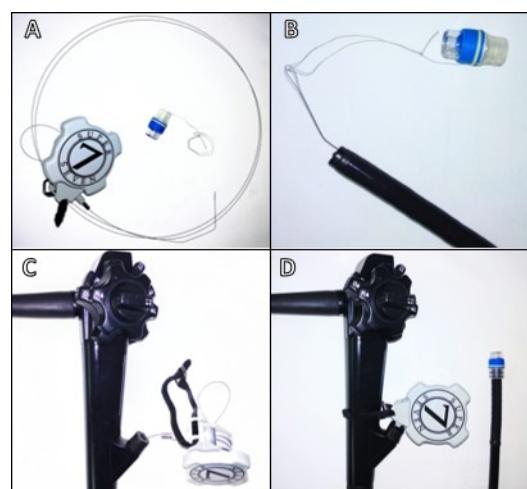


Figura 3. Kit para LBE. A. Kit abierto. B. Pase de la guía por el canal de trabajo y sujeción al capuchón. C. Anclaje del capuchón y del rotor. D. Sistema preparado para su utilización.

La complicación más temida es el sangrado postligadura que acontece generalmente entre el quinto y séptimo día, consecuencia del desprendimiento de la misma y la ulceración esofágica inducida. Suele pautarse un IBP durante 3 semanas después de la ligadura de varices, aunque los datos para apoyar su uso son limitados.

Reanimación y estabilización hemodinámica

- Dieta absoluta
- Oxigenoterapia con gafas nasales
- Canalización de 2 vías 16 o 18G
- Extracción de analítica con función renal, hepática, hemograma, gasometría venosa y coagulación
- Reserva de concentrados de hematíes y transfusión si hemoglobina < 7 g/dL
- Reposición de volemia con suero salino fisiológico

Tratamiento farmacológico y recomendaciones

- Metoclopramida (10 mg iv) o Eritromicina (250 mg iv) 30-120 min antes de la endoscopia
- Drogas vasoactivas: Iniciar ante la sospecha y mantener máximo 5 días
 - Somatostatina: bolo de 250 µg (repetible en la primera hora) + perfusión de 250-500 µg/h
 - Terlipresina: perfusión de 2 mg/4h durante las primeras 48 h seguido de 1 mg/4h en las siguientes 72 h
 - Octreótido: bolo de 50 µg (repetible en la primera hora) + perfusión de 50 µg/h
- Antibióticos:
 - Ceftriaxona 1 g/24h iv durante 7 días
 - Norfloxacino 400 mg/24h vo durante 7 días
- Suspender fármacos nefrotóxicos
- Si existe encefalopatía añadir lactulosa

Endoscopia diagnóstica en < 12 horas ± LBE

Necesidad de otras actuaciones (endoprótesis, TIPS...)

Tratamiento con sonda de Sengstaken-Blackmore y endoprótesis endoscópicas

Del 10 al 15% de los pacientes con HV son refractarios al tratamiento farmacológico y endoscópico. El taponamiento con balón se utiliza generalmente como medida temporal hasta la realización de la TIPS. La sonda de Sengstaken-Blakemore es la más utilizada y cuenta con 3 luces, una para aspirar contenido gástrico y controlar si hay nuevo sangrado, otra para el inflado del balón gástrico de 200 a 350 ml de volumen de aire y la tercera para el balón esofágico de 50 ml de aire (Figura 4). Otras variantes pueden ser la sonda de Minnesota que añade una luz para aspiración esofágico o la de Linton-Nachlas que no tiene balón esofágico. Esta medida puede controlar la hemorragia hasta 24 horas aproximadamente en el 80-90% de los pacientes.

Para la colocación de cualquiera de estas sondas es fundamental comprobar la funcionalidad de los balones, confirmar mediante la aspiración de contenido gástrico o auscultación su correcto posicionamiento en estómago y proceder a su inflado (primero gástrico y posteriormente esofágico). Finalmente, para mantener la tensión se fija el extremo distal a un peso de 0,5 a 1 Kg.

En la actualidad, el uso de endoprótesis metálicas autoexpandibles totalmente recubiertas (SX-ELLA Danis) durante 2 semanas han demostrado resultados prometedores con escasas complicaciones, por lo que su uso podría ser una alternativa a la colocación de estas sondas.



Figura 4. Sonda de Sengstaken-Blackmore con balón gástrico y esofágico inflados a 250 y 50 ml de aire respectivamente, con clampaje con pinza tipo mosquito para evitar su vaciado.

Tratamiento con TIPS

El empleo de *TIPS* es un procedimiento radiológico que disminuye la presión portal elevada al crear una comunicación entre la vena hepática y una rama intrahepática de la vena porta. Su implantación se realiza con éxito en más del 95% de las ocasiones, sus complicaciones son escasas y su mortalidad inferior al 1-2%. Aunque se recomienda un recuento plaquetario mayor a $60.000/\text{mm}^3$ y un INR menor a 1,5, no son condiciones esenciales en caso de urgencia. Su uso precoz dentro de las 72 horas en HV que no se puedan controlar después de dos sesiones endoscópicas en 24 horas o con alto riesgo de volver a sangrar (clase B o C de Child-Pugh o MELD > 18 con necesidad de transfusión de > 4 concentrados de hematíes) está asociado con una tasa reducida de fracaso del tratamiento y mortalidad, sin mayor riesgo de encefalopatía hepática, en comparación con la continuación del tratamiento farmacológico y endoscópico. No obstante, la mortalidad de estos pacientes puede alcanzar un 44% a los 30 días o superior al 60% a los 90 días.

Tras su colocación, es importante estar atento a sus posibles complicaciones precoces o tardías (hemorragia intraperitoneal, sepsis, anemia hemolítica, dolor o hematoma en zona de punción, encefalopatía hepática, estenosis o trombosis del stent, etc) mediante la reevaluación periódica del paciente (clínica, ecográfica y analítica).

Profilaxis secundaria

Todos los pacientes que han tenido una HV deberían recibir tratamiento profiláctico secundario para reducir el riesgo de recidiva de lo contrario, aparece hasta en el 80% de los pacientes a los 2 años. El tratamiento de elección es la terapia combinada con LBE en varias sesiones (la primera a los 7-14 días del episodio agudo y posteriormente en intervalos de 3-4 semanas) y propanolol asociado o no a nitrato de isosorbida a dosis de 30 mg/día. El uso de TIPS o el trasplante hepático también son opciones a valorar.

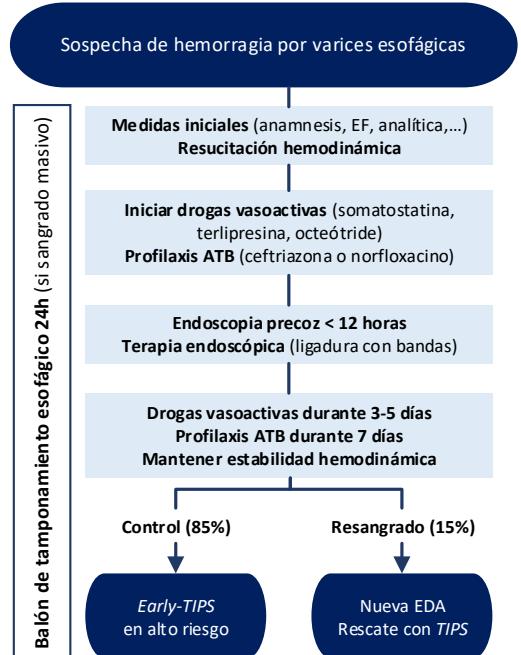


Figura 5. Algoritmo de manejo de la hemorragia gastrointestinal aguda por varices esofágicas (EASL 2018). EF: Exploración física; ATB: Antibiótico; TIPS: Derivación portosistémica percutánea intrahepática.

Consideraciones finales

Como presentamos en nuestro caso, tras la estabilización hemodinámica e inicio de tratamiento farmacológico se realizó EDA urgente con colocación de 3 bandas elásticas. Siendo una paciente de alto riesgo y sospechándose un resangrado (Child B con hemorragia activa) se derivó para colocación de un TIPS precoz. No obstante, a las 48h presentó un nuevo episodio de sangrado por lo que hubo que recurrir a taponamiento mecánico esofágico con sonda de Sengstaken-Blakemore consiguiéndose finalmente el cese del mismo y la completa estabilización de la paciente que pudo ser dada de alta de UCI a la planta de hospitalización sin objetivarse caída del hematocrito o nuevos sangrados en estudios endoscópicos posteriores.

Por otro lado, es fundamental considerar y tener en cuenta que algunos de los pacientes cirróticos no asumen por completo su enfermedad, lo que supone un no abandono de los hábitos tóxicos, un mal cumplimiento terapéutico, discontinuidad del seguimiento en consultas, hospitalizaciones frecuentes por descompensaciones, solicitud de altas voluntarias, etc. Por lo que es importante establecer una buena relación médico-paciente y con el ambiente familiar, explicando de forma detallada y con paciencia todo el espectro clínico de la cirrosis y sus posibles complicaciones para intentar que se conciencien de la situación y actúen en consecuencia.

Con todo ello, mostramos la complejidad del manejo de estos pacientes y la necesidad de comités o equipos multidisciplinares o unidades específicas de sangrados que aglutinen a especialistas como médicos de urgencias, intensivistas, anestesistas, endoscopistas y radiólogos vasculares, para su abordaje exitoso.

BILIOGRAFÍA CONSULTADA

- De Franchis R, Vi B. Position paper expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3): 743-52.
- 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.
- Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Cause X et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results real-life results. *J Hepatol.* 2018; 68(1): 73-81.
- The European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol [revista en Internet]* 2018. [acceso 13 de abril de 2020]; 69(2): 406-60. Disponible en: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2818%293196-4>
- Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin H et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015; 64(4): 1680-1704.

Capítulo

7

Varón de 80 años con tabaquismo activo y disfonía

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y fumador de unos 20 cigarrillos diarios desde hace más de 50 años.

Derivado desde Atención Primaria a Consulta de Otorrinolaringología por disfonía. En el estudio con fibroscopia se evidencia parálisis de la cuerda vocal derecha solicitándose TC cérvico-torácico que informa de voluminosa masa en mediastino superior de 6x4 cm, heterogénea, sólida, de aspecto necrótico, que parece ser un conglomerado de adenopatías y cuyo margen inferior está en contacto con el esófago medio (Figura 1).

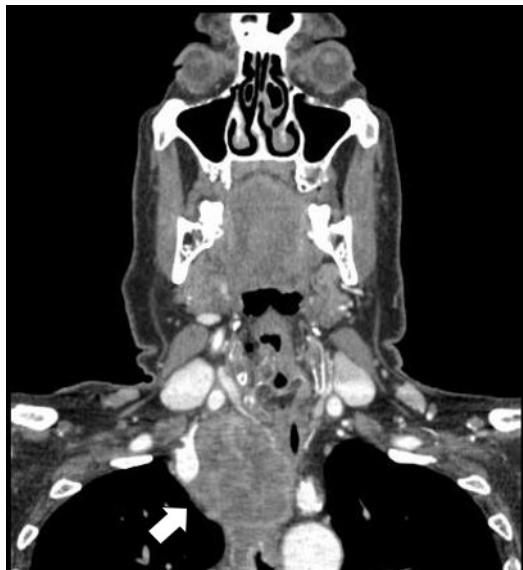


Figura 1. TC cervical en corte sagital con evidencia de masa en mediastino superior de 6 x 4 cm que desplaza tráquea.

Dados los hallazgos se decide solicitar endoscopia digestiva alta preferente para confirmar origen y toma de biopsias; observándose de 24 hasta 28 cm de arcada dentaria (esófago superior-medio) masa excrecente, ulcerada y excavada en su centro, no estenosante, con friabilidad hemorrágica y dura a la toma de biopsias sugestiva de neoplasia esofágica (Figura 2) confirmándose histológicamente el diagnóstico de carcinoma epidermoide esofágico.



Figura 2. Endoscopia digestiva alta. A. Masa ulcerada, excavada, en esófago medio, compatible con neoplasia. B. Toma de biopsias, observando friabilidad durante el procedimiento.

En el estudio de extensión con TC toraco-abdómino-pélvico se observaron metástasis en hígado y bazo (Figura 3).

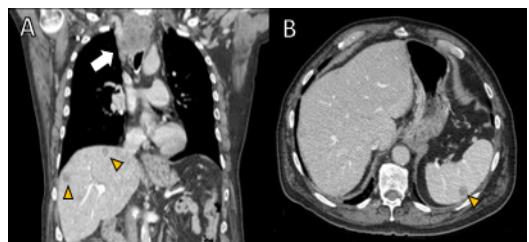


Figura 3. A. TC cérvico-torácico sagital con voluminosa masa en mediastino superior de 6 x 4 cm (flecha) y lesiones hipodensas hepáticas compatibles con metástasis (punta de flecha). B. TC abdomen axial con lesión hipodensa en bazo sugestiva de metástasis (punta de flecha).

Con el diagnóstico de carcinoma esofágico estadio IV (T4aN1M1) el paciente fue remitido a Oncología para tratamiento, recibiendo dos dosis de paclitaxel semanal, con reacción infusional grave (broncoespasmo), realizándose cambio a nab-paclitaxel como alternativa de tratamiento asociado a menor riesgo de hipersensibilidad (al no contener Cremophor como solvente).

Una semana después, ingresa por disnea secundaria a bronconeumonía bilateral, sufriendo ese mismo día episodio de hemoptisis masiva e incontrolable que supuso el fallecimiento del paciente.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

De entre los carcinomas esofágicos hay que diferenciar entre el carcinoma epidermoide (CEE) y el adenocarcinoma de esófago (ACE), entre ambos representan más del 95% de los tumores malignos esofágicos.

El CEE es más frecuente en la raza asiática y afecta por igual a hombres y a mujeres. Por su parte, el ACE es más frecuente en raza blanca y en hombres (4:1 es la relación hombre/mujer). En España el cáncer de esófago supone el quinto tumor más frecuente del tubo digestivo. Representa el 0,95% de todos los cánceres, siendo el decimooctavo por orden de frecuencia en varones y el vigésimo tercero en mujeres.

Los CEE y los ACE difieren en una serie de características, que incluyen la ubicación del tumor y los factores predisponentes (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma esofágico

CEE	ACE
Tabaco	Tabaco
Alcohol	ERGE
Ingesta de cárnicos	Esófago de Barrett
AP de tumores cabeza/cuello	Obesidad
Dietas ricas en N-nitrosamina	
Ingesta bebidas calientes	
Achalasia	
Tilosis	

CEE: Carcinoma epidermoide; ACE: Adenocarcinoma esofágico;
ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El 70% se diagnostican con metástasis regional o a distancia, lo que limita su supervivencia, siendo a los 5 años de un 39% cuando la enfermedad está localizada y de un 4% en los casos diseminados.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa inicialmente en la clínica y los factores de riesgo asociados, siendo los hallazgos bioquímicos inespecíficos, y confirmándose posteriormente con la realización de una esofagogastroscopia con toma de biopsias. Finalmente, es vital determinar la extensión del tumor mediante otras pruebas de imagen.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con ACE y CEE tienen una presentación clínica similar. Así en etapas iniciales y hasta en un 10% de los casos, los pacientes suelen estar asintomáticos al diagnóstico, apareciendo la clínica a medida que la enfermedad avanza.

Los pacientes con carcinoma esofágico a nivel torácico presentan generalmente disfagia progresiva a sólidos y líquidos, que ocurre una vez el diámetro de la luz esofágica es inferior a 13 mm, lo que indica enfermedad avanzada, asociada o no a odinofagia; y pérdida de peso, que suele deberse a cambios en la dieta para sobrelevar la disfagia. La anemia ferropénica secundaria a pérdidas por sangrado gastrointestinales es común en el cáncer de la unión esofagogastrica, mientras que rara vez se manifiesta con melenas o hematemesis, salvo que se complique con el desarrollo de una fistula aortoesofágica. También pueden presentar molestias retroesternales o sensación de ardor y/o regurgitación o debutar con una impactación esofágica. La neumonía por aspiración es infrecuente.

Los carcinomas esofágicos cervicales son menos frecuentes que los de tercio medio o distal, y además de disfagia y pérdida de peso pueden presentar roquería y disfonía por parálisis de la cuerda vocal como consecuencia de la afectación de los nervios laríngeos recurrentes por infiltración tumoral.

Una de las complicaciones más temidas es la formación de fistulas traqueobronquiales que a menudo se presentan como tos intratable o neumonías frecuentes. La esperanza de vida es inferior a cuatro semanas después del desarrollo de esta complicación.

Finalmente, los pacientes pueden presentar signos o síntomas relacionados con las metástasis, comúnmente en hígado, pulmón, hueso, cerebro y glándulas suprarrenales.

Endoscopia, biopsia y estudio histopatológico

El diagnóstico de cáncer de esófago requiere un examen histológico del tejido tumoral, generalmen-

te mediante esofagogastroduodenoscopia. Los cánceres esofágicos tempranos aparecen endoscópicamente como placas superficiales, nódulos o ulceraciones y las avanzadas como masas circunferenciales ulceradas que generan estenosis (Figura 4).



Figura 4. Masa circunferencial ulcerada que ocupa la totalidad de la luz del esófago medio compatible con CEE.

Generalmente, desde los 15 a los 30 cm de arcada dentaria (es decir, el esófago cervical, superior y medio) predomina el tipo CEE y de 30 a 40 cm (en esófago distal) el ACE.

La biopsia confirma el diagnóstico en más del 90 por ciento de los casos (con una única biopsia) y del 95-98% con la toma de cuatro a siete biopsias respectivamente, por lo que de forma generalizada se recomienda la toma de biopsias múltiples para aumentar la rentabilidad diagnóstica.

Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico, la estadificación según el sistema TNM en su octava edición de 2017 de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y de la *Union for International Cancer Control* (UICC) mediante el uso de pruebas de imagen (USE, TC y PET-TC) es fundamental para determinar el tratamiento.

La USE es el método preferido para la estadificación locorregional del tumor, no siendo necesaria su realización en presencia de metástasis a distancia ya que por definición será un estadio IV (Figura 5).

Estadaje del cáncer de esófago

- 0: limitado a la mucosa (sin afectación ganglionar)
- I: limitado a la submucosa (sin afectación ganglionar)
- II: alcanza la capa muscular (IIA si no hay afectación ganglionar, IIB si hay afectación ganglionar)
- III: afecta a estructuras adyacentes
- IV: afectación a distancia

Por su parte, el TC de cuello, tórax y abdomen o el PET-TC con fluorodeoxiglucosa (FDG) se utilizan para la evaluación de las metástasis a distancia.

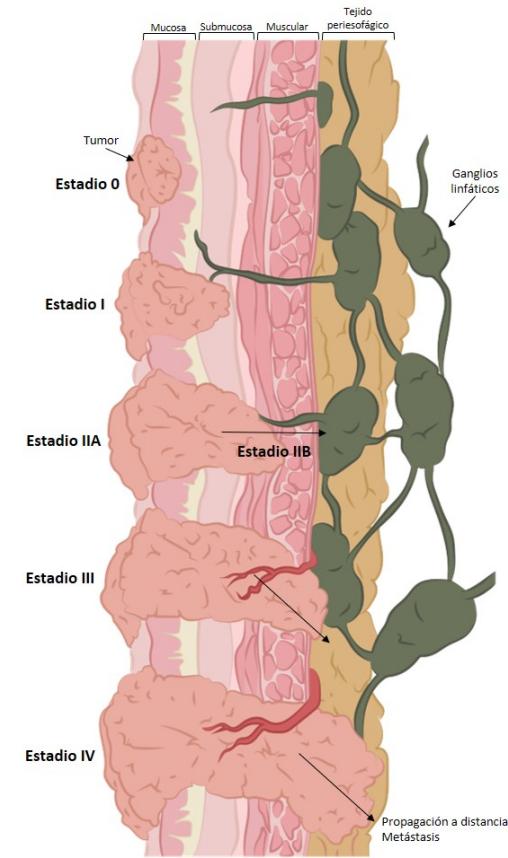


Figura 5. Estadaje locorregional del cáncer de esófago.

Tratamiento

Como en cualquier otro tumor, el abordaje multidisciplinar es esencial ya que, dado el amplio espectro de opciones terapéuticas, es necesaria una estadificación precisa para seleccionar la modalidad de tratamiento adecuada, teniendo en cuenta comorbilidades y preferencias del paciente (Tabla 2).

Tratamiento de la enfermedad localizada

En casos de diagnóstico muy precoz con lesiones pequeñas (≤ 2 cm que involucra menos de un tercio de la circunferencia de la pared esofágica) y localizadas en la mucosa (T1a), la extirpación endoscópica mediante técnicas resectivas (resección mucosa endoscópica o disección submucosa endoscópica) o ablativas (radiofrecuencia) pueden ser factibles.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Como se comentaba inicialmente, hasta el 70% de los casos presentan afectación regional por lo que el

tratamiento va a requerir de una combinación de quimioradioterapia neoadyuvante asociada a cirugía en función del estadio.

La cirugía llevada a cabo es la esofagectomía, que a pesar de sus variantes técnicas y abordajes (trans торácico, transhiatal y la mínimamente invasiva) presenta una alta morbilidad (40-50%) y mortalidad (3-13%) perioperatorias, que puede ser mayor en centros con bajo volumen de pacientes.

El tratamiento endoscópico con intención paliativa consiste en la colocación de una endoprótesis para aliviar la disfagia y re establecer el tránsito esofágico, y se prefiere sobre la dilatación, ya que esta última se asocia a resultados de corta duración y mayor número de complicaciones, sobre todo de perforaciones. En cuanto a la elección de prótesis se prefieren las metálicas recubiertas ya que presentan menor riesgo de proliferación del tumor y pueden sellar con éxito fistulas traqueoesofágicas (Figura 6).

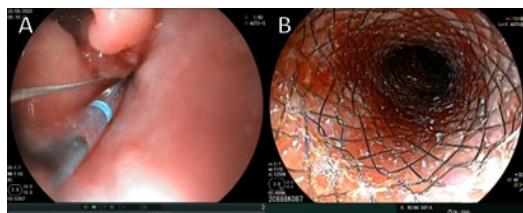


Figura 6. Cáncer esofágico estenosante. A. Intento de sobrepasar el tumor con esfinterotomo para alojar guía cebra en cavidad gástrica. B. Prótesis esofágica metálica recubierta autoexpandible insertada.

La colocación de prótesis esofágicas también ha demostrado ser útil y presentar buenos resultados en la resolución de estenosis secundaria a la radioterapia administrada como parte del tratamiento del cáncer de esófago (Figura 7).



Figura 7. A. Estenosis puntiforme esofágica secundaria a radioterapia en paciente con carcinoma esofágico. B. Esófago dilatado y con calibre normal tras la retirada de prótesis esofágica totalmente recubierta durante 4 semanas.

Tabla 2. Tratamiento del cáncer de esófago

Estadio	Tratamiento
0-I	Resección endoscópica / Cirugía (esofagectomía) Neoadyuvancia con QT (carboplatino + taxol 1 vez a la semana durante 5 semanas) + RT (25 sesiones: 5 a la semana durante 5 semanas) + cirugía posterior
II	QT (Carboplatino + Taxol 1 vez a la semana durante 5 semanas) + RT (25 sesiones: 5 a la semana durante 5 semanas). Valoramos respuesta a las 5 semanas: si mejoría se plantea la cirugía, si progresión QT paliativa (cisplatino/oxaliplatin + fluorouracilo/capecitabina)
III	QT o RT paliativa Endoscopia paliativa (dilatación vs. prótesis)
IV	QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

Consideraciones finales

El cáncer de esófago es la sexta causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, debido a su diagnóstico en estadios avanzados por unas manifestaciones clínicas tardías. No obstante, es fundamental sospecharlo ante la presencia de factores de riesgo asociados a clínica compatible (disfagia progresiva a sólidos y líquidos) y solicitar una EDA con toma de biopsias para la confirmación diagnóstica. Posteriormente, el estudio de extensión determinará la mejor actitud terapéutica, siendo la paliativa, en un alto porcentaje de pacientes, la única opción.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Fujimoto K, Hara M, Tomiyama N, Kusumoto M, Sakai F, Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) general rules for the study of mediastinal tumors. *Oncol Rep.* 2014; 31(2): 565-572.
- Siddiqui AA, Loren D, Dudnick R, Kowalski T. Expandable polyester siliconcoated stent for malignant esophageal strictures before neoadjuvant chemoradiation: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(3): 823-9.
- Stahl M, Kataja VV, Oliveira J. ESMO minimal clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up of esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16(Suppl 1): i26-i27.
- Yung KC, Likhterov I, Courey MS. Effect of temporary injection medialization on the rate of permanent medialization laryngoplasty in unilateral vocal fold paralysis patients. *Laryngoscope.* 2011; 121(10): 2191-94.

Capítulo

8

Causa atípica de disfagia de origen esofágico

Gallego Pérez B, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años con antecedentes de HTA y DM tipo 2, en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna por enfermedad autoinmune ampollosa con afectación cutánea y ocular, en tratamiento oral con corticoides y el inmunosupresor micofenolato de mofetilo, con respuesta incompleta, puesto que persisten parcialmente las lesiones de carácter recidivante, algunas de ellas con tendencia a la sobreinfección.

A los 4 años de su diagnóstico, la paciente comenta a su internista la presencia de disfagia progresiva, predominantemente para sólidos, pero que últimamente también tiene dificultades para la ingesta de líquidos. Ha presentado episodios de impactación alimentaria que se han resuelto espontáneamente tras vómito, así como un episodio reciente de broncoaspiración.

Ante dicha clínica se solicita una endoscopia digestiva alta, observando a nivel de esófago proximal, presencia de membranas incompletas y sinequias que conforman puentes entre las paredes del esófago, provocando disminución del calibre de la luz de forma significativa (Figura 1).

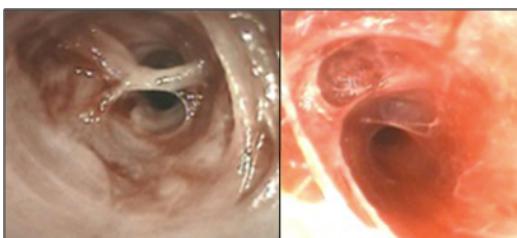


Figura 1. Esófago proximal con membranas y puentes mucosos que disminuyen la luz esofágica.

Ante estos hallazgos, impresiona, de que la enfermedad autoinmune limitada, en principio, a territorio cutáneo y ocular se ha extendido a mucosas, con afectación de la mucosa esofágica de forma predominante, compatible con un perfigoide con afectación mucocutánea.

El abordaje endoscópico inicial de esta situación, fue emplear la dilatación hidrostática con balón a nivel de las tres estenosis más significativas, con buen resultado inicial y permitiendo alcanzar cámara gástrica, así como lograr la tolerancia oral por parte de la paciente. Esta se mantiene sin disfagia o sólo muy puntual con ciertos alimentos consistentes (carne), objetivando en control posterior una mejoría endoscópica (Figura 2).

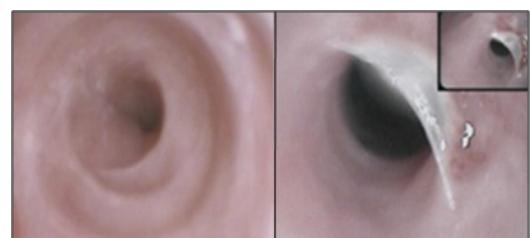


Figura 2. Mejoría endoscópica tras dilatación e intensificación de tratamiento médico.

No obstante, el curso clínico de la afectación esofágica, también presentó un curso recidivante, precisando de dilataciones endoscópica cada 4-5 meses, a pesar de intensificar el tratamiento médico con diversos fármacos inmunosupresores, a los cuales la paciente desarrolló numerosos efectos secundarios e intolerancia, lo que limitaban su empleo a dosis óptimas.

En una de las sesiones de dilatación, la afectación es tan severa que no permite ver con claridad la luz

esofágica, por lo que se decide realizar en quirófano, bajo intubación orotraqueal. Se introduce el endoscopio cuidadosamente y con lentitud, pero ante la falta de visualización y duda de estar provocando una falsa vía, así como el alto riesgo de perforación se decide suspender la exploración. Tras la misma, se realiza un esofagograma que muestra paso de contraste a nivel submucoso hasta el nivel de la primera vértebra torácica, sin evidencia de perforación (Figura 3).



Figura 3. Esofagograma con paso de contraste submucoso o “falsa vía” sin asociar perforación.

Ante la ausencia de perforación y al estar la paciente asintomática tras el procedimiento, se decide adoptar una actitud conservadora y expectante, logrando tolerancia precoz y alta domiciliaria.

Dado que la paciente sigue presentando disfagia intermitente, con desarrollo de nuevas membranas de localización muy alta, se opta por la técnica de dilatación con bujías tipo Savary-Guilleaud, empleado guía y bajo control fluoroscópico sin nuevas complicaciones.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las estenosis esofágicas que más frecuentemente se observan en la práctica clínica habitual y que por tanto son causa de disfagia progresiva (no aguda), son las de origen péptico, como consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico (ver en capítulo 3). Estas estenosis, se suelen localizar a nivel de esófago distal, siendo la dilatación con balón hidrostático una técnica sencilla y resolutiva en la mayoría de los casos, aunque pueden necesitar varias sesiones para su completa resolución. Además del tratamiento endoscópico, en estos casos, el tratamiento con IBP

resulta crucial para controlar el reflujo y disminuir el riesgo de recidiva de dichas estenosis pépticas.

La esofagitis eosinofílica (ver en capítulo 1) es otra entidad que puede ocasionar estenosis a nivel esofágico, en este caso, no limitadas a esófago distal, sino que pueden disponerse en otras localizaciones. No obstante, no es una situación muy frecuente como causa de estenosis significativa, que precise dilatación endoscópica u otros procedimientos endoscópicos, tras un correcto diagnóstico y el inicio de un adecuado tratamiento con IBP, dietas de exclusión e incluso glucocorticoïdes.

El adenocarcinoma de esófago (ver en capítulo 7) puede provocar una estenosis completa, frecuentemente localizada en esófago distal. En este caso, confirmar el diagnóstico con la toma de biopsias es imprescindible, pues el manejo terapéutico es completamente distinto al de otras entidades antes mencionadas. En ocasiones se procede a dilatación de dicha área tumoral, no exenta esta maniobra de riesgo de perforación, para una toma de muestra más representativa ante resultados de negatividad para malignidad, en las muestras tomadas supraestenosis. En estos casos, la radioterapia o la cirugía son las técnicas más eficaces según el estadiaje del tumor para salvar la estenosis, no obstante, en casos paliativos se han empleado otras técnicas endoscópicas como son la colocación de endoprótesis.

Las estenosis postquirúrgicas o tras radioterapia, plantean otro reto terapéutico para la endoscopia digestiva. Dado que suelen recaer en paciente con una calidad de vida mermada, por patologías previas (intervenidos o sometidos a radioterapia por neoplasia de esófago o gástrica), la endoscopia con el empleo de prótesis, surge como una terapia alternativa a una nueva intervención quirúrgica.

La ingesta de cáusticos (ver en capítulo 2), especialmente, álcali son los que más lesión provocan en el esófago, dada su alta capacidad para penetrar en la mucosa esofágica y provocar necrosis por licuefacción y perforación. Las estenosis secundarias a cáusticos se desarrollan con el tiempo, por lo que no van a estar presentes en la fase aguda, siendo normalmente complejas, anfractuosas, fibrosas y recidivantes. La dilatación endoscópica, el uso de bujías o el empleo de prótesis son distintos mecanismos para solucionarlas, no obstante, ante el riesgo de malignización y el alto número de sesiones de tratamiento endoscópico que suelen precisar, el

tratamiento quirúrgico suele ser la opción más definitiva.

La manifestación esofágica del penfigoide cicatricial o membrano-mucoso benigno, es muy infrecuente. Consiste en el desarrollo de anillos, membranas o cicatrices que progresan a verdaderas sinequias, constituyendo estenosis verdaderas o “esófago pegado”. Se debe sospechar en pacientes con en-

fermedades autoinmunes con afectación cutánea y mucosa, como era el caso de esta paciente. La causa de esta entidad es desconocida y afecta predominantemente a personas de edad avanzada, siendo el diagnóstico definitivo el estudio de la biopsia y la realización de inmunofluorescencia. La refractariedad al tratamiento inmunosupresor pudo en este caso, haber contribuido a la evolución tórpida y manejo complejo de la estenosis esofágica.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Cox JG, Winter RK, Maslin SC, Dakkak M, Jones R, Buckton GK, et al. Balloon or bougie for dilatation of benign esophageal stricture. *Dig Dis Sci.* 1994; 39(4): 776-81.
- Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol.* 2012; 30(1): 34-7.
- Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ, Marín Bernabé CM, Gajownik U, García Belmonte D, Rodríguez Gil FJ. Disección mucosa esofágica iatrógena por intento de dilatación de un penfigoide esofágico. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36(8): 518-9.
- Martínez Crespo JJ, Molina Martínez J, Pons Miñano JA, Serrano Jiménez A. Manifestación esofágica del penfigoide cicatricial o membrano mucoso benigno. En: Libro de ponencias XX Jornada Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva. Madrid: Asociación Española de Endoscopia Digestiva; 1998. p. 1-3.
- Park JH, Chun HJ, Jeen YT, Lee HS, Um SH, Lee SW et al. Esophageal cicatricial pemphigoid. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55(7): 909.
- Stallmach A, Weg-Remers S, Moser C, Bonkoff H, Feifel G, Zeitz M. Esophageal involvement in cicatricial pemphigoid. *Endoscopy.* 1998; 30(7): 657-61.
- Syn WK, Ahmed MM. Esophageal involvement in cicatricial pemphigoid: a rare cause of dysphagia. *Dis Esophagus.* 2004; 17(2): 180-2.

ESTÓMAGO

Capítulo

9

Mujer de 50 años con hinchazón abdominal

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Jiménez Chuni D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años, camarera en paro, sin antecedentes personales o familiares de interés, hábitos tóxicos o alergias conocidas, derivada desde Atención Primaria por sensación de ardor no ascendente y dolor epigástrico de larga evolución incrementadas en frecuencia e intensidad en las últimas semanas. Estos síntomas se habían unido a otros existentes con anterioridad, consistentes en plenitud e hinchazón posprandial, náuseas, aerofagia y flatulencias, así como saciedad precoz con comidas no necesariamente copiosas, por lo que había consultado en numerosas ocasiones a su médico de cabecera e incluso en Urgencias. La paciente no refería síntomas o signos de alarma.

Se revisó analítica general reciente, con perfil ferro-pénico y anticuerpos antitrasglutaminasa negativos. Endoscopia digestiva alta (EDA) solicitada meses antes por falta de respuesta a tratamiento con omeprazol 20 mg cada 24 horas y domperidona 10 mg 30 minutos antes de las principales comidas. El estudio endoscópico objetivó mucosa de aspecto normal y sin lesiones en todo el trayecto explorado, se tomaron biopsias de antró y cuerpo descartándose presencia de *H. pylori*.

Ante la sospecha de dispepsia funcional (DF) investigada por su MAP con escasa respuesta al tratamiento inicial, se procedió a un interrogatorio minucioso para detectar factores psicosociales asociados, revelándose una historia de maltrato previo por parte de su pareja, intensificados durante la situación de confinamiento por la pandemia COVID-19 y a una mala situación económica actual, desencadenándose cierto grado de ansiedad y tendencia a la depresión.

Dado lo anteriormente dicho, se determinó un abordaje multidisciplinar con trabajador social, psicólogo y médico de Atención Primaria, además de un ajuste del tratamiento farmacológico; añadiéndose amitriptilina 25 mg al día y simeticona antes de las comidas.

Revisada en consulta de forma telemática a las 3 semanas, tras inicio de sesiones de psicoterapia y cambio de domicilio, la paciente refirió mejoría sintomática pudiendo ser dada de alta con recomendaciones adjuntas y seguimiento por parte de su médico de Atención Primaria.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Consideraciones iniciales

Es importante destacar la diferencia entre el término dispepsia, entendido como dolor localizado en hemiabdomen superior y el término malestar o discomfort, entendido como una percepción negativa no dolorosa que engloba síntomas más amplios como la saciedad precoz, la plenitud posprandial, el ardor o quemazón epigástrico, la aerofagia, etc.

Epidemiología y etiopatogenia

Aproximadamente entre el 20-50% de la población presentará dispepsia a lo largo de la vida, sobre todo si se trata de mujeres, fumadores, consumidores de AINE o en presencia de *H. pylori*. De todos ellos, el 50% requerirá asistencia médica, entre un 15-20% serán derivados al especialista de Aparato Digestivo, un 36% será sometido a una EDA y en el 50% se prescribirá algún medicamento. Estos datos, asociados al 12,4% de ausentismo laboral que ocasiona la dispepsia y al 78% de falta de productividad por la irrupción en la calidad de vida relacionada con la

salud, determinan una situación clínica con un importante consumo de recursos.

Por su parte, la hinchazón abdominal como sensación subjetiva debe distinguirse de la distensión abdominal, como signo objetivo de aumento del perímetro abdominal. Ambas entidades se presentan en un 15-30% de la población objetivándose distensión en un 50% de los pacientes que refieren hinchazón. En la mayoría de las ocasiones estos síntomas son parte del espectro de otras patologías con el síndrome de intestino irritable (SII) (90%), estreñimiento crónico (80%) o DF (50%).

Manifestaciones clínicas

La dispepsia puede presentar dos vertientes independientes o intrincadas entre sí. Una de ellas entendida como síndrome de dolor epigástrico (dolor, ardor o quemazón) que estaría relacionado con la hipersensibilidad o la hiperalgesia visceral. Y otra entendida como síndrome de distrés posprandial (plenitud o hinchazón posprandial y saciedad precoz), el primero de ellos relacionado con trastornos de la motilidad antroduodenal y retraso del vaciamiento gástrico (20-50%) y el segundo de ellos en relación a alteraciones en la acomodación o relajación del estómago tras la ingesta que conllevaría a un aumento de la presión intragástrica.

La distensión abdominal presenta una serie de características clínicas como son la mejoría estando tumbado, tras el descanso nocturno y por la mañana; empeoramiento a lo largo del día y por la noche, en períodos de estrés, tras comidas copiosas con grasa o fibra no digerible y durante el periodo menstrual; no teniendo relación con las deposiciones o el ventoseo. Aunque la fisiopatología no es bien conocida, se sugiere se debe a un posible exceso de gas intestinal asociado a un aumento de la sensibilidad visceral, una respuesta viscerosomática anormal y una disinergia abdominofrénica.

Diagnóstico

En el caso de ambas entidades, lo fundamental para alcanzar un correcto diagnóstico, es descartar mediante una anamnesis detallada y estructurada por aparatos y sistemas la presencia de síntomas o signos de alarma en la historia clínica, la exploración física o las determinaciones analíticas (Tabla 1) que permitan descartar patología orgánica subyacente y establecer el diagnóstico según criterios Roma IV.

Tabla 1. Hallazgos de alarma

Síntomas en la historia clínica	Signos exploratorios	Hallazgos analíticos
> 50 años	Ictericia	Anemia
AF de cáncer	Adenopatías	PF alterado
AF de EII o EC	Hepatomegalia	PH alterado
Pérdida de peso no explicada	Espplenomegalia	RFA elevados
SOH + sin patología anal aparente	Masa abdominal	tTG-2 IgA positivos.
Fiebre	Ascitis	Alteración tiroidea
Dolor que impide el descanso o aumenta con la ingesta		
Vómitos recurrentes		
Disfagia progresiva		
Síntomas de malabsorción o sorción o extradigestivos		

AF: Antecedentes familiares; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; EC: Enfermedad celíaca; SOH: Sangre oculta en heces; PF: Perfil ferroico; PH: Perfil hepático; RFA: Reactante de fase aguda; tTG-2 IgA: Anticuerpos antitransglutaminasa IgA.

Inicialmente, la presencia de síntomas dispépticos no estudiados (dispepsia no investigada) requiere descartar una noxa o causa orgánica, siendo generalmente suficiente con la realización de una analítica general (hemograma, metabolismo del hierro, perfil hepático y renal, albúmina y colesterol, TSH, TtG-2 e IgA total), una EDA y una ecografía abdominal (Figura 1).

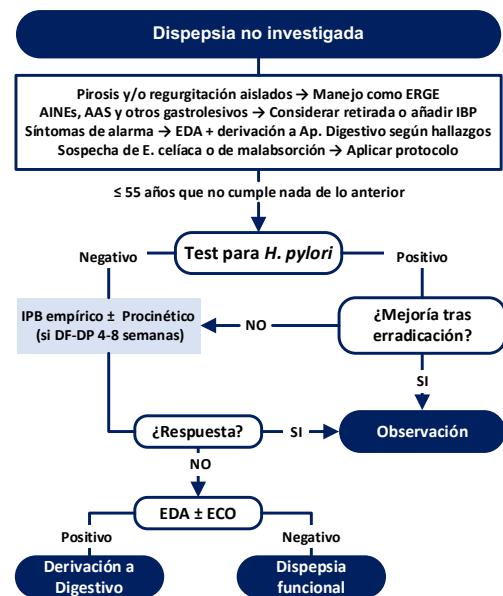


Figura 1. Manejo inicial de la dispepsia no investigada. DF-DP: Dispepsia funcional tipo distrés posprandial. ECO: Ecografía abdominal; EDA: Endoscopia digestiva alta.

Una vez realizado este estudio, el diagnóstico de DF se establece según los criterios de Roma IV:

- Síntomas dispépticos (dolor epigástrico o distrés posprandial) ≥ 1 episodio a la semana.
- Presentes durante, al menos, 3 meses e iniciados, al menos, 6 meses antes del diagnóstico.
- Haberse descartado organicidad, es decir, los síntomas no pueden ser explicados por un daño orgánico, sistémico o metabólico detectado en las exploraciones rutinarias.

Ante la presencia de hinchazón o distensión abdominal, es necesario realizar una adecuada anamnesis, una analítica de rutina y una radiografía de abdominal, ya que de forma generalizada su diagnóstico no requerirá de exploraciones complementarias complejas (Figura 2).

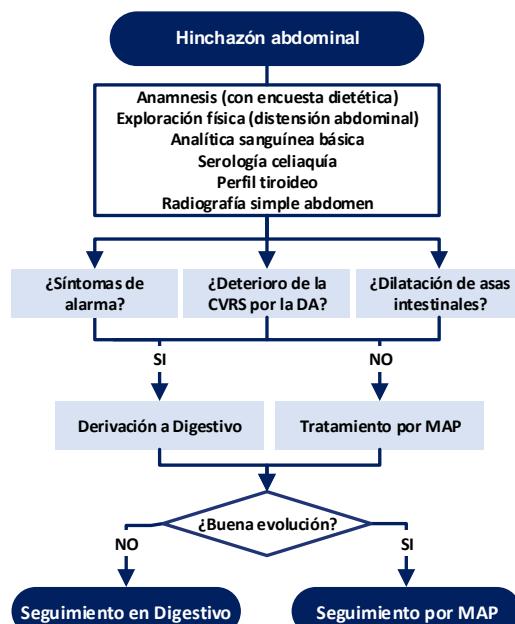


Figura 2. Manejo de la hinchazón abdominal. CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; DA: Distensión abdominal; MAP: Médico de Atención Primaria.

Aunque en ocasiones se soliciten estudios de intolerancias alimentarias (ver en capítulo 16) tan solo se consigue demostrar las mismas en una pequeña proporción de pacientes con distensión abdominal.

Una vez realizado este estudio, el diagnóstico de distensión abdominal funcional se establece según los criterios de Roma IV:

- Hinchazón o distensión ≥ 1 episodio a la semana.
- Presentes durante, al menos, 3 meses e iniciados, al menos, 6 meses antes del diagnóstico.

- No cumplir el diagnóstico de DF.

Tratamiento

El tratamiento de la dispepsia y la distensión funcional es sintomático, basándose en el perfil individualizado del paciente y en la clínica predominante.

Uno de los aspectos fundamentales del tratamiento y en la que ocasionalmente no se repara lo suficiente, es en la explicación somera sobre la naturaleza y origen de los síntomas mediante la utilización de esquemas, dibujos, documentos informativos online, etc. Se evita así caer en el clásico “no tiene usted nada importante” seguido de la prescripción de múltiples fármacos. Con esta práctica, se consigue reducir los sentimientos de frustración, desesperanza e incomprendimiento, los frecuentes cambios de médico, las pruebas complementarias superfluas y un elevado coste sanitario. Habiéndose demostrado que los pacientes bien informados están más satisfechos y afrontan mejor los síntomas.

Siguiendo la línea anterior y considerando que la mayoría de estos pacientes pueden presentar problemas psicológicos o sociales asociados (estrés emocional, historia de abusos, problemas personales o familiares, situación económica compleja, depresiones enmascaradas, trastornos fóbicos, etc), referir quejas del tipo “no controlo los nervios”, “tengo ansiedad”, “ahora esta situación me puede”, “estoy mejor los fines de semana” o consumir frecuentemente ansiolíticos o hipnóticos sin gran beneficio, hay que indagar sobre ellos y establecer pautas multidisciplinares conjuntas con psicólogos, médicos de Atención Primaria y otros especialistas. También se puede recomendar practicar yoga, pilates, acupuntura, *mindfulness* u otro tipo de acciones encaminadas a disminuir o evitar el estrés.

Las recomendaciones higiénico dietéticas deben ir destinadas a disminuir la ingesta de determinados alimentos que pudieran ser los responsables de la sintomatología como las grasas, la fibra excesiva o los carbohidratos fermentables ricos en fructosa o sorbitol (miel, zumos industriales, refrescos, chocolates, golosinas, chicles sin azúcar, frutos secos, mermeladas, frutas, hortalizas o legumbres abundantes, etc) y a la realización de ejercicio moderado para evitar el sobrepeso.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen en el mercado una gran cantidad de medicamentos que tanto el médico de Atención Primaria como el especialista de Aparato Digestivo deben conocer y manejar (Tabla 2).

La elección de uno u otro o la utilización de varios de ellos de forma conjunta dependerá de los síntomas predominantes o guías. En referencia a este punto, es importante tener en cuenta que el manejo farmacéutico en pacientes con DF se complica por una alta tasa de “alergias a medicamentos” informadas por el paciente, que en realidad son efectos nocebo (es decir, atribución incorrecta de los síntomas a la medicación) o debido a la intolerancia a la medicación en pacientes que tienen una mayor sensibilidad a una variedad de estímulos. Aunque no es peligroso, estos problemas pueden limitar el uso de medicamentos potencialmente beneficiosos en pacientes con DF por lo que una vez más es importante una adecuada explicación que consiga establecer una relación médico-paciente efectiva y confiable.

En aquellos casos donde se evidencie infección por *H. pylori* es necesario administrar tratamiento erradicador (ver en capítulo 10) y comprobar su curación. Si bien, es importante destacar y advertir al paciente que su erradicación no siempre se acompaña de una clara mejoría sintomática, pudiendo continuar los síntomas más allá del tratamiento; o incluso que existe la posibilidad de aparición de síntomas de reflujo de rebote temporales, similares a los producidos por la suspensión de IBP, recomendándose en el caso de estos últimos la retirada paulatina con dosis descendentes o la administración de antiácidos tipo amalgatos o alginato para suprimir los síntomas.

Finalmente, dado que en ocasiones no se consigue una remisión completa de los síntomas, muchos pacientes son remitidos de forma inapropiada a para cirugía abdominal (colecistectomía, apendicetomía, cistectomía ovárica, etc). Es por ello, que se requiere de una indicación clara, pues si la cirugía se realiza sin evidencia definitiva de patología quirúrgica, el éxito es muy bajo, siendo común la exacerbación posquirúrgica de los síntomas gastrointestinales.

Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes una vez alcanzado el control clínico mediante un tratamiento individualizado y multidisciplinario, puede ser realizado por parte del médico de Atención Primaria. No obstante, se recomienda dejar una serie de recomendaciones para el futuro en caso de aparición o empeoramiento de los síntomas.

Consideraciones finales

El caso presentado expone la heterogeneidad fisiopatológica de la DF, donde las alteraciones de la sensibilidad somática y visceral pueden favorecerse por cambios neuroplásticos relacionados con experiencias traumáticas. Igualmente, y de forma llamativa, como hemos podido observar y constatar en las consultas telefónicas, mientras que determinados subgrupos de pacientes han manifestado o agravado su sintomatología dispéptica durante estos meses de confinamiento por la pandemia COVID-19 por aumento del estrés, otros han presentado mejoría clínica, refiriéndonos que al “romper” con las rutinas han podido por fin comer a su horario, en casa y sin prisa, disminuir la carga laboral, disfrutar de la familia, etc. Por lo que queda patente la importancia de no olvidar el contexto biopsicosocial del paciente.

También muestra cómo debe de realizarse el estudio de la dispepsia no investigada por parte del Médico de Atención Primaria mediante la búsqueda de hallazgos de alarma o *red flags*, solicitud de analítica básica, estudio de infección por *H. pylori*, inicio de tratamiento empírico, solicitud de EDA, etc. y los criterios de derivación al especialista de Aparato Digestivo cuando los síntomas no remiten para continuar con el estudio u optimizar el tratamiento.

Finalmente, como se ha indicado previamente, es necesaria una buena relación multidisciplinaria para favorecer el seguimiento futuro de estos pacientes hasta conseguir la remisión de los síntomas y recuperar la calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla 2. Opciones de tratamiento farmacológico para la dispepsia y distensión abdominal**Antisecretores y otros antiácidos**

- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Omeprazol 20 mg/24h, Esomeprazol 30 mg/24h, etc. Antes del desayuno
- Antagonistas de los receptores-H2 (Anti-H2): Famotidina 20 mg/12h. Menos efectivos que los IBP, si bien en algunos pacientes con DF pueden ser efectivos
- Baclofeno 5 mg/8h, aumentando 5 mg por toma cada 3 días, hasta la dosis óptima de 10-15 mg/8h. Relajante muscular de acción central, útil como alternativa a IBP en ERGE refractario no ácido
- Almagato (Almax®) 1 g/8h. Combinación de aluminio, calcio y magnesio que actúa como antiácido y protector de la mucosa gástrica
- Magaldrato (Bemolan®). 800 mg/8h. Gel con sales de aluminio y magnesio. Antiácido y protector de mucosa gástrica
- Alginato (Gavisón®), 2-4 comprimidos o de 1-2 sobres cada 6h hasta un máximo de 16 comprimidos o 8 sobres al día
- Ziverel® (Sulfato de condroitina/ácido hialurónico/poloxamero 407) 10-20 mg (1-2 sobres) después de las comidas y antes de acostarse hasta un máximo de 80 mg/día. Protector de la mucosa esofágica, útil para el RGE

Procinéticos

- Metoclopramida (Primperan®) 10 mg/8h, 10-30 minutos antes de las comidas principales. No se recomiendan tratamientos prolongados debido a sus efectos neurológicos
- Domperidona (Motilium®) 10 mg/8h, 10-30 minutos antes de las comidas principales. No se recomiendan a largo plazo por riesgo de inducir arritmias
- Cinitaprida (Cidine®) 1 mg/8h, 10-30 minutos antes de las comidas principales
- Levosulpiride (Levogastrol®) 25 mg/8h. Neuroleptico con efecto procinético

Fármacos con acción central

- Amitriptilina 25 mg/24h, aumentar a 50 mg/24h si buena tolerancia. Reducen la hipersensibilidad visceral y la percepción del dolor funcional
- Paroxetina 20 mg/24h. Especialmente útiles ante la presencia de depresión concomitante
- Escitalopram 5 mg/24h. Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Hay que evaluar respuesta a las 2-3 semanas pudiéndose aumentar la dosis hasta 20 mg/24h. Debe mantenerse durante 6 meses
- Mirtazapina 15 mg/24h. Inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina con efecto ansiolítico, puede relajar el fundus gástrico, reducir la saciedad precoz y mejorar el apetito. Puede aumentarse la dosis hasta 30 mg/24h
- Lorazepam 1 mg /8h. Benzodiacepina que actúa como ansiolítico
- Lormetazepam 0,5-2 mg/24h. Tiene mayor efecto hipnótico por lo que es de utilidad en el insomnio de conciliación
- Cleboprida (Cleboril®) 0,5 mg/8h. Antagonista dopaminérgico con acción procinética-antiemética
- Sulpirida (Dogmatil®) 50-100 mg/8h. Antagonista dopaminérgico con acción antisecretora gástrica y antiemética

Antiflatulentos. Preparados basados en la simeticona

- Aero Red forte®: 120 mg 3-4 veces al día o 240 mg dos veces al día, después de las comidas. Dosis máxima 500 mg/día
- Entero silicona®: 90 mg (10 ml o una cucharada grade) 3 veces al día, después de las comidas. Dosis máxima 55 ml/día
- Flatoril® (simeticona / cleboprida): 1 cápsula o 5 ml de emulsión oral 3 veces al día, antes de las comidas
- Pankreoflat® (Lipasa / amilasa / proteasa / dimeticona), 1 o 2 grageas sin masticar en cada comida

Antiespasmódicos

- Bromuro de otilonio (Spasmocyl®) 40 mg/8-12h, 20 minutos antes de las comidas durante 4 semanas como máximo
- Mebeverina (Duspatalin®) 135 mg/8h, 20 minutos antes de las comidas
- Trimebutina (Polibutin®) 100-200 mg/8-12h
- Bromuro de pinaverio (Eldicet®) 50 mg/6-8h hasta un máximo de 300 mg/24h, administrar durante las comidas

Remedios herbarios

- Iberogast® 20 gotas/8h (sin receta). Puede tener efectos procinéticos, mejorar el reflujo y los síntomas dispépticos
- Colpermin® 1-2 cápsulas/8h. Propiedades espasmolíticas (sin receta)
- Disibex® 1 cápsula 30 minutos antes de la comida principal. Contribuye al tratamiento y prevención de la dispepsia
- Dinagas 4® 1 vial al día antes de la comida principal. Contribuye al tratamiento y prevención de la dispepsia

Prebióticos y Probióticos

Existen una gran variedad de preparados comerciales (ver en capítulo 26)

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Accarino Garaventa A, Azpiroz Vidaur F, Mendive Arbeloa JM. Gas y distensión abdominal funcional. Flujograma de gestión clínica en las patologías digestivas más prevalentes. Protocolos de actuación consensuados entre médicos de familia (SEmFYC) y gastroenterólogos (AEGastrum). Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2018.
- Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. Therap Adv Gastroenterol. 2018; 11:1756284818805597.
- 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.
- Montoro M, Amador J. El paciente con dispepsia. Flujograma de gestión clínica en las patologías digestivas más prevalentes. Protocolos de actuación consensuados entre médicos de familia (semFYC) y gastroenterólogos (AEGastrum). Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2019.

Capítulo

10

Melenas en paciente consumidor crónico de AINE

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años, con antecedentes de hipertensión, cardiopatía isquémica en tratamiento con Adiro® y lumbalgia crónica tratada con analgésicos y antiinflamatorios (tramadol y meloxicam) y con omeprazol a demanda, que acude al servicio de urgencias por síntope y un vómito “en posos de café”, refiriendo heces melénicas desde hace 24 horas confirmado en el tacto rectal.

A la exploración física la paciente presenta TA de 89/60 mmHg, FC de 101 lpm. La analítica muestra hemoglobina 7,30 g/dL, siendo el resto parámetros del hemograma, coagulación y bioquímica normales.

Ante la situación de inestabilidad hemodinámica y antecedentes de cardiopatía, se inicia tratamiento con sueroterapia y trasfusión de sangre alógena (TSA). Al mismo tiempo, se administra IBP en bolo de 80 mg intravenoso y posteriormente en perfusión a velocidad de 8 mg/h. Tras la estabilización de la paciente y control post-transfusional, con hemoglobina de 8,7 g/dL, se realiza endoscopia digestiva alta a las 6 horas de la llegada de la paciente a urgencias. A nivel de incisura se evidencia úlcera excavada fibrinada de 5 mm Forrest III (Figura 1A) y en bulbo, a nivel de cara posterior úlcera de 10 mm con sangrado en babeo Forrest Ib (Figura 1B).

Se decide actuar endoscópicamente, sobre la úlcera bulbar, dado que presenta un sangrado activo, mediante la inyección de adrenalina diluida 1:10.000 y colocación de un clip, con buen resultado hemostático. Tras conseguir la hemostasia de la lesión y la estabilidad hemodinámica de la paciente se decide administración de hierro carboximaltosa iv 1000 mg (Ferinject®).

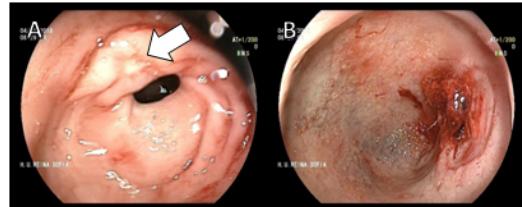


Figura 1. Endoscopia digestiva alta. A. Úlcera antral fibrinada Forrest III (flecha). B. Úlcera bulbar con sangrado activo Forrest Ib.

Ante estos hallazgos, la paciente es diagnosticada de HDA secundaria a úlcera prepirólica y bulbar en probable relación con meloxicam, un grupo de AINE.

La paciente fue ingresada y a las 48 horas de la endoscopia inicial y ante la necesidad de reiniciar tratamiento con Adiro® por antecedentes cardiológicos, se decide realizar gastroscopia de control o *second-look* precozmente (Figura 2), observando que la úlcera bulbar se encuentra en un estado de cicatrización, sin signos de hemorragia activa (Forrest III) y con desprendimiento del clip colocado en endoscopia urgente. En este momento, también se toman biopsias de la úlcera gástrica para descartar malignidad, así como de mucosa gástrica para determinar la presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).



Figura 2. Endoscopia digestiva alta (second-look). A. Úlcera antral (flecha). B. Úlcera bulbar (flecha) con fibrina (Forrest III).

Ante la ausencia de signos de recidiva de la hemorragia se progresó dieta, que es tolerada, así como

tratamiento vía oral con Adiro®, insistiendo a la paciente que evite la toma de AINE. En la biopsia se evidencia la presencia de *H. pylori* mediante visualización directa en tinción Warthin-Starr y se descarta malignidad de las lesiones ulcerosas.

Tras seis días de ingreso, se administra segunda dosis de Ferinject® 500 mg (ver en capítulo 51) la paciente es dada de alta con hemoglobina 9,5 mg/dL y se le prescribe tratamiento erradicador para *H. pylori* (omeprazol 20 mg cada 12 horas, amoxicilina 1 g cada 12 horas, claritromicina 500 mg cada 12 horas, metronidazol 500 mg cada 12 horas durante 14 días), con diagnóstico al alta de HDA secundaria a úlcera prepirórica y bulbar de probable etiología mixta (consumo de AINE y *H. pylori*).

Revisada en consultas se comprobó la erradicación de *H. pylori* mediante test de aliento y el estado asintomático de la paciente sin nuevos episodios de HDA. Actualmente, consigue controlar el dolor sin necesidad de AINE, asociándose IBP como tratamiento crónico para mantener antiagregación.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La hemorragia digestiva alta no varicosa (HDA), causada por úlcera péptica, ha sido un motivo frecuente de ingreso hospitalario, no obstante, en las últimas décadas ha descendido notablemente debido a la introducción de los IBP y la terapia endoscópica, así como su abordaje multidisciplinar.

Manejo inicial HDA no varicosa

La HDA es la pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un

punto localizado por encima del ángulo de Treitz y es uno de los motivos más frecuentes de hospitalización por patología digestiva. Se manifiesta habitualmente en forma de hematemesis (vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros “poso de café”) y/o deposiciones melénicas (emisión de heces de color negro intenso y brillante, blandas y muy malolientes).

La etiología más frecuente de HDA es la úlcera péptica secundaria a consumo de AINE y/o *H. pylori*, seguida del sangrado de varices esofágicas (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencias de hemorragia digestiva alta

Causa	Frecuencia
Úlcera péptica	40-70%
Varices esofágicas	5-25%
Esofagitis	5-15%
Síndrome de Mallory-Weiss	4-10%
Otras	6-20%
Desconocido	5-20%

La anamnesis y exploración física inicial, son vitales para determinar si el paciente está estable o no hemodinámicamente (TA < 100 y FC > 100 lpm, clínica de síntope), así como para confirmar el diagnóstico de HDA con el tacto rectal.

La presencia de comorbilidad del paciente (estigmas de hepatopatía crónica que requieran descartar HDA de origen varicoso) así como el uso de fármacos relacionados (AINE, antiagregantes o anticoagulan tes) son importantes para afinar sobre la etiología.

Después de la evaluación inicial se debe de iniciar tratamiento encaminado a la estabilización hemodinámica, así como la preparación farmacológica previa a la realización de la endoscopia (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento previo a la realización de exploración endoscópica en pacientes con HDA no varicosa

Dieta absoluta	Pacientes que se prevea que precisan EDA precoz
Estabilización hemodinámica	Dos vías periféricas de calibre 16 G o 18 G Reponer volemia con cristaloides (SSF o RL) con objetivo TAS > 100 mmHg y diuresis > 30 ml/hora
Criterios de trasfusión	Reserva de sangre (al menos dos concentrados) en todos los pacientes - Sin patología cardiovascular ni hemorragia activa: TSA si Hb < 7 g/dL con objetivo Hb 7-9 g/dL - Con patología cardiovascular y/o hemorragia activa: TSA con objetivo Hb 9-10 mg/dL Debería transfundirse una bolsa de plasma fresco por cada 4 concentrados de hematíes
IBP	Omeprazol bolo de 80 mg iv + Perfusión 8 mg/h disuelto en SSF con cambio cada 12 horas o 40-80 mg cada 12 horas durante las 72 horas posteriores a la HDA
Corrección trastornos de coagulación	Dicumarínicos (si niveles supraterapéuticos de INR): suspender en todos - Inestabilidad hemodinámica: vitamina K y factores protrombóticos (hasta corrección coagulación). EDA cuando precise - Estabilidad hemodinámica: 20 mg vitamina K. Endoscopia cuando INR < 2,5
Antiagregación	ACOD: suspender temporalmente
Procinéticos	Eritromicina 250 mg o metoclopramida 10 mg iv 30-120 minutos previo a la realización de EDA

ACOD: Anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban); EDA: Endoscopia digestiva alta; Hb: Hemoglobina; HDA: Hemorragia digestiva alta; IBP: Inhibidores de la bomba de protones; INR: International normalized ratio; RL: Ringer Lactato; SSF: Suero salino fisiológico; TAS: Tensión arterial sistólica; TSA: Transfusión de sangre alógena.

Se debe obtener una analítica sanguínea (hemograma, pruebas de coagulación, función hepática y función renal con ionograma), realizar reserva de sangre (al menos 2 CH) en todos los pacientes con HDA, así como la canalización de dos accesos venoso, especialmente en paciente con inestabilidad hemodinámica. Se indicará dieta absoluta en los pacientes con necesidad de EDA urgente.

De forma generalizada, se recomienda una endoscopia precoz (dentro de las primeras 24 horas del ingreso), pero los pacientes de muy alto riesgo, con inestabilidad hemodinámica persistente, podrían beneficiarse de una EDA en las primeras 6-12 horas.

La escala de Glasgow-Blatchford (Tabla 3) es útil para estratificar el riesgo pre-endoscópico y ayudar en la toma decisiones terapéuticas como la necesidad y el momento adecuado para la realización de la EDA, orientando en paciente con riesgo bajo (puntuación < 3) la no realización de endoscopia urgente. De igual forma, a mayor puntuación obtenida mayor inestabilidad hemodinámica y mortalidad asociada.

Tabla 3. Escala de Glasgow-Blatchford

Variable	Valores	Puntos
Urea sérica (mmol/l)	< 6,5	0
	6,5 - 7,9	2
	8 - 9,9	3
	10 - 24,9	4
	> 25	6
	≥ 13	0
Hemoglobina (g/dL) en varones	12 - 13	1
	10 - 12	3
Hemoglobina (g/dL) en mujeres	< 10	6
	≥ 12	0
	10 - 12	1
	< 10	6
Tensión arterial sistólica	> 110	0
	100 - 109	1
	90 - 99	2
Otros marcadores	< 90	3
	FC ≥ 100	1
	Melenas	1
	Síncope	2
	Hepatopatía	2
	IC	2

FC: Frecuencia Cardíaca; IC: Insuficiencia Cardíaca.

La endoscopia, además de aclarar la etiología de la HDA en el 95% de los casos, tiene valor pronóstico y permite aplicar técnicas de hemostasia.

En base a los parámetros endoscópicos, la clasificación de Forrest (Tabla 4) se emplea para estratificar el tipo de lesiones, su riesgo de resangrado que determinar el ingreso o no del paciente, así como la elección o no de realizar terapia endoscópica.

Tabla 4. Clasificación de Forrest

Grado	Descripción	Recidiva
IA	Sangrado activo arterial en "jet" o "chorro"	90%
IB	Sangrado rezumante "en sábana" o "en babeo"	60-80%
IIA	Vaso visible no sangrante en lecho ulceroso	50%
IIB	Coágulo adherido	25-30%
IIC	Mancha hematina	7-10%
III	Lesión con base limpia, cubierta por fibrina	3-5%

Tras la realización de la EDA, es recomendable determinar escalas pronósticas como el índice de Rockall (Tabla 5) para establecer el riesgo de recidiva y mortalidad teniendo en cuenta otros parámetros.

Tabla 5. Índice de Rockall

	0	1	2	3
Edad (años)	< 60	60-79	> 80	
Comorbilidad	No	+	++	
Shock	No	FC > 100 lpm	TAS < 100 mmHg	
Etiología	MW	Otras	Neoplasia	
Forrest	IIC, III		I, IIa, IIb	

Nota: Mortalidad baja (0-2 puntos), intermedia (3-4 puntos), alta (5 puntos); +: Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica; ++: Insuficiencia renal, hepatopatía, cáncer con metástasis; MW: Mallory-Weiss; lpm: latidos por minuto; Otras: Esofagitis, gastritis, úlcera péptica, varices esofágicas, etc.

El tratamiento endoscópico no estará indicado en pacientes con estigmas de bajo riesgo (Forrest IIC y III), mientras que cuando se detecta un coágulo adherido (Forrest IIb) se deberán realizar lavados para desprenderlo y en caso de que no se desprenda el tratamiento endoscópico se debe aplicar en la base del coágulo, siendo una técnica segura y que reduce la tasa de recidiva. Los pacientes con sangrado activo (Forrest Ia y Ib) o vaso visible (Forrest IIa) tienen indicación de tratamiento endoscópico dada su alta tasa de recidiva. La opción endoscópica de elección es la inyección de adrenalina (nunca en monoterapia) con colocación de clips y/o electrocoagulación y/o inyección de esclerosantes con el objetivo de conseguir el control inicial de la hemorragia y prevenir el resangrado, definido como la presencia de hematemesis y/o melenas asociado a signos de hipotensión y/o anemia (disminución hemoglobina > 2 g/dL) en paciente previamente diagnosticado de úlcera gastroduodenal estabilizada.

El tratamiento de elección en la recidiva, será el endoscópico, que consigue evitar la cirugía en un 70% de los casos, pero si no es exitoso, se deben valorar otras opciones como la arteriografía con embolización o la cirugía urgente.

No se recomienda la realización de *second-look* de forma sistemática sin nueva sintomatología ya que con el tratamiento endoscópico inicial el riesgo de recidiva es muy bajo y no se ha demostrado un beneficio.

Únicamente debería valorarse en pacientes de muy alto riesgo de sangrado. En nuestro caso estaba justificado por posibilidad de recidiva de hasta el 80% y la reintroducción de Adiro®.

Úlcera péptica

La úlcera péptica, o enfermedad ulcerosa péptica, consiste en una lesión en la capa más superficial, denominada mucosa, que recubre el tubo digestivo.

Es una enfermedad frecuente que en Europa occidental afecta aproximadamente al 5-10% de la población en algún momento de su vida. Su incidencia ha disminuido significativamente en las últimas décadas debido a distintos factores como a la introducción de IBP cada vez más potentes y uso de AINE menos gastrolesivos o el conocimiento más exhaustivo del *H. pylori*.

Hoy en día, se considera la infección por *H. pylori* la causa principal en el origen de la enfermedad ulcerosa péptica. No obstante, aunque esta infección afecta a gran parte de la población mundial (aproximadamente al 50%), tan sólo un 10-20% de ellos desarrollarán a lo largo de su vida una úlcera péptica en el estómago y/o duodeno.

Las úlceras gástricas especialmente, deben de biopsiarse (3-4 muestras del borde ulceroso) para descartar malignidad, así como la toma de muestras sobre mucosa gástrica antral y de cuerpo para descartar *H. pylori*, hecho que puede realizarse con test de la ureasa y/o histología (tinción Warthin-Starry). El 95% de úlceras duodenales y el 60-80% de úlceras gástricas serán positivas para *H. pylori* y precisarán de tratamiento erradicador (Figura 3). Existe una elevada tasa de falsos positivos, cuando las pruebas de detección de *H. pylori* se realizan durante el episodio agudo de hemorragia (25-55%), por tanto, en el caso de negatividad inicial, se debe realizar a las 4-8 semanas del episodio agudo una nueva detección de *H. pylori* mediante test del aliento con urea marcada.

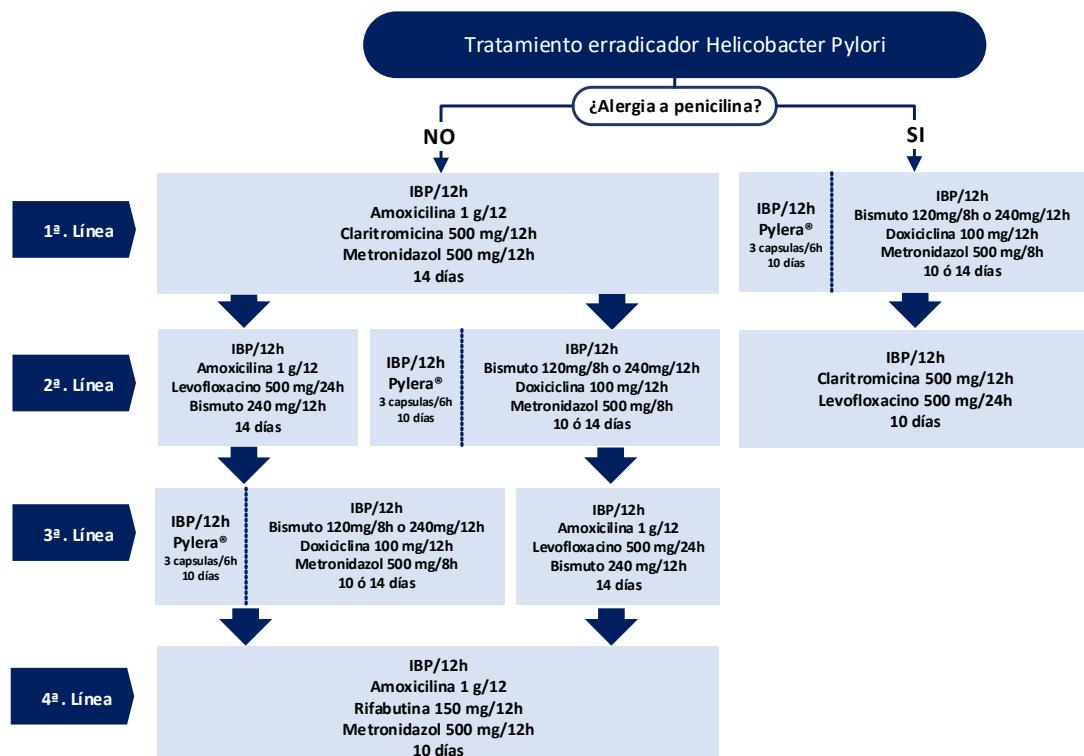


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en función de la alergia o no a penicilinas y de la refractariedad a las distintas líneas de tratamiento acordadas en la IV Conferencia de Consenso.

Otro de los principales factores involucrados son los AINE, ya que al inhibir la ciclooxygenasa disminuyen la producción de prostaglandinas protectoras de la mucosa gástrica. Las úlceras péptidas relacionadas con AINE predominarán en cavidad gástrica. En función del mecanismo específico y farmacocinética existirán varios niveles de agresividad dentro de cada grupo de la familia de AINE (Tabla 5).

Tabla 5. Riesgo gastrolesivo de los AINE

Riesgo	Fármacos
Moderado	Ibuprofeno
	Diclofenaco
	Aceclofenaco Celecoxib
Elevado	Ácido acetilsalicílico Naproxeno Indometacina Dexketoprofeno Meloxicam
Muy elevado	Piroxicam Ketorolaco

En caso de úlcera en relación con consumo de AINE, se debe suspender el consumo de estos y en caso de

no ser posible, se debe cambiar a uno poco lesivo y asociar IBP a dosis altas. El AINE de elección será un coxib si el riesgo cardiovascular es bajo y si es alto, elegiremos naproxeno.

Resulta interesante recalcar la relación entre los AINE y el *H. pylori*, como en nuestro caso, ya que en aquellos pacientes que no presentan consumo crónico de AINE, la erradicación del *H. pylori* reduce la recidiva de las úlceras, no siendo así en aquellos pacientes que ya los tomaban y siguen haciéndolo.

Consideraciones finales

De este modo y como resumen final, para el abordaje global de un paciente con HDA secundaria a úlcera péptica, además de realizar un abordaje multidisciplinar, habrá que llevar a cabo una serie de medidas terapéuticas generales teniendo en cuenta todos los factores que han podido influir en su etiología, como son fármacos antiagregantes, anticoagulantes, AINE, la influencia de *H. pylori* o si el paciente tomaba previamente IBP (Tabla 6) así como establecer pautas y recomendaciones al alta.

Tabla 6. Resumen de terapias y estrategia de manejo en un paciente con HDA secundaria a úlcera péptica

IBP	Hospitalización: Omeprazol bolo de 80 mg iv + Perfusión 8 mg/h disuelto en SSF con cambio cada 12 horas o 40-80 mg cada 12 horas durante las 72 horas posteriores a la HDA Alta: IBP 20 mg cada 24 horas durante 4 semanas (si úlcera duodenal) o durante 8 semanas (si gástrica)
<i>H. pylori</i> (positivo)	Toma de biopsias de cuerpo y antró para su diagnóstico en la endoscopia índice Tratamiento erradicador de elección en caso de positividad para <i>H. pylori</i> (Figura 3) Comprobación de la curación mediante test de aliento, test en heces o biopsias y suspensión de IBP
AINE	Suspender consumo de AINE, si no es posible: - RGI > RCV: celecoxib + IBP vo - RCV > RGI: naproxeno + IBP vo Valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento. Antagonistas de la vitamina K: - Forrest I, IIa y IIb: Dependerá del riesgo tromboembólico. - Alto y moderado: Iniciar terapia puente con HBPM y reiniciar anticoagulación al 5-7 día post-EDA - Bajo: Reinicio a los 7-15 días post-EDA - Forrest IIC y III: Independientemente del riesgo, reinicio de anticoagulación al 5-7 día post-EDA ACOD: actuar de igual manera sin terapia puente con HBPM y valorar cambio a apixaban o edoxaban Valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento junto con servicio de cardiología Profilaxis primaria de la enfermedad cardiovascular: Suspender AAS. Si AAS 300 mg cada 24 horas considerar disminuir a 100 mg cada 24 horas. Si otro antiagregante considerar cambio a AAS 100 mg - Forrest I, IIa y IIb: Reinicio a las 4 semanas. - Forrest IIC y III: Reinicio al alta hospitalaria.
Anticoagulantes	ACOD: actuar de igual manera sin terapia puente con HBPM y valorar cambio a apixaban o edoxaban Valorar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento junto con servicio de cardiología Profilaxis primaria de la enfermedad cardiovascular: Suspender AAS. Si AAS 300 mg cada 24 horas considerar disminuir a 100 mg cada 24 horas. Si otro antiagregante considerar cambio a AAS 100 mg - Forrest I, IIa y IIb: Reinicio a las 4 semanas. - Forrest IIC y III: Reinicio al alta hospitalaria.
Antiagregantes	Profilaxis secundaria de la enfermedad cardiovascular: - Forrest I, IIa y IIb: - Monoterapia AAS 100 mg/24h: Reinicio a los 3 días post endoscopia. - Doble terapia: Mantener AAS 100 mg cada 24 h y reincidir 2º antiagregante a los 3-7 días post-EDA - Forrest IIC y III: mantener tratamiento
Second-look	Valorar individualmente en pacientes con alto riesgo de resangrado o sintomáticos. Para tomar biopsias de úlcera gástrica en caso de no haberlas tomado en la EDA índice
Recidiva	Tratamiento endoscópico → Arteriografía con embolización/cirugía

ACOD: Anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban); EDA: Endoscopia digestiva alta; ETVP: Enfermedad tromboembólica venosa. IBP: Inhibidor de la bomba de protones; RGI: Riesgo gastrointestinal; RCV: Riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- García-Iglesias P, Botargues J, Feu Caballé F, Villanueva Sánchez C, Calvet Calvo X, Brullet Benedí E et al. Manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa: documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 40(5): 363-74.
- Gisbert J, 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.
- Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy.* 2015; 47: a1-a46.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- UpToDate [sede Web]. Vakil NB. Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology and pathogenesis. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 2 de marzo de 2020; acceso 14 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

11

Varón de 60 años con consumo crónico de IBP. Varón joven con vómitos en posos de café

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Varón de 60 años con antecedentes de HTA y clínica de reflujo esofagogastrico (RGE) desde los 30 años en relación a hernia de hiato por deslizamiento intervenido mediante funduplicatura tipo Nissen, precisando no obstante de medicación con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a altas dosis. Tras referir reagudización de los síntomas de pirosis y regurgitación en los últimos meses se solicitó endoscopia digestiva alta (EDA). En la misma, se evidenció esófago sin lesiones, funduplicatura competente y gran cantidad de pólipos de aspecto de glándulas fúndicas a nivel de fundus y cuerpo gástrico (Figura 1), realizándose polipectomía con asa de diatermia de los dos pólipos mayores a 10 mm, confirmándose el diagnóstico mediante estudio anatomo-patológico.

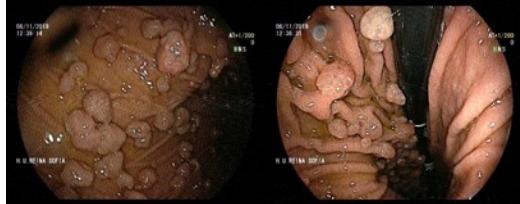


Figura 1. EDA: Pólipos de aspecto de glándulas fúndicas a nivel de cuerpo gástrico.

Caso 2

Varón de 29 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que consulta por presentar náuseas y tres vómitos autolimitados en posos de café sin dolor abdominal, melenas u otra sintomatología. No consumo de AINE en los días previos. Exploración física y analítica sin hallazgos de interés con hemoglobina 15,6 g/dL. En EDA se evidencia a

nivel de bulbo duodenal pólipos pediculados de 12 mm de superficie erosionada y prolapsante hacia cavidad gástrica a través de píloro que se extirpa con asa de diatermia previa inyección de adrenalina diluida y colocación de *endoloop* (Figura 2), fijándose escara con clip hemostático, pues con la extirpación se desprendió el *endoloop*. El estudio anatomo-patológico fue compatible con adenoma de glándulas de Brunner sin displasia y *H. pylori* positivo que se erradicó con cuádruple terapia.



Figura 2. Adenoma de las glándulas de Brunner a nivel de bulbo duodenal o tipo 3. A. Localización de la lesión. B. Extirpación con asa de diatermia previa colocación de *endoloop*. Clip hemostático sobre escara tras pérdida de *endoloop*.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Pólipos de glándulas fúndicas

Etiología y patogenia

En los países occidentales, con baja prevalencia en *H. pylori* y uso común de IBP, los pólipos de glándulas fúndicas (PGF) son los pólipos más comúnmente encontrados a nivel gástrico.

Aunque la mayoría de estos pólipos son esporádicos, pueden asociarse a síndromes de poliposis. Así aparecen entre un 20-100% de los casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF) y en un 11% de los pacientes con poliposis asociada a *MUTYH* (PAM). También se han asociado a la hipergastrinemia por

gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) o a la terapia a largo plazo con IBP (≥ 5 años). La regresión de los PGF después de la retirada de los IBP proporciona más apoyo para esta asociación.

La incidencia de infección por *H. pylori* es muy baja en pacientes con PGF y puede ser protectora, a diferencia de lo que ocurre con los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos que pueden retroceder con la erradicación de *H. pylori*. Se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y por lo general, ocurren en la mediana edad.

Clínica, diagnóstico e historia natural

La mayoría de pacientes con PGF están asintomáticos, descubriéndose los mismos incidentalmente durante la realización de una endoscopia. De forma excepcional pueden alcanzar un tamaño lo suficientemente grande como para causar obstrucción, dolor abdominal, vómitos o ulcerarse produciendo sangrado digestivo.

Endoscópicamente, los pólipos suelen ser pequeños (entre 1 y 8 mm), hiperémicos, sésiles y de superficie suave. Aparecen exclusivamente en el cuerpo gástrico. En las imágenes de cromoendoscopia virtual, los pólipos de las glándulas fúndicas tienen una apariencia de panal con una vascularización densa y un patrón inespecífico que también se puede ver en los pólipos hiperplásicos.

Histológicamente, se componen de epitelio de tipo de cuerpo gástrico normal, con un componente glandular distorsionado, irregular o tortuoso. Estas lesiones probablemente surgen de la proliferación y diferenciación aberrante en el compartimento de células madre del epitelio del cuerpo.

En cuanto a su potencial maligno, los pólipos esporádicos asociados al uso de IBP prácticamente no tienen displasia ni malignizan. Los asociados a síndromes de poliposis pueden presentar displasia de bajo grado, aunque rara vez progresan a cáncer.

Tratamiento y seguimiento

Los PGF son con frecuencia múltiples y las biopsias de uno o más pólipos representativos son suficientes. Los pólipos restantes deben inspeccionarse cuidadosamente biopsiándose cualquier lesión que parezca significativamente diferente y si es posible, researse. Los PGF ≥ 10 mm de diámetro, con ulceración o ubicados en el antrum deben resecarse para confirmar el diagnóstico y descartar displasia o neoplasia (Figura 3).



Figura 3. Pólipos de glándulas fúndicas en paciente consumidora crónica de IBP. **A.** Pólipo sin signos de alarma sobre el que no se actúa. **B.** Pólipo ulcerado con signos de sangrado antiguo que se reseca con asa de diatermia.

Se debe considerar la posibilidad de un síndrome de poliposis familiar en pacientes con ≥ 20 pólipos, PGF en el antrum, pólipos fúndicos de inicio joven (antes de los 40 años) o adenomas duodenales concurrentes, debiéndose realizar una colonoscopia.

En pacientes con pólipos esporádicos de glándula fúndica atribuidos al uso de IBP, se aconseja suspender los IBP si ≥ 20 pólipos o pólipos > 10 mm. Si se necesita la supresión ácida para el tratamiento de la ERGE se debe iniciar tratamiento con anti-H₂.

La vigilancia endoscópica no se recomienda de manera rutinaria salvo presencia asociada de un síndrome de poliposis familiar (Figura 4).

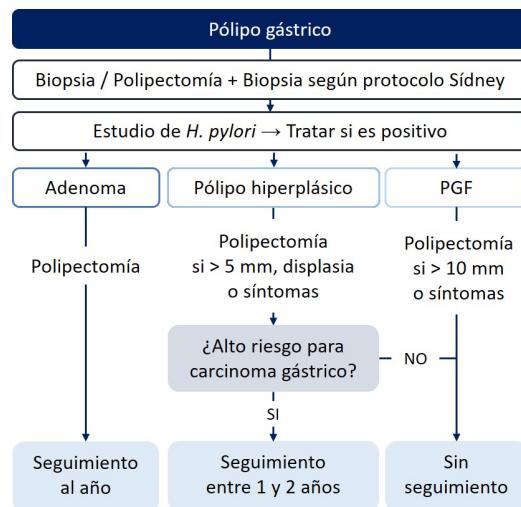


Figura 4. Algoritmo de actuación ante la presencia de pólipos gástricos; PGF: Pólipo de glándulas fúndicas.

Pólipo gástrico hiperplásico

Etiología y patogenia

Los pólipos hiperplásicos representan el 75% de los pólipos gástricos en áreas geográficas donde la infección por *H. pylori* es común ya que se desarrollan como resultado de la proliferación epitelial

excesiva en respuesta a un estímulo inflamatorio crónico subyacente (*H. pylori*, anemia perniciosa, úlceras y erosiones, anastomosis gastroenteríticas...). Afectan por igual a hombres y mujeres y suelen acontecer en la vida adulta.

Clínica, diagnóstico e historia natural

Los pólipos hiperplásicos generalmente son asintomáticos y se descubren incidentalmente. Aunque suelen permanecer estables con el tiempo, pueden aumentar de tamaño o disminuir después de la erradicación del *H. pylori*. Aunque de forma infrecuente, se pueden manifestar como sangrado intestinal por su erosión superficial o con clínica obstructiva intermitente cuando los pólipos pediculados prolapsan a través del piloro.

Endoscópicamente, los pólipos hiperplásicos son lisos, con forma de cúpula y con un tamaño de entre 5 y 15 mm. A menudo son múltiples y pueden desarrollarse en cualquier zona de la cavidad gástrica (Figura 5).

Histológicamente, se componen de epitelio foveolar alargado o quístico, con distorsión arquitectónica sobre una lámina propia edematosas, congestiva y a menudo con signos de inflamación activa o crónica.



Figura 5. Pólipos hiperplásicos de morfología cupular y de contornos lisos de unos 8 mm aproximadamente a nivel gástrico.

En cuanto a su historia natural, la neoplasia maligna se desarrolla a través de una secuencia displasia-carcinoma en un porcentaje del 1 al 20% de los pólipos hiperplásicos que presentan focos de displasia, considerándose factores de riesgo de malignidad los pólipos pediculados o > 10 mm.

Tratamiento y seguimiento

Los pólipos hiperplásicos > 5 mm deben resecarse. Además, se debe tomar biopsias para evaluar la presencia de displasia y *H. pylori*, debiendo ser erradicado en caso de positividad para el mismo.

En pacientes con displasia o carcinoma más allá de los límites del pólipos, se debe realizar una gastrectomía subtotal o una disección submucosa endoscópica.

El seguimiento endoscópico en pacientes con pólipos hiperplásicos sin displasia o carcinoma, debe basarse en el riesgo de cáncer debido a gastritis atrófica crónica concurrente y factores de riesgo de cáncer gástrico, recomendándose la endoscopia entre uno y dos años en pacientes con alto riesgo (Figura 4).

Adenomas gástricos

Los adenomas gástricos son los pólipos neoplásicos gástricos más frecuentes, representando entre el 6 y 10% de todos los pólipos gástricos. Aparecen generalmente en el contexto de la gastritis crónica atrófica. Cuando ocurren de forma esporádica no tienen predilección por el sexo, observándose con mayor frecuencia en la sexta o séptima década.

Clínica, diagnóstico e historia natural

Desde el punto de vista clínico, los adenomas gástricos se presentan de forma similar al resto de pólipos gástricos.

Endoscópicamente, los adenomas suelen ser solitarios, pudiendo ser planos o polipoideos y generalmente menores a 2 cm. La mayoría se encuentran en el antrum, pero algunos ocurren en el cuerpo o en el cardias (Figura 6).

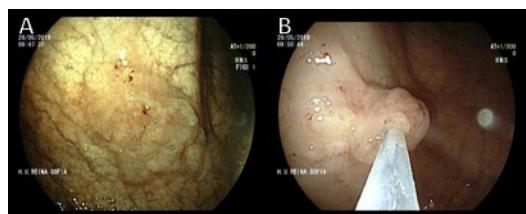


Figura 6. Pólipo plano gástrico de aspecto adenomatoso A. Caracterización mediante visión FICE. B. Mucosectomía con asa de diatermia.

Histológicamente, estas lesiones son similares a los adenomas de colon, clasificándose en tubulares, tubulovellosoas o vellosas, con fenotipo intestinal (más frecuente), foveolar, pilórico y oxíntico. Los adenomas gástricos son neoplásicos y consisten en células columnares displásicas con bordes estriados, a menudo entremezcladas con células caliciformes displásicas, células de Paneth, células parietales o células endocrinas. Los diferentes tipos de pólipos gástricos tienen diferentes patrones de tinción para MUC2, MUC5AC y MUC6.

Respecto a su potencial maligno, se estima que del 8 al 59% de los adenomas están asociados con carcinomas gástricos sincrónicos. La presencia de carcinoma invasivo se correlaciona con el tamaño, el contorno velloso y el grado de displasia.

Tratamiento y seguimiento

Dado el mayor riesgo de cáncer gástrico, todos los adenomas deben researse de forma endoscópica, o quirúrgica en caso de lesiones invasivas o con adenomas múltiples. Al igual que con los pólipos hiperplásicos es necesario estudiar la presencia de *H. pylori* y erradicarlo en caso de estar presente.

El seguimiento endoscópico debe ser un año después de la resección inicial para evaluar la recurrencia, la presencia de pólipos nuevos u omitidos, confirmar la erradicación de *H. pylori* y/o detectar un carcinoma temprano. Posteriormente, en individuos con alto riesgo de cáncer gástrico se recomienda continuar con la vigilancia indefinida (Figura 4).

Gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia gástrica

Etiología y patogenia

El cáncer gástrico a nivel mundial es el quinto en incidencia y el tercero en mortalidad ya que la mayoría tienen un diagnóstico tardío. Los programas de cribado y seguimiento de las lesiones premalignas gástricas pretenden una detección y un tratamiento precoz con objeto de disminuir la mortalidad.

Clásicamente el cáncer gástrico se ha clasificado en difuso vs. intestinal, siendo este último el que se

presenta siguiendo la fisiopatología de la cascada de Correa, desde una mucosa gástrica normal hasta el desarrollo del carcinoma gástrico (Figura 7). Considerándose la metaplasia intestinal como el punto de no retorno, su correcta detección y definición como sustitución del epitelio superficial, foveolar y glandular de la mucosa gástrica por epitelio intestinal, resulta fundamental.

Aunque la mayoría de estudios son limitados y pequeños se considera que el riesgo de desarrollar un carcinoma gástrico es del 0,1-0,25%/año si hay gastritis atrófica, del 0,25%/año si existe metaplasia intestinal y del 3% en caso de presentar displasia.

Clínica, diagnóstico y seguimiento

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, siendo el diagnóstico generalmente incidental cuando se realiza una EDA por otro motivo o se toman biopsias aleatorias para el diagnóstico de *H. pylori*. Endoscópicamente, la mucosa se presenta como una imagen inespecífica de apariencia áspera o vellosa con depósitos delgados y blancos (Figura 8). En la actualidad, se recomienda realizar biopsias dirigidas por cromoendoscopia virtual con endoscopios de alta resolución mediante el protocolo de Sídney, esto es, 2 biopsias de cuerpo y 2 biopsias de antró, en ambas curvaturas añadiendo o no una biopsia de la incisura gástrica. Es fundamental especificar al patólogo la localización de las biopsias ya que de ello dependerá que la extensión sea considerada limitada (confinada al antró) o extensa (localizada en cuerpo, más antró o incisura) y el seguimiento posterior.

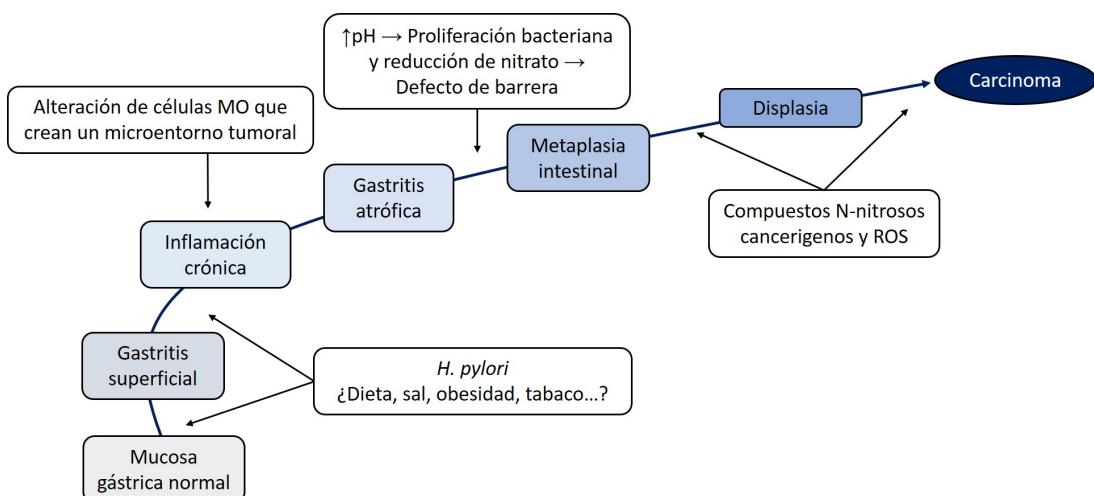


Figura 7. Cascada de Correa. Secuencia mucosa normal – carcinoma gástrico intestinal. MO: Médula Ósea; ROS: Especies reactivas de oxígeno.

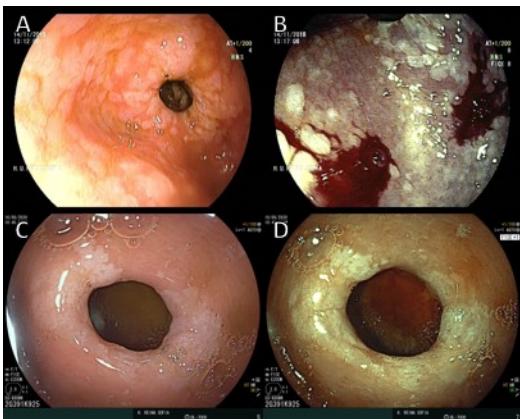


Figura 8. Metaplasia intestinal a nivel antral. **A y C.** Visualización con luz blanca. **B y D.** Toma de biopsias dirigidas bajo visualización con cromoendoscopia virtual (FICE), apreciándose mucosa vellosa con depósitos blanquecinos.

La confirmación diagnóstica es histológica, siendo importante diferenciar entre la metaplasia completa (tipo I) que no supone un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y por tanto no requiere seguimiento de la metaplasia incompleta (tipo II y III), considerada precursora del carcinoma gástrico.

Actualmente, se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos para la detección precoz de lesiones precancerosas como la medición del pepsinógeno en sangre. Unos niveles de pepsinógeno I < 70 ng/mL o la ratio pepsinógeno I/II < 3 identifica pacientes con atrofia gástrica avanzada siendo recomendada la endoscopia digestiva alta.

Hay que considerar siempre como factores de riesgo los antecedentes familiares, la metaplasia intestinal incompleta, la gastritis autoinmune y la presencia de *H. pylori*, siendo necesaria su erradicación en caso de ser positivo. Por otra parte, el uso de inhibidores de la COX-1 y la COX-2 no puede ser recomendado de forma generalizada a pesar de que podrían disminuir la progresión de estas lesiones.

En las regiones con riesgo intermedio-alto, la identificación y seguimiento de las lesiones precancerosas gástricas es coste-efectiva. Es por ello, que las nuevas guías de la ESGE 2018 (MAPS-II) centran el interés del seguimiento en la diferencia entre gastritis atrófica o metaplasia intestinal de la displasia, así como de la extensión y los factores de riesgo asociados (Figura 9).

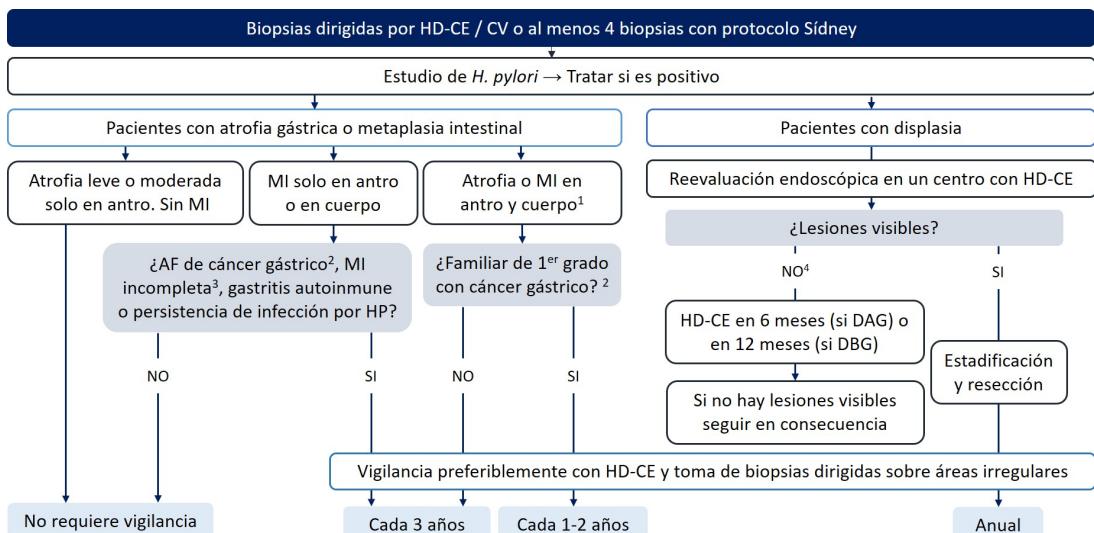


Figura 9. Algoritmo de seguimiento de las lesiones gástricas premalignas según MAPS-II (ESGE 2019).

¹Los estadios avanzados de gastritis atrófica se definen como atrofia moderada o severa o MI extensa. La atrofia leve sin MI, incluso afectando a antró y cuerpo no debe ser considerada como estadio avanzado de gastritis.

²Los antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico son un factor de riesgo importante por lo que, aunque la evidencia es escasa, los pacientes de este grupo se beneficiarán de un seguimiento más cercano. Esta recomendación no se aplica para el cáncer gástrico difuso con componente hereditario.

³El diagnóstico de MI incompleta podría identificar pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico. No obstante, hacen falta más estudios para determinar la frecuencia de seguimiento para este subtipo.

⁴Tras el diagnóstico de displasia, debería considerarse la revisión de las muestras por un patólogo experto, sobre todo si han sido tomadas con endoscopia de alta definición. Si el diagnóstico de displasia no se confirma el paciente quizás debería retirarse del seguimiento cercano.

MI: Metaplasia intestinal; AF: Antecedentes familiares; HP: *H. pylori*; HD-CE: Endoscopio de alta definición con cromoendoscopia; CV: Cromoendoscopia virtual; DAG: Displasia de alto frado; DBG: Displasia de bajo grado.

Hipertrofia de las gládulas de Brunner

Etiología y patogenia

Las glándulas de Brunner son glándulas de secreción alcalina situadas en la submucosa duodenal cuya función es proteger del ácido gástrico y de crear un pH óptimo para las enzimas pancreáticas.

La patogenia de la hiperplasia de las glándulas de Brunner (HGB) es desconocida, pero se ha relacionado con la hipersecreción gástrica ácida y la infección por *H. pylori*. Son más frecuentes entre la quinta y la sexta década de la vida, sin predominio de sexo ni raza.

Clásicamente, la HGB se clasifica en 3 tipos en función de los hallazgos endoscópicos (Figura 10):

- Tipo 1: hiperplasia difusa con múltiples formaciones sésiles diseminadas en duodeno
- Tipo 2: como hiperplasia circunscrita limitada al bulbo duodenal, menor a 10 mm de tamaño. Es la forma más frecuente.
- Tipo 3: como hamartoma o adenoma de las glándulas de Brunner, lesión polipoidea pediculada única de tamaño variable entre 7 y 12 mm.



Figura 10. Hipertrofia de gládulas de Brunner. A. Tipo 1. Hipertrofia difusa. B. Tipo 2. Hipertrofia circunscrita en bulbo.

Clínica, diagnóstico e historia natural

En la mayoría de ocasiones cursan de forma silente sin producir clínica y cuando lo hacen suelen estar en relación con el tamaño, siendo las más frecuentes la obstrucción por intususcepción (37%) manifestándose con náuseas, vómitos o desconfort postprandial, la hemorragia digestiva alta oculta o masiva (37%) y de forma anecdótica la pancreatitis recurrente, la ictericia obstructiva o la fistula biliar.

Los tumores primarios duodenales suponen menos del 1% de todos los tumores gastrointestinales, siendo los adenomas de glándulas de Brunner (AGB) o Brunneroma una neoformación benigna con una

incidencia menor al 0,01%, si bien, hay descritos casos aislados de displasia y malignización.

La EDA con biopsias profundas y ocasionalmente la ultrasonografía endoscópica (USE) son los métodos diagnósticos de elección.

Desde el punto de vista histopatológico se aprecian lóbulos grandes separados por bandas musculofibrosas, sin atipias celulares y agregados linfoides.

Tratamiento y seguimiento

Se recomienda la resección endoscópica o quirúrgica en pacientes sintomáticos con verdaderos AGB y el tratamiento conservador en asintomáticos, aunque los IBP son ineficaces en detener el crecimiento de las glándulas de Brunner.

Consideraciones finales

En el caso de nuestro primer paciente, debido a la gran cantidad de pólipos de glándulas fúndicas evidenciados y ante la necesidad de mantener tratamiento para su ERGE se decidió tras la extirpación de aquellos que superan el centímetro de tamaño, sustituir el IBP por un anti-H2. Por criterio de tamaño, que no histológico, se optó por un seguimiento en unos 2 a 3 años.

En el segundo caso, a sabiendas de que la HGB es una lesión benigna, al tratarse de un pólipos tipo 3 de cabeza ulcerada y congestiva en un paciente joven sintomático se decidió su extirpación endoscópica.

Lo característico de estas lesiones evidenciadas endoscópicamente, en la mayoría de las ocasiones de forma incidental y con dudosa capacidad de malignización es que no existen a día de hoy criterios bien definidos de seguimiento, como sí los encontramos para los pólipos de colon, cuya evolución hacia el carcinoma colorrectal está ampliamente demostrada.

Así, no es de extrañar encontramos escenarios en los que se actúa con sobreseguimiento por miedo infundado más que por una evidencia científica que lo respalde. De ahí que sea necesario conocer tanto su reconocimiento endoscópico como su significación clínica. El desarrollo de estudios y ensayos multicéntricos en el futuro, esperemos arrojen más luz sobre este tipo de lesiones estableciendo criterios específicos de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Kim J, Bak Y, Kim J, Seol S, Shin B, Kim HK. Clinical significance of duodenal lymphangiectasia incidentally found during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 2009; 41(6): 510-515.
- Padilla M. Hiperplasia de las glándulas de Brunner. A propósito de 2 casos. *Rev Gastroenterol Perú*. 2014; 34(2): 141-3.
- Pimentel-Nunes P, Libânia D, Marcos Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365-88.
- Rodríguez de Santiago E, Frazzoni I, Fuccio L, van Hooft JE, Ponchon T, Hassan C et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance – Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2020; 52(5): 491-7.
- UpToDate [sede Web]. Varocha Mahachai MD, David Y, Graham MD, Ozde RD. Gastric polyps. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 14 de Febrero de 2019; acceso 10 de Mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

Capítulo

12

Diagnóstico incidental de un tumor subepitelial duodenal en paciente de 70 años

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 70 años, que tras estudio de sangre oculta en heces (SOH) positivo dentro del programa de cribado de cáncer colorrectal poblacional, se solicita colonoscopia sin evidencia de patología que justifique dicha alteración en heces, por lo que se decide estudiar el tracto digestivo superior mediante gastroscopia, ya que además presentaba dispepsia de larga evolución. En la endoscopia digestiva alta se observa, a nivel de cara inferior de bulbo duodenal, una lesión sobreelevada de centro deprimido y ulcerado, de unos 20 mm, que impresiona de tener un origen subepitelial (Figura 1), sospechando inicialmente un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) duodenal, como diagnóstico más probable.



Figura 1. Endoscopia digestiva alta. A nivel de bulbo duodenal, lesión sobreelevada de centro deprimido (flecha).

Se realiza toma de muestra de la lesión con pinza de biopsia, obteniendo un diagnóstico histológico de tumor carciñoide con sinaptofisina positiva y Ki67 del 1%, por lo que se completa el estudio con eco-

endoscopia (Figura 2), para valorar la infiltración subepitelial, la cual observamos que se origina y depende de la tercera capa, sin llegar a penetrar en la muscular propia. Se solicitó 5-hidroxindolacético (5-HIIA) en orina de 24 horas que fue normal (1,1 mg).

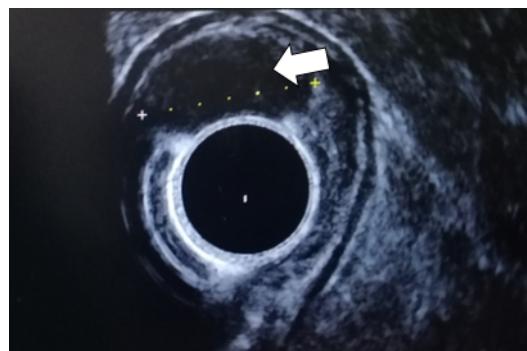


Figura 2. USE. Tumoración hipoecogénica de 16x21 mm, de bordes lisos, confinada a la capa submucosa (tercera capa) y en íntimo contacto con la muscular propia, sin llegar claramente a infiltrarla.

Se realiza estudio de extensión con PET-TC con galio que no detecta hallazgos sugestivos de la existencia de lesiones, con sobreexpresión de receptores de somatostatina.

En análisis de la pieza quirúrgica determina que se trata de un tumor carciñoide duodenal, bien diferenciado, secretor de somatostatina y gastrina que respeta límites quirúrgicos y con un ganglio linfático metastatizado. En resumen, es un carciñoide de bajo grado (G1), con un índice de proliferación bajo (ki67 de 1%) y en estadio T2N1M0.

Tras el resultado histológico es valorado por Oncología que recomienda control cada 4 meses mediante prueba de imagen y 5-HIIA en orina. En los controles

posteros (actualmente hace 1 año de la cirugía), el paciente ha presentado cifras de 5-HIAA normal y TC de abdomen sin signos de recidiva.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal son tumores que se originan en la muscular de la mucosa, submucosa o en la muscular propia. El término lesión subepitelial es preferido al término tumor submucoso, que debería estar reservado para aquellos que se originan solo en la capa submucosa.

Las localizaciones más frecuentes son: estómago (60%), esófago (30%) y duodeno (10%). Suelen ser un hallazgo casual en la endoscopia de rutina, encontrándose en 1 de cada 300 endoscopias. Se presentan como una protuberancia con mucosa de superficie normal, siendo la mayoría < 20 mm.

Manejo inicial

El manejo inicial consiste en el diagnóstico adecuado y determinación del potencial maligno de la lesión.

La mayoría de estos tumores son benignos (< 15% son malignos al diagnóstico), pero los tumores con bajo potencial maligno puede tener una apariencia endoscópica similar a aquellos con un riesgo mucho mayor de transformación maligna. Este hecho, unido a que su ubicación subepitelial hace que las biopsias con pinzas endoscópicas a menudo no sean rentables para proporcionar un diagnóstico, obliga a realizar otras técnicas de imagen; siendo la más adecuada la USE debido a su capacidad para delimitar las capas de la pared y además permitir la toma de muestra histológica (USE-PAAF).

Ecoendoscopia

La ventaja de la ecoendoscopia es que permite una clara delimitación de las capas del tubo digestivo (se pueden discriminar hasta 5 capas) y así poder identificar el origen de la lesión y ver la afectación y ruptura de las mismas. La apariencia básica ecográfica que presentan las diferentes capas de la pared del tubo digestivo se representa en un esquema a continuación (Figura 3).

Las capas hiperecogénicas son, de interior a exterior, la mucosa superficial (primera capa), submucosa (tercera capa) y serosa (quinta capa). Las hipoecogénicas son, de interior a exterior, la muscular de la mucosa (segunda capa) y muscular propia (cuarta capa).

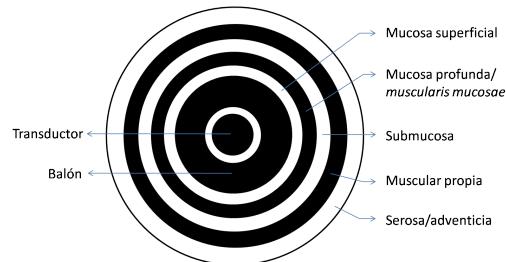


Figura 3. Esquema de la visualización de las capas del tubo digestivo con ecoendoscopia.

Diagnóstico diferencial

Al realizar el diagnóstico diferencial de las principales de las principales lesiones subepiteliales del tracto digestivo superior (Tabla 1), debemos descartar el GIST, lipoma, páncreas ectópico, leiomioma y tumores neuroendocrinos.

Tumor del estroma gastrointestinal

El tumor del estroma gastrointestinal o GIST es la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto gastrointestinal (ver en capítulo 15). Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, y pueden originarse en cualquier punto del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el estómago (60-70%), seguido del intestino delgado (20-30%), colon (5%) y esófago (<5%).

Endoscópicamente se observa como una lesión bien delimitada de forma esférica o fusiforme, con una mucosa lisa, aunque en ocasiones puede ulcerarse.

Ecográficamente se observa una lesión hipoecoica y homogénea, con márgenes bien definidos, que dependen de la muscular propia y menos frecuente de la muscular de la mucosa.

Histológicamente, están compuestos por células fusiformes (70%), células epiteloides (20%) o una mezcla de ambos tipos de células (10%). En el estudio inmunohistoquímico, el 95% de los tumores son CD117+, que corresponde a la presencia del receptor c-tirosina quinasa. DOG1 es un marcador reciente, útil en los tumores CD117 negativos.

Además, DOG1 puede ayudar a diferenciar tumores del estroma gastrointestinal de otras lesiones mesenquimales como sarcomas y melanomas, que también pueden ser positivos para CD117.

Tabla 1. Resumen de los tumores subepiteliales

	GIST	Leiomoma	Lipoma	Tumor carcinoide	Páncreas ectópico
Localización	Estómago Intestino delgado Colon, esófago	Esófago	Antro Colon	Intestino delgado	Antro Curvatura mayor
Capa afectada	2 y 4	2 y 4	3	1 y 3	Cualquier capa
Endoscopia	Nódulo liso, a veces ulcerado	Nódulo de superficie lisa	Nódulo blando amarillo	Nódulo con erosión central	Nódulo con umbilicación central
USE	Hipoecogénico Homogéneo Bordes lisos	Hipoecogénico Bordes lisos	Hiperecogénico Homogéneo	Hipoecogénico Bordes lisos	Hipoecogénico Bordes mal delimitados
Histología	Células fusiformes, epiteliales.CD117+	Células fusiformes	Tejido adiposo	Células entero-cromafines	Tejido pancreático
Malignidad	SI	SI	NO	SI	NO

GIST: Tumor de estroma gastrointestinal; USE: Ultrasonografía endoscópica.

Todos los GIST tienen un potencial maligno, pero podemos determinar un mayor riesgo en función de:

- Tamaño del tumor. Los menores de 20-30 mm suelen ser benignos.
- Ubicación. El 50% de los situados en intestino delgado son malignos y el 25% de los gástricos son malignos.
- Recuento mitótico. Las muestras de tejido adquiridas por ecoendoscopia con punción aspiración con aguja fina (USE-PAAF) no evalúan la tasa mitótica con precisión y son, a menudo, insuficientes para conocer el potencial de malignidad, por lo tanto, este es actualmente determinado por la pieza quirúrgica (en los casos que acaban en cirugía).
- Presencia de sintomatología, la cual aumenta el riesgo de malignidad.

El mayor tamaño del tumor y el índice mitótico se correlacionan con un riesgo relativo, en lugar de absoluto, de comportamiento maligno. Sin embargo, incluso las lesiones de < 20 mm de diámetro con < 1 mitosis por cada 10 campos de gran aumento (CGA), ocasionalmente metastatizan.

Respecto al tratamiento a seguir, se recomienda cirugía en todos aquellos GIST sintomáticos (obstrucción, dolor, sangrado gastrointestinal, etc.), en los > 20 mm y en cualquier tumor que se origine en el intestino delgado.

En los GIST gástricos < 20 mm se recomienda resección quirúrgica si tienen características en la USE de alto riesgo (bordes irregulares, ulceración, áreas quísticas o heterogeneidad) y vigilancia con USE a los 6 y 12 meses para aquellos sin estas características. Si no se producen cambios se puede continuar con la vigilancia, pero en los casos con aumento de tamaño o de estructura, se recomienda la resección.

Leiomoma

Son tumores benignos del músculo liso del tracto gastrointestinal que se originan en la muscular de la mucosa o en la muscular propia. Su localización más frecuente es el esófago (representan 2/3 de todos los tumores benignos de esta localización), principalmente en el tercio inferior y medio.

La apariencia ecoendoscópica puede ser indistinguible de un GIST, sin embargo, ambos pueden diferenciarse por inmunohistoquímica porque los leiomomas se tiñen negativamente para CD117 y CD34. La resección quirúrgica se requiere solo si hay síntomas asociados como disfagia, obstrucción intestinal, sangrado o perforación.

Lipoma

Los lipomas son tumores intramucosos benignos de lipocitos maduros que suelen ser hallazgos incidentales a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes a nivel colónico. Aunque generalmente asintomáticos, pueden provocar hemorragia, dolor abdominal y obstrucción intestinal.

El diagnóstico es endoscópico presentándose como un bulbo submucoso solitario de unos 4 cm, amarillento y de superficie lisa con mucosa suprayacente normal. Son suaves al tacto, y generalmente colapsan para crear una muesca conocida como "signo de almohada". En caso de dudas se recomienda realizar una biopsia profunda. Ecográficamente es una lesión hiperecogénica y homogénea con márgenes bien definidos, que depende de la 3^a capa o capa submucosa (Figura 4).

Dado su ausencia de malignidad no requieren extirpación, salvo que produzcan síntomas, ni seguimiento.

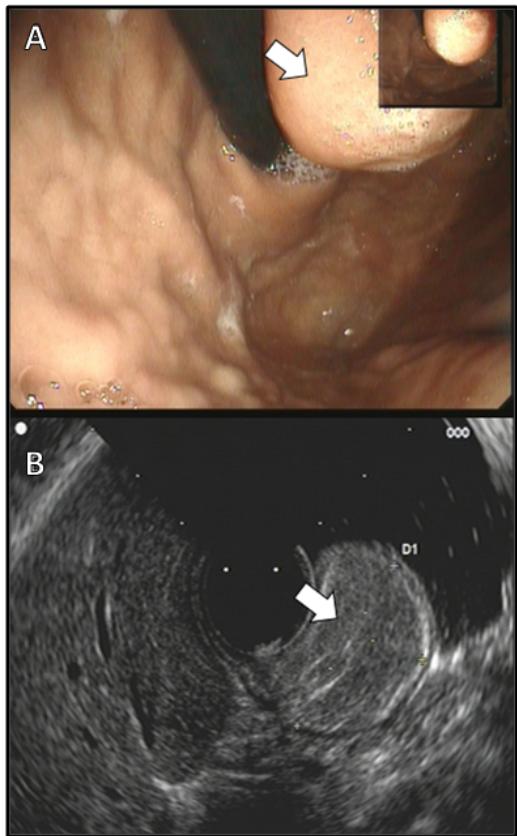


Figura 4. A. EDA: lesión subepitelial en curvatura menor de cuerpo gástrico, de superficie lisa y color amarillo, compatible con lipoma. B. USE: lesión hiperecoica/isoecogénica, homogénea, de bordes bien definidos, que depende de la submucosa, diagnóstico de lipoma.

Tumores neuroendocrinos

Surgen de las células enterocromafines, pueden originarse en el tracto gastrointestinal y páncreas y son relativamente raras.

Son las neoplasias más comunes del intestino delgado. Pueden producir hormonas que causan síndromes clínicos definidos (Tabla 2).

Se clasifican por grados (Tabla 3) según la diferenciación histológica, el índice mitótico y el índice de proliferación celular (también conocido como Índice Ki-67): grado 1 bien diferenciado (bajo grado), grado 2 (intermedio) y grado 3 (alto grado).

Tabla 3. Clasificación de tumores neuroendocrinos en función de su diferenciación histológica

Diferenciación	Índice Ki67	Índice mitótico (mitosis/mm ²)	Grado
Bien diferenciado	<3%	<2	G1
Bien diferenciado	3-20%	2-20	G2
Bien diferenciado	>20%	>20	G3
Mal diferenciado	>20%	>20	G3
Mal diferenciado	>20%	>20	G3

En este capítulo nos centraremos en los tumores carcinoides. La mayoría se localizan en el recto, estomago o duodeno y se diagnostican durante una endoscópica de rutina, ya que suelen ser asintomáticos. Endoscópicamente se observa una lesión sésil o polipoide, de color rosado, con mucosa lisa, que puede tener una depresión o erosión central. Eco-gráficamente es una lesión hipo o isoecogénica, con márgenes bien definidos que dependen de la 1^a (mucosa) o 3^a capa (submucosa).

Clínicamente puede ser asintomático o causar dispepsia, distensión, dolor abdominal o náuseas. Aquellos que son metastásicos y tienen su origen en el intestino delgado, pueden producir el conocido síndrome carcinoide (diarrea, rubor facial, broncoconstricción y afectación de válvulas cardíacas).

El diagnóstico es endoscópico y se confirma con el estudio histológico (presentan positividad para cromogranina A, sinaptofisina y Ki67). En el análisis sanguíneo hay elevación de la cromogranina A y en orina del 5-hidroxiindolacético. Para completar el estudio es importante la USE que determina la T y la N del tumor y el TC toraco-abdomino-pélvico para valorar la extensión. En función de la localización se clasificarán en gástricos, de intestino delgado y rectales.

Tabla 2. Clasificación de los tumores neuroendocrinos en función de su producción hormonal

Tumor	Localización	Hormona	Clínica	Diagnóstico
Insulinoma	Páncreas	Insulina	Hipoglucemias	Test ayuno
Gastrinoma	Páncreas	Gastrina	Úlceras GI, diarrea, dolor abdominal	Gastrina sérica
Glucagonoma	Páncreas	Glucagón	Diabetes, diarrea, eritema	Glucagón sérico
Carcinoide	Páncreas, estómago, intestino delgado y colon	Serotonina	Dolor abdominal, diarrea, rubor facial	5-hidroxiindolacético en orina
Vipoma	Páncreas	VIP	Diarrea	VIP sérico
Somatostatina	Páncreas, papila duodenal	Somatostatina	Diabetes, diarrea, colelitiasis	Somatostatina sérica

GI: Gastrointestinal; VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

Los gástricos a su vez se pueden ser de varios tipos.

- Los tipo I son multifocales y bien diferenciados, se asocian a la gastritis atrófica, hipergastrinemia o anemia perniciosa. Tienen bajo potencial metastásico, con una supervivencia a 5 y 10 años similar a la de la población general.
- Los tipo II son también multifocales y bien diferenciadas, pero se asocian con el síndrome de Zollinger-Ellison o la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1). Tienen un potencial metastásico intermedio (tumores > 20 mm tienen metástasis ganglionares en un 10-30% de los casos, con una tasa de supervivencia a 5 años del 60-75%).
- Los tipo III suelen ser solitarios y esporádicos (no asociados a hipergastrinemia), con frecuencia son metastásicos al diagnóstico, y tienen una tasa de supervivencia a los 5 años < 50%.

El tratamiento es la resección quirúrgica, pudiendo plantearse la resección endoscópica mucosa en aquellos < 20 mm. Posteriormente se recomienda un seguimiento endoscópico anual.

Los tumores duodenales (intestino delgado) < 20 mm tienen bajo riesgo de metástasis ganglionares (riesgo 2-4%), mientras que en los > 20 mm el riesgo aumenta un 20%. Para su manejo se pueden eliminar endoscópicamente las lesiones pequeñas (< 10 mm) bien diferenciadas y sin invasión de la muscular propia. En el resto de casos, o bien, si la localización es en yeyuno o íleon, se recomienda cirugía.

Respecto a los tumores neuroendocrinos localizados en recto, los < 10 mm normalmente están confinados a la submucosa, no tienen invasión vascular y pueden extirparse endoscópicamente o bien por escisión transanal. La tasa de supervivencia a 5 años es de un 98-100%, con baja tasa de recurrencia. Las guías proponen que no se requiere seguimiento para el recto en tumores carcinoides < 10 mm que se resecan por completo, ya sea endoscópicamente o transanalmente, con márgenes negativos. En aquellas lesiones de tamaño mediano (10-20 mm) se debe evaluar por USE la invasión en tejidos profundos y la afectación ganglionar. Aquellos tumores con adenopatías regionales o invasión de la muscular propia deben ser derivados a cirugía.

El seguimiento posterior, según ASGE, debe ser: tumores < 20 mm sin invasión de la muscular ni afectación ganglionar no requieren seguimiento posterior. Aquellos con invasión de la muscular propia o afectación ganglionar requieren USE a los 6-12 meses. Las lesiones > 20 mm deben ser derivadas

a cirugía. Además, se recomienda resección ganglionar porque hasta el 80% de estos pacientes tendrán afectación ganglionar en el momento del diagnóstico.

Páncreas ectópico

Se trata de tejido pancreático heterotópico, encontrado incidentalmente durante la realización de una EDA. Suelen ser asintomáticas, pero ocasionalmente puede originar sangrado, dolor u obstrucción intestinal. Raramente pueden provocar pancreatitis y si ocurre, suelen ser lesiones > 30 mm.

Endoscópicamente suelen encontrarse en la curvatura mayor o en antró, y aparece como un nódulo liso con una umbilicación central (Figura 5), hallazgos que se consideran diagnósticos de páncreas ectópico, sin precisar estudio adicional por USE. Ecográficamente son lesiones hipoecogénicas con márgenes no bien delimitados, que puede afectar a cualquier capa subepitelial.

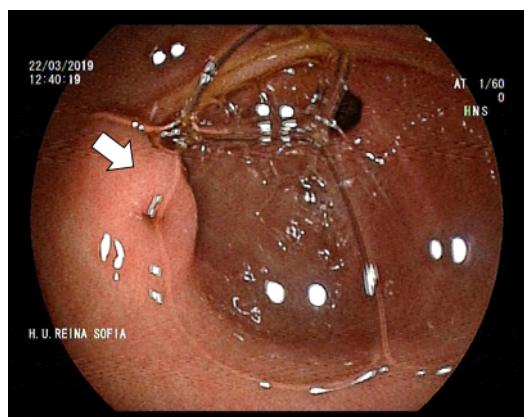


Figura 5. Gastroscopia en la que se objetiva una lesión subepitelial en antró gástrico, con umbilicación central, compatible con páncreas ectópico.

Consideraciones finales

No siempre se precisa de USE para el diagnóstico de las lesiones subepiteliales. El lipoma y páncreas ectópico, si tienen endoscópicamente la apariencia típica, es suficiente para realizar el diagnóstico.

De la misma forma, cuando se realiza una USE para estudio de la lesión, no siempre está indicada la recogida de muestra histológica. De nuevo en el lipoma y el páncreas ectópico, si la apariencia ecográfica también apoya al diagnóstico, no precisa obtención de material histológico.

En ocasiones, lesiones de pequeño tamaño pueden resultar técnicamente difíciles de puncionar. La

obtención de la muestra histológica de la lesión se podrá realizar de diferentes formas:

- Pinza de biopsia: aun empleando la técnica de “biopsia sobre biopsia” la rentabilidad es baja (30-40%).
- Pinza Jumbo: se alcanza el diagnóstico definitivo en un 58%, siendo del 82% con la técnica de “biopsia sobre biopsia”.
- PAAF 22G por USE: rentabilidad diagnóstica del 50-93%, siendo mayor cuando se realizan varios pases, recomendando un mínimo de cuatro. Respecto al tamaño de las agujas, parece que aquellas lesiones más pequeñas y móviles, pue-
de ser más fáciles de perforar con un calibre de 25G.
- Respeto al empleo de un estilete o *needle-knife* en las lesiones subepiteliales, parece no estar demostrada su rentabilidad.

En resumen, inicialmente, ante una lesión subepitelial se recomienda realizar USE (pudiendo prescindirse en el caso de un lipoma o páncreas ectópico). La actitud dependerá del tipo de lesión (Figura 6).

Destacar aquellas que dependen de la 2^a o 3^a capa, en las que puede observarse:

- Hiperecogénicas y blandas al tacto son sugestivas de lipoma y no requieren estudio histológico, seguimiento ni tratamiento.
- Anecoicas y sin captación con la técnica Doppler, se trata de lesiones quísticas o quistes de duplicación, que son anomalías congénitas poco fre-
quentes, que suelen aparecer en intestino delga-

do y con menor frecuencia en esófago, estómago y colon. No suelen comunicarse con la luz del tubo gastrointestinal. A diferencia de las otras localizaciones, en esófago suelen presentar sintomatología, como disfagia, dolor retroesternal, tos o estridor. Se suelen diagnosticar antes de los 2 años. El tratamiento es quirúrgico en los ca-
sos sintomáticos.

- Anecoicas y con captación con la técnica de Doppler, son lesiones vasculares (angiomas, lin-
fangiomas, anomalías vasculares, dilataciones aneurismáticas, etc.).
- Hipoecoicas: se recomienda obtención de una muestra histológica. En lesiones sintomáticas o que aumentan de tamaño sí se recomienda re-
sección, en < 20 mm se puede optar por resec-
ción endoscópica mucosa (REM) y en > 20 mm
por REM, disección submucosa endoscópica (DSE) o cirugía. En las lesiones asintomáticas se recomienda actitud en función de la histología y si no obtenemos diagnóstico con la muestra histológica, se recomienda nueva USE en 3-12 meses.

Las lesiones que dependen de la 4^a capa que son sintomáticas se recomienda resección de la lesión con técnicas de EFTR o Resección Endoscópica *Full-Thickness* o cirugía (en función del tamaño). Las asintomáticas sin diagnóstico histológico pueden observarse mediante USE en 3-12 meses, mientras que las diagnosticadas por punción se recomienda actitud en función según histología.

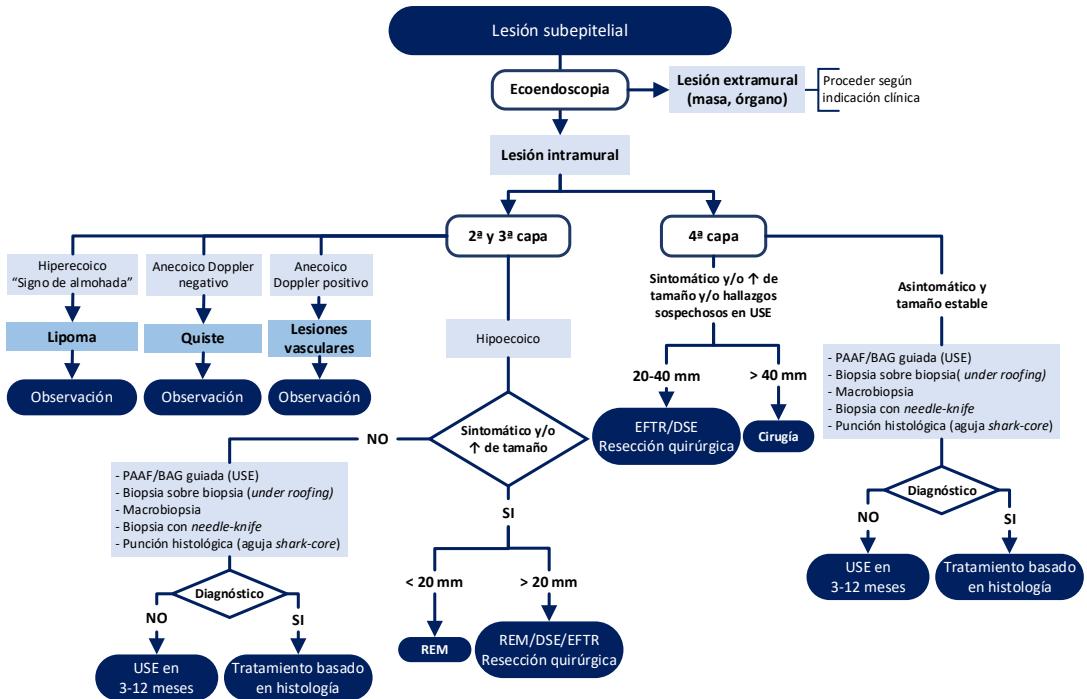


Figura 6. Algoritmo sobre el manejo de las lesiones subepiteliales. PAAF: Punción aspiración con aguja fina; BAG: Biopsia con aguja gruesa; USE: Ultrasonografía endoscópica; REM: Resección endoscópica mucosa; DSE: Disección submucosa endoscópica; EFTR: Resección endoscópica transmural.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Alkhateeb AA, Faigel DO. Endoscopic ultrasonography-guided diagnosis of subepithelial tumors. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012; 22(2): 187-205.
- Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaskowsky LS, Choti MA. Neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw. 2012; 10(6): 724-64.
- Menon L, Buscaglia JM. Endoscopic approach to subepithelial lesions. Therap Adv Gastroenterol. 2014; 7(3): 123-30.
- Okten RS, Kacar S, Kucukay F, Sasmaç N, Cumbur T. Gastric subepithelial masses: evaluation of multidetector CT (multiplanar reconstruction and virtual gastroscopy) versus endoscopic ultrasonography. Abdom Imaging. 2012; 37(4): 519-30.
- Papanikolaou IS, Triantafyllou K, Kourikou A, Röach T. Endoscopic ultrasonography for gastric submucosal lesions. World J Gastrointest Endosc. 2011; 3(5): 86-94.

Mujer con masa epigástrica dura y dolorosa asociada a vómitos y pérdida de peso

Chuni Jiménez D, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Hernández Ortúño JE, Gallego Pérez B.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años, con antecedentes de asma bronquial, alergia a AINES y obesidad.

Consulta en urgencias por cuadro clínico de dolor abdominal difuso focalizado en epigastrio y vómitos persistentes de contenido alimentarios de 3 semanas de evolución, asociados a pérdida de 10 kg de peso. En la exploración física destaca masa dura y dolorosa a nivel epi-mesogástrico, siendo el resto de examen físico anodino. Se solicita analítica evidenciándose anemia leve normocítica con elevación de PCR y LDH. Con estos datos se solicita TC toraco-abdomino-pélvico con contraste, apreciándose engrosamiento de la pared gástrica, implantes peritoneales y dos micronódulos en lóbulo inferior de pulmón derecho, así como varias adenopatías mediastínicas (Figura 1).

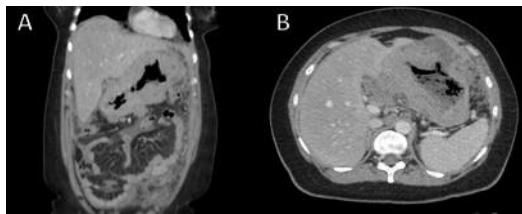


Figura 1. TC abdomen con evidencia de engrosamiento gástrico difuso, con componente necrótico. A. Corte sagital. B. Corte axial.

Ante la sospecha de neoplasia gástrica con metástasis hepáticas y pulmonares, se decide ingreso para completar estudio.

Endoscópicamente, se observó una afectación gástrica difusa con zonas engrosadas y ulceradas con gran cantidad de componente necrótico y caseum, que abarcaba desde cardias hasta antro, obteniéndose biopsias y macrobiopsias con pinza y lazo de polipe-

tomía respectivamente para filiación histopatológica (Figura 2).

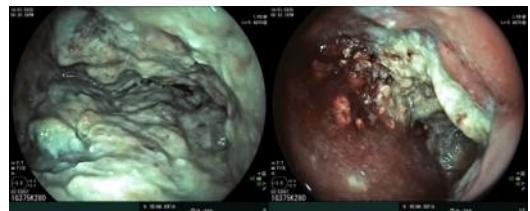


Figura 2. Esofagostomoscopia. Afectación difusa de la mucosa gástrica con gran componente necrótico y caseum.

En el estudio microscópico se observó un crecimiento neoplásico que borra parcialmente la mucosa gástrica, con extensas áreas de necrosis tumoral, constituido por células grandes, con destacados nucleolos centrales, que se disponían en un patrón de crecimiento difuso, en sábana; inmunofenotipo positivo para CD20, CD79, BCL2, CD43, CD44 y CD5, negativo para BCL6, MUM1, Ciclina D, CD10, CD56, CD15, CD30, ALK, EMA, CD138, Kappa, Lambda y marcadores T y con índice de proliferación Ki67 del 100% (Figura 3); todo ello compatible con linfoma B difuso de alto grado.

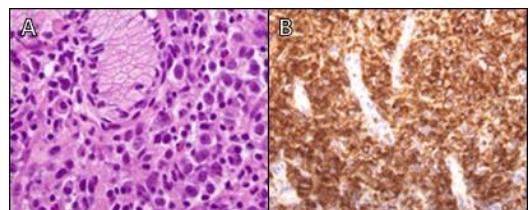


Figura 3. Estudio histopatológico. A. Infiltrado linfocitario de células grandes con nucleolo prominente que corresponden a linfocitos. B. Inmunohistoquímica CD20 positiva.

Con este diagnóstico, tras realización de interconsulta al servicio de Oncología, la paciente fue derivada

al Hospital General Universitario Morales Meseguer para su estatificación y tratamiento. En este, se le realizó un PET-TC, que demostró captación patológica en pared gástrica y en múltiples adenopatías, siendo compatible con un estadio IV avanzado de linfoma gástrico según la estatificación de Lugano (Figura 4).

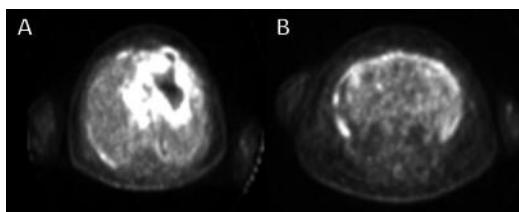


Figura 4. PET-TC con fluorodeoxiglucosa. **A.** Incremento metabólico en pared gástrica a nivel de antró pilórico y con adenopatías intraperitoneales. **B.** Captación en pared torácica izquierda, engrosamiento perihepático y periesplénico, adenopatías y masas adenopáticas supra e infra diafragmáticas.

La paciente fue tratada con tres ciclos de quimioterapia sistémica R-CHOP (rirtuximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), sin embargo, a las pocas semanas, presentó deterioro general, dolor abdominal progresivo y vómitos, solicitándose una gastroscopia de control, donde se observó perforación gástrica con fistulización pancreática (Figura 5).

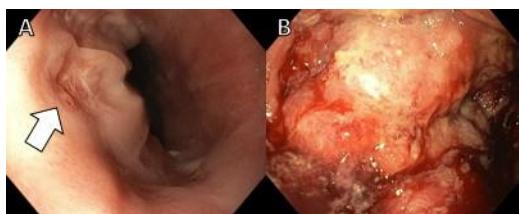


Figura 5. Esofagostroscopia. **A.** Úlcera con secreción amarillenta por probable fístula pancreático-gástrica (Flecha). **B.** Aspecto de la mucosa gástrica tras recibir varios ciclos de quimioterapia. *Cortesía de la unidad de endoscopias del Hospital General Universitario Morales Meseguer.*

Posteriormente, la paciente tuvo una evolución tórpida a pesar de cuidados intensivos falleciendo finalmente.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Existe un amplio abanico de patologías que ocasionan afectación gástrica difusa, dentro de los que caben destacar causas malignas como el adenocarcinoma gástrico (95%), la linitis plástica y el linfoma primario gástrico (3%) y benignas como las gastritis hipertróficas (p.ej. enfermedad de Menetrier) u otras enfermedades raras por depósito.

Epidemiología y fisiopatogenia

El linfoma gástrico (LG) es una entidad infrecuente. Representa menos del 15% de todos los tumores gástricos y solo el 3% del total de los linfomas, siendo la localización gástrica, donde se originan casi el 75% de los linfomas no Hodgkin (LNH) del tracto gastrointestinal (TGI) y su incidencia ha aumentado en los últimos años.

Los linfomas son neoplasias malignas sólidas del tejido linfático que se subdividen en linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).

El LH rara vez afecta al tubo digestivo, mientras que la afectación extraganglionar más frecuente de los LNH es el tubo digestivo. El estómago está afectado en el 10% de los LNH al diagnóstico y en el 60% de los LNH en estadio avanzado, representando entre el 68-75% de los linfomas gastrointestinales. Su incidencia máxima es entre los 50 y 60 años, con un ligero predominio masculino.

Diagnóstico

La mayoría de los LG tienen un curso indolente o presentan manifestaciones clínicas inespecíficas por lo que generalmente, el diagnóstico se establece ante la presencia de hallazgos compatibles en pruebas de imagen; siendo necesario para su confirmación definitiva el estudio histopatológico mediante la toma de biopsias endoscópicas.

Manifestaciones clínicas y examen físico

Los LG se suelen manifestar con síntomas inespecíficos, simulando gastritis, enfermedad ulcerosa péptica, trastornos pancreáticos o trastornos funcionales del estómago. El examen físico es anodino en el 55-60% de los casos, y solo en un pequeño porcentaje se puede revelar una masa palpable y/o linfadenopatías periféricas, así como sintomatología B (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna). Estos hallazgos inespecíficos conducen generalmente a un retraso en el diagnóstico y un peor pronóstico.

Principales síntomas asociados al linfoma gástrico

- Dolor y malestar general (78-93%)
- Anorexia (47%)
- Pérdida de peso (25%)
- Sangrado gastrointestinal oculto (19%)
- Náuseas y vómitos (18%)
- Síntomas B (12%)
- Hematemesis y melenas
- Síntomas secundarios a obstrucción a la salida gástrica en grandes tumoraciones

Marcadores analíticos

En la mayoría de los LG, la analítica suele ser normal, objetivándose en pocos casos anemia o elevación de la VSG, PCR, LDH o β 2-microglobulina.

Estudio endoscópico con toma de biopsias

El *gold standard* para el diagnóstico de linfoma gástrico primario es la gastroscopia con toma de biopsias, especialmente a nivel de antró y cuerpo, siendo importante descartar infección por *H. pylori*.

Macroscópicamente es difícil discriminar el LG de los carcinomas gástricos comunes, sin embargo, hay tres patrones principales: ulceración, infiltración difusa y masa polipoide que pueden corresponder a un linfoma primario. Los hallazgos de la gastroscopia son variables y pueden incluir: mucosa eritematosa, lesiones polipoideas, pliegues gástricos engrosados, una úlcera de aspecto benigno, úlceras múltiples o patrón mucoso desestructurado necrofibrinoide difuso en estadios avanzados. Dada la variabilidad fenotípica de los LG es necesario descartar otras causas de afectación gástrica difusa (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de afectación gástrica difusa

Causas benignas	Causas malignas
Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, GEo)	ACG
Infecciosas (TBC, infecciones fúngicas, abscesos o virus)	Linitis plástica por ACG
Síndrome de Zollinger-Ellison	Linitis plástica por MTX de mama o pulmón
Enfermedad de Menetrier	Linfoma gástrico
Enfermedades inflamatorias gástricas (pancreatitis aguda, colecciones intraabdominales)	GIST
Hiperplasia folicular linfoide	Leiomiosarcoma

ACG: Adenocarcinoma gástrico; GEo: Gastritis eosinofílica; GIST: Tumor del estroma gastrointestinal; TBC: Tuberculosis.

Se deben obtener múltiples biopsias, que incluyan las lesiones sospechosas y la mucosa normal, de estómago, duodeno, unión gastroesofágica ya que la afectación puede ser difusa y múltiple. Si no hay masas visibles es posible que la biopsia con pinza sea negativa ya que el linfoma puede afectar a la submucosa sin afectar a la mucosa.

Estudio anatomicopatológico

El estudio anatomicopatológico es fundamental ya que los linfomas gástricos se dividen en varios subtipos. Más del 90% de los mismos vienen representados por el tumor linfoide asociado a mucosa (MALT) y el Linfoma B difuso de células grandes (LBDG).

Tipos de linfomas gástricos

- LBDG: 45-59%
- Linfoma MALT: 38-48%
- Linfoma de células del Manto: 1%
- Linfoma Folicular: 0,5-2%
- Linfoma de células T periféricas: 1,5-4%

Pruebas de imagen

Los estudios de imagen son indispensables en el diagnóstico y estudio de extensión de los LG primarios. Ciertas características, como el grosor de la pared gástrica, la presencia de deformidades por úlceras atípicas, obstrucción y efecto masa son signos sugestivos de linfoma, pero no específicos. La TC de abdomen debe realizarse para excluir enfermedad sistémica, la extensión a ganglios linfáticos y/o evaluar la infiltración de estructuras adyacentes. El engrosamiento de la pared gástrica o la presencia de masa gástrica se identifica en el 85% de los casos mediante TC abdomen, mientras que las linfadenopatías se observa en el 50% de los pacientes. La RM también puede ser útil en el diagnóstico.

Hallazgos sugeritivos de linfoma gástrico en TC

- Engrosamiento de pliegues gástricos
- Infiltración submucosa irregular
- Lesión anular restrictiva
- Crecimiento tumoral exofítico
- Masas mesentéricas
- Linfadenopatías mesentéricas/retroperitoneales

La ecoendoscopia (USE) es una técnica precisa en el estudio de extensión y para determinar el grado de invasión de la lesión, ya que detecta ganglios linfáticos perigástricos que son importantes en la planificación del tratamiento. Su principal inconveniente, es que tiende a sobrediagnosticar la enfermedad residual y no siempre puede diferenciar entre infiltración tumoral y la respuesta inflamatoria secundaria al tratamiento.

La PET-TC con fluorodeoxiglucosa (FDG), no se considera por si solo una técnica de diagnóstico adecuada, ya que existen variedad de linfomas, sobre todo el linfoma MALT que no captan, pero sí que tiene utilidad en el LG primario de alto grado.

Estadificación

El sistema de estatificación utilizado para el LNH se centra en el número de localizaciones tumorales (nodales y extranodales) y su ubicación. Para ello, existe un sistema de estatificación adaptado para los linfomas gastrointestinales basado en la clasificación de Lugano para los linfomas ganglionares primarios

(Tabla 2), a su vez, extraído del anterior sistema Ann Arbor que se utiliza en los LNH y LH (Tabla 3). La estatificación es imprescindible para planificar el tratamiento y el pronóstico (Figura 6).

Tabla 2. Sistema de estadificación modificado de Lugano para linfomas gastrointestinales

Estadio I	El tumor se limita al sistema gastrointestinal
	El tumor se extiende por el abdomen
	- II 1: Afectación de ganglios locales: paragástricos (LG) o para intestinales (LI)
Estadio II	- II 2: Afectación de ganglios distales: paraaórticos, paracavales, pélvicos, inguinales, mesentéricos...
	- II E: afectación de otros órganos
Estadio III	No está definida esta etapa en este sistema
Estadio IV	Compromiso extranodal diseminado o ganglionar supradiafragmático concomitante

LG: Linfoma gástrico; LI: Linfoma intestinal.

Tabla 3. Sistema de estadificación Ann Arbor

Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
Estadio III	Afectación ganglionar en ambos lados del diafragma
Estadio IV	Afectación diseminada
Designación E	Afectación extraganglionar única, contigua o proximal a una localización ganglionar conocida

Linfoma B difuso de células grandes

Epidemiología y etiopatogenia

El LBDCG es el subtipo histológico más común de LNH, representando el 30% de los mismos y suponiendo entre el 45 y 59% de todos los LG. Se trata de un linfoma agresivo, con una supervivencia de meses sin tratamiento.

La etiopatogenia del LBDCG no está clara. Muchos de estos tumores evolucionan por transformación de lesiones tipo MALT de bajo grado (25-40%). Por lo tanto, el *H. pylori* podría contribuir en su patogenia. Sin embargo, otras lesiones no presentan indicios de tejido MALT de bajo grado y estos podrían tener peor pronóstico.

Desde el punto de vista histopatológico, se revela como conglomerados compactos y agregados confluyentes o láminas grandes parecidas a inmunoblastos. El análisis inmunofenotípico expresa antígenos de linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79a) y CD45. Genéticamente, presentan el reordenamiento del gen *BCL-6*.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento inicial de LBDCG depende de la extensión de la enfermedad. Para fines de tratamiento, los pacientes con LBDCG generalmente se clasifican como enfermedad en "estadio limitado" (30-40%) o enfermedad en "estado avanzado" (60-70%) en función de si el tumor puede estar contenido o no dentro de un campo de irradiación. Es por ello, que el tratamiento del LBDCG depende fundamentalmente del estadio y del subtipo histológico, y siendo el tratamiento de elección la quimioterapia en combinación con rituximab (Tabla 4).

La cirugía en el tratamiento del LBDCG está reservada inicialmente para pacientes que desarrollan complicaciones como perforación, obstrucción o sangrado intratable.

La utilidad de la erradicación del *H. pylori* en pacientes seleccionados con LBDCG gástrico en estadio limitado con componente MALT de bajo grado e infección concomitante por *H. pylori* presenta una eficacia limitada.

Tabla 4. Tratamiento del LBDCG por estadios

Tipo de enfermedad	Estadio	Tratamiento
Enfermedad limitada (30-40 %)	Estadio I-II Lugano	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia combinada: 3 ciclos con esquema R-CHOP cada 14-21 días + Radioterapia - Alternativa: 6-8 ciclos de esquema R-CHOP sin radioterapia - Erradicación <i>H. pylori</i>
Enfermedad avanzada (60-70 %)	Estadio III-IV Lugano	<p>La quimioterapia elegida depende del subtipo molecular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subtipo "centro germinal": 6 ciclos con esquema R-CHOP cada 14-21 días - Subtipo "células B activadas": 6 ciclos con esquema R-CHOP más lenalidomida, ibrutinib o bortezomib. El régimen R-ACVBP es más intensivo y supone una alternativa aceptable en centros donde está disponible la vindesina. - Subtipo "doble expresión": 6-8 ciclos con esquema EPOCH-R + 2 ciclos extra tras conseguir remisión completa
Masa Bulky > 10 cm		6 ciclos con esquema R-CHOP + Radioterapia sobre la masa

R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; R-ACVBP: Rituximab, doxorrubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona, seguido de la consolidación con metrotexato y leucovorina; EPOCH-R: Etopósido, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona y rituximab.

En cuanto al seguimiento, después del tratamiento con quimio-inmunoterapia, se debe solicitar un PET/USE a las 6-8 semanas, con el fin de valorar respuestas y evaluar necesidad de regímenes de quimioterapia de segunda línea de rescate, como rituximab, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido o gencitabina, dexametasona, cisplatino y rituximab, seguido de un trasplante autólogo de células madre.

Pronóstico y seguimiento

Se ha informado que el sexo femenino, la enfermedad limitada, la histología de bajo grado o la resección quirúrgica, se asocia con mejor pronóstico.

Por otro lado, la combinación de factores pronósticos desfavorables constituye el índice pronóstico internacional (IPI), que según la suma de puntos, uno por cada factor desfavorable, determina cuatro grupos pronósticos (Tabla 5).

Variables desfavorables del LBDCG

- Edad mayor a 60 años
- Mal estado general (paciente no ambulatorio)
- Estadio avanzado
- Afectación extraganglionar ≥ 2
- LDH aumentada

Tabla 5. Índice pronóstico y supervivencia estimada para los LBDCG

Riesgo	IPI (puntos)	Supervivencia a los 5 años (%)
Bajo	0 - 1	80-90
Intermedio-bajo	2	60-75
Intermedio-alto	3	50-60
Alto	4 o 5	20-40

Otros factores de mal pronóstico descritos son: la presencia de localizaciones ganglionares o extra-ganglionares, masas voluminosas > 10 cm (*bulky*), niveles elevados de $\beta 2$ -microglobulina o el perfil genético y molecular, ya que puede predecir el efecto del tratamiento estándar.

Linfoma MALT

Epidemiología y etiopatogenia

Los linfomas MALT son un tipo poco frecuente de neoplasias de células B que afectan a tejidos extra-ganglionares, suponen entre el 38 y 48% de todos los LG. La localización más frecuente es el estómago. Dentro de la fisiopatología se ha postulado el papel principal de la infección por *H. pylori*, ya que está asociado al 90% de los casos. Existen traslocaciones concomitantes que se encargan de la activación del

NF-KB que es un factor de transcripción que activa y prolifera a los linfocitos B.

Histopatológicamente, se presenta como linfocitos pequeños con invasión y destrucción de glándulas gástricas, agregados tumorales con atipias celulares y los típicos cuerpos de Dutcher. La técnica FISH-PCR permite determinar la traslocación t(11;18) del linfo-ma MALT1 que condiciona el tratamiento.

Tratamiento y seguimiento

A diferencia de los LBDCG, los linfomas MALT suelen diagnosticarse en estadios de enfermedad limitada (75%) más que en estadios avanzados (25%) lo que permite inicialmente tratamientos menos agresivos y mejor pronóstico.

En los casos de enfermedad limitada (estadios I-II), se recomienda la erradicación de la infección de *H. pylori*. En el 75% de los casos hay remisión completa y se recomienda seguimiento con toma de biopsias endoscópicas cada 6 meses en los primeros dos años y luego cada año, ya que en un 22% recaen en el seguimiento. En el 25% restantes que no hay regresión, se considera enfermedad persistente difusa, siendo necesario administrar quimioterapia, rituximab y radioterapia.

Aquellos pacientes que presentan un estadio avanzado (25%), se recomienda la erradicación de *H. pylori* y vigilancia hasta que desarrolle síntomas, momento en que se deben emplear protocolos de quimioterapia asociados a rituximab.

Pronóstico

Estos linfomas suelen tener mejor pronóstico, con una supervivencia del 30 a 70% a los 5 años en función de la presencia o no de factores de mal pronóstico, como edad avanzada > 70 años, el estadio Ann Arbor III o IV y la elevación de LDH.

Consideraciones finales

Como resumen final, hay que saber, que el linfoma primario gástrico representa una neoplasia poco frecuente, únicamente el 3% de las neoplasias gástricas.

El diagnóstico se realiza con la obtención de biopsias endoscópicas para estudio histológico con determinación del inmunofenotipo. El diagnóstico diferencial se debe realizar con patologías benignas y malignas que afectan al estómago y que pueden ser difusas o segmentarias.

El tratamiento debe ser guiado por los especialistas en Onco-Hematología y depende del estadiaje basado en la clasificación de Lugano.

El pronóstico ha mejorado al incorporarse nuevos tratamientos, especialmente la terapia inmunológica

(rituximab). En el caso del LBDCG como presenta esta paciente, el pronóstico es ominoso ya que se diagnostican en estadios avanzados, donde aumentan las complicaciones y el desenlace es peor.

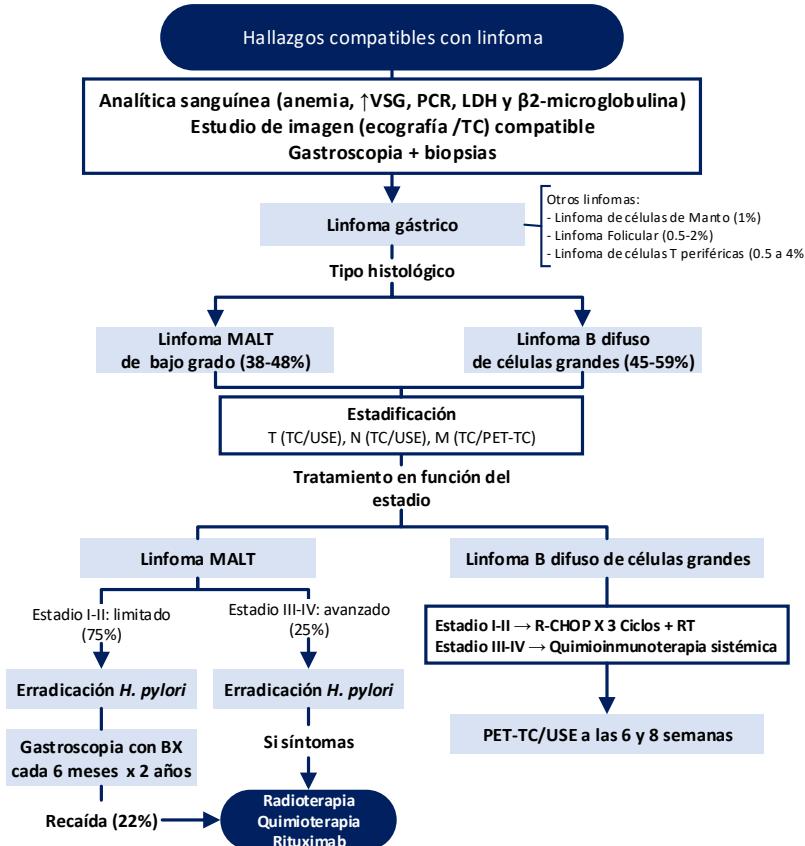


Figura 6. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en función de la estadificación de Lugano para el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma MALT; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; LDH: Lactato deshidrogenasa; TC: Tomografía computarizada; USE: Ecoendoscopia; PET: Tomografía por emisión de positrones.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Martín Lorenzo JG, Aguayo Albasini JL, Torralba Martínez JA, Lirón Ruiz R, Giménez Bascuñana a, Miquel Perelló J et al. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. Cir Esp. 2006; 49(1): 22-27.
- Salar A. Linfoma MALT gástrico y Helicobacter pylori. Med Clin (Barc). 2019; 152(2): 65-71.
- UpToDate [sede Web]. Freedman AS. Clinical presentation and diagnosis of primary gastrointestinal lymphomas. Waltham [MA]: UpToDate. [actualizado Mar 26, 2019; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- UpToDate [sede Web]. Freedman AS. Marginal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Waltham, [MA]: UpToDate. [actualizado Mar 26, 2019; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- UpToDate [sede Web]. Freedman AS, Frirdeberg JW. Treatment of extranodal lymphoma of the marginal area of lymphoid tissue associated with the mucosa (MALT lymphoma). Waltham [MA]: UpToDate. [actualizado Abr 8, 2020; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

INTESTINO DELGADO

Capítulo

14

Paciente de 27 años con celiaquía, dolor abdominal y anticuerpos persistentemente elevados

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Egea Simón E, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años remitida consultas de Digestivo por distensión abdominal y diarrea de ocho meses de evolución. En la analítica sanguínea destaca descenso del hierro sérico ($41 \mu\text{g/dL}$) y de ferritina (10 ng/mL). Se solicita estudio analítico de diarrea crónica: bioquímica, hemograma, perfil ferrocinético y tiroideo, calprotectina fecal y cultivo de heces.

En los resultados de las pruebas complementarias destaca el ATG positivo (919 U/ml) con un valor de IgA normal, siendo normales el resto de pruebas solicitadas.

Para descartar enfermedad celiaca (EC) se realiza una endoscopia digestiva alta, visualizando como único hallazgo patológico una mucosa de bulbo duodenal con discreto eritema, tomando biopsias de esta zona y además de la segunda porción duodenal (Figura 1) según protocolo habitual.

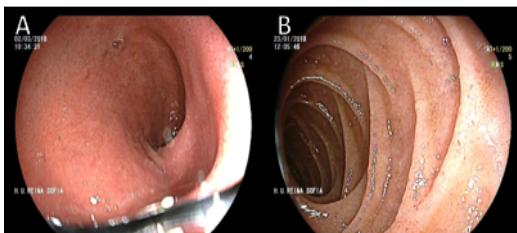


Figura 1. Endoscopia digestiva alta. A. Bulbo duodenal con discreto eritema de la mucosa. B. Segunda porción duodenal con pliegues mucosos conservados.

El estudio histológico revela atrofia de vellosidades intestinales, todo ello compatible con EC. Se inicia tratamiento con dieta sin gluten y seis meses después se realiza nuevo control en consulta. La paciente presenta mejoría clínica, pero los niveles de

ATG persisten elevados (500 U/ml) a pesar de una dieta libre de gluten.

Se decide repetir la EDA, coincidiendo con un empeoramiento de la clínica con dolor fuerte abdominal que no cede a dieta ni espasmolíticos habituales y que en TC evidencia edema en tramos proximales intestinales.

En la endoscopia digestiva alta no se evidencian hallazgos patológicos, pero de nuevo se toman biopsias de bulbo y segunda porción duodenal, que informan de atrofia focal vellositaria (Figura 2).

La paciente afirma buen cumplimiento de la dieta, por lo que el diagnóstico que nos plantea esta situación es el de una celiaquía refractaria.

Se inicia tratamiento con budesonida 9 mg al día durante un mes, suspendiéndolo progresivamente durante el segundo, logrando de esta manera gran mejoría clínica y del perfil de anticuerpos (ATG 46 U/ml) que se mantiene en la actualidad.

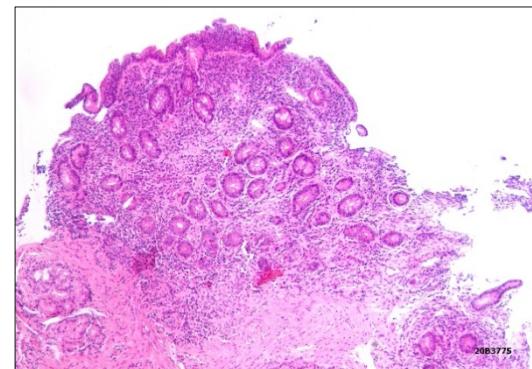


Figura 2. Mucosa duodenal con hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria. Presencia de linfocitos intraepiteliales. Compatible con enfermedad celiaca Marsh 3.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La EC, esprúe celiaco o no tropical, es una enfermedad inflamatoria autoinmune, que afecta a la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles, cuyo desencadenante es el contacto de la mucosa intestinal con el gluten.

El gluten representa a un conjunto de proteínas que contienen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno. En su patogenia se ha demostrado la interacción del gluten con factores inmunológicos, ambientales y genéticos.

Tiene una prevalencia en la población general en torno al 1%. Aparece tanto en niños como en adultos.

Patogenia

El gluten es ingerido en la dieta y es degradado en la luz y en el borde en cepillo intestinal a una serie de péptidos, en los que destaca la gliadina, la cual origina una sobreexpresión de interleucina-15 en el epitelio intestinal, que activa la proliferación de linfocitos intraepiteliales, que acaban dañando los enterocitos.

En determinadas situaciones, cuando aumenta la permeabilidad intestinal, la gliadina penetra hacia la lámina propia y sobre ella actúa la enzima transglutaminasa tisular, produciendo su interacción con el HLA-DQ2 o DQ8 de las células presentadoras de antígenos, estimulando una mayor producción de citoquinas y perpetuando el daño tisular, que al final termina en una atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas, con proliferación de linfocitos B y su asociada producción de anticuerpos (Figura 2).

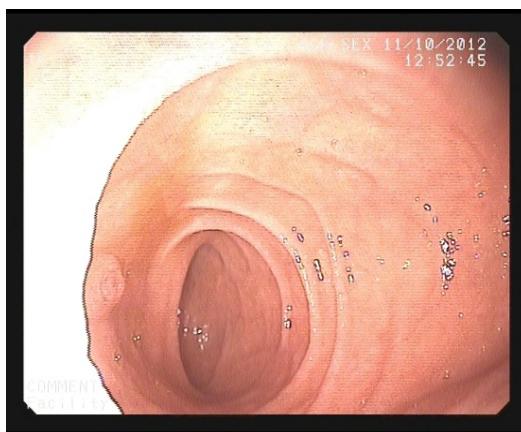


Figura 2. Endoscopia digestiva alta donde se observa la disminución del número de pliegues de la mucosa de la segunda porción duodenal, típica imagen endoscópica de una enfermedad celíaca.

Clínica

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. Aunque también puede presentarse como anemia ferropénica que no responde al tratamiento con hierro oral (debido a la atrofia intestinal que dificulta la absorción del hierro).

La celiaquía del adulto es prácticamente asintomática y hay que pensar en ella para su diagnóstico. Hay que tener en cuenta manifestación de debut atípicas como dermatitis psoriasisiforme, ataxias o hipertransaminasemias como resultados de la intolerancia al gluten.

Diagnóstico

Como primer paso para realizar el diagnóstico se debe solicitar en una analítica sanguínea los ATG y la IgA total, así como descartar otro tipo de patologías.

Parámetros analíticos a solicitar de forma ambulatoria en caso de diarrea crónica

- Bioquímica que incluya PCR y hemograma
- Hierro, folato, cobalamina (vitamina B-12), calcio, magnesio, vitamina D
- TSH y T4 libre
- Ac-antitransglutaminasa (ATG) e IgA total
- Calprotectina fecal
- Cultivo de parásitos
- Antígeno de *Giardia lamblia* en heces

Patología a descartar ante un cuadro de diarrea crónica

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad celíaca
- Colitis microscópica
- Infecciones
- Fármacos

Los ATG tienen una sensibilidad y especificidad del 98%, pero dado que hasta en un 2% de pacientes celiacos existe un déficit de IgA, en estos casos se recomienda solicitar el anticuerpo IgG antipéptido de gliadina deaminada.

Así pues, podrán darse tres situaciones. La primera de ellas será cuando los ATG sean positivos, debiéndose realizar EDA en la que se tomarán 4 biopsias del duodeno postbulbar y 2 a nivel bulbar (Figura 3).



Figura 3. Actuación diagnóstica ante sospecha de EC y ATG positivos. ATG: Ac-antitransglutaminasa.

A menudo se observa un gradiente de gravedad histológica decreciente desde el intestino delgado proximal al distal, que se correlaciona con la mayor concentración proximal de gluten en la dieta. Puede producirse un error de muestreo debido a cierta falta de homogeneidad de la inflamación de la mucosa. El grado de atrofia vellositaria no se correlaciona necesariamente con la gravedad de los síntomas clínicos.

La clasificación de Marsh es la empleada para describir las lesiones histológicas en la enfermedad celiaca (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación histológica de Marsh para la EC

Estadio	LIE*	Velosidades	Criptas
Marsh 0	< 25	Normal	Normal
Marsh 1	> 25	Normal	Normal
Marsh 2	> 25	Normal	Hipertrofia
Marsh 3a	> 25	Atrofia leve	Hipertrofia
Marsh 3b	> 25	Atrofia marcada	Hipertrofia
Marsh 3c	> 25	Atrofia total	Hipertrofia

*Nota: LIE por cada 100 células epiteliales. EC: Enfermedad celiaca; LIE: Linfocitos intraepiteliales.

Como se ha indicado anteriormente, actuamos según la clasificación de Marsh:

- Marsh 2 o 3: se diagnostica de EC.
- Marsh 0 o 1: no se diagnostica de EC, pero tampoco se descarta. Debemos solicitar la valoración de las biopsias por otro patólogo y solicitar anticuerpos IgG antipeptidos de gliadina deaminada. En función a esto tenemos varias posibilidades:
 - Biopsias no compatibles (Marsh 0 o 1) y anticuerpos negativos: se descarta EC.
 - Biopsias compatibles (Marsh 2 o 3) y anticuerpos positivos: se diagnostica EC.
 - Resultados discordantes: biopsias compatibles (Marsh 2 o 3) pero con anticuerpos negativos, o, al contrario, anticuerpos positivos, pero biopsias no compatibles (Marsh 0-1): se debe solicitar estudio genético.

En el estudio genético se estudian los *loci HLA-DQ2* y *HLA-DQ8*. En concreto en *DQ2 (DQA1*05, DQB1*02)* y en *DQ8 (DQA1*03 DQB1*0302)*. No tener los anteriores no impide que seas celiaco, pero sí que sea poco probable. Si por el contrario es positivo, no es seguro que desarrollen la enfermedad, pero existe un 3-11% de riesgo.

Pueden ocurrir dos situaciones. Un test genético positivo, no diagnostica EC, simplemente indica predisposición, por lo que se recomienda al paciente

una dieta rica en gluten y repetir la endoscopia en 6-12 semanas tomando múltiples biopsias duodenales, para evitar que el diagnóstico no se obtenga por no tomar biopsias de la zona afecta (puede tratarse de un patrón irregular). Si el resultado de estas biopsias es un estadio Marsh 0-1 se excluye la enfermedad, aunque el paciente tiene potencial para desarrollarla por tener la base genética. Si resulta un Marsh 2-3 se diagnostica la enfermedad.

En resumen, el estudio genético no es útil para diagnosticar la enfermedad, pues los haplotipos estudiados son muy frecuentes. Es útil, por tanto, para descartarla.

La segunda de las opciones será cuando los ATG sean negativos objetivándose una IgA total disminuida (Figura 4).



Figura 4. Actuación diagnóstica ante sospecha de EC y ATG negativos con déficit de IgA total. ATG: Ac-antitransglutaminasa.

Se deben solicitar los anticuerpos IgG de gliadina deaminada. Si son positivos debemos solicitar una endoscopia con biopsias duodenales. Si Marsh 0 se excluye la enfermedad, pero con Marsh 1-2-3 debemos pedir el estudio genético. Si éste es negativo se descarta la enfermedad, pero de ser compatible hay que indicar dieta libre en gluten durante 12 o 24 meses y repetir posteriormente la endoscopia. Si tras este tiempo hay curación mucosa, se diagnostica de EC, de lo contrario, se diagnostica de atrofia vellositaria de causa no celiaca.

Patologías que originan atrofia vellositaria

- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad de Crohn
- Intolerancia a lactosa
- Gastroenteritis eosinofílica
- Giardiasis
- Linfoma intestinal
- Duodenitis péptica
- Gastroenteritis infecciosa
- Sprue tropical
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Inmunodeficiencia común variable
- Enteropatía autoinmune
- Fármacos (ejemplo: olmesartan)
- Enfermedad de Whipple
- Malnutrición
- Tuberculosis intestinal
- Enfermedad de injerto contra huésped

Si son negativos se descarta EC; con una excepción, si la clínica es muy compatible y la sospecha es alta, debemos completar estudio con endoscopia y biopsias (hay un 2% de anticuerpos falsos negativos). Se actúa similar a lo explicado previamente: si Marsh 0 excluye la enfermedad, pero con Marsh 1-2-3 debemos pedir el estudio genético, si éste es negativo se descarta la enfermedad, pero de ser compatible hay que indicar dieta libre en gluten durante 12 o 24 meses y repetir posteriormente la endoscopia. Si tras este tiempo hay curación mucosa se diagnostica EC, y si no, se diagnostica de atrofia vellositaria de causa no celiaca.

La tercera de las opciones será cuando los ATG sean negativos con una IgA total normal (Figura 5).

Cuando los ATG son negativos y la IgA total es normal se descarta la enfermedad celiaca, excepto

en pacientes con alta sospecha clínica, en los que estaría indicado solicitar un estudio genético, por la probabilidad de un falso negativo (2%).

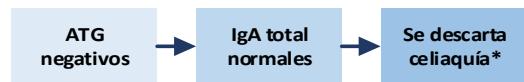


Figura 5. Actuación diagnóstica ante sospecha de EC y ATG negativos con IgA total normal. *Nota: Si alta sospecha pedir estudio genético. ATG: Ac-antitransglutaminasa.

Si presenta haplotipos no compatibles, se descarta la EC. Si presenta haplotipos compatibles se recomienda dieta sin gluten durante 12 o 24 meses y repetir tras ese tiempo las biopsias duodenales. Si hay curación mucosa se confirma la EC, pero si persiste la atrofia vellositaria se descarta y se debe buscar en otro origen la causa de dicha atrofia (Figura 6).

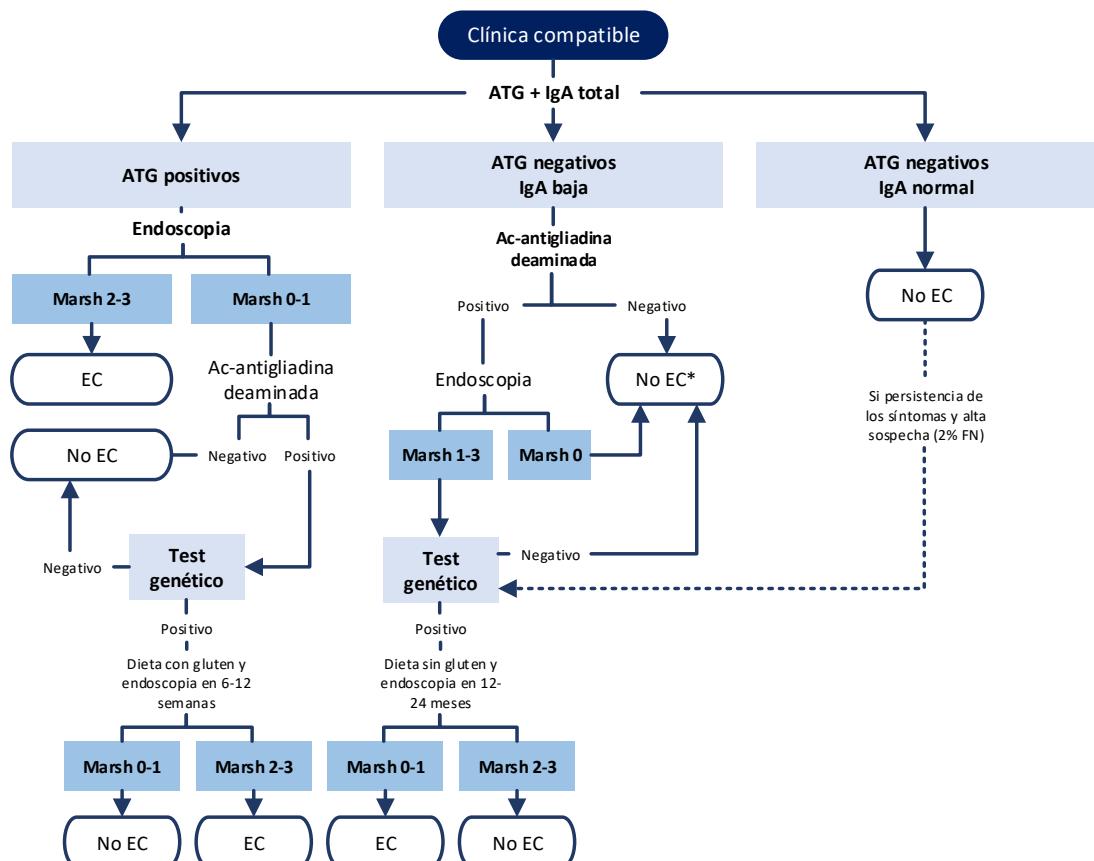


Figura 6. Algoritmo diagnóstico resumen de la enfermedad celiaca. *Nota: En caso de rechazar inicialmente celiacia como diagnóstico por Ac-antigliadina deaminada negativos, si la clínica sigue compatible y por tanto tenemos una alta sospecha está indicada la realización de endoscopia (2% tasa de falsos negativos). ATG: Ac-antitransglutaminasa; EC: Enfermedad celiaca; FN: Falsos negativos.

Enfermedades asociadas

Existe una excepción en la que se diagnostica la enfermedad celiaca en adultos sin realización de endoscopia: pacientes con anticuerpos positivos y dermatitis herpetiforme. Cuando se presentan ambas situaciones a la vez podemos realizar el diagnóstico sin necesidad de endoscopia. Se define como la celiaquía de la piel.

La dermatitis herpetiforme o enfermedad de *Duhring Brocq* consiste en múltiples pápulas y vesículas intensamente pruríticas que se presentan en forma agrupada ("herpetiforme"). Los codos, los antebrazos dorsales, las rodillas, el cuero cabelludo, la espalda y las nalgas se encuentran entre los sitios más comunes. Responden a una dieta libre de gluten, aunque las lesiones pueden tardar meses o años en desaparecer. Pero siempre hay que derivar al dermatólogo para que valore el inicio de dapsona.

Otras patologías asociadas a la EC son la DM tipo 1, el déficit de IgA, síndrome de Down o la hipertransaminasemia crónica:

- DM tipo I: hasta el 7% de los diabéticos tipo I son celiacos, y hasta el 3,5% de los hijos de padres diabéticos son celiacos. Normalmente los anticuerpos de la EC se desarrollan después de la diabetes.
- Déficit de IgA: en el 8% de los celiacos. En ellos, se debe pedir el anticuerpo antitransglutaminasa IgG (cuando tengamos IgA total baja).
- Síndrome de Down: el 16% son celiacos.
- Hipertransaminasemia crónica: se relaciona hasta en un 7% de los casos con hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o con una elevación inespecífica (sobre todo más de GPT que de GOT) y que mejora tras la dieta sin gluten.

Tratamiento

El tratamiento consiste en una dieta sin gluten, es decir, sin cebada, centeno ni trigo.

Inicialmente también debemos retirar la lactosa porque puede existir una intolerancia a la misma, secundaria a un déficit de la lactasa por la atrofia intestinal. Cuando el paciente se mejora clínica y analíticamente, se reintroduce. Aquellos que empeoren con los lácteos, se deben de nuevo suspender.

Aunque el gluten también se encuentra en la avena, la toxicidad de la avena en la enfermedad celíaca está en duda, porque algunos estudios sugieren que

la harina de avena pura se puede tolerar sin recurrencia de la enfermedad. La avena debe introducirse en la dieta con precaución, y los pacientes deben ser vigilados para detectar reacciones adversas. El consumo de avena debe limitarse a 50-60 g/día en remisión después de una estricta dieta libre de gluten. Los pacientes con sintomatología grave deben evitar la avena por completo.

En este sentido juegan un papel muy importante las asociaciones de pacientes celiacos y la industria de la alimentación con sus productos *gluten free*.

Seguimiento

En los pacientes predisponentes, bien por anticuerpos positivos o haplotipos compatibles, en los que se ha descartado la enfermedad, no se recomienda la monitorización. Pero si presentan clínica, se debería repetir la endoscopia y tomar biopsias de nuevo.

Por lo general, en 6-12 meses se negativizan los anticuerpos y la clínica mejora a las 2 semanas de iniciar la dieta sin gluten. Por ello, inicialmente tras el diagnóstico se vigilan con analítica con ATG a los 6 meses y si hay respuesta tanto clínica como inmunológica, se vigilan anualmente.

Ante una clínica persistente y anticuerpos positivos (Figura 7) lo primero que debemos descartar es una falta de cumplimiento de la dieta sin gluten (representan > 90% de los casos).

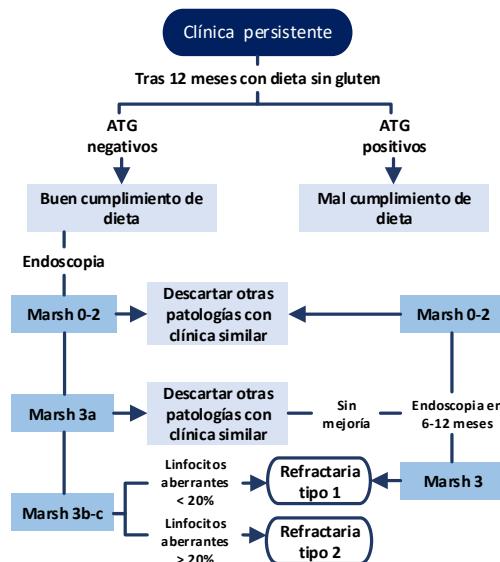


Figura 7. Actuación ante un paciente celiaco con clínica persistente a pesar de dieta exenta de gluten. ATG: Ac- antitransglutaminasa.

En el caso de que la clínica persista a pesar de un buen cumplimiento de la dieta (lo que iría asociado a unos ATG negativos), se recomienda nueva endoscopia con toma de biopsias duodenales:

- Marsh 0, 1 o 2: debemos descartar otras patologías que causan sintomatología similar, como pueden ser intolerancia a lactosa, fructosa, sobrecrecimiento bacteriano, colitis microscópica, insuficiencia pancreática exocrina o infección por Giardia.
- Marsh 3: si hay < 20% de linfocitos aberrantes intraepiteliales se diagnostica de EC refractaria tipo 1; si hay > 20% de linfocitos aberrantes de EC refractaria tipo 2 y si no hay, debemos descartar yeyunitis ulcerosa, linfoma intestinal u otras causas de atrofia vellositaria.

La EC refractaria se define como aquella entidad con síntomas y signos de malabsorción persistentes o recurrentes y atrofia de las vellosidades de intestino delgado, a pesar de una dieta sin gluten estricta durante más de 12 meses, una vez descartados otros trastornos, incluido el linfoma. Típicamente aparece en > 50 años, con una tasa de incidencia del 0,04-1,5%. Se pueden distinguir dos tipos:

- Tipo 1: en la que la población de linfocitos intraepiteliales aberrante es < 20%. Se trata de pacientes que no mejoran tras el inicio con la dieta libre de gluten.
- Tipo 2: en la que la población de linfocitos intraepiteliales aberrante es > 20%. Se trata de pacientes que han respondido a una dieta sin gluten, pero tras un periodo de tiempo, reaparecen los síntomas.

El tipo 2 puede progresar a linfoma de células T y los síntomas suelen ser más graves que en el tipo 1. El diagnóstico se puede establecer en una biopsia, que en ocasiones precisa de una biopsia quirúrgica de espesor completo.

El tratamiento de la EC refractaria tipo 1 se basa en corticoides. En casos graves se recomienda la vía intravenosa (hidrocortisona 100 mg/día), pero en los demás escenarios se recomienda la vía oral con prednisona 60-40 mg. Tras unas semanas de tratamiento y con mejoría clínica, la dosis puede reducirse 5-10 mg/día, para mantener la dosis más baja con la que el paciente permanezca en remisión.

En la EC refractaria tipo 2 el tratamiento se basa también en corticoides (prednisolona 15-20 mg/día) pero a los que se añaden un inmunomodulador (azatioprina o mercaptopurina a dosis de 2 mg/kg/día). En los pacientes que responden al

tratamiento, disminuimos gradualmente la prednisona durante ocho semanas, y continuamos con el inmunomodulador como terapia de mantenimiento (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias entre EC refractaria tipo 1 y 2

Variables	Tipo 1	Tipo 2
Incidencia	1-5%	0,04-1,5%
Edad	> 50 años	> 50 años
Supervivencia a 5 años	80-96%	44-58%
Linfocitos intraepiteliales aberrantes	< 20%	> 20%
Riesgo de transformación a linfoma	Bajo	Alto
Yeyunitis ulcerativa	Infrecuente	Frecuente
Inmunosupresores	Si	No
Esteroides	Si	Si
Análogos de las purinas (cladribina)	No	Si
Trasplante autólogo hematopoyético de células madre	No	Si

Además de estos tratamientos descritos, hay series de casos que hablan de:

- Budesonida oral 9 mg ha sido efectiva en series de casos, con mejoría clínica pero no histológica.
- Una serie de casos describió la mejoría clínica e histológica después del tratamiento con una dieta elemental en pacientes con enfermedad refractaria tipo 1.
- Otro informe describió la remisión en un paciente con enfermedad tipo 2 después del tratamiento con alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 utilizado para tratar la leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, el fármaco no fue efectivo en otros informes.
- La cladribina (nucleósido de purina sintética con actividad citotóxica) se asoció con una mejoría clínica e histológica en 6 de 17 pacientes con enfermedad refractaria tipo 2.

En nuestro caso, tipo 1, nos inclinamos por un corticoides de baja absorción como la budesonida con respuesta completa y sin recidiva.

El pronóstico de la EC refractaria tipo 1 es bueno, con una supervivencia a los 5 años del 80-96%, sin riesgo de desarrollar linfoma. En el tipo 2 la supervivencia a 5 años es del 44-58%, con un riesgo del 33-50% de diagnóstico de linfoma a los 5 años.

Sensibilidad al gluten no celiaca

Es una entidad de reciente aparición, descrita por primera vez en 1978, que engloba sintomatología gastrointestinal y extraintestinal que se desenca-

dena tras la ingesta de gluten, en pacientes en los que se ha descartado EC (Tabla 3).

La patogenia se desconoce, aunque parece que la exposición al gluten en estos pacientes, activa la inmunidad innata, activando un proceso inflamatorio de baja intensidad que aumenta la permeabilidad intestinal y la activación del sistema nervioso entérico colinérgico, responsable en última instancia de la sintomatología típica.

La clínica puede ser similar a la de una enfermedad celiaca, pero a diferencia de ésta, la sensibilidad al gluten no celiaca no tiene una clara base hereditaria, ni se asocia con malabsorción severa ni malignidad. La clínica es compatible con un síndrome de intestino irritable (dolor abdominal, flatulencias, diarrea...), que se desencadenan poco después de la ingesta de alimentos con gluten.

El diagnóstico es de exclusión (Tabla 3), una vez se ha descartado la EC (anticuerpos negativos, histología duodenal y test genético no compatibles) y la alergia al trigo y tras comprobar una mejoría clínica tras la retirada del gluten de la dieta tras 6 semanas. La ausencia de mejoría clínica tras este lapso de tiempo, descarta la entidad.

El tratamiento se basa en la retirada del gluten de la dieta, aunque si bien es cierto, puede no ser una exclusión tan estricta como en el caso de la EC.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre EC, sensibilidad al gluten no celiaca y alergia al trigo

Variable	EC	Sensibilidad al gluten no celiaca	Alergia al trigo
Tiempo entre la exposición y la aparición de los síntomas	Semanas a años	Horas a días	Minutos a horas
Patogenia	Inmunidad innata y adaptativa	Possible inmunidad innata	Respuesta alérgica
HLA	DQ2 o DQ8 positivos en el 97%	No asociados a DQ2 o DQ8	No asociados a DQ2 o DQ8
Autoinmunidad	Asociada	No asociada	No asociada
Enteropatía	Si	No (pueden aumentar los linfocitos intraepiteliales)	No (pueden aumentar los eosinófilos en la lámina propia).
Complicaciones	Si (yeyunitis ulcerativa, linfoma...)	No	No

EC: Enfermedad celiaca; HLA: Human leukocyte antigen.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. A prospective study on the etiology of lymphocytic duodenitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32(11-12): 1392-7.
- Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease changing utility of serology and histologic measures: Expert review. Gastroenterol. 2019, 156(4): 885-89.
- Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hausen J et al. Kinetics of histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. Gut. 2013; 62(7): 996-1004.
- Volta U, Caio G, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggen E, Boschetti E et al. Characteristics and progression of possible celiac disease in adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(5): 686-93.e1.

Capítulo

15

Masa abdominal pélvica no ginecológica en mujer de 59 años

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Hernández Ortúño JE, Nicolás de Prado I.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años que ingresa por melenas y anemización. Entre sus antecedentes destaca obesidad, asma extrínseca, hipotiroidismo primario subclínico y síndrome ansioso-depresivo en tratamiento respectivamente con montelukast 10 mg cada 24 horas e inhaladores a demanda, levotiroxina 25 µg en desayuno y fluoxetina 20 mg y bromazepam 1,5 mg después de la cena.

La paciente refiere cansancio y astenia de un año de evolución estudiada inicialmente por su médico de Atención Primaria quien tras detectar anemia ferropénica con sangre oculta en heces positiva inició hierro oral y solicitó endoscopia digestiva alta con evidencia de hernia de hiato por deslizamiento sin lesiones y colonoscopia con hemorroides grado I/IV. Remitida posteriormente a Consultas Externas de Medicina Interna con analítica general con ferrocinética sin otros hallazgos de interés y ecografía abdominal que informa de mioma calcificado y masa sólida de 7 cm que pudiera corresponder con mioma vs. patología ovárica. Constan también varias consultas a Urgencias e ingresos previos por debilidad, cansancio, presíncope y melenas, uno de ellos con anemización importante hasta 6,9 g/dL que requirió de transfusión de concentrados de hematíes y administración de hierro iv; realizándose nuevos estudios endoscópicos (EDA, colonoscopia y cápsula endoscópica) con evidencia de divertículos de sigma y únicamente angiodisplasias en polo cecal que fueron tratadas con argón plasma.

En cuanto a la enfermedad actual la paciente refiere heces oscuras de dos días de evolución, sin deterioro del estado general ni otra clínica acompañante. La exploración física fue anodina y en la analítica de urgencias destacaba Hb 11,4 g/dL. En EDA urgente no se evidenciaron lesiones sangrantes. Se solicitó colonoscopia, con abundantes restos hemáticos frescos a nivel de válvula ileocecal (Figura 1) y TC de abdomen que informa de masa sólida de 6 x 9 cm, lobulada, con crecimiento anterosuperior hacia pelvis menor, de densidad intermedia con áreas hipodensas en su interior correspondiendo con mioma pediculado o patología ovárica (Figura 2). Ante la sospecha de sangrado por angiodisplasias de intestino delgado se solicita nueva cápsula endoscópica que queda pendiente de informe y se realiza interconsulta a Ginecología, quien decide citar para completar estudio.

cias destacaba Hb 11,4 g/dL. En EDA urgente no se evidenciaron lesiones sangrantes. Se solicitó colonoscopia, con abundantes restos hemáticos frescos a nivel de válvula ileocecal (Figura 1) y TC de abdomen que informa de masa sólida de 6 x 9 cm, lobulada, con crecimiento anterosuperior hacia pelvis menor, de densidad intermedia con áreas hipodensas en su interior correspondiendo con mioma pediculado o patología ovárica (Figura 2). Ante la sospecha de sangrado por angiodisplasias de intestino delgado se solicita nueva cápsula endoscópica que queda pendiente de informe y se realiza interconsulta a Ginecología, quien decide citar para completar estudio.

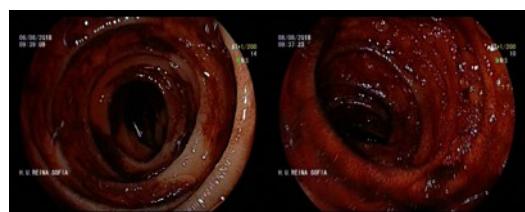


Figura 1. Ileoscopia con abundantes restos hemáticos.



Figura 2. TC abdomen. A. Masa con crecimiento hacia pelvis menor (flecha). B. Corte más inferior con masa (flecha) y mioma calcificado (punta de flecha).

Estando la paciente clínica y hemodinámicamente estable con cese de las melenas y Hb en torno a 12 g/dL

se decide alta con seguimiento estrecho en Consultas Externas de Aparato Digestivo.

Pocos días después, la paciente acude a Urgencias refiriendo malestar general y empeoramiento clínico con caída de Hb a 9,2 g/dL. Valorada por Cirugía se realiza TC urgente informando de neumoperitoneo secundario a perforación intestinal y dado que dicha masa abdominal conocida pudiera depender de asas intestinales, se decide cirugía urgente. Por laparotomía se extirpan 4 cm de yeyuno asociados a tumoração de crecimiento exofítico hasta pelvis sugestiva de tumor del estroma gastrointestinal (GITS), confirmándose el diagnóstico por anatomía patológica (Figura 3).

Posterior a la cirugía se revisa la cápsula endoscópica encontrándose en un fotograma aislado tumor ulcerado tipo GIST de aspecto submucoso con gran potencial de sangrado (Figura 4) no visualizado en estudio previo.

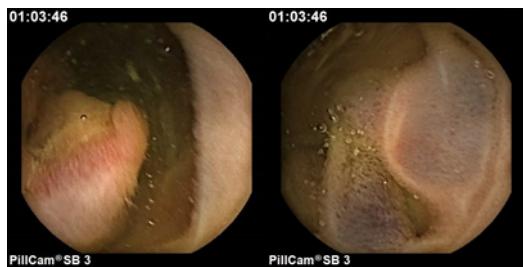


Figura 4. Capsula endoscópica. Tumor ulcerado tipo GIST.

Tras un adecuado postoperatorio la paciente es remitida a Consultas Externas de Oncología para recibir tratamiento sistémico adyuvante con imatinib, al tratarse de un tumor intestinal de riesgo intermedio-elevado, dado su tamaño > 5 cm e índice mitótico < 5 mitosis por cada 50 campos de gran aumento, siendo clasificado como T3N0M0.

En seguimientos posteriores, la paciente permanece asintomática y libre de enfermedad.

Epidemiología y etiopatogenia

En 1983, Mazur y Clark utilizan el término tumor del estroma gastrointestinal (TEGI o *GIST* en terminología anglosajona) para describir un conglomerado de tumores intrabdominales no carcinoides, es decir, no epiteliales, pero que tampoco correspondían histológicamente a tumores de músculo liso o células nerviosas.

A finales de los noventa, se descubrió que las células precursoras de estos tumores, actualmente denominados telocitos, presentaban similitud histológica con las células intersticiales de Cajal (CIC o “cajalomas”) presentes en el plexo mientérico. El desarrollo posterior de la inmunohistoquímica y la patogenia molecular permitió descubrir la presencia de CD117 (receptor del factor de mastocitos/células madre: SCF) o protooncogen *c-KIT* en estas células. Los GIST presentan mutaciones activadoras de KIT con resultado de activación incontrolada independiente del ligando de KIT. Un 5% de los GIST son CD117 negativos y su patogenia está relacionada con la activación mutacional del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Dada la heterogeneidad de definiciones y clasificaciones de los tumores GIST es difícil hablar de prevalencias e incidencias exactas, pero los estudios más recientes determinan una incidencia anual aproximada de 1/100.000/año siendo la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto gastrointestinal. Estos tumores aparecen principalmente en adultos entre 60-65 años con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

El 60-70% de los GIST aparecen en el estómago, el 20-30% en intestino delgado y menos del 10% en esófago, colon o recto.

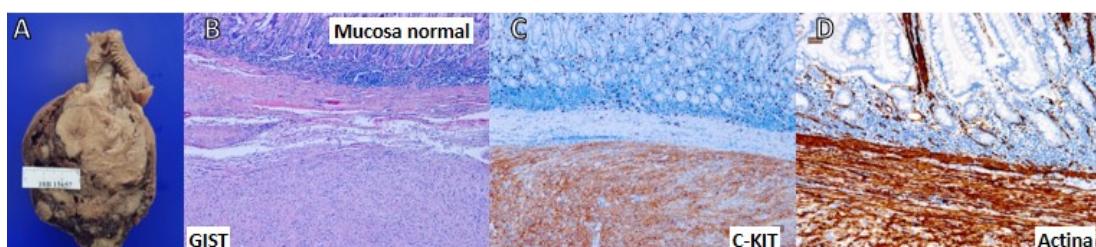


Figura 3. A. Pieza quirúrgica. GIST de 9,5 x 7,5 cm. B. Corte histológico con tinción H-E. Mucosa normal de intestino delgado (arriba) y proliferación neoplásica tipo GIST (abajo) patrón mixto. C. Proliferación neoplásica (abajo) positiva para C-KIT. D. Proliferación neoplásica (abajo) positiva para actina (diferenciación muscular).

Estos tumores también pueden presentarse en lugares abdominales o pélvicos extraintestinales (epiplón, mesenterio, retroperitoneo, páncreas...).

La mayoría de los GIST presentan síntomas inespecíficos (masa abdominal palpable, hinchazón abdominal, dolor difuso, náuseas, vómitos, anorexia, saciedad precoz...) y su clínica depende del tamaño de los mismos y de la región anatómica afectada. No obstante, hasta un 40% de los pacientes pueden debutar con una hemorragia aguda digestiva. Es interesante destacar que algunos GIST pueden dar lugar a un hipotiroidismo tipo "consuntivo" por la expresión de una enzima inactivadora de hormona tiroidea.

En líneas generales, los tumores del estroma gastrointestinal de intestino delgado tienden a originarse en yeyuno, seguido por íleon y finalmente en duodeno y tienden a ser más grandes, tener mayor potencial hemorrágico (gran vascularización) y de malignidad que el resto.

Diagnóstico

Existen varias organizaciones como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) o la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) que han publicado directrices para ayudar en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, no obstante, la evaluación de los mismos es similar a la de otras neoplasias digestivas.

Lo más importante es considerar los GIST en el diagnóstico diferencial de cualquier masa observada a lo largo de todo el aparato digestivo, así como en lugares extraintestinales. En la mayoría de ocasiones el diagnóstico se basa en pruebas de imagen con confirmación histológica.

Endoscopia, USE y otras pruebas de imagen

En el caso de los GIST de localización accesible vía endoscópica, se aprecia una lesión bien delimitada de forma esférica o fusiforme, con una mucosa lisa, aunque en ocasiones puede ulcerarse. Con el uso de la ecoendoscopia (USE) se observa una lesión hipoeocoica y homogénea, con márgenes bien definidos, que dependen de la muscular propia y menos frecuente de la muscular de la mucosa. La CE o la enteroscopia de doble balón son herramientas valiosas para el diagnóstico de GIST yeyunales e ileales.

En cuanto al resto de pruebas de imagen, la TC es la forma más eficaz para visualizar las lesiones y determinar la extensión de la enfermedad, la RM puede ser útil para evaluar la presencia de metástasis hepáticas o para la estatificación rectal y el uso de PET con F-

fluorodeoxiglucosa (F-DFG) puede agregar información complementaria útil para su abordaje terapéutico.

Biopsia y estudio histopatológico

La biopsia de estos tumores genera a día de hoy cierta controversia debido al importante riesgo de sangrado, ruptura tumoral o siembra de células tumorales a lo largo del trayecto de la biopsia cuando se realizan técnicas percutáneas. De ahí que recomiende realizarla únicamente en casos de GIST no resecables para hacer el diagnóstico y justificar la administración de quimioterapia neoadyuvante. Las biopsias endoscópicas bien mediante la técnica biopsia sobre biopsia o mediante AAF por USE se consideran seguras.

Histológicamente, están compuestos por células fusiformes (70%), células epiteloides (20%) o una mezcla de ambos tipos de células (10%). En el estudio inmunohistoquímico, el 95% de los tumores son CD117+. DOG1 es un marcador reciente, útil en los GIST CD117 negativos, y que además permite diferenciarlos de otras lesiones mesenquimales como sarcomas y melanomas, que también pueden ser positivos para CD117.

Pronóstico, tratamiento y supervivencia

Pronóstico

Los factores pronósticos más fiables para determinar el comportamiento de un GIST primario son el tamaño tumoral y el número de mitosis. Así mediante la denominada "regla de los cinco", un tumor mayor de 5 cm y con más de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA) se define como un GIST gástrico de riesgo intermedio-elevado. En caso de tamaño mayor de 5 cm o con más de 5 mitosis por cada 50 CGA define un GIST no gástrico de riesgo intermedio-elevado. Sin embargo, incluso lesiones menores de 2 cm de diámetro con menos de una mitosis por cada 50 CGA, ocasionalmente metastatizan en el hígado, peritoneo o pulmón.

Tratamiento de la enfermedad localizada

La resección quirúrgica completa con márgenes libres (R0) sigue siendo a día de hoy la mejor opción para los pacientes con GIST localizados primarios que generen síntomas, sean mayores de 2 cm o se originen en cualquier otra localización no gástrica. Rara vez afectan a los ganglios linfáticos regionales por lo que la exploración o resección extensa de los mismos es infrecuente.

En los GIST gástricos menores de 2 cm son una excepción. Se recomienda resección quirúrgica si tienen características ecoendoscópicas de alto riesgo (bordes irregulares, ulceración, áreas quísticas o heterogeneidad), y vigilancia con USE a los 6 y 12 meses para aquellos sin estas características.

El tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia no ha demostrado ningún beneficio por lo que no se recomienda, siendo el tratamiento con mesilato de imatinib en dosis de 400-800 mg/día de utilidad para retrasar la recidiva tumoral, especialmente en pacientes con tumores muy grandes y con riesgo de reaparición de la enfermedad y diseminación metástásica (riesgo intermedio-elevado) durante 3 años. Así mismo, ha demostrado que puede ser eficaz de forma neoadyuvante para disminuir el tamaño de los tumores (respuesta máxima entre 3 y 6 meses) y facilitar así una intervención quirúrgica eficaz R0.

La tasa de supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años es del 54%, siendo menos favorable en tumores grandes (> 10 cm) o de intestino delgado. De ahí, que la valoración del empleo de terapia neoadyuvante y su vigilancia regular tras la extirpación sea necesaria. Aunque no existen protocolos de seguimiento optimizados, en pacientes de alto riesgo, un ejemplo podría ser TC o RM cada 3-6 meses durante 3 años durante la terapia adyuvante, cada 3 meses durante 2 años más, cada 6 meses durante otros 3 años y finalmente de forma anual durante 5 años más. En pacientes de riesgo bajo se podría realizar TC o RM cada 6-12 meses durante 5 años. En los de muy bajo riesgo probablemente no se necesite seguimiento.

La ausencia de progresión tumoral (sin aumento del tamaño o cambios en la densidad) en 6 meses desde el tratamiento es considerada como respuesta terapéutica.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

En el caso de la enfermedad avanzada, con metástasis hepáticas y peritoneales, ni la cirugía citorreductora ni la radioterapia han demostrado ser eficaces, siendo a día de hoy el tratamiento de elección el mesilato de imatinib de por vida a dosis de 400 mg/día, aumentándose a 800 mg/día en caso de no respuesta o mutación en exón-9. Entre sus efectos adversos se incluye el edema (74%), la diarrea (45%), la mialgias y dolores musculo-esqueléticos (40%), las erupciones cutáneas (30%) y la cefalea (25%); menos frecuentes, pero más graves son las citopenias severas (< 3%) o las hemorragias abdominales o digestivas (5%). La resistencia al imatinib puede ser primaria y manifestarse como una progresión rápida de la enfermedad o surgir después de más de 1 o 2 años de respuesta duradera debido a la evolución clonal del tumor. Para estos casos, se recomienda utilizar el malato de sunitinib a dosis de 37,5 mg/día presentando efectos adversos algo menores a imatinib. Como tercera línea de tratamiento podría utilizarse rogerafenib a dosis de 160 mg/día 3 de cada 4 semanas. En la actualidad, se siguen investigando otras moléculas que pudieran utilizarse en la enfermedad avanzada.

Consideraciones finales

Como se ha mencionado anteriormente, es fundamental considerar los GIST dentro del diagnóstico diferencial de cualquier masa abdominal, a pesar de que inicialmente se piense en un origen ginecológico por su localización pélvica. Este hecho junto, con la presencia de hallazgos endoscópicos no concluyentes en el contexto de un sangrado digestivo explicable por las múltiples angiodisplasias evidenciadas, la no punción de la masa y el retraso en el informe de la cápsula endoscópica, actuaron como factores de confusión retrasando el diagnóstico y abocando a cirugía urgente por perforación.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(26): 2806-17.
- Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S et al Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv68-iv78.
- Judson I, Bulusu R, Seddon B, Dangoor A, Wong N, Mudan S. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Clin Sarcoma Res.* 2017; 7(6): 1-10.
- Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017; 55: 107-19.

Capítulo

16

Mujer de 29 años remitida desde primaria por “intolerancias alimentarias”

Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B.

INTRODUCCIÓN

De un tiempo a esta parte el profesional de “Consulta de Digestivo” está asistiendo de una manera cada vez más frecuente a la derivación de pacientes desde primaria con una sintomatología claramente funcional de gases, distensión abdominal, dispepsia, diarrea, ruidos intestinales, etc., relacionados con la ingestión del alimento. Algunos dicen textualmente que no toleran nada y muchos de ellos estarían mejor si no comieran. Médicos de Atención Primaria lo remiten bajo el epígrafe de intolerancias digestivas, alteraciones dietéticas, intolerancias a lactosa, fructosa o hidrocarbonados; en definitiva, terminologías varias, para lo que sigue siendo el motivo de consulta más frecuente en una Consulta de Digestivo general: el trastorno funcional.

Tampoco, especialistas de hospital o internistas, se quedan al margen, no es infrecuente observar cómo solicitan en procesos diarréicos agudos de pacientes hospitalizados test de intolerancias, a sabiendas, de que no va a aportar ninguna información adicional válida en su curso posterior y si así fuere con excluir de manera transitoria el carbohidrato que se utiliza para la provocación en el test, sería suficiente.

A través del caso clínico que presentamos, haremos un recorrido de toda la evidencia al respecto de las intolerancias hidrocarbonadas e intentaremos situar en el lugar correspondiente a los test diagnósticos de respiración de intolerancias, al igual que lo correlacionaremos con la patología de base que realmente subyace que no es otro que el Síndrome de intestino irritable (SII) y la dispepsia funcional o más genéricamente hablando los trastornos funcionales digestivos (TFD).

CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años que es derivada desde Atención Primaria por intolerancias alimentarias y dolor abdominal junto a diferentes síntomas gastrointestinales inespecíficos.

No refiere en principio alergia estacional ni alimentaria, aunque no había sido vista por especialista. Antecedentes de dos partos eutópicos, migrañas ocasionales y algún episodio de ansiedad en la adolescencia que trató con ansiolíticos tipo benzodiacepínicos. Alterna con frecuencia ritmo deposicional cambiante y le acompaña progenitora muy preocupada que interroga más que la propia paciente interrumpiendo en su relato de anamnesis.

Los test sanguíneos, incluidos hemograma y cribado de celiaquía, calprotectina fecal y antígeno de *Giardia lamblia* fueron normales. Había sido diagnosticada de gastritis por *H. pylori* con un test de respiración hacia 7 meses cuando comenzó una clínica de epigastralgia, gases, distensión abdominal y diarrea intermitente.

Tras la erradicación no cedió el cuadro, motivo por el que su médico de atención primaria le solicitó un test de lactosa y fructosa además de una ecografía abdominal. El test de lactosa fue positivo, el de fructosa negativo y la ecografía abdominal sin hallazgos patológicos.

La leche y lácteos los toleraba bien, y sin embargo la fruta y verdura le daba gases.

A la clínica descrita se sumó cierto grado de acidez por lo que se le prescribió una gastroscopia, cuyo resultado fue normal.

Pese a dieta estricta exenta en fructosa y sorbitol y con IBP a demanda no mejoraba, lo que le causaba un alto grado de ansiedad y desesperación que se sumaba al producido por la sobrecarga de sus dos hijos pequeños, de 3 y 5 años, cuestión que le hacía rerudecer los síntomas.

Como prueba final dio positivo a test de sobrecrecimiento bacteriano y se instauró tratamiento con el antibiótico no absorbible rifaximina a dosis semanales sin franca mejoría.

Para concluir, tenemos a una paciente con síntomas inespecíficos gastrointestinales sin signos clínicos de alarma con intolerancia clínica a fructosa y sorbitol y con test positivo a lactosa sin clínica, pirosis sin respuesta a IBP y dolor abdominal y gases que no responden a exclusión de fructosa, lactosa y sorbitol ni a rifaximina.

Con todo esto y en la consulta de digestivo se realizó un proceder diagnóstico que llevó a una conclusión.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La intolerancia alimentaria no es una alergia

La alergia alimentaria es causada por una reacción aparentemente independiente de dosis, por parte del sistema inmunológico que puede afectar a muchos órganos y sistemas y en algunos casos, puede poner en peligro la vida.

En cambio, los síntomas y las consecuencias clínicas de la intolerancia alimentaria dependen de la dosis, son generalmente menos graves y suelen limitarse a problemas digestivos (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre alergia e intolerancia

Alergia	Intolerancia
Dosis independiente	Dosis dependiente
Reacción del sistema inmunitario	Dificultad para digerir sustancias
Identificable en <i>prick test</i>	No identificable en <i>prick test</i>
Puede ser fatal	No amenaza la vida
Exclusión de alimentos alérgenos	Disminuir o facilitar su tolerancia con sustancias o fármacos

El desarrollo y la gravedad de los síntomas en las personas que padecen intolerancia alimentaria dependen de la cantidad de alimentos ingeridos, la digestión y la asimilación de los mismos, así como la tolerancia del proceso (Tabla 2). Así pues, se trata de una sintomatología de etiología multifactorial, siendo ningún de ellos causa única ni imprescindible, pero potenciándose mutuamente.

Tabla 2. Mecanismos involucrados en la intolerancia alimentaria

Mecanismo	Ejemplo
Maldigestión	Ausencia de enzima necesaria para la digestión (ej. Déficit de lactasa)
Malabsorción	FODMAPs, magnesio
Absorción incompleta	Histamina, gas, AGCCS
Reacción a los productos de su digestión	Sensibilidad a contenidos o aditivos alimenticios
Sensibilidad a contenidos o aditivos alimenticios	Sorbitol, fructosa, xilitol
Condiciones médicas concomitantes	Cirugía previa
Condiciones psicológicas	Patologías concomitantes
Condiciones psicológicas	Estrés, depresión, etc.

El mecanismo que relaciona la ingesta de alimento con los síntomas digestivos no siempre es el mismo

Los pacientes que notan síntomas abdominales después de comer un alimento en particular suelen considerar que ese alimento es la causa directa de los síntomas, y pueden pensar que evitándolo sin más pueden paliar o mejorar sus síntomas. Sin embargo, en la práctica clínica, la asociación entre la ingesta de alimentos y el desarrollo de los síntomas puede ser por diferentes causas (Tabla 3).

Tabla 3. Relación causal entre alimento, la patogénesis de los síntomas y la solución propuesta

Relación causal	Ejemplo	Solución
Contenido del alimento <i>per se</i>	Alergia alimentaria Celiaquía	Eliminar el alimento
Ingesta excesiva de ciertos alimentos	FODMAPs, Mg	↓ alimento
Alimento + predisposición sin patología de base	Cafeína, histamina, capsaicina, grasa, glutamato	↓ alimento
Alimento + patología de base (GI, hepática o biliopancreática)	Patología biliar SII TFD Déficit de lactasa	Tratar enfermedad ↓ alimento

Los mecanismos responsables de intolerancias no se comprenden completamente

Es importante recordar que diferentes factores son responsables de la aparición de síntomas en pacientes con mala absorción de carbohidratos. La compleja interacción entre los productos del metabolismo bacteriano de los carbohidratos y las estructuras y funciones del tracto gastrointestinal da lugar a marcadas diferencias interindividuales en la sensibilidad a los carbohidratos de absorción incompleta (SII) y el desarrollo de los síntomas.

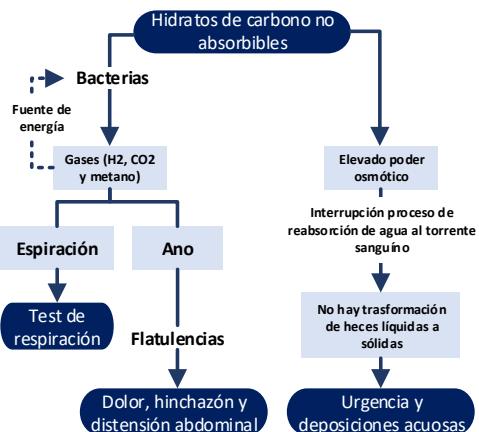


Figura 1. Mecanismos de fermentación y osmosis intestinales.

Los síntomas típicos de dolor abdominal, hinchazón, flatulencia y diarrea se atribuyen generalmente a la fermentación bacteriana de los carbohidratos en el intestino grueso. Los productos de la fermentación aumentan el gradiente osmótico, haciendo que el agua se desplace hacia el lumen para restablecer un ambiente isotónico que puede contribuir a la sensación de dolor abdominal y diarrea (Figura 1).

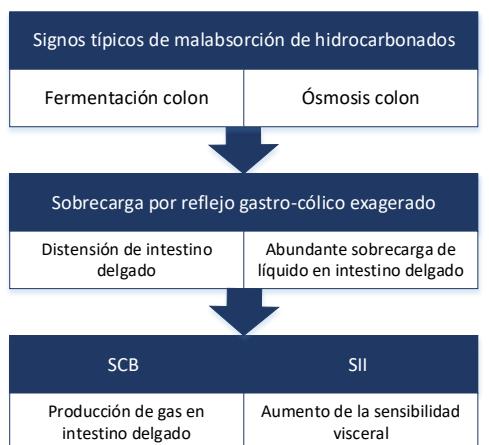


Figura 2. Factores implicados en la malabsorción de carbohidratos.

Aunque los eventos colónicos tienen un papel importante en la generación de síntomas, algunos de ellos se desarrollan rápidamente, antes de que el contenido intestinal haya llegado al colon. Esto puede ser consecuencia de un reflejo gastro-cólico hiperactivo o de la distensión del intestino delgado por los fluidos después de una carga considerable de carbohidratos. Este último mecanismo se manifiesta en la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SCB), en el que la fermentación y

la producción de gas se producen ya en el intestino medio (Figura 2).

La intolerancia alimentaria forma parte de los TFD

Las intolerancias alimentarias son muy frecuentes en los TFD, tanto en la dispepsia funcional como en el SII. Muchos pacientes con SII asocian la ingestión de una amplia gama de alimentos con la aparición de hinchazón y dolor abdominal y el 62% hace ajustes dietéticos, (incluido un consumo reducido de productos lácteos, picantes, trigo, alcohol y ciertas frutas o verduras que tienen un alto contenido en hidratos de carbono y alcoholes de azúcar de cadena corta poco absorbidos y una mayor ingesta de otras frutas ricas en oligosacáridos fermentables, monosacáridos y polioles (FODMAPs)).

Cerca de un 5% de los pacientes pueden tener una enfermedad celiaca latente, y aunque la malabsorción de lactosa y otros azúcares no parece más frecuente en el SII que en la población general, los pacientes a menudo atribuyen sus síntomas al consumo de trigo y lácteos, por lo que deben existir otros mecanismos. Esto conlleva que actualmente se considere de utilidad intentar una dieta restrictiva en lactosa para evaluar la evolución de los síntomas. En este sentido, se ha señalado recientemente que la prevalencia del SII se ha incrementado de forma paralela al consumo de fructosa, de alimentos procesados y de aditivos.

Todos los síntomas de la intolerancia son compartidos con los del SII y además en la historia clínica de muchos de ellos, asocian comorbilidades de corte funcional como migrañas, dispepsia, fibromialgia, etc. que confirman la sospecha de un TFD.

En las personas con mala absorción de lactosa, diversos factores somáticos y psicosociales influyen en el riesgo de que se desarrollen síntomas tras la ingestión de cantidades pequeñas o moderadas de lactosa (es decir, intolerancia a la lactosa clínicamente relevante). La etiología compartida de estas afecciones sugiere que la intolerancia a la lactosa es una forma de enfermedad intestinal funcional y, de hecho, se reconoce que la intolerancia alimentaria es una causa importante de síntomas en muchos pacientes con SII.

Por tanto y como conclusión es un grave error considerar un enfoque restrictivo único de lactosa o por ejemplo de alimentos con fructosa cuando hay más hidrocarbonados no absorbibles. El abordaje es multifactorial y encaminado no solo a paliar sínto-

mas de malabsorción sino todo el complejo conjunto de síntomas, del que participa la intolerancia, que conforma el SII (Figura 3).

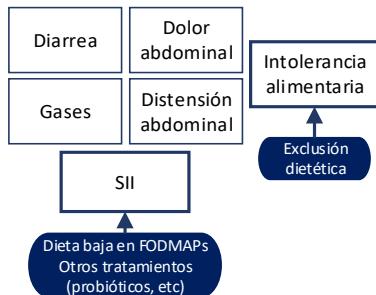


Figura 3. Síntomas de SII y abordaje terapéutico. SII: Síndrome de intestino irritable. FODMAPs: Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Dieta FODMAP, SII e intolerancia alimentaria

En el tratamiento dietético del SII existe lo que se llama la primera y la segunda línea de intervención. La primera línea de intervención consiste en seguir un patrón regular de alimentación realizando cinco o seis comidas, limitar el alcohol, la cafeína, los alimentos especiados, la grasa, los alimentos que producen gases y distribuir la fibra a lo largo del día. La segunda línea consiste en seguir una dieta reducida en FODMAPs.

Estos compuestos pueden pasar sin ser absorbidos al colon, donde incrementan el contenido de agua en la luz intestinal debido al incremento de la carga osmótica que generan. Además, inducen la producción de gas debido a la fermentación. Todo ello provoca distensión abdominal y hace que se manifiesten los síntomas del SII.

Se entiende como dieta pobre en FODMAPs aquella con un bajo contenido en oligosacáridos fermentables (fructooligosacáridos, galacto-oligosacáridos), disacáridos (lactosa), monosacáridos (fructosa) y polialcoholes (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol). Los fructanos y los fructooligosacáridos se encuentran presentes de manera natural en alimentos como el ajo y el trigo, los galacto-oligosacáridos en las legumbres, la lactosa en productos lácteos, la fructosa en algunas frutas como manzana o pera y los polialcoholes en frutas con hueso (ver en capítulo 26).

Es importante considerar a todos los carbohidratos que no se absorben, de esta manera, cuando una intolerancia alimentaria no mejora a la exclusión de lactosa, fructosa e incluso tampoco al tratamiento antibiótico para el sobrecrecimiento bacteriano, hay

que aconsejar esta dieta. Una primera fase, en la que se practica una restricción severa de FODMAPs durante 4-8 semanas, seguida de una segunda fase en la que van reintroduciendo los alimentos inicialmente retirados, de acuerdo con la tolerancia de cada persona, con el fin de ir comprobando la tolerancia individual. A esta reintroducción se le denomina desafío o *challenge*. Se debe realizar inicialmente con grandes cantidades del producto a desafiar por ser más efectivo.

Desafío fructosa

- Bebidas con fructosa cristalina: Kristar y fructopure®
- Sirope de agave o néctar
- Alimentos que contengan sirope de maíz con alto contenido en fructosa (SMAF): té, helado, CocaCola®, Pepsi®, Sprite®, salsas barbacoas, sirope de tortitas, mermeladas y gelatinas
- Miel
- Porciones grandes, zumos, sidras, salsas y purés con frutas permitidas (mango, sandía, pera, manzana, melocotón)
- Fruta permitida seca: uvas pasas, arándanos rojos, mango, manzana
- Melazas
- Espárragos

Desafío lactosa

- Leche: evaporada, de cabra, entera, desnatada...
- Yogurt y batidos naturales o edulcorados con azúcar
- Helados
- Ponche de huevo
- Quesos, normal o bajo en grasas
- Kefir natural o edulcorado con azúcar

Los test diagnósticos de intolerancia no son concluyentes

Los test de respiración o aliento de hidrógeno son los más empleados en la detección de intolerancias hidrocarbonadas. Las bacterias del colon fermentan los carbohidratos para generar gas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). El hidrógeno absorbido puede ser medido a través de la prueba de hidrógeno en el aliento (Figura 1).

En cuanto a la intolerancia a lactosa existen otros métodos, como pruebas genéticas para la deficiencia de lactasa y la determinación de la actividad de la lactasa en muestras de biopsia tomadas del intestino delgado, el test de respiración de hidrógeno y la evaluación de los síntomas.

La evaluación diagnóstica con los test de respiración y la evaluación de los síntomas mediante un

cuestionario sirven para comprobar la absorción incompleta de los carbohidratos distintos de la lactosa. No hay que confiar mucho en ellos si no se correlacionan con la clínica. Una limitación importante de los test de respiración es que después de que se ha administrado una dosis provocativa de un carbohidrato, la evaluación de los síntomas suele ser inadecuada. Además, el test se suele realizar con dosis muy altas del carbohidrato de prueba y no se repite con dosis bajas que pueden ser más relevantes.

Un test de respiración falso-positivo, caracterizado por un rápido aumento de la concentración de hidrógeno en la respiración, puede ser el resultado de una mala higiene bucal, SCB o un tránsito intestinal rápido.

A la inversa, un resultado falso-negativo en el test se produce en al menos el 10% de los pacientes porque su microbiota colónica no produce suficiente hidrógeno para ser detectado por la tecnología actual. Si se sospecha, esto puede confirmarse por la falta de aumento de la excreción de hidrógeno en la espiración en un test de del aliento para intolerancias a lactulosa (la lactulosa es un disacárido no digerido por el intestino delgado). En los ensayos clínicos, la medición del metano además del hidrógeno mejora la sensibilidad de la prueba en los no excretores de hidrógeno. Además, también pueden producirse falsos negativos si se prolonga el tiempo de tránsito a lo largo del tubo digestivo y la lactosa entra en el intestino grueso después de completar la prueba, generalmente después de 3 horas (Tabla 4).

Tabla 4. Falsos positivos y negativos de los test de aliento

Falsos positivos Exceso de H ₂	Falsos negativos Déficit de H ₂
Mala higiene oral	Microbiota no productora (10%)
Tránsito rápido	Tránsito lento (> 3 horas)
SCB	

H₂: Dihidrógeno; SCB: Sobrecrecimiento bacteriano.

Si los test tienen sus fallos, la correlación clínica tampoco es de demasiada ayuda. Es decir, presencia de síntomas abdominales sin datos de malabsorción en test o falsos positivos clínicos.

Hay pacientes que informan de síntomas abdominales después de la ingestión de carbohidratos sin evidencia de malabsorción (es decir, sin aumento de hidrógeno en la respiración).

Actuación en función de la sospecha clínica ante la presencia de déficit de lactasa

- Si alta probabilidad por etnia y síntomas típicos entre 30 y 90 min de ingesta de lactosa es suficiente y no hace falta test
- Si baja probabilidad, los síntomas son efecto placebo o se presentan en intestino delgado sin malabsorción (TFD)
- Síntomas muy precoces (< 10 min tras ingesta del test) obedecen a dispepsia funcional

Un estudio de los oligómeros de fructosa mostró que los carbohidratos de cadena corta y de cadena larga tenían efectos diferentes en el intestino delgado y en el colon, lo que aumenta la posibilidad de que los síntomas después de la ingestión de carbohidratos se produzcan sin que los carbohidratos tengan que llegar al colon (malabsorción).

Es útil considerar la probabilidad previa de deficiencia de lactasa (según el origen étnico). Si la probabilidad previa de deficiencia de lactasa es alta, la aparición de síntomas típicos 30-90 minutos después de la ingestión de lactosa puede ser suficiente para establecer el diagnóstico, y puede que no sea necesario medir el hidrógeno del aliento.

Por el contrario, si la probabilidad es baja, es probable que los síntomas representen un efecto placebo (es decir, una respuesta adversa a un estímulo no perjudicial) o que los síntomas se produzcan en el intestino delgado sin que haya una malabsorción (TFD).

Cabe señalar también que los pacientes que comunican los síntomas a los pocos minutos (< 10 min) de la ingestión de un carbohidrato de prueba, tienen más probabilidades de sufrir una dispepsia funcional provocada por la distensión gástrica que por una intolerancia alimentaria específica.

La sintomatología de la intolerancia es dosis dependiente

Muchos pacientes se quejan de síntomas con pequeñas cantidades de lactosa como los que están presentes como aditivos en los fármacos y pocas cantidades de leche. Algunas compañías farmacéuticas y toda la industria de la alimentación han aprovechado esto como un mercado potencial y anuncian sus medicamentos y sus productos como libres de lactosa. Por tanto, es clínicamente relevante entender la dosis de lactosa necesaria para inducir síntomas notables, es decir, intolerancia (Tabla 5).

Tabla 5. Cantidad de lactosa por porción

Alimento	Cantidad (g)	Lactosa (g)
Leche entera, desnatada...	250	11 – 12
Leche entera, en polvo	250	93
Leche sin grasa, en polvo	250	126
Leche sin lactosa	250	0,02
Leche chocolateada	250	10 – 12
Leche condensada	250	28 – 29
Mantequilla	250	9 – 11
Nata	250	13 – 14
Yogurt	125	5 – 6
Yogurt desnatado	125	6 – 7
Queso azul, cremoso	250	6 – 7
Queso camembert	250	0,9
Queso cheddar	250	4 – 5
Queso de untar	250	6 – 7
Queso mozzarella	250	4 – 5
Queso emmental	250	4 – 5
Helado	250	16 – 17
Sorbete	250	5 – 6

En un estudio doble ciego, la ingestión de menos de 10 g de lactosa rara vez inducía síntomas abdominales en los controles sanos, pero el 73% informaba de síntomas después de la ingestión de 40 g de lactosa, lo que se aproxima a la dosis aplicada con mayor frecuencia en los estudios clínicos (35-50 g).

Cabe señalar también que los que tienen malabsorción de lactosa, cuando ingieren lactosa con otros nutrientes, suelen tolerar el consumo de dosis más elevadas de lactosa.

Además, la intolerancia hidrocarbonada no sigue un patrón predecible causa-efecto como la alergia y se basa en la “analogía de un cubo o recipiente”: todos los FODMAP entran en el mismo cubo. Esto significa que hay que tener en cuenta todos los alimentos o capital total de lo ingerido en el día. Un día puede que te sienta bien tomar un helado, pero otro no. Ese día “malo” has podido ingerir gran cantidad de hidrocarbonados de difícil absorción sin darte cuenta (dos cafés y fibra en desayuno; manzana y barrita de cereales como aperitivo; sándwich, yogurt y fruta para almorzar y pizza con ajo y cebolla para cenar), entonces el helado que tomas de postre se lleva la culpa y piensas que es el responsable del dolor abdominal.

El desarrollo de los síntomas atribuibles a la mala absorción de los carbohidratos depende de la cantidad de carbohidratos que llega al colon. Por lo general, hay que ingerir más de 10 g de lactosa para causar síntomas. Cuando la lactosa se consume en dosis divididas, pueden tolerarse dosis diarias incluso más altas. Sin embargo, la cantidad consumida de diferentes carbohidratos de mala absorción de

diferentes fuentes, como las fibras alimentarias o los FODMAPs, puede ser suficiente para causar síntomas. Es por tanto inconsistente desde el punto de vista científico que un intolerante a lactosa deje de saborear un cortado con leche normal y si encima lo toma con una tostada con aceite. Casualmente, este tipo de pacientes obedecen a personalidades rígidas, estrictas, obsesivas y más crédulas de los anuncios televisivos que del consejo médico experto.

Tampoco es infrecuente en la consulta encontrar a madres que dicen que sus hijos toleran mejor otros tipos de leche como la de cabra u oveja y son intolerantes a la leche de vaca. Pensamos que la explicación puede deberse al menor contenido de lactosa de estas últimas.

Importancia del consejo dietético profesional y seguimiento

Cuando en un paciente con intolerancia alimentaria instauramos una dieta de exclusión o restrictiva en FODMAPs no disponemos por desgracia de nutricionistas o dietistas que puedan llevar un seguimiento adecuado. Esto debe cambiar y cualquier unidad de gastroenterología o digestivo que se preste, debe contar con el asesoramiento y seguimiento de un experto. Lo ideal sería que las decisiones clínicas relativas al tratamiento dietético estuvieran respaldadas por la intolerancia a los carbohidratos documentada por los resultados de una evaluación estructurada y validada de los síntomas después de la ingestión del carbohidrato de prueba.

Los individuos que desarrollan síntomas sólo después de la ingestión de productos lácteos sólo requieren una dieta reducida en lactosa.

Sin embargo, dado que el intestino delgado normal absorbe de forma incompleta muchos carbohidratos distintos de la lactosa y que la fibra alimentaria también es metabolizada por las bacterias del colon, no es infrecuente la persistencia de los síntomas cuando se sigue una dieta con reducción de la lactosa. Ampliar la dieta para incluir la reducción global de otros carbohidratos poco absorbibles puede ser útil para esos pacientes.

Se debe informar a los pacientes que las dosis de lactosa que se consumen habitualmente (hasta una taza de leche) no suelen causar síntomas cuando se ingieren con una comida, incluso en los pacientes con SII.

Si los síntomas persisten después de la ingestión de pequeñas cantidades de productos lácteos, entonces se debe considerar la posibilidad de una alergia a la

proteína de la leche, en lugar de una intolerancia a la lactosa.

La intolerancia a las grasas también es frecuente en los pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales y puede ser otra razón por la que los síntomas persisten a pesar de una restricción dietética adecuada.

El consumo regular o diario de alimentos que contienen lactosa puede ser mejor tolerado que el consumo intermitente. El yogur puede ser tolerado por esos pacientes y constituye una buena fuente de calcio. Como alternativa, se puede sugerir la suplementación de los productos lácteos con lactasa de origen microbiológico (Nutira®). Sin embargo, los resultados de los estudios controlados sobre el uso de productos con reducción de la lactosa o de cápsulas de lactasa no son coherentes.

El rápido aumento de la prevalencia de la obesidad y las directrices que sugieren limitar el consumo de azúcares simples han aumentado el interés por los edulcorantes alternativos. Algunos de ellos son carbohidratos de mala absorción, como el sorbitol o el xilitol, que pueden dar lugar a síntomas similares a los de la fructosa o la lactosa. Esto ha de tenerse en cuenta también para el asesoramiento dietético y recomendar sustitutivos adecuados que no sean potenciales productores de sintomatología.

Consideraciones finales

Como conclusión del caso, la paciente fue vista en tres ocasiones en la consulta de digestivo con trata-

mientos diferentes. Se instauró dieta baja en FODMAPs no estricta, se dijo que podía tomar pequeñas cantidades de lactosa. Se indicaron probióticos durante varios meses seguidos y se recomendó lectura, tranquilidad, y posibilidad de yoga o pilates.

La mejoría tardó en llegar, claramente avisada por nuestra parte. Actualmente sigue con probióticos y ha introducido lentamente productos con fructosa. A veces recurre a espasmolíticos tipo trimebutina y antiflatulentos del tipo simeticona.

Su problema de base es un trastorno funcional con datos de dispepsia y SII además de un SCB con distensión intestinal asociado a falta de respuesta a rifampicina. Como ha quedado de manifiesto, las intolerancias reales o únicas a distintos carbohidratos son cuestionables y si no se trata el trastorno funcional subyacente oculto no habrá mejoría.

Aquí claramente el error es pensar en datos sueltos de intolerancias en test, resultados de *H. pylori*, datos de SCB que junto con la persistencia de síntomas no ayudan a la paciente y agravan la situación. Tan solo bajo el prisma del conocimiento del SII y cuya nueva o peor conocida sintomatología de intolerancia alimentaria, se llega a obtener una confianza por parte del paciente y éxito clínico.

Es una pena que está paciente volverá con brotes de su TDF pues el seguimiento por psicólogo-psiquiatras, conductistas, nutricionistas, primaria y especializada de forma multidisciplinar no es hoy en día, una realidad.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Casellas F, Burgos R, Marcos A, Santos J, Ciriza de los Ríos C, García Manzanares A et al. Documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable (SII). Rev Esp Enferm Dig. 2018; 110(12): 806-24.
- Catsos P. SII ¡libre al fin!, Cambia tus carbohidratos, cambia tu vida con la dieta de eliminación FODMAP. 2^a ed. Minnesota: Pond Core Press; 2013.
- Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. Am J Gastroenterol. 2014; 109(1): 110-9.
- Hammer HF, Hammer J, Fox M. Mistakes in the management of carbohydrate intolerance and how to avoid them. UEG Educat. 2019; 19(9): 1-14.
- Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(7): 765-71.

Capítulo

17

Varón de 59 años con anemia secundaria a hemorragia digestiva baja recurrente

Jiménez Sánchez J, Ruíz Moreno M, Gómez Espín R, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Presentamos un varón de 59 años con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM tipo 2 e hipertrigliceridemia) y múltiples ingresos hospitalarios por cuadros de HDB con diferentes manifestaciones (hematoquecia, melenas y rectorragia) y anemización, necesitando en algunos de ellos de transfusión de concentrados de hematíes, hierro intravenoso y estancia en UCI por inestabilidad hemodinámica.

Se inició estudio con endoscopia digestiva alta, sin objetivar lesiones, y colonoscopia con evidencia de múltiples angiodisplasias colónicas fulguradas con coagulación plasma argón (APC). A pesar de lo cual el paciente continuó con cuadros recurrentes de sangrado gastrointestinal por lo que se completó estudio con cápsula endoscópica donde se objetivaron angiodisplasia en duodeno distal y yeyuno proximal igualmente tratadas mediante APC con enteroscopia de doble balón (Figura 1).

Durante uno de estos ingresos se detectó por ecocardiografía estenosis aórtica severa con FEVI conservada, por lo que dados los antecedentes del paciente se diagnosticó de Síndrome de Heyde proponiéndose posteriormente para recambio valvular aórtico con prótesis biológica.

Desde entonces el paciente ha permanecido clínica y hemodinámicamente estable, sin presentar episodios de sangrado, anemización crónica o necesidad de nuevos ingresos hospitalarios, siguiendo revisiones en consultas externas de digestivo.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

Las angiectasias (AE) o angiodisplasias están formadas por arteriolas, capilares y vénulas de paredes finas, distorsionados y ectásicos consecuencia de la obstrucción parcial de la vena perforante por la contracción muscular o incremento de la presión intraluminal repetida a lo largo de muchos años. Son las lesiones vasculares más comunes que afectan al tracto gastrointestinal, con una prevalencia del 0,8% y siendo probablemente la causa más frecuente de HDB recurrente o crónica en personas mayores de 60 años, sin diferencias entre sexo, con factores de riesgo cardiovascular, valvulopatías, insuficiencia renal o con terapia anticoagulante. Suponen el 6% de las HDB y aunque en el 90% se detienen de forma espontánea hasta un 80% recidivan precisando de un manejo complejo. Aunque la mayoría se localizan en ciego o colon ascendente, hasta un 10% de los pacientes asocian lesiones similares en intestino



Figura 1. A y B. Angiodisplasias colónicas visualizadas por colonoscopia. C. Tratamiento mediante APC sobre una de ellas. D. Resultado tras la fulguración con APC sobre angiodisplasia colónica.

delgado obligando a realizar estudios endoscópicos incomodos y repetidos pues no siempre se detecta el origen o estado activo. Suelen ser múltiples y por lo general tienen menos de 10 mm de diámetro.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

El tipo y el grado de hemorragia varía con frecuencia en un mismo paciente entre diferentes episodios, pudiéndose presentar en forma de heces melénicas (20-25%), como anemia ferropénica con sangre oculta en heces (SOH) positiva de manera intermitente (10-15%), en forma de sangrado agudo con repercusión hemodinámica (21%) o como HDB crónica (42%).

Diagnóstico

La colonoscopia es la prueba principal para el diagnóstico y el tratamiento. En series amplias se han detectado AE en un 0,2 a un 2,9% de las personas sin hemorragia y en un 2,6 a un 6,2% de las SOH positiva, anemia o hemorragia. Sin embargo, la capacidad del endoscopista para diagnosticar el origen concreto de una lesión vascular está limitado por el aspecto similar de diferentes tipos de lesiones como las telangiectasias, angiomas, colitis rágida o isquémica (ver en capítulo 18), lesión de Dieulafoy (ver en capítulo 53), además es posible que las lesiones vasculares desaparezcan en pacientes con volumen sanguíneo bajo o en estado de shock, porque el aspecto de estas lesiones depende de la presión arterial, del volumen sanguíneo y del estado de hidratación del paciente.

La arteriografía puede ser útil para localizar y definir la lesión durante una hemorragia activa existiendo tres signos angiográficos fiables de AE: vena tortuosa, dilatada, con vaciado lento y muy opacificada, un penacho vascular y una vena con repleción prematura. Un cuarto signo, la extravasación de medio de contraste, identifica la localización de la hemorragia si el volumen de la misma es de 0,5 ml/min como mínimo, pero no es específico de AE.

El uso de la cápsula endoscópica ha demostrado ser el método más eficaz para el diagnóstico de las AE localizadas a nivel de intestino delgado, porque no es invasiva y se realiza con facilidad, haciéndola especialmente útil para evaluar a los pacientes con hemorragia digestiva idiopática y oculta.

Tratamiento

En el caso de que exista hemorragia, puede detenerse por vía endoscópica o arteriográfica en la mayoría

de los pacientes, siendo excepcional el tratamiento quirúrgico urgente.

Tratamiento endoscópico

No se recomienda actuar sobre las AE detectadas de manera causal mediante colonoscopia y que no producen hemorragia.

El tratamiento endoscópico de elección se realiza con APC, que es un método térmico de hemostasia sin contacto, rápido, fácil, seguro y coste-efectivo. Esta tecnología utiliza gas argón para suministrar energía térmica distribuida uniformemente a un campo de tejido adyacente a la sonda con una profundidad de penetración de aproximadamente 2-3 mm.

El APC actúa tanto lineal como tangencialmente, es decir, afectando a todo el tejido cercano a la punta de la sonda, lo que permite su uso en lesiones alrededor de un pliegue, de difícil acceso o no visualizables. Para su utilización es necesario disponer de un equipo, marca ERBE®, en nuestro caso, y de las sondas desechables de varios diámetros, siendo la más utilizada la de 2,3 mm.

Una vez localizada la lesión se debe colocar la almohadilla de conexión a tierra en el muslo del paciente y configurar el sistema:

- Caudal: generalmente de 0,8 a 1,0 L/min.
- Potencia: se ajusta en función de la ubicación de la lesión. Configuraciones más bajas (20-30 vatios) se utilizan en regiones como ciego e intestino delgado. Otras más altas (30-40 vatios) para el estómago o para la ablación tumoral.
- Existen configuraciones preprogramadas en función de la ubicación y de la terapia prevista.
- Hay que purgar el sistema para cebar la sonda con argón previo a su inserción en el canal de trabajo.

Configurado el sistema, se introduce la sonda por el canal de trabajo hasta que la punta azul aparezca en el campo visual, la franja negra debe ser visible para asegurar que la sonda sobresale lo suficiente y no dañar el endoscopio. El plasma ionizado solo llegará al tejido si se dispara a menos de 1 cm del objetivo, pero sin llegar a tocar la mucosa ya que la coagulación directa podría dar lugar a una lesión profunda. El disparo se realiza pisando el pedal azul, bien de forma continua con movimientos del endoscopio o de la propia sonda para “pintar” áreas con lesiones múltiples (ectasias vasculares antrales o rectitis postrádica) o en forma de pulsos para lesiones aisladas (angiodisplasias). La carbonización de la sonda

suele ocurrir cuando se hace contacto directo con el tejido siendo necesaria su limpieza para una mejor funcionalidad.

Otras recomendaciones a tener en cuenta son:

- Realizar la técnica a baja insuflación con CO₂ y aspirar de forma intermitente para evitar la sobreinsuflación y despejar el campo visual del posible humo generado.
- En ocasiones el uso de glucagón puede ser útil para reducir la motilidad intestinal y facilitar el tratamiento de múltiples lesiones.
- Se debe evitar mojar la punta de la sonda o utilizar la misma bajo el agua.

En el caso de las AE se consigue el cese de la hemorragia hasta en el 88% de los pacientes. En algunos casos, cuando la angiodisplasia es de mayor tamaño o presenta sangrado activo o reciente puede ser recomendable sobreelevar la lesión con un habón de adrenalina diluida 1:10.000 con el doble objetivo de provocar isquemia y detener el sangrado o evitar el mismo al fulgurar con APC, además de prevenir la posible perforación intestinal, temida en colon derecho y ciego (Figura 2).

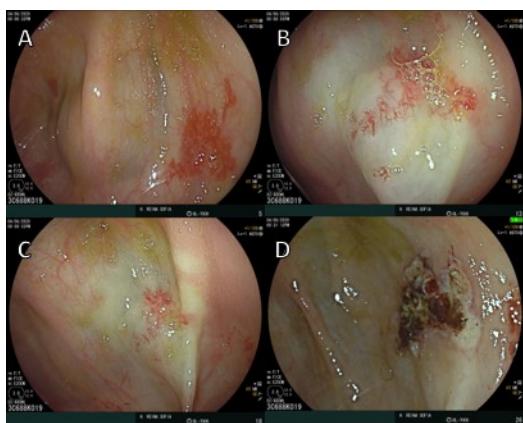


Figura 2. Angiodisplasia cecal. A. Localización de la lesión. B. Sobre-elevación de la lesión con adrenalina diluida 1:10000. C. Acción de la adrenalina. D. Fulguración con APC.

Otros tratamientos endoscópicos pueden ser la electrocoagulación mono o bipolar, la ligadura endoscópica o la colocación de clips hemostáticos.

Tratamiento radiovascular o quirúrgico

Cuando la vía endoscópica no es posible, la embolización supraselectiva transcatéter con micromuelles es un procedimiento efectivo y seguro. La administración de vasopresina transcatéter o la resección quirúrgica del segmento afecto se emplean cuando las lesiones vasculares son difusas a lo largo del intestino o cuando las técnicas anteriores han fracasado.

Tratamiento farmacológico

Entre las terapias farmacológicas utilizadas para el tratamiento de las angiodisplasias recidivantes destacan los análogos de la somatostatina como el octreótido a dosis de 10-20 mg intramuscular de forma mensual durante 6-12 meses o los antiangiogénicos como la talidomida en dosis de 100-200 mg/día vo durante 4-6 meses.

La mayoría de estos pacientes desarrollan anemia ferropénica aguda o crónica, siendo su manejo con trasfusiones periódicas de concentrados de hematíes y hierro vo o iv necesario como parte del tratamiento (ver en capítulo 51)

Recambio valvular aórtico

En pacientes con diagnóstico de Síndrome de Heyde, como en nuestro caso, se puede optar por un recambio valvular aórtico observándose una franca mejoría en el desarrollo de nuevas angiodisplasias.

Seguimiento y vigilancia

Dado lo anteriormente dicho, consideramos que tanto el manejo como el posterior seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinar, valorándose la mejor opción terapéutica a fin de reducir el número de ingresos, los tiempos de hospitalización, el consumo de recursos y su mortalidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Beg S, Ragunath K. Review on gastrointestinal angiodysplasia throughout the gastrointestinal tract. Best Prac Res Clin Gastroenterol. 2017; 31(1): 119-25.
- Hudzik B, Wilczek K, Gaisor M. Heyde syndrome: Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. CMAJ. 2016; 188(2): 135-38.
- Jackson CS, Strong, R. Gastrointestinal angiodysplasia: Diagnosis and management. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017; 27(1): 51-62.
- Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: Gastrointestinal angiodysplasia-pathogenesis, diagnosis and management. Alimen Pharmacol Ther [revista en Internet] 2014. [acceso 30 de abril de 2020]; 39(1): 15-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.12527>
- Swanson E, Mahgoub A, MacDonald R, Shaukat A. Medical and endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(4); 571-82.

INTESTINO GRUESO

Capítulo

18

Dolor abdominal y rectorragia en varón joven

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 40 años, hipertenso sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés consulta por dolor abdominal que se inicia durante la madrugada, de forma brusca y localizado en hipogastrio sin irradiación, asociado a cortejo vegetativo con palidez, sudoración, taquipnea y náuseas sin vómitos. No refiere fiebre en domicilio. Presentó una deposición líquida sin productos patológicos a su llegada al Servicio de Urgencias seguida por tres deposiciones líquidas con restos hemáticos frescos en horas siguientes de abundante cuantía.

A la exploración física, el paciente se encuentra estable hemodinámicamente (TA 137/81 mmHg, FC 94 lpm) con pulsos carotídeos y radiales presentes. Una analítica sanguínea demuestra los siguientes resultados: función renal, ionograma, amilasa y perfil hepático normales, hemoglobina 10,80 g/dL, y resto de parámetros de hemograma y coagulación normales.

Nuestra sospecha inicial, ante la ausencia de antecedentes personales de interés y el dolor abdominal de inicio brusco acompañando al cuadro de diarrea sanguinolenta es el de una colitis hemorrágica en la cual se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis infecciosa, colitis isquémica, colitis rácidas, vasculitis y otras causas inflamatorias de origen incierto, debiendo incluir también la enfermedad diverticular. Se administran 1000 mg de hierro carboximaltosa iv, Ferinject® (ver en capítulo 51) y se realiza angio-TC abdominal donde se objetiva "engrosamiento mural concéntrico de colon descendente y parte de sigma, sin presencia de neumatosis ni neumoperitoneo y con ligero aumento de la atenuación de grasa regio-

nal" compatible con colitis infecciosa/isquémica de colon descendente.

Se recoge muestra de heces para cultivo (descartar colitis infecciosa) y ante la estabilidad hemodinámica del paciente se decide realización de endoscopia digestiva baja. A nivel del ángulo esplénico se observan ulceraciones fibrinoides con distribución parcheada y típica de colitis isquémica en evolución a cicatrización con mínima estenosis (Figura 1) con resto de exploración hasta ciego sin hallazgos patológicos.



Figura 1. Endoscopia digestiva baja. Ángulo esplénico en el cual se objetiva imagen sugestiva de colitis isquémica.

Dada la buena situación clínica del paciente se descarta tratamiento quirúrgico y se pauta dieta absoluta (primeros dos días, progresando dieta posteriormente), fluidoterapia, analgesia y antibioterapia (ciprofloxacino asociado a metronidazol) con mejoría clínica del paciente: tránsito intestinal normal, heces sin productos patológicos, ausencia de dolor

abdominal y tolerancia a progresión de dieta, siendo alta tras 5 días de ingreso hospitalario.

Debido a la edad de presentación de la patología se deriva al paciente a consultas externas para continuar estudio de posible etiología (coagulopatía, origen embólico y vasculitis, fundamentalmente) para descartar la colitis isquémica no idiopática.

El coprocultivo fue negativo. Los estudios de posible estado de hipercoaguabilidad y vasculitis fueron normales. El paciente permanece asintomático años hasta el momento actual, siendo el diagnóstico final del proceso una colitis isquémica idiopática.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La hemorragia digestiva baja es una causa frecuente de patología del tracto digestivo en urgencias hospitalarias (Tabla 1), siendo la colitis isquémica una causa a tener en cuenta, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 1. Tabla de frecuencias de hemorragia digestiva baja en urgencias

Causa	Frecuencia
Enfermedad diverticular	10-33%
Colitis hemorrágica	17-24%
Pólips, tumores	11-21%
Angiodisplasias	4-6%
Otras	9%
Desconocido	2%

Se trata de una patología cuya incidencia se encuentra en aumento, al igual que el resto de patología vascular, debido al envejecimiento progresivo de la población.

Etiopatogenia

La Colitis Isquémica es la forma más frecuente de isquemia intestinal (70%) y surge por la privación transitoria del flujo vascular debido a una alteración de la circulación sistémica o a un problema local de naturaleza anatómica o funcional. Algunas áreas, como la flexura esplénica (punto de Griffith), la unión rectosigmoidea (punto de Sudek), y el colon derecho son más vulnerables debido a un hipodesarrollo de las arcadas anastomóticas distales de las arterias mesentéricas (arcada de Drummond).

Existen numerosos factores que pueden promover y desencadenar el desarrollo de esta patología y por tanto nos deben orientar al diagnóstico (Tabla 2). Entre ellos deberemos pensar siempre en arritmias cardioembólicas, causa más frecuente.

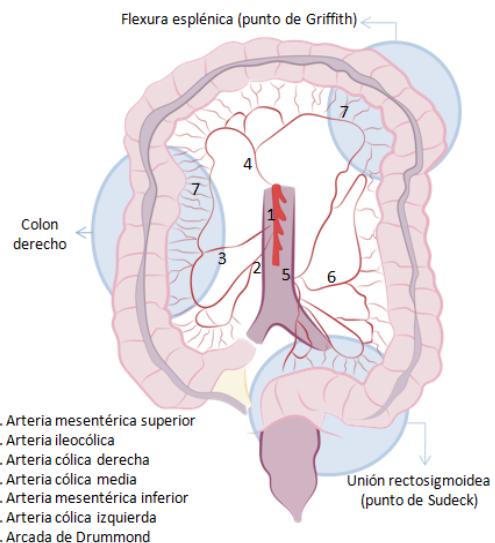


Figura 2. Representación esquemática de la anatomía vascular del colon en la que se muestran las tres áreas más vulnerables para enfermedades vasculares colónicas: colon derecho, flexura esplénica (punto de Griffith) y la unión rectosigmoidea (punto de Sudek).

Tabla 2. Factores relacionados con la colitis isquémica

Factores	Específicos
Fármacos	Anticonceptivos orales AINE Digoxina Adrenalina Ergotamínicos
Tóxicos	Tabaco Cocaína
Vasculopatía	Enfermedad de Buerger Lupus (en todas sus variantes)
Embolígeno	Aneurismas Arritmias cardioembólicas*
Trombótico	Trombosis arteria mesentérica Déficit antitrombina III Déficit proteínas C y S HPN
Quirúrgico	Aneurismectomía Derivación colónica Cirugía ginecológica

Nota: Dentro de las arritmias cardioembólicas, la fibrilación auricular es la más frecuente y una de las patologías más frecuentemente relacionadas con la colitis isquémica. AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Para su diagnóstico será muy importante el índice de sospecha clínica debido a la heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y a la elevada prevalencia de factores de riesgo vascular en la población.

Tabla 3. Formas clínicas de presentación de colitis isquémica según gravedad y temporalidad

Colopatía reversible	CI reversible	CI persistente	CI gangrenosa
Resuelve <3 días Hemorragia/edema subepitelial sin lesiones ulcerosas.	Resuelve < 2 semanas Erosión/ulceración segmentaria en mucosa.	Resuelve > 2 semanas Erosión/ulceración segmentaria en mucosa. Formas: - Estenosante - Pierdeproteínas	Rápido deterioro generalizado Afectación transmural que conduce a gangrena
			*Asociado a elevada mortalidad

CI: Colitis isquémica.

En su forma típica (50% formas no gangrenosas), el enfermo desarrolla un cuadro de dolor abdominal cólico seguido de urgencia defecatoria y presencia de rectorragia o diarrea sanguinolenta en el curso de las 24 horas siguientes, siendo esta última más frecuente en casos de afectación de colon izquierdo. Pueden aparecer otros síntomas inespecíficos como taquipnea, náuseas o vómitos. Formas gangrenosas más graves pueden presentarse con un dolor abdominal agudo con rápido deterioro de la condición general, peritonitis e íleo (Tabla 3).

Análiticamente podemos encontrar anemia leve (grave en formas gangrenosas) y signos inespecíficos de inflamación, lisis e hipoxia celular: leucocitosis > 15.000/mm³, elevación PCR y enzimática (FA, LDH, CPK, amilasa), acidosis metabólica.

Se debe recoger muestra de heces para descartar otras posibles causas infecciosas de colitis hemorrágica, como *Clostridioide difficile* o *Escherichia coli enterohemorrágico*.

La prueba *gold standard* para el diagnóstico es la colonoscopia con biopsia de las lesiones encontradas para confirmación histológica. Deberá realizarse en las primeras 24-48 horas siempre que la situación del paciente lo permita evitando la insuflación excesiva ya que podría contribuir a la diminución del flujo vascular en la pared colónica. Los hallazgos más típicos incluyen la aparición de nódulos rojo violáceos (Figura 3C) y/o la existencia de un segmento ulcerado rodeado por áreas de mucosa sana (Figura

3A-B). La presencia de áreas de mucosa de coloración gris negruzco sugiere la presencia de gangrena (Figura 3B).

En presencia de peritonismo, la endoscopia está contraindicada. En tal caso o en caso de duda diagnóstica, un TC abdominal permite establecer el diagnóstico y rápido tratamiento quirúrgico si lo precisa (Figura 4).

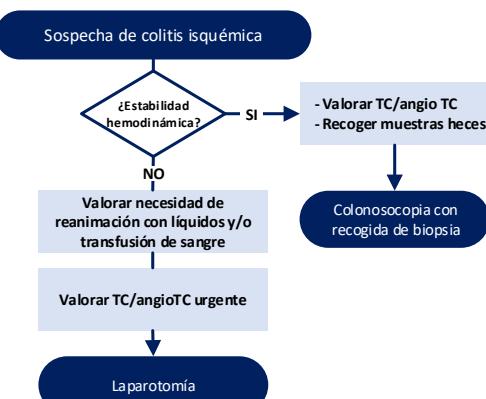


Figura 4. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de colitis isquémica.

Tratamiento

El tratamiento de las formas no gangrenosas será puramente médico, basándose en el reposo intestinal, evitar situaciones desencadenantes y antibioterapia (Tabla 4).



Figura 3. Endoscopia digestiva baja sugestiva de colitis isquémica en sus diferentes estadios. A. Lesión ulcerosa rodeada de mucosa sana. B. Ulceración con signos incipientes de necrosis rodeada de tejido sano. C. Colitis isquémica en su forma estenosante en la que se aprecian nódulos rojizos característicos de esta patología.

No existe evidencia sólida que respalde el uso rutinario de antibióticos para el tratamiento de todos los pacientes con colitis isquémica. Sin embargo, estamos de acuerdo con las principales pautas de antibioterapia empírica de amplio espectro para la mayoría de los pacientes con colitis isquémica, excepto aquellos con enfermedad leve y sin evidencia de sangrado por ulceración en colonoscopia.

Los pacientes con formas leves no requerirán seguimiento ya que la resolución con tratamiento médico es total. En pacientes con formas graves o crónicas pueden requerir ingreso. El control endoscópico de estas formas está indicado en un plazo no superior a 10-14 días. Las formas estenosantes pueden requerir sesiones de dilataciones endoscópicas.

Si rápido deterioro progresivo secundario, refractarias a tratamiento médico o gangrena severa objetivada en colonoscopia debe realizarse laparotomía para evaluación y exéresis de región de colon afecta.

En pacientes < 60 años deberemos realizar estudio de forma ambulatoria (tras resolución del cuadro) para descartar la colitis isquémica no idiopática:

- Estudio cardiaco: seguimiento electrocardiográfico, ecografía cardíaca transtorácica.
- Coagulación básica: Hemoglobina, bioquímica básica, tiempo de protrombina, actividad de pro-

trombina, INR, TTPA, tiempo de trombina, fibrinógeno

- Estados de hipercoagulabilidad: proteína C, proteína S, antitrombina III, factor V de Leiden, plasminógeno, homocisteína.
- Estudio de vasculitis: ANAs, ANCAs, Ac anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico.
- Mutaciones trombofílicas más frecuentes: mutación factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina.

Consideraciones finales

Como conclusión, la colitis isquémica se trata de una patología muy frecuente que se presenta cada vez más en pacientes ancianos cardiópatas pero sin repercusión clínica severa y que se resuelven afortunadamente de manera espontánea en la mayoría de los casos.

Atención especial a otras formas de colitis en pacientes jóvenes, varones, y de origen idiopático como este caso y mujeres con tabaquismo, menopausia y anticonceptivos como factores precipitantes y evidenciados también en nuestro Centro. El signo cardinal es el dolor abdominal más o menos severo que precede la rectorragia, pues la endoscopia a veces es poco representativa en las formas leves y su histología inespecífica.

Tabla 4. Pilares de tratamiento médico básico para la colitis isquémica

Reposo intestinal	Dieta absoluta 2-3 días, si mejoría progresar dieta Descompresión intestinal (SNG/SR) en casos de íleo o formas graves
Evitar factores desencadenantes y potenciadores	Fluidoterapia (evitar fármacos vasoactivos en situación de hipotensión si es posible) Retirada posibles fármacos desencadenantes (digoxina, adrenalina, ergotamina, anticonceptivos orales, corticoides) Deshabituación tabáquica
Antibioterapia	Fármacos de amplio espectro que impidan la bacteriemia por traslocación intestinal por parte de anaerobios o bacterias gram negativas: 1. Ceftriaxona 2 g/24h iv + metronidazol 500 mg/8h iv/vo 2. Levofloxacino 500 mg/24h iv/vo + metronidazol 500 mg/8h iv/vo (si alergia a β-lactámicos) 3. Piperacilina-tazobactam 4 g/8h iv (si resistente a tratamientos anteriores)

SNG: Sonda nasogástrica; SR: Sonda rectal.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Brandt L, Feuerstadt P, Longstreth G, Boley S. ACG clinical guideline: Epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). Am J Gastroenterol. 2015; 110(1): 18-44.
- Fernández Alonso C, García Lamberechts EJ, Fuente Ferre ME, Chaparro Pardo D, Cuervo Pinto R, Villaroel González P et al. Manejo de la hemorragia digestiva baja en la unidad de corta estancia. Emergencias. 2010; 22(4): 269-74.
- Montoro Huguet M, García Pagán J, Albilllos Martínez A. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: Grupo CTO; 2016.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván B, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 8^a ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2017.

Capítulo

19

Megacolon en una mujer joven

Chuni Jiménez D, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M,
Hernández Ortúñoz JE, Martínez Crespo JJ

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años originaria de Marruecos, con antecedentes de estreñimiento crónico desde la infancia, refractario a tratamiento, requiriendo en varias ocasiones desimpactación fecal manual y tratamiento crónico con laxantes y enemas.

Consulta en urgencias por dolor abdominal difuso de predominio en hemiabdomen izquierdo, que se intensifica en decúbito lateral izquierdo acompañado de distensión abdominal progresiva e imposibilidad para la defecación y expulsión de gases a lo largo de la última semana, intensificado en las últimas 48 horas.

A la exploración física destaca desplazamiento de ruidos cardíacos a hemitórax derecho, junto con hipoventilación generalizada y auscultación de ruidos intestinales en hemitórax izquierdo. Abdomen notablemente distendido, aunque depresible, timpanico y doloroso a la palpación profunda de forma difusa con ruidos hidroaéreos aumentados. Tacto rectal con ampolla rectal vacía.

Como pruebas complementarias se solicita analítica, que resultó ser completamente normal y radiografía de abdomen simple, que evidenció gran distensión colónica, con ausencia de gas distal. Para descartar una probable causa obstructiva mecánica se realizó un TC toraco-abdominal-pélvico con contraste, observándose una marcada dilatación del colon que afectaba a sigma, colon descendente y transverso con un diámetro de hasta 12,4 cm de eje transversal y que se introducía hacia el hemitórax izquierdo, condicionando un desplazamiento mediastínico contralateral (Figura 1A). Destacaba, además, un giro

con arremolinamiento del meso y de los vasos mesentéricos localizado a nivel de sigma alto, ocasionando imagen en "grano de café" sugestivo de vólvulo (Figura 1B). A nivel torácico, se evidenció la presencia de abombamiento diafragmático (Figura 1C) descartándose una hernia diafragmática asociada.

Con el diagnóstico inicial de vólvulo de sigma se realizó colonoscopia descompresiva a baja insuflación con bomba de CO₂ con satisfactoria resolución del mismo. No obstante, persistía una importante dilatación colónica en radiografía abdominal de control por lo que se decidió ingreso hospitalario para estudio de megacolon.

En planta, se solicitó analítica completa, con función hepática, renal, tiroidea, bioquímica, proteinograma, con resultado normal, y serología y PCR de *Trypanosoma cruzi* que fue negativo, por lo que descartamos una enfermedad de Chagas, aunque no había antecedentes de viaje a zona endémica ni contacto con habitantes de dicha región.

Dado el alto riesgo de perforación y compromiso respiratorio se solicitó una colonografía virtual por tomografía, en lugar de una colonoscopia convencional, evidenciándose una importante dilatación colónica que respeta sigma distal y recto. No se observaron lesiones tumorales u orgánicas que justificaran el megacolon (Figura 1E).

El estudio manométrico, para la valoración del esfínter anal mostró que con la distensión rectal no se provocaba la relajación del esfínter anal interno, es decir, no había inhibición del reflejo rectoanal, objetivando fases cortas de hipertensión.

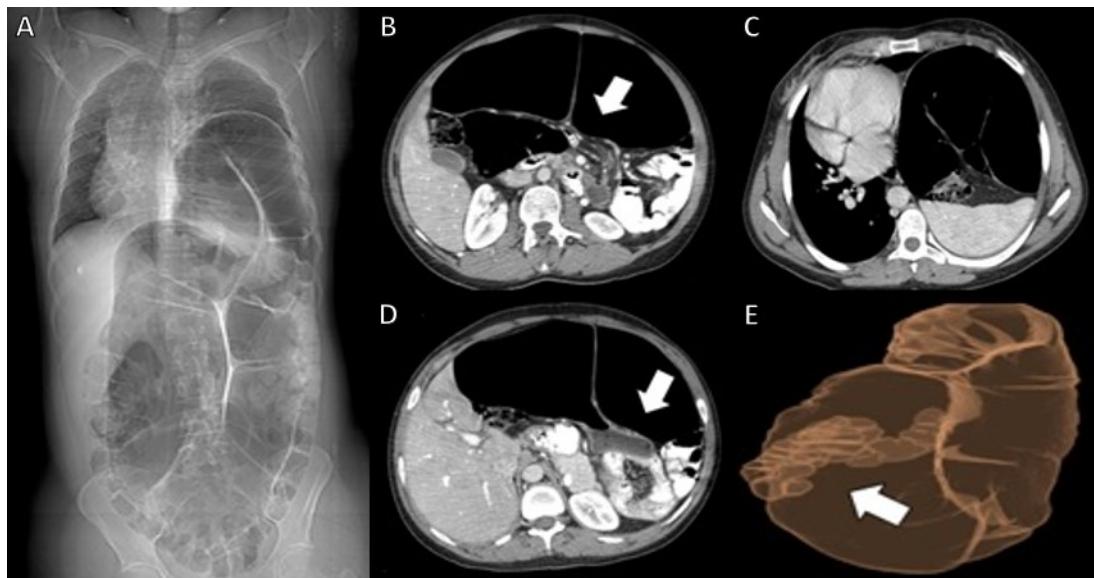


Figura 1. TC toraco-abdomino-pélvico. A. Dilatación colónica con ascenso hacia hemitórax izquierdo condicionando desplazamiento mediastínico contralateral. B. Imagen en "grano de café" sugestiva de vólvulo de sigma (flecha). C. Abombamiento diafragmático sin evidencia de hernia. D. Área de torsión colónica (flecha). E. Colonografía virtual con dilatación colónica que respeta sigma y recto (flecha).

Ante la persistencia de la clínica, y la sospecha de Enfermedad de Hirschprung fue valorada por el Servicio de Cirugía General, quien indicó resección quirúrgica del segmento patológicamente dilatado y del segmento de apariencia normal que podría ser aganglionico. Intraoperatoriamente se evidenció dilatación de colon izquierdo y sigma proximal de aspecto atónico, con un segmento distal de sigma y recto normal, procediéndose a la extirpación del mismo (Figura 2).



Figura 2. Pieza quirúrgica, donde se observa colon izquierdo dilatado junto a segmento de colon de diámetro normal, probable zona del segmento aganglionico (flecha).

El estudio del segmento rectosigmoideo de la pieza quirúrgica reveló la ausencia de células ganglionares, con hiperplasia de fibras colinérgicas en la capa submucosa, confirmando la sospecha de enfermedad de Hirschprung.

Tras la intervención quirúrgica, la paciente evolucionó favorablemente, pudiendo ser dada de alta al noveno día de ingreso. En los controles posteriores

se evidenció una mejora significativa en el hábito intestinal, con deposiciones diarias y sin esfuerzo defecatorio.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La obstrucción intestinal supone un bloqueo o impedimento en el paso del tránsito intestinal, que puede afectar a cualquier segmento del intestino, pudiendo estar causado por múltiples etiologías. Puede ser parcial o completa, mecánica o funcional.

Causas de obstrucción intestinal extrínsecas

- Hernias
- Vólvulos
- Adherencias
- Masas: abscesos, hematomas, tumores

Causas de obstrucción intestinal intrínsecas

- Congénitas: atresias, estenosis congénitas, divertículo de Meckel
- Inflamatorias: diverticulitis, E. Crohn, colitis actínica, neoplasias
- Intraluminares: pólipos, bezoares, fecalomás, cuerpos extraños, litiasis
- Otras: intususcepción, endometriosis...

La localización más frecuente es la obstrucción de intestino delgado (80%), secundaria sobre todo a briduras postquirúrgicas (60%), hernias (2-3%), tumores (2-5%) y enfermedad de Crohn (5-7%); a nivel colónico, la causa principal es el CCR (30%),

seguida del vólvulo (15%), de sigma (75%) o ciego (25%) y las estenosis por diverticulitis (10%).

Clínicamente depende de la localización de la obstrucción (Tabla 1), aunque generalmente se manifiesta con dolor abdominal cólico periumbilical o difuso, distensión abdominal, náuseas, vómitos, ausencia de eliminación de heces y/o gases.

Tabla 1. Clínica según localización de obstrucción

Síntoma	I. Delgado	I. Grueso
Inicio	Brusco	Solapado
Dolor	Moderado	Leve
Tipo de dolor	Cólico periumbilical	Moderado Hipogástrico
Emisión de gases	Algunas veces	No
Distensión abdominal	Moderada	Importante
Vómitos	Precoz abundante	Tardío, escaso, fecaloideo
Estado general	Deterioro precoz	Deterioro tardío

Vólvulo colónico agudo

El vólvulo de colon es una torsión de un segmento redundante de colon a lo largo de su eje mesentérico, generalmente a nivel de sigma. El diagnóstico de sospecha es clínico y radiológico, confirmándose con TC abdominal con contraste (sensibilidad del 100% y especificidad > 90%).

Factores de riesgo de vólvulo de colon

- Colon redundante con mesenterio estrecho
- Estreñimiento
- Dismotilidad colónica
- Cirugía abdominal previa

Factores de riesgo de vólvulo sigmoideo

- Hombres > 70 años
- Afroamericanos
- Diabéticos
- Trastornos neuropsiquiátricos

Factores de riesgo de vólvulo cecal

- Mujeres jóvenes

En cuanto al tratamiento, en pacientes con signos de peritonismo, perforación, isquemia intestinal o con fallo en la descompresión endoscópica se recomienda interconsulta inmediata a Cirugía.

Datos sugestivos de isquemia del asa ocluida

- Fiebre, taquicardia, hipotensión
- Leucocitosis
- Acidosis metabólica y elevación del lactato
- Signos de irritación peritoneal
- Asa fija o pérdida de patrón mucoso

En ausencia de estos signos, la desvolvulación endoscópica con o sin colocación de sonda rectal es la terapia de primera línea en el vólvulo de sigma. Por el contrario, en el vólvulo cecal se prefiere el tratamiento quirúrgico, dado el mayor riesgo de perforación y la falta de eficacia endoscópica.

El tratamiento endoscópico, con una tasa de éxito del 55-94%, consiste en sobreponer el punto de obstrucción correspondiente al segmento torsionado, para intentar desvolvarlo. Además, la endoscopia permite valorar la viabilidad de la mucosa colónica. Puesto que existe una tasa de recurrencia del 86%, se recomienda tratamiento quirúrgico electivo, específicamente colectomía sigmoidea con anastomosis primaria, durante el mismo ingreso o de forma diferida.

En pacientes no candidatos a cirugía es posible realizar técnicas endoscópicas avanzadas como la colostomía endoscópica percutánea (PEC) y la sigmoidopexia endoscópica percutánea, aunque ambas modalidades se asocian a una alta incidencia de eventos adversos graves (infección, migración del tubo, perforación, obstrucción, hemorragia), siendo el riesgo de morbilidad del 21% y del 5% de mortalidad con la colocación de PEC en paciente con vólvulo sigmoideo recurrente.

Megacolon

El término megacolon es meramente descriptivo, considerado cuando el colon derecho es mayor de 8 cm o el diámetro cecal es mayor de 12 cm. Si sólo se dilata el rectosigma y este es mayor de 6,5 cm se considera megarectosigma. Esta dilatación colónica no es causada por una obstrucción mecánica, la cual debe ser descartada por medio de pruebas de imagen (TC abdominal). El diagnóstico diferencial del megacolon engloba causas congénitas y adquiridas (Figura 3)

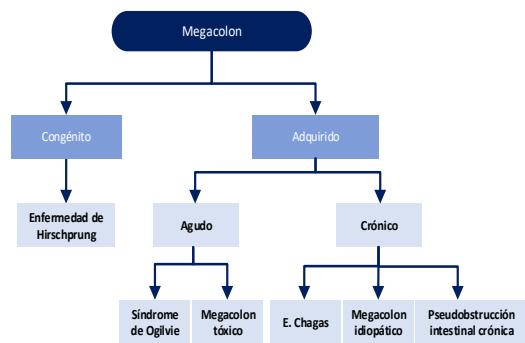


Figura 3. Diagnóstico diferencial del megacolon.

Enfermedad de Hirschprung

La enfermedad de Hirschprung se caracteriza por ser un trastorno motor intestinal, causado por un defecto congénito en la migración de neuroblastos, lo que conduce a la ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner de la pared del recto y otros tramos del colon en sentido ascendente. Afecta a 1 de cada 5000 recién nacidos vivos, siendo mayor en prematuros y en varones (5:1). En el 90% se diagnostica en el periodo neonatal y menos del 5% de los casos se diagnostican en la edad adulta.

Desde el punto de vista genético, se trata de una malformación multifactorial, poligénica, con hasta 9 genes involucrados, aunque el 50% presentan mutaciones en el gen *RET* del cromosoma 10, y autosómica dominante con penetración incompleta. Existen variantes como la asociada a neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo II, hipoganglionosis y displasia neuronal intestinal.

Enfermedades asociadas a la Enf. Hirschprung

- Síndrome de Down
- Hidrocefalia
- Comunicación interventricular
- Deformidades quísticas
- Agenesia renal
- Criotorquidia
- Divertículo de vejiga
- Ano imperforado
- Divertículo de Merkel
- Útero hipoplásico
- Poliposis del colon
- Ependimoma del cuarto ventrículo
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet
- Síndrome de hipo ventilación central congénita

En el adulto la enfermedad de Hirschprung, afecta a cerca de un 2% de los enfermos con estreñimiento crónico refractario y generalmente corresponden a casos que no se diagnosticaron en la infancia al afectar únicamente a un segmento corto (< 10 cm). El 80% presenta dolor abdominal espasmódico, asociado a náuseas, vómitos y distensión abdominal progresiva. También puede haber diarrea, enterocolitis por *C. difficile* y malnutrición. En el tacto rectal suele haber una ampolla rectal vacía, en contraste con la repleción colónica observada en pruebas de imagen.

Mientras que el colon proximal mantiene su fuerza propulsora, el colon se distiende retrógradamente hasta que llega un momento en que no puede vencer la resistencia distal, produciendo obstrucción funcional o mecánica cuando se complica con

un vólvulo o una impactación fecal. El diafragma puede estar abombado y en raras ocasiones puede condicionar un desplazamiento mediastínico.

Para el diagnóstico, son importantes la manometría anorrectal y la toma de biopsias. La primera, revela la ausencia de inhibición del reflejo recto anal, con presiones anales de reposo y contractilidad voluntaria. La segunda, permite la confirmación diagnóstica al demostrar la ausencia de células ganglionares, la hipertrofia de troncos nerviosos y el incremento inmunohistoquímico de acetilcolinesterasa. La biopsia debe incluir submucosa y realizarse 3 cm por encima del margen anal, con el fin de evitar la zona de aganglionosis fisiológica.

Desde el punto de vista terapéutico y puesto que la obstrucción funcional es irreversible, no cabe esperar una mejoría espontánea, siendo la resección del segmento aganglionico la solución definitiva. No obstante, el régimen dietético estricto sin residuos, junto con laxantes orales y enemas evacuantes puede ayudar a frenar la evolución hasta la resolución quirúrgica. Si se diagnostica un vólvulo de sigma asociado a atonía colónica, está indicado la resección del colon dilatado, incluyendo la resección del segmento aganglionico.

Síndrome de Ogilvie

El síndrome de Ogilvie (SO) o pseudo-obstrucción colónica aguda se caracteriza por una dilatación aguda masiva del colon, sobre todo del colon derecho, sin causa obstructiva que lo justifique. Presenta una incidencia aproximada de 100 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias al año.

Su fisiopatología no es bien conocida, pero parece ser un trastorno de la función motora secundario a una alteración autonómica, que resulta en atonía colónica o pseudoobstrucción.

La mayoría de pacientes presentan múltiples factores de riesgo asociados, comorbilidades y hospitalizaciones previas.

Factores de riesgo de Síndrome de Ogilvie

- Uso de medicamentos: opioides, antipsicóticos, anticolinérgicos, dopaminérgicos, calcioantagonista, etc.
- Alteraciones en los electrolíticos
- Procedimiento quirúrgico reciente (cirugía de cadera, cesárea, cardiaca, etc.)
- Traumatismo no quirúrgico
- Infecciones
- Enfermedades cardiovasculares, neurológicas...

Clínicamente se caracteriza por distensión abdominal progresiva en torno a 3 a 7 días, aunque puede ser más aguda o tardía, acompañado de dolor abdominal en el 80% de los casos. Se diagnostica por la clínica, los posibles desencadenantes y las pruebas de imagen abdominales, radiografía o TC, presentando esta última una sensibilidad de 96% y especificidad del 93% para el diagnóstico.

En pacientes con SO sin complicaciones (ausencia de isquemia, peritonitis, perforación, diámetro cecal menor de 12 cm y/o dolor abdominal significativo) se recomienda terapia conservadora como tratamiento inicial preferido, consiguiéndose la resolución en el 83-96% de los pacientes en los primeros 6 días.

Para aquellos pacientes que no son candidatos a terapia conservadora, esta ha fallado (ausencia de mejora tras > 72 horas) o están en riesgo de perforación (diámetro cecal > 12 cm), se recomienda tratamiento farmacológico a base de neostigmina (1 a 2 mg iv lento durante 5 minutos). La neostigmina está contraindicada en la obstrucción intestinal, embarazo, arritmias, broncoespasmos e insuficiencia renal (creatinina > 3 mg/dL). Se debe administrar con monitorización cardiovascular adecuada y atropina de rescate, en el caso de aparecer alguna arritmia. Es eficaz en el 90% de los casos, con un 7% de recidiva. En pacientes que no responden a una primera dosis de neostigmina se recomienda una nueva dosis. Para paciente con SO refractario a la administración en bolo de neostigmina se sugiere rutas alternativas de neostigmina (subcutánea o infusión continua intravenosa).

Otras opciones en pacientes no candidatos a terapia conservadoras, fallo de las mismas o ausencia de respuesta a la neostigmina o contraindicación de la misma y siempre que no haya contraindicaciones para la endoscopia, se puede plantear la descompresión colónica con aspiración y colocación de sonda rectal. No obstante, la respuesta suele ser parcial, del 25-50% de los casos, y con recidivas que alcanzan el 50%.

La isquemia y la perforación del colon son las dos complicaciones principales, con una tasa de mortalidad del 36-44 %. En estos casos, la cirugía es el tratamiento de elección. Se prefiere la cirugía resectiva, tipo colectomía total o subtotal, ileostomía y/o Hartmann. Y si no hay signos de isquemia o perforación se prefiere la cecostomía percutánea ya que es menos invasiva y tiene menos mortalidad.

Manejo del síndrome de Ogilvie

- Manejo conservador: en pacientes sin complicaciones
 - Corregir el factor precipitante y tratar la enfermedad subyacente
 - Dieta absoluta
 - Líquidos intravenosos más electrolitos
 - Nutrición parenteral total si se prevé ayuno mayor a 7 días
 - Sonda nasogástrica, sobre todo si hay vómitos
 - Sonda rectal, si sigma muy dilatado
 - Evitar laxantes, sobre todo los osmóticos
 - Favorecer la movilidad y cambios posturales
- Neostigmina: indicada si el diámetro cecal > 9-12 cm y en pacientes que ha fallado el manejo conservador durante 48 a 72 horas. La dosis es de 1 a 2 mg iv lento durante 5 minutos, con monitorización continua de las constantes y ECG cada 15 a 30 minutos. Atropina a pie de cama
- Descompresión colónica endoscópica: indicada en los pacientes en los que falla el tratamiento previo o si está contraindicado la neostigmina
- Cirugía: indica si existen signos de isquemia o perforación. O si todo lo anterior ha fallado

Pseudo-obstrucción intestinal crónica

La pseudo-obstrucción intestinal crónica (POIC) se caracteriza por la presencia de cuadros recidivantes de oclusión intestinal en ausencia de una causa mecánica. Se produce por una afectación muscular y/o nerviosa, primaria o secundaria, de la motilidad intestinal, lo que altera su función propulsora.

Etiologías de la POIC primaria

- Miopatías viscerales
- Neuropatías viscerales

Etiologías de la POIC secundaria

- Enfermedades musculares y del colágeno: lupus, esclerodermia, amiloidosis, distrofias musculares o dermatomiositis
- Enfermedades neurológicas: lesiones medulares, neuropatía diabética, Parkinson, disautonomía, ACV, esclerosis múltiple, Alzheimer...
- Síndromes paraneoplásicos: tumor microcítico de pulmón, tumor carcinoide, cáncer de mama, ovario, linfoma de Hodgkin
- Fármacos: antiparkinsonianos, antidepresivos, narcóticos, anticolinérgicos, clonidina
- Enfermedades metabólicas y endocrinas: hipotiroidismo, diabetes, hipoparatiroidismo, feocromocitoma, porfiria aguda intermitente
- Infecciones: CMV, VEB, VIH, enf. de Chagas
- Otras: enteritis rácida, enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica, infiltración linfocítica difusa, diverticulosis, síndrome de Ehlers-Danlos, miopatías mitocondriales, etc.

En los adultos, no hay consenso diagnóstico, considerándose que los criterios fundamentales para el mismo son: a) la sospecha clínica de esta entidad y b) la confirmación de la dilatación intestinal y la exclusión de una obstrucción mecánica.

Diagnóstico de POIC

a) Sospecha clínica POIC:

- Historia clínica (valorar fármacos, enfermedades sistémicas/metabólicas) y familiar
- Examen físico
- Descartar potenciales causas subyacentes

b) Confirmar la dilatación intestinal y descartar obstrucción mecánica

- Rx de abdomen y TC con contraste oral
- Estudios con contraste baritado
- Endoscopia con biopsias

c) Valorar causas secundarias y descartar datos de malabsorción/malnutrición:

- Estudio analítico rutinario, electroforesis en sangre y orina, perfil tóxico, estudios tiroideos
- Test para enfermedad celiaca
- Alteraciones metabólicas
- Serologías para CMV, VEB, VHS, HIV, enfermedad de Chagas
- Anticuerpos antineuronales (paraneoplásico)
- Evaluación sistema nervioso autónomo
- Rx tórax (descartar cáncer pulmón, timoma...)
- Test sobrecrecimiento bacteriano (SCB)

d) Confirmar el diagnóstico:

- Manometría gastrointestinal
- Valorar laparoscopia y toma de muestras para microscopía óptica y electrónica, histoquímica, enzimas tisulares y músculo estriado

e) Orientan a la localización y/o extensión:

- Estudio isotópico de vaciamiento gástrico
- Estudio tránsito con marcadores radiopacos
- Manometría esofágica y ano-rectal

f) Valoración afectación extraintestinal:

- Urológica: ecografía y estudio urodinámico
- Autonómica: pruebas función autonómica
- Neurológica: Electromiografía y TC/RM cerebral
- Cardiaca: ecocardiograma y/o Holter

En el tratamiento en los casos de POIC secundarios, se debe tratar la enfermedad de base como pilar fundamental en el manejo. Los brotes agudos, pueden precisar ingreso hospitalario si la clínica es prolongada llevándose a cabo un tratamiento similar al de la obstrucción mecánica. En la fase intercrítica cobra especial interés el soporte nutricional y el tratamiento sintomático. En casos refractarios o complicaciones (perforación, isquemia, obstrucción mecánica) hay que valorar la resección quirúrgica, sin embargo, se recomienda reservar como última alterativa por el riesgo de adherencias. Otras medi-

das menos utilizadas son la electroestimulación y el trasplante intestinal.

Manejo de la POIC

- En exacerbaciones agudas: Dieta absoluta, nutrición parenteral, sueroterapia, SNG y/o rectal, procinéticos
- Mantenimiento periodo intercrítico:
 - Nutrición: ingestas pequeñas, pobres en grasa y fibra y en mayor número, suplementos vitamínicos/nutricionales
 - Valorar nutrición parenteral o PEG
 - Valorar SNG/SNY y rectal
 - Valorar antisecretores: octreótido
 - Apoyo psicológico, tratamiento psiquiátrico
 - Si vómitos: procinéticos
 - Si SCB: ciclos de antibióticos
 - Si dolor: analgésicos no opioides
- En complicaciones: resección quirúrgica
- Otros tratamientos alternativos:
 - Electroestimulación en gastroparesias
 - Trasplante intestinal

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico se caracteriza por la dilatación colónica aguda > 6 cm evidenciada en una prueba de imagen, acompañado de un cuadro de toxicidad sistémica. Entre su etiología destacan las infecciones intestinales (*Clostridioide difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, CMV, VIH, amebas, etc) y como complicación grave en pacientes con EEI, sobre todo del tipo CU (1-2,5%). Su diagnóstico se establece mediante los criterios de Jalan.

Criterios diagnósticos de Jalan

- Dilatación cólica > 6 cm, radiográfica
- Más toxicidad sistémica (≥ 3 de los siguientes):
 - Fiebre superior a 38 °C
 - Taquicardia superior a 120 lpm
 - Leucocitosis superior a 10.500/mm³
 - Anemia con descenso > 60% del hematocrito
- Más al menos uno de los siguientes:
 - Deshidratación
 - Alteraciones del estado de conciencia
 - Alteración electrolítica
 - Hipotensión

Dado el alto riesgo de perforación están contraindicados el uso de contraste o sonda rectal, el uso de enemas (de limpieza o de bario) y la colonoscopia completa. Pudiéndose realizar una rectosigmoidoscopia sin preparación para diagnosticar un proceso inflamatorio o infeccioso subyacente.

Generalmente, estos pacientes requieren ingreso en UCI con seguimiento estrecho radiográfico cada 12-24 horas, corrección de desencadenantes, líquidos

intravenosos, antibióticos empíricos, reposo intestinal y/o SNG. Cuando es debido a la EII se recomienda iniciar tratamiento con corticoides intravenosos durante 3 días, escalando a infliximab (de elección) o ciclosporina (alternativa para la CU) ante la ausencia de mejoría. El deterioro clínico y la falta de respuesta al tratamiento médico requiere de valoración quirúrgica (generalmente colectomía subtotal e ileostomía).

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es una entidad endémica en Latinoamérica, causada por la infección del parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, transmitido por la picadura de su vector, la chinche *Triatomineo*, aunque también se puede contagiar a través de transfusiones sanguíneas, trasplantes o a través de la placenta. Afecta a 8 millones de personas, con 1200 fallecidos al año y en España se calculan unos 55000 casos.

Clínicamente, se caracteriza por una fase aguda de síntomas leves o inespecíficos asociados al típico signo de Romaña (inflamación periorbital unilateral e indolora) que se presenta tras un periodo de incubación de 2 a 4 semanas. Se debe sospechar en pacientes que vengan de zonas endémicas (Sudamérica), sobre todo en niños. Posteriormente, tras 10-20 años de latencia, alrededor del 30% de los infectados desarrollan una enfermedad crónica. La destrucción de los plexos submucoso y mientérico del tubo digestivo, va provocando la dilatación del mismo (megacolon y megaesófago) y la clínica acompañante (disfagia, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, incontinencia de esfínteres, déficits nutricionales). La afectación cardiaca se presenta como arritmias e insuficiencia cardiaca biventricular (síncopes, mareos...).

El diagnóstico de confirmación es serológico. En la fase aguda se puede realizar la PCR, la observación de los parásitos en la extensión de sangre periférica o la detección de la IgM de *T. cruzi*. En la fase crónica, se pueden detectar la IgG a *T. cruzi* o el ensayo de anticuerpos inmunofluorescentes.

El tratamiento consiste en nifurtimox (8-10 mg/kg/día divididos en 4 dosis durante 90-120 días) o benznidazol (5-7 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 30-90 días), este último con menos efectos adversos por lo que se considera de primera línea.

Consideraciones finales

Como resumen final, saber que el megacolon es un término aplicado a la dilatación colónica que se evidencia en imágenes radiológicas o intraoperatoriamente. Puede ser resultado de infecciones, inflamación, traumatismos medulares, enfermedades neurodegenerativas, musculares, trastornos metabólicos o enfermedades congénitas como es la enfermedad de Hirschsprung.

La enfermedad de Hirschsprung constituye la causa genética más frecuente de megacolon. Se diagnostica en la mayoría de los casos en la etapa neonatal, sin embargo, en afectaciones cortas puede pasar desapercibidas hasta la edad adulta, como en el caso que presentamos, por lo que es un diagnóstico a tener en cuenta en pacientes con estreñimiento refractario y megacolon. La manometría y pruebas de imagen pueden orientar el diagnóstico, pero la demostración de la ausencia de células ganglionares en el estudio histológico es el método de confirmación diagnóstica. El tratamiento es quirúrgico con resolución del cuadro y mejoría sustancial de la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult. 10^a ed. Madrid: Elsevier; 2017.
- Faucheron J, Poncet G, Voirin D, Moreno W, Stathopoulos L. La enfermedad de Hirschsprung en el adulto. EMC-Técnicas Quirúrgicas- Aparato Digestivo. 2009; 25(4): 1-9.
- Muñoz MT, Solís Herruzo JA. Pseudo-obstrucción intestinal crónica. Rev Esp Enferm Dig. 2007; 99(2): 100-11.
- UpToDate [sede Web]. Wesson DE, López ME. Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado Jul 8, 2019; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- UpToDate [sede Web]. Camilleri M. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado Ene 30, 2020; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- UpToDate [sede Web]. Bern C. Chagas disease: Acute and congenital Trypanosoma cruzi infection. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado Ene 30, 2020; acceso Feb 14, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

20

Dolor abdominal, vómitos y diarrea con sangre en mujer joven

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Nicolás de Prado I, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 26 años sin antecedentes de interés y en tratamiento desde hace un año con anticoncepción hormonal oral. Acude a Urgencias por un cuadro de 6 días de evolución de dolor abdominal en hemiabdomen superior que focaliza en epigastrio, junto con vómitos y diarrea (6 deposiciones líquidas diarias acompañadas de rectorrágia). La paciente niega ambiente epidémico familiar, transgresión dietética, consumo de fármacos, viajes recientes, embarazo o fiebre.

En la analítica sanguínea inicial destaca una anemia microcítica ($Hb\ 9,2\ g/dL$) y PCR $6\ mg/dL$. La radiografía de abdomen en proyección en decúbito y bipedestación no muestra hallazgos patológicos.

Así pues, ante un cuadro de diarrea aguda con restos hemáticos en heces, debemos sospechar de una gastroenteritis aguda o bacteriana, EI o colitis isquémica. Inicialmente se descarta colitis isquémica por tratarse de una mujer joven sin factores de riesgo cardiovascular, aunque está en tratamiento con anticonceptivos orales por lo que debemos tenerlo en cuenta. Se decide ingreso para continuar estudio, iniciando hidratación iv y antibioterapia empírica (metronidazol 500 mg cada 8h ciprofloxacino 400 mg cada 12h) previa recogida del coprocultivo convencional que resulta negativo, se descarta también infección por *C. difficile*.

En rectoscopia se alcanza hasta 20 cm del margen anal, observando la mucosa de todo el recorrido de un aspecto nodular, eritematosa, con pérdida del patrón vascular, aftas y áreas de fibrina, sugestiva de Colitis Ulcerosa (CU), aunque sin poder descartar una etiología infecciosa enteroinvasiva, pues el patrón endoscópico no era del todo típico.



Figura 1. Rectoscopia en la que se observa mucosa eritematosa friable, con aftas y zonas cubiertas de fibrina (flechas).

La paciente evoluciona de forma desfavorable a pesar de tratamiento antibiótico, con persistencia de diarrea, rectorrágia y vómitos, con descenso de Hb ($7\ g/dL$) atribuible a las pérdidas digestivas. Se aprecia también un descenso de plaquetas ($55.000/\mu L$) y coagulopatía (INR 1.90, AP 49%, dímero D 57.000 ng/ml y fibrinógeno normal) compatible con un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) incompleto.

Solicitamos un estudio en heces de *E. Coli O157:H7* y toxina Shiga (producida por *Shigella dysenteriae*) que son negativos. Se realiza TC abdominal objetivando engrosamiento difuso de todo el colon y presencia de líquido libre (Figura 2).

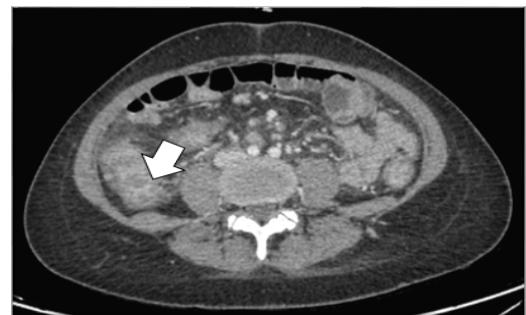


Figura 2. TC abdominal en el que se observa engrosamiento difuso del colon (flecha).

Se realiza colonoscopia evidenciando intensa actividad inflamatoria hasta 20 cm (Figura 3) que no permite progresar más, sugestivo de CU. Se toman biopsias que resultaron compatibles.

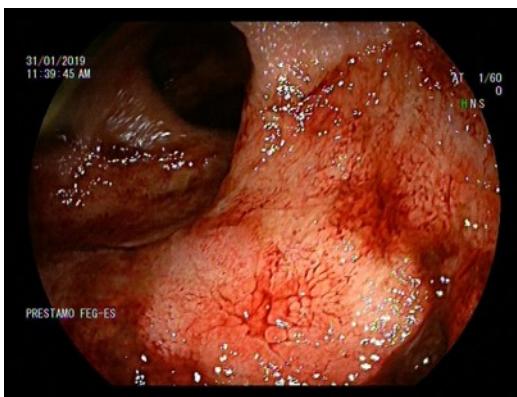


Figura 3. Colonoscopia. Sigma con mucosa eritematosa friable, con restos hemáticos y pérdida del patrón vascular.

Así pues, con el diagnóstico de pancolitis ulcerosa de presentación atípica con CID incompleta, se inicia corticoide iv (metilprednisolona 1 mg/kg/día, con dosis máxima de 60 mg al día) y se solicita el estudio pre-antiTNF (test de Mantoux realizado previo al inicio de corticoides, radiografía de tórax y serología de virus hepatotropos).

La paciente presenta una franca mejoría analítica, aunque tras 7 días de tratamiento continua con deposiciones líquidas con restos hemáticos, encontrándose ante un cuadro de EIi corticorefractaria. Se inicia tratamiento con infliximab (IFX) a dosis de 10 mg/kg iv, además de valoración por parte de la Unidad Quirúrgica de Coloproctología (UCOP) ante la posibilidad de colectomía. La dosis habitual de IFX es de 5 mg/kg, aunque en casos de brote grave de CU se puede administrar hasta 10 mg/kg a intervalos más cortos de lo comúnmente utilizado, monitorizando clínica, reactantes de fase aguda y estado nutricional.

La evolución clínica fue muy buena, disminuyendo progresivamente el número de deposiciones. Al alta se mantuvo el tratamiento con corticoides vo en pauta descendente, iniciando tratamiento inmunomodulador con azatioprina (AZA). Debido a la triple inmunosupresión (IFX, AZA y corticoides) se asocia tratamiento con trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg/día como profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*. Tras 6 meses se suspende AZA, habiendo terminado también la pauta descendente de corticoides y por tanto permaneciendo en monoterapia

con IFX, clínicamente asintomática, con calprotectina fecal < 150 mg/L y colonoscopia de control sin lesiones.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La colitis ulcerosa (CU) es un tipo de EIi caracterizada por la afectación continua de la mucosa colónica, inicialmente en recto extendiéndose de forma continua al resto del colon.

La causa específica de la CU es desconocida, sin embargo, se ven involucrados la interacción de numerosos factores que incluyen la susceptibilidad genética, el propio sistema inmune y factores ambientales. Es una enfermedad que está experimentando un aumento progresivo de su incidencia, pudiéndose presentar en cualquier momento de la vida, pero localizándose en dos franjas de edad en mayor medida, entre los 15 y 30 años (mayor incidencia) y entre los 50 y 70 años.

Es por ello, que la población diana a la que nos referimos en este capítulo son pacientes de cualquier sexo y edad mayor de 16 años con diagnóstico de CU, remitiéndose a las guías internacionales correspondientes para la población pediátrica.

Clínica y diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de una EIi, entre ellas la CU, hay que basarse en un conjunto de datos clínicos y pruebas complementarias: historia clínica, exploración física, análisis de sangre y heces, pruebas de imagen radiológicas, endoscópicas e histológicas. Siendo para ello útil los criterios internacionalmente aceptados de Lennard-Jones (Tabla 1) y habiéndose descartados otras causas de diarrea con productos patológicos (diarrea infecciosa, colitis isquémica, neoplasias, etc.).

La CU cursa en cada paciente y a lo largo del tiempo con períodos de actividad (brotos de distinta gravedad) y de remisión (resolución completa de los síntomas acompañada de cicatrización mucosa). La aparición de un nuevo brote una vez alcanzada la remisión es considerada recidiva de la enfermedad. Esta variabilidad exige determinar de forma adecuada cada uno de los escenarios clínicos posibles a fin de establecer la mejor alternativa terapéutica.

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea (diurna y nocturna) acompañándose las deposiciones de sangre, moco e incluso pus. Más infrecuente es la fiebre, anorexia y pérdida de peso.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Rectorragia - Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) - Dolor abdominal - Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, Pseudopólipos. - Campos del calibre: estrechamientos de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable - Exudado o ulceraciones - Hemorragia al roce o espontánea - Pseudopólipos y pólipos - Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante del recto
Criterios anatomo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes. - Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoides.

Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. Scand J Gastroenterol. 1989, 24 (suppl 170), 2-6.

La clínica existente en el brote nos permitirá establecer la gravedad del mismo mediante la clasificación de Montreal (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Montreal para la CU según nivel de gravedad (S)

Gravedad	Síntomas
S0	En remisión (colitis silente): no hay síntomas
S1	Colitis leve: ≤ 4 deposiciones/día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de VSG
S2	Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave
S3	Colitis grave: ≥ 6 deposiciones/día con sangre, fiebre o taquicardia o anemia o elevación de VSG

Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones extraintestinales asociadas a esta enfermedad, siendo las más comúnmente relacionadas las espondiloartropatías, lesiones cutáneas que pueden evolucionar a pioderma gangrenoso, uveítis o alteraciones del perfil hepático (siendo obligado descartar la CEP). Además, hay que tener en cuenta que la CU supone un estado protrombótico.

Los hallazgos endoscópicos típicos comienzan a nivel del recto con una afectación continua de la mucosa sin dejar zonas indemnes, a diferencia de la enfermedad de Crohn, que generalmente presentará afectación salteada a lo largo de todo el tubo digestivo (incluido el ileón terminal). En la CU encontraremos la mucosa afecta de aspecto eritematoso y granular, friable al tacto del endoscopio incluso con sangrado espontáneo, con pérdida del patrón vascular y presencia de áreas fibrinadas que pueden llegar a ser confluentes (Figura 4).

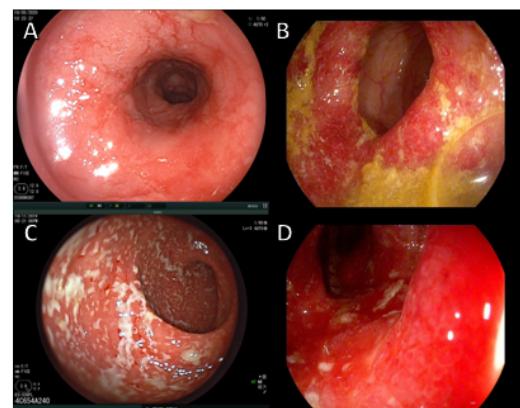


Figura 4. Imágenes endoscópicas sugerivas de CU. A. Patrón granular sobre mucosa eritematosa. B. Mucosa colónica eritematosa con úlceras fibrinosas, observando stop de mucosa afecta e inicio de mucosa sana al fondo de la imagen. C. Áreas fibrinosas a lo largo de la mucosa colónica. D. Mucosa eritematosa friable con puntos de sangrado espontáneo con pequeñas aftas fibrinosas.

La extensión de la afectación mucosa de la CU viene definida por la clasificación de Montreal (Tabla 3), teniendo en cuenta que la misma puede cambiar con el tiempo, así una parte variable de las proctitis pasarán a colitis más extensas y viceversa.

Tabla 3. Clasificación de Montreal para CU según extensión (E)

Extensión	Localización
E1	Proctitis ulcerosa: limitada a recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosísmoidea)
E2	Colitis izquierda: afección limitada al colon izquierdo (no supera el ángulo esplénico)
E3	Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico

La endoscopia digestiva baja nos permite clasificar la gravedad de las lesiones endoscópicas de la CU mediante el índice UCEIS (*Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity*) siendo el primer índice endoscópico validado formalmente (Tabla 4).

Tabla 4. Índice de severidad endoscópico de colitis ulcerosa (UCCS)

Lesiones	Escala de puntos
Patrón vascular	Normal: 0 Pérdida focal: 1 Ausencia completa: 2
Hemorragia	No: 0 Mucosa: 1 Luminal mínima: 2 Luminal moderada o severa: 3
Erosiones y úlceras	No: 0 Erosiones: 1 Úlceras superficiales: 2

Además, ésta prueba nos permite la recogida de biopsias que permite documentar los cambios microscópicos característicos y así facilitar el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn se basará en las diferencias clínicas, analíticas, endoscópicas e histológicas (ver en capítulo 21).

Tratamiento

Dado que no se conoce con exactitud la etiología de la CU, no se han establecido tratamientos que permitan una curación definitiva. En cambio, se dispone de numerosos fármacos cuyo objetivo es alcanzar la mejoría clínica, la curación mucosa (endoscópica e histológica) y la remisión bioquímica (normalización de los reactantes de fase aguda y la calprotectina) así como, la prevención de nuevos brotes. La opción quirúrgica debe tenerse siempre presente, aunque como última opción.

Existen diferentes alternativas terapéuticas que se utilizarán en función de la situación de la enfermedad (brote o mantenimiento), gravedad, localización de la misma y preferencias del paciente, de sus familiares o personas vinculadas una vez informados correctamente sobre el estado actual de la patología, riesgos y beneficios de cada tratamiento.

De forma simplificada, disponemos de salicilatos orales o rectales (mesalazina), corticoides orales y rectales (de acción sistémica o tópica), inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y tofacitinib) y fármacos biológicos y biosimiliares (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y ustekinumab).

Para poder establecer recomendaciones terapéuticas, sistematizando toda la información disponible, es necesario clasificar a los pacientes en dos situaciones de gravedad (leve-moderado vs. grave) en cuanto a la inducción de la remisión del brote y sus correspondientes estados de mantenimiento.

Inducción de la remisión del paciente con colitis ulcerosa activa

Brote leve-moderado de colitis ulcerosa

En el brote leve-moderado de CU (Figura 5, al final del capítulo) se recomienda tratamiento con mesalamina vo (> 3 g/día en dosis única diaria) (Tabla 5).

Tabla 5. Formas de presentación de mesalamina vía oral

Nombre	Forma de presentación
Claversal®	Comprimidos de 500 mg y 1 g
Asacol®	Comprimidos de 800 mg
Pentasa®	Sobre de 1 g, 2 g y 4 g Comprimidos 500 mg* y 1 g
Salofalk®	Sobre de 1 g, 1,5 g y 3 g
Mezavant®	Comprimidos de 1 g y 2 g
Mesasal®*	Comprimidos 500 mg y 1 g
Lixacol®*	Comprimidos 400 mg
Rowasa®*	Comprimidos de 250 mg y 500 mg
Lialda®*	Comprimidos de 1 g y 2 g

Nota: *No comercializados en España. *No financiado por el Sistema Nacional de Salud en España.

En proctitis o colitis izquierda se sugiere añadir mesalamina tópica 1 g/día (Tabla 6), eligiendo la forma de aplicación más adecuada en función de su extensión y de la aceptación por el paciente de una u otra forma de presentación (Figura 6).

Tabla 6. Formas de presentación de mesalamina tópica

Presentación	Tipos		
Suppositorio	Claversal® 500 mg	Salofalk® 1 g	Mesasal® 500 mg*
Espuma	Pentasa® 1 g	Mesasal® 1g*	Salofalk® 1 g
Enema	Claversal® 1 g	Pentasa® 1 g*	Rowasa® 4 g/60ml*
		Salofalk® 4 g	

Nota: *No comercializados en España. *No financiado por el Sistema Nacional de Salud en España.

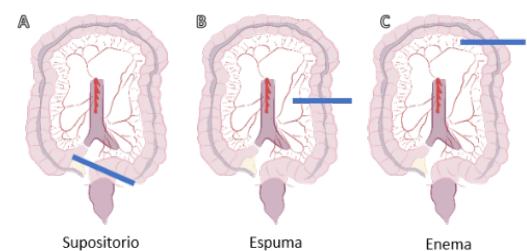


Figura 6. Lugar de actuación del tratamiento tópico según su forma de presentación. A. Suppositorio, actúa a nivel rectal. B. Espuma, alcanza hasta sigma. C. Enema, alcanza el ángulo esplénico.

Cuando no se consigue respuesta mediante tratamiento con mesalazina se sugiere administrar corticoides orales de acción tópica como el dipropionato de beclometasona (Clipper® 5-10 mg/día durante 4 semanas). En proctitis o colitis izquierda se puede añadir además budesonida tópica 2 mg/día (Entocord® enema 2 mg o Intestifalk® espuma o enema 2 mg), aunque siendo la mesalazina al menos tan eficaz y probablemente menos tóxica y más barata, los corticoides rectales constituyen una opción de segunda elección. Si tras un periodo máximo de 4 semanas obtenemos respuesta, continuamos con el tratamiento de mantenimiento (ver más adelante).

En caso de falta de respuesta a los tratamientos propuestos anteriormente deberemos retirarlos e iniciar corticoides orales sistémicos, esto es, prednisona vo (1 mg/kg/día con dosis máxima de 60 mg/día). La eficacia de los corticoides orales sistémicos está claramente comprobada, siendo un reto definir el escenario y el momento correcto para su utilización (brotes leves vs. moderados, al principio vs. tras el fracaso de la mesalazina); de ahí la necesidad de una valoración individualizada de cada paciente. Si tras 1-4 semanas no hay definitivamente respuesta, estamos ante un paciente corticorresistente (ver más adelante) y si no es posible mantener la remisión sin corticoides, estaremos ante un paciente corticodependiente (imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona, o equivalentes, tras tres meses de inicio del tratamiento o recidiva en los primeros tres meses tras suspensión de corticoide).

En la inducción de la remisión de los pacientes con brote moderado corticodependiente o corticorresistente, se recomienda iniciar tratamiento con un Anti-TNF (infliximab, adalimumab o golimumab) en terapia combo con azatioprina; vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib. Estas últimas tres moléculas no precisan de tratamiento asociado a inmunomoduladores gracias a su bajo potencial de desarrollar inmunogenicidad. Ante la pérdida de respuesta a cualquiera de los fármacos utilizados previamente, incluso optimizados, se debería usar un fármaco con diferente mecanismo de acción. No recomendándose el uso aislado de azatioprina, metrotexato o de la aféresis.

Brote grave de colitis ulcerosa

Ante la presencia de un brote grave de CU (Figura 7) se recomienda ingreso hospitalario, revisar su historia clínica asegurándonos del correcto diagnóstico,

años de evolución y curso de la enfermedad, así como la respuesta o efectos adversos de tratamientos previos. Además, se recomienda mantener al paciente informado en todo momento del curso de su enfermedad, y comentar paciente con la Unidad de Coloproctología (UCOP) por si fuera necesario un tratamiento quirúrgico llegado el momento.

Inicialmente se recomienda administrar metilprednisolona 1 mg/kg/día (dosis máxima de 60 mg/día). Valorar la respuesta a los 3-5 días mediante el número de deposiciones, la PCR, la rectorragia y el recuento de plaquetas permite conocer con bastante precisión si el paciente necesita o no cambiar de tratamiento. Si hay respuesta se desciende progresivamente los corticoides y se inicia tratamiento de mantenimiento. Mientras se encuentre en tratamiento con corticoides, se añade omeprazol 20 mg/día, vitamina D3 (400-800 UI) y calcio (1200-1500 mg), así como anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular (excepto si el paciente presenta coagulopatía) durante un periodo variable entre 15 días y un mes de forma ambulatoria tras el alta hospitalaria.

Pauta descendente de prednisona oral en caso de respuesta a los mismos en brote grave de CU

- 60 mg/día durante 7-28 días (generalmente 14)
- 50 mg/día durante 7 días
- 40 mg/día durante 7 días
- 30 mg/día durante 7 días
- 20 mg/día durante 7 días
- 15 mg/día durante 7 días
- 10 mg/día durante 7 días
- 5 mg/día durante 7 días
- 5 mg/día en días alternos durante 7 días y suspender

Deberemos prestar importante atención a la reposición hidroelectrolítica, así como al estado nutricional del paciente. Generalmente y si el paciente tolera, podrá realizar una nutrición enteral exclusiva con suplementos enterales (si presentara signos de desnutrición) y raramente será precisa una nutrición parenteral total. En caso de precisar analgesia, evitar opioides y espasmolíticos ya que aumentan el riesgo de megacolon tóxico.

Se recomienda realizar diagnóstico diferencial (como ha sido comentado en el apartado correspondiente) antes del inicio del tratamiento anteponiéndonos a posibles causas de corticorresistencia (coprocultivo, *C. difficile* y rectoscopia con biopsias para descartar CMV). Considerar necesidad de antibióticos en caso de fiebre elevada, presencia de signos peritoneales o

duda de colitis infecciosa. El trasplante de microbiota fecal y los probióticos no pueden recomendarse en este escenario.

Tratamiento inicial y factores a tener en cuenta en brote grave de colitis ulcerosa

- Revisión historia clínica del paciente
- Comentar paciente con Cirugía (UCOP)
- Coprocultivos, *C. Difficile* y CMV
- Antibioterapia (si duda diagnóstica)
- Metilprednisolona 1 mg/kg/día
- Reposición hidroelectrolítica
- Nutrición enteral ± suplementos enterales
- Anticoagulación profiláctica
- Analgesia (evitar opioides y espasmolíticos)
- Estudio previo al inicio anti-TNF

En todos los pacientes con brote grave realizaremos estudio previo necesario para el inicio de fármaco anti-TNF (anti factor de necrosis tumoral) necesario en caso de corticorresistencia (Tabla 7). Se debe realizar test de Mantoux (*booster* a los 7 días si inicio de tratamiento corticoideo) o quantiferon, radiografía de tórax, serología (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB), realizar una revisión del calendario vacunal y vacunar frente a la gripe y neumococo, VHB si no hay inmunización y VVZ sólo si se puede demorar el inicio del tratamiento. También deberemos tener en cuenta la patología previa de nuestro paciente.

Corticorresistencia

La corticorresistencia consiste en la persistencia de actividad clínica a pesar del tratamiento con dosis plenas de corticoides (0,75 mg/kg/día de prednisolona o 1 mg/kg/día de prednisona, o equivalentes) durante 3-7 días para los brotes graves o un mes para los leves-moderados, habiéndose descartado una sobreinfección por CMV o por *C. difficile*.

En los brotes graves, las opciones terapéuticas con las que contamos son el infliximab (IFX), la ciclosporina y el tratamiento quirúrgico. Este último es la mejor alternativa en caso de perforación, hemorragia grave que no se controla con tratamiento endoscópico y megacolon tóxico de más de 72 horas de evolución.

En los brotes leves-moderados como se ha indicado anteriormente, se recomienda iniciar tratamiento con un Anti-TNF (infliximab, adalimumab o golimumab) en terapia combo con azatioprina; vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib

▪ Infliximab iv

Será el fármaco de elección si no existe contraindicación para el mismo (Tabla 8). Se inicia a dosis estándar de 5 mg/kg iv en la semana 0-2-6 (o su pauta acelerada de 10 mg/kg en la semana 0-1-3) en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU. Se asocia azatioprina (AZA) vo en los primeros 6-12 meses para disminuir la inmunogenicidad, a dosis de 2,5 mg/kg/día.

Los efectos adversos de AZA son su principal limitación, pues obliga a su retirada hasta en un 10-20% de pacientes. Los efectos adversos se clasifican en idiosincrásicos y dosis-dependientes, siendo más frecuentes los primeros. En pacientes intolerantes a azatioprina, se puede utilizar mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día) ya que ha demostrado una tolerancia en el 68% de casos.

Efectos adversos idiosincrásicos asociados a la azatioprina (aparecer en los primeros tres meses y desaparecen a las 48-72 horas de su retirada):

- Pancreatitis aguda (obliga a su retirada)
- Fiebre
- Artralgias y mialgias
- Exantema cutáneo
- Epigastralgia, náuseas, vómitos y desconfort abdominal (el más frecuente y principal causa de retirada del fármaco)

Efectos adversos dosis-dependiente asociados a la azatioprina (aparecen en cualquier momento y suelen desaparecer tras ajuste de dosis):

- Mielotoxicidad: leucocitos < 4000/mm³ y/o plaquetas < 150.000/µL
- Hepatotoxicidad: elevación transaminasas o BT

El manejo de la toxicidad dosis-dependiente se realizará inicialmente con ajuste de dosis. En caso de mielotoxicidad se debe reducir la dosis del fármaco un 50% y realizar control en dos semanas. Si tras este tiempo persiste la citopenia, se debe retirar el fármaco. En caso de hepatotoxicidad, si las cifras de transaminasas se elevan, pero menos de x2 LSN, se recomienda reducir a la mitad la dosis y realizar control en dos semanas. Pero si la elevación es superior a x2 LSN, se debe suspender el tratamiento y reintroducir a una dosis más baja, una vez que las cifras se hayan normalizado. En el caso de que lo que se eleve sea la bilirrubina, el tratamiento debe suspenderse definitivamente.

La determinación de la actividad de la enzima TPMT (tiopurina metiltransferasa) permite identificar pacientes con contraindicación a tiopurínicos por mielotoxicidad grave, aunque esta estrategia no ha demostrado ser coste-efectiva en la práctica clínica. Es por ello que en la mayoría de centros el ajuste se realiza en función de la clínica, los leucocitos totales, las transaminasas y otros parámetros analíticos.

Tabla 7. Estudio previo al inicio de un fármaco anti-TNF

Patología a tener en cuenta	Actitud
Infeción activa	Contraindicación hasta resolución
Absceso abdominal o perianal	Drenaje. Contraindicación hasta resolución
Revisar calendario vacunal	Contraindicación de vacunas con microorganismos vivos 3 meses antes y después de tratamiento con anti-TNF
Mantoux o quantiferon	- TBC latente: Quimioprofilaxis e inicio anti-TNF un mes después - TBC activa: Tratamiento e inicio anti-TNF tras curación o 2 meses desde el inicio del antituberculoso
VHB	- AgHBs (+): Tratamiento antiviral (iniciar anti-TNF pasadas 2 semanas) - AgHBs (-) y Anticuerpos anti-HBc (+): Monitorizar periódica carga viral. Si positiviza iniciar tratamiento antiviral - En pacientes no inmunes se recomienda la vacunación
VHC	No contraindicación
Virus Herpes	No contraindica, salvo infección grave activa
Pneumocystis Jirovecii	Si triple inmunosupresión realizar quimioprofilaxis con trimetropirim-sulfametoazol
Neoplasia previa	Contraindicación relativa, individualizar y discutir en comité multidisciplinar
Enfermedad desmielinizante	No se recomienda. En caso de dudas consultar con Neurología
Insuficiencia cardiaca	Contraindicado si moderada-grave (grado III-IV de NYHA)
Lupus	No se recomienda

Anti-TNF: Anti factor de necrosis tumoral; VHB: Virus hepatitis B; AgHBs: antígeno de superficie del virus hepatitis B; anti-HBc: anticuerpos anti-antígeno del *core* del virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C.

■ Ciclosporina iv

Será el fármaco de elección si existe contraindicación para IFX (Tabla 8), tras el fracaso del mismo y siempre que no exista contraindicación para ciclosporina, iniciándose a dosis de 2-4 mg/kg/día en función de respuesta del paciente, los efectos adversos y los niveles de fármacos obtenidos ajustando entre 150-350 ng/mL.

Se reevalúa a los 5-7 días, si ha mejorado iniciamos el tratamiento de mantenimiento, de lo contrario se recurre a tratamiento quirúrgico.

Tabla 8. Contraindicaciones de infliximab y ciclosporina

Contraindicaciones infliximab	Contraindicaciones ciclosporina
Insuficiencia cardíaca moderada-grave	Imposibilidad de monitorización de niveles
Enfermedad desmielinizante	Hipertensión arterial
Neoplasia	Insuficiencia renal
Lupus	Hipomagnesemia
Infección activa	Hipocolesterolemia
Tuberculosis latente	Infección activa

■ Tacrolimus vo

En casos seleccionados de brote grave de CU corticorresistente y como alternativa a infliximab y ciclosporina es posible utilizar tacrolimus en dosis de 0,01-0,02 mg/kg iv y de 0,1-0,2 mg/kg vo, ajustándose individualmente para alcanzar niveles de fármaco entre 10-15 ng/mL en las primeras dos semanas.

Tratamiento de mantenimiento del paciente con colitis ulcerosa

Dependerá de la gravedad del brote y del fármaco utilizado para alcanzar la remisión de la enfermedad, así como la extensión de la misma.

Mantenimiento de la remisión obtenida tras brote leve-moderado de CU

- Proctitis o colitis izquierda con respuesta a salicilatos: mesalazina tópica a dosis de 1 g cada 3-4 días, planteando los salicilatos orales si mala tolerancia del paciente a la vía tópica.
- Colitis izquierda o extensa con respuesta a salicilatos: mesalazina vo a dosis de 1,5-3 g/día en dosis única. Se podrá añadir mesalazina tópica a dosis mínimas de 1 g, 2 o 3 veces por semana, en función de la clínica y respuesta del paciente.
- Cualquier extensión con remisión alcanzada con corticoides vo: mesalazina vo a dosis de 1,5-3 g/día en dosis única asociado o no a mesalazina tópica a dosis mínimas de 1 g, 2 o 3 veces por semana.
- Cualquier extensión con remisión alcanzada con corticoides vo en pacientes corticodependientes: valorar tratamiento biológico o inmunomodulador (AZA, anti-TNM, vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib) a las dosis establecidas (Tabla 8).
- Cualquier extensión en pacientes corticoresistentes: mantener el tratamiento biológico o inmunomodulador con el que se consiguió la remisión a las dosis establecidas (Tabla 8).

Mantenimiento de la remisión obtenida tras brote grave de CU

- Remisión con corticoides iv: pauta descendente de corticoides (descrita anteriormente) junto con AZA 2,5 mg/kg/día (en dosis única diaria o fraccionada si presentara intolerancia digestiva) o salicilatos de forma individualizada.
- Remisión con IFX: nueva dosis en semana 2 y semana 6 desde el inicio del tratamiento. Si hay buena respuesta mantener cada 8 semanas, y en caso contrario intensificar el tratamiento (bien acortando el intervalo de administración de dosis o aumentando la dosis del fármaco). Además, mantener AZA a dosis de 2,5 mg/kg/día durante 6-12 meses, junto con pauta descendente de corticoides. Al estar triplemente inmunodeprimido debemos asociar trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg cada 48 horas (por ejemplo: lunes-miércoles-viernes).
- Remisión con ciclosporina: pauta descendente de corticoides junto con AZA 2,5 mg/kg/día, valorando asociar ciclosporina vo 8 mg/kg/día durante 3 meses. Al estar triplemente inmunodeprimido debemos asociar trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg cada 48 horas (por ejemplo: lunes-miércoles-viernes). Posteriormente mantenimiento con AZA, si existe buena respuesta, o cambiar a vedolizumab.

Niveles de fármaco. Actitud reactiva vs. actitud proactiva

Durante el tratamiento de mantenimiento con un anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab un número importante de los pacientes pierden la respuesta al mismo. Lo primero que debemos hacer es comprobar un buen cumplimiento terapéutico del fármaco, descartar otras patologías responsables de la clínica y comprobar la reactivación de la enfermedad.

En la práctica clínica diaria, una vez confirmada la pérdida de respuesta secundaria al fármaco, se establece una actitud reactiva, es decir, se solicitan los niveles plasmáticos del mismo y si éstos son bajos, además, se determinan los anticuerpos contra él. En función de estos resultados, podremos decidir la mejor opción terapéutica:

- Intensificar: aumentar la dosis de fármaco o acortar el intervalo entre dosis, si el nivel del fármaco es bajo y los anticuerpos son negativos.
- Cambio de anti-TNF (*switch*): si el nivel del fármaco es bajo y los anticuerpos son positivos.

- Cambio de diana terapéutica (*swap*): si los niveles están en rango se recomienda iniciar tratamiento con alguna de las alternativas biológicas que existen en la actualidad para la CU (Tabla 8).

Frente a esta actitud reactiva tras objetivarse una pérdida de respuesta, se plantea el posible beneficio de una actitud proactiva con determinación de niveles y ajuste de dosis que nos permita optimizar la respuesta en la inducción según las características farmacocinéticas del paciente y evitar así la pérdida de esta respuesta en el mantenimiento (ver en capítulo 21. Manejo de los fármacos biológicos).

Seguimiento

El seguimiento en consulta de los pacientes con CU, así como la solicitud de analíticas de control y endoscopias debe de ser individualizada en función de la situación clínica del paciente (en brote o en remisión), la extensión, y el tratamiento prescrito.

Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con CU presentan un riesgo aumentado de neoplasia colorrectal, siendo proporcional al tiempo de duración y la extensión de la misma. Así pues y aunque la actividad inflamatoria se encuentre controlada, se debe realizar seguimiento endoscópico como cribado y realizar recogida de biopsias seriadas, también de segmentos sanos (ver en capítulo 21). La proctitis no requiere seguimiento ya que no posee un aumento del riesgo.

Consideraciones finales

Como se puede comprobar, la CU es una enfermedad compleja, con sintomatología intestinal y extraintestinal variada, con un curso clínico, endoscópico e histológico cambiante y en muchas ocasiones no correlacionables. Este hecho ha motivado la existencia de múltiples índices clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos, pocos de ellos validados formalmente, y generalmente tediosos y difícilmente reproducibles en la práctica clínica habitual; de ahí, que en ocasiones su diagnóstico y tratamiento sea un arte llevado a cabo por gastroenterólogos y cirujanos, que no deben perder nunca de vista el contexto y las preferencias de sus pacientes.

Finalmente, la CU como parte de la EII es un campo que se encuentra en constante estudio y desarrollo, por lo que esperamos que en el futuro dispongamos de un mayor conocimiento de esta entidad y de más alternativas terapéuticas que nos ayuden a la personalización del tratamiento.

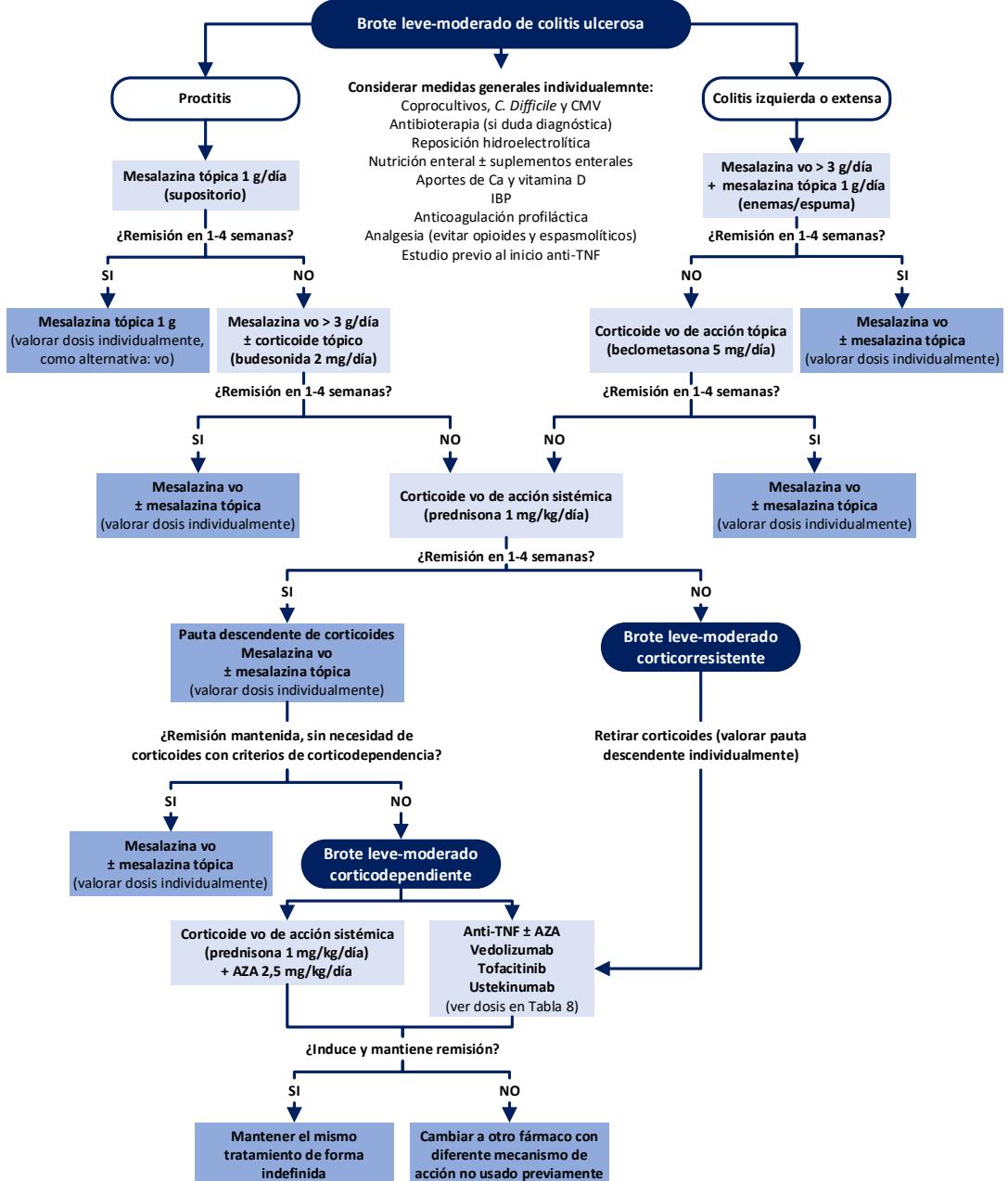


Figura 5. Tratamiento de inducción de la remisión y mantenimiento ante un brote leve-moderado de colitis ulcerosa. *Nota:* El tiempo establecido para valorar la remisión, así como la elección y dosis de un fármaco biológico, biosimilar o inmunomodulador u otro, dependerá de las características individuales de cada paciente, eventuales contraindicaciones, generalmente relativas y la opinión del paciente bien informado (ver en el texto). Anti-TNF: Anti factor de necrosis tumoral (p.ej. Infliximab, adalimumab, golimumab). AZA: Azatioprina. Ca: Calcio. IPB: Inhibidor de la bomba de protones; CMV: Citomegalovirus.

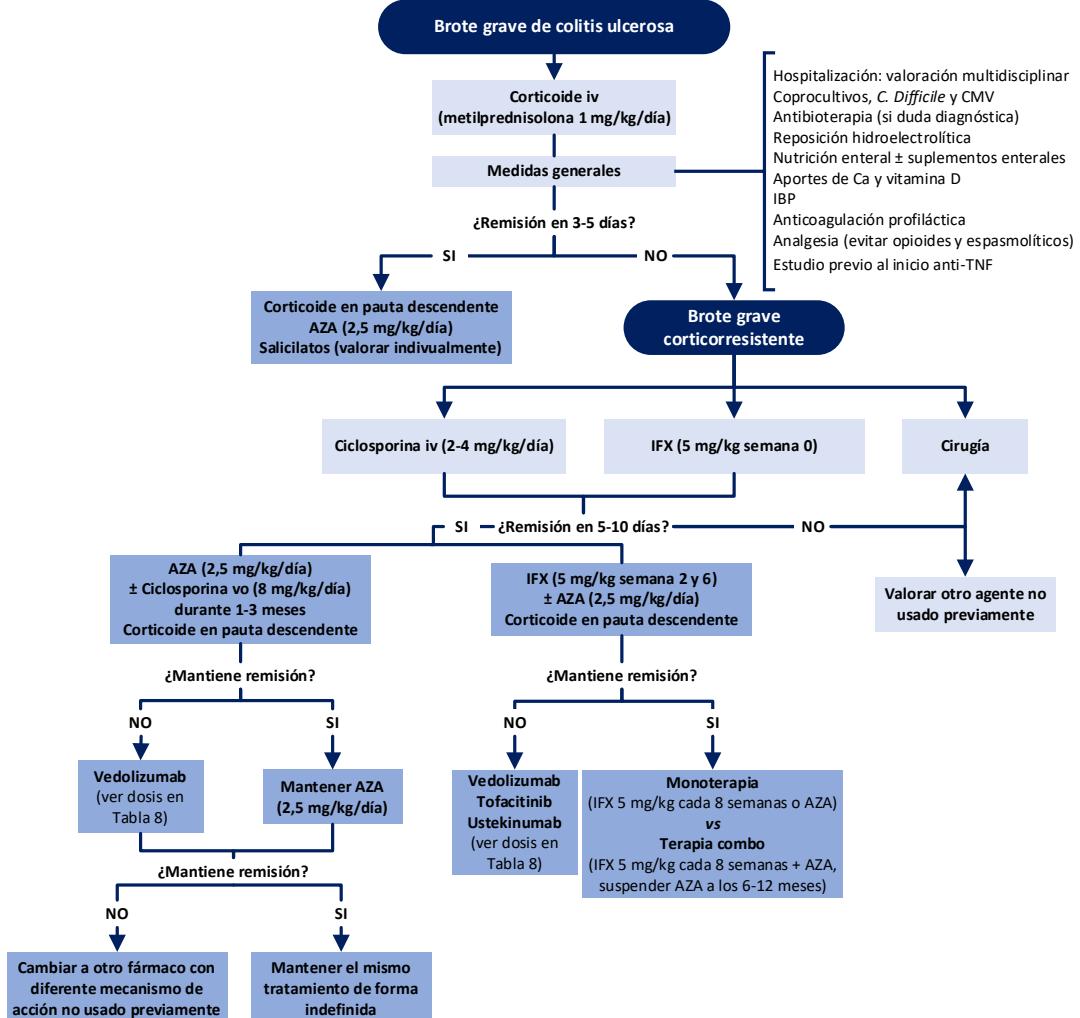


Figura 7. Tratamiento de inducción de la remisión y mantenimiento ante un brote grave de colitis ulcerosa. *Nota:* El tiempo establecido para valorar la remisión, así como la elección y dosis de un fármaco biológico, biosimilar o inmunomodulador u otro, dependerá de las características individuales de cada paciente, eventuales contraindicaciones, generalmente relativas y la opinión del paciente bien informado (ver en el texto). Anti-TNF: Anti factor de necrosis tumoral (p.ej. Infliximab, adalimumab, golimumab); AZA: Azatioprina; IFX: Infliximab; Ca: Calcio. IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CMV: Citomegalovirus.

Tabla 8. Fármacos inmunomoduladores, biológicos y biosimilares utilizados en la colitis ulcerosa

Fármaco	Vía	Diana	Posología
Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®)	iv	Anti-TNF	Inducción de la remisión en brote grave/moderado corticorresistente o cortico-dependiente: dosis de 5 mg/kg en perfusión en semana 0-2-6. O pauta acelerada de 10 mg/kg en semana 0-1-3 Mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas. Generalmente en terapia combo con azatioprina durante 6-12 meses donde habría que valorar posibilidad posterior de monoterapia con infliximab o azatioprina
Adalimumab (Humira®, Amgevita®)	sc	Anti-TNF	Inducción de la remisión en brote moderado corticorresistente o corticodependiente: dosis de 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 en semana 4. Mantenimiento: 40 mg cada 2 semanas
Golimumab (Simponi®)	sc	Anti-TNF	Inducción de la remisión en brote moderado corticorresistente o corticodependiente: dosis de 200 mg en semana 0 y 100 mg en semana 2 y 4. Mantenimiento: 100 mg cada 4 semanas
Vedolizumab (Entyvio®)	iv	Anti-integrina α4β7	Inducción de la remisión en brote moderado corticorresistente o corticodependiente: dosis de 300 mg en perfusión en semana 0-2-6 Mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas
Ustekinumab (Stelara®)	iv sc	Anti-IL12-IL23	Inducción de la remisión en brote moderado: 6 mg/kg iv en semana 0, seguido de 90 mg sc en semana 8 y 16 Mantenimiento: 90 mg cada 8-12 semanas
Azatioprina (Imurel®)	vo	Tiopurínicos	Inmunomodulador asociado a corticoides, infliximab o ciclosporina utilizado en el mantenimiento, bien en monoterapia o en terapia combo durante 6-12 meses. Dosis media de 2,5 mg/kg/día
Mercaptopurina	vo	Tiopurínicos	Inmunomodulador asociado a corticoides, infliximab o ciclosporina utilizado en el mantenimiento, en pacientes intolerantes a azatioprina: dosis de 1,5 mg/kg/día
Ciclosporina (Sandimmun®)	iv vo	Inhibidor de la calcineurina	Inducción de la remisión en brote grave corticorresistente: dosis de 2-4 mg/kg/día iv, ajustándose individualmente para alcanzar niveles de fármaco entre 150-350 ng/mL Mantenimiento: 4-8 mg/kg vo. No se recomienda el uso de ciclosporina como mantenimiento más allá de 1-3 meses
Tacrólimus (Advagraf®, Envarsus®)	iv vo rectal	Inhibidor de la calcineurina	Inducción de la remisión en brote grave corticorresistente: Dosis de 0,01-0,02 mg/kg iv y de 0,1-0,2 mg/kg vo, ajustándose individualmente para alcanzar niveles de fármaco entre 10-15 ng/mL Inducción de la remisión en brote moderado de CU izquierda: tacrólimus rectal a dosis de 1,5 mg (3 mL de tacrólimus 0,5 mg/mL) cada 12 horas durante 8 semanas Mantenimiento: dosis de 0,1-0,2 mg/kg vo, ajustándose individualmente para alcanzar niveles de fármaco entre 10-15 ng/mL. No se recomienda su uso para el mantenimiento salvo en centros con experiencia en su uso y posibilidad de determinar rápidamente sus niveles
Tofacitinib (Xeljanz®)	vo	Inhibidor Jak-quinasa	Inducción de la remisión en brote moderado-grave corticorresistente o cortico-dependiente: dosis de 10 mg cada 12 horas durante 8 semanas Mantenimiento: 5 mg cada 12 horas

Nota: Monitorización para los distintos fármacos utilizados: Anti-TNM (hemograma, función hepática y renal e ionograma cuatrimestral), tiopurínicos (hemograma con fórmula leucocitaria y parámetros hepáticos), Tofacitinib (hemograma con fórmula leucocitaria, hemoglobina y perfil lipídico. En subgrupo específico de pacientes, las dosis altas tienen riesgo de trombosis y podrían estar contraindicadas).

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Ricart E, Esteve M et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis.* 2013; 8(7): 654-61.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Sinhh S et al. AGA clinical Practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020; 158(5): 1450-1461. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov V et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(7): 769-784. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limbi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019; 68(Suppl 3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiros de Acosta et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(6): 649-670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114(3): 384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.
- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 (suppl 1): 1-57. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.001

Capítulo

21

Paciente joven con dolor abdominal y evolución rápidamente fatal

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Nicolás de Prado I, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 16 años sin antecedentes patológicos de interés, que ingresa en el hospital por un cuadro de tres meses de evolución de dolor abdominal difuso, diarrea, pérdida de peso de 10 kg, anemia microcítica y trombocitosis. A la exploración física el abdomen es blando y depresible, pero con dolor difuso a la palpación profunda, sin signos de irritación peritoneal y ruidos hidroaéreos conservados.

Con la edad del paciente, clínica y la exploración física debemos descartar principalmente enfermedad celiaca (EC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) e infecciones intestinales crónicas.

Se realizó analítica sanguínea destacando aumento de reactantes de fase aguda (ferritin 74 ng/dL, PCR 12 mg/dL) y anemia de perfil ferropénico (Hb 10 mg/dL), con perfil tiroideo y anticuerpos antitransglutaminasa negativos. El cultivo de heces también resultó negativo.

Se solicitó una TC de abdomen (Figura 1) en el que se observa engrosamiento de íleon distal e ingurgitación vascular y en contacto con dicha asa se observan burbujas aéreas que dibujan un recorrido lineal dirigiéndose a la raíz del mesenterio, compatible con fistula. Además, presencia de líquido libre en fossa iliaca derecha y Douglas, todo ello sugestivo de EII tipo Crohn. Se completó estudio con colonoscopia, en la que se observó un colon normal pero una válvula ileocecal estenosada que no pudo franquearse (Figura 2), tomando biopsias de íleon (a través de la misma) en las que microscópicamente se observaba inflamación crónica linfoplasmocitaria con presencia de eosinófilos y signos de actividad aguda (criptitis).

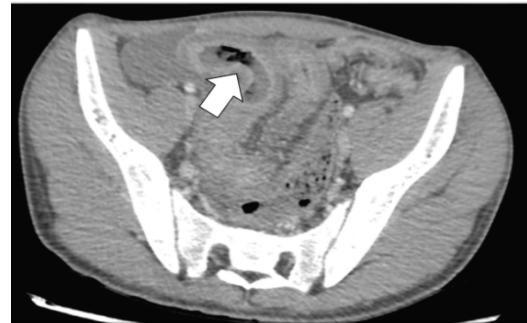


Figura 1. TC de abdomen: engrosamiento de íleon terminal (flecha) y líquido libre adyacente.



Figura 2. Endoscopia digestiva baja. A. Válvula ileocecal de aspecto normal B: Válvula ileocecal fibrosada con estenosis puntiforme sugestiva de afectación ileal de enfermedad de Crohn.

Dada la alta sospecha de enfermedad de Crohn ileal, se inició tratamiento con metilprednisolona 60 mg iv cada 24 horas y se realizó estudio pre-antiTNF. Simultáneamente fue valorado por el Servicio de Nutrición iniciando suplementos enterales.

Tras una semana de tratamiento comenzó con dolor abdominal agudo e irritación peritoneal, por lo que se realizó un nuevo TC abdominopélvico urgente evidenciándose gas extraluminal a nivel ileal, compatible con perforación a este nivel, decidiéndose actitud quirúrgica urgente con resección de ciego e íleon distal (Figura 3) y anastomosis íleo-cólica.



Figura 3. Pieza de resección con marcado engrosamiento transmural del ileón terminal.

Tras la cirugía el paciente evolucionó favorablemente. Inicialmente en dieta absoluta y con nutrición parenteral periférica, pero dada la buena evolución clínico-analítica se inició tolerancia oral con buena respuesta. Se disminuyó progresivamente la dosis de metilprednisolona intravenoso siendo dado de alta con antibioterapia (metronidazol 250 mg cada 8 horas).

Se revisó a las dos semanas en la consulta monográfica de EII, el paciente se encontraba asintomático y con franca mejoría analítica (Hb 12 g/dL, PCR < 0,5 mg/dL, calprotectina 40 µg/g). No se tenía nivel de referencia previo de calprotectina, ya que no se solicitó durante el ingreso por la demora con la que se obtiene su resultado, aproximadamente 14 días, solicitándose posteriormente para el seguimiento ambulatorio.

Se decidió iniciar adalimumab asociado a azatioprina un mes después de la cirugía ya que se trataba de un

paciente joven, con un patrón fistuloso y cirugía por perforación, es decir, varios factores de riesgo de mal pronóstico. Se citó de nuevo con ileocolonoscopia de control en 6 meses (para evaluar si se ha producido recurrencia postquirúrgica) y enterorresonancia magnética para valorar el resto del intestino delgado.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La enfermedad de Crohn se engloba dentro de las patologías que conocemos como enfermedades inflamatorias intestinales siendo la colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn las más importantes (Tabla 1). Consiste en una inflamación crónica de cualquier tramo del tracto intestinal, de la boca hasta el ano, que aparece en personas genéticamente predispuestas que desarrollan una respuesta inadecuada de su sistema inmune frente a la acción de factores que se desconocen.

Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EII, incluida la enfermedad de Crohn, exige un elevado índice de sospecha y la realización de pruebas complementarias ya que los síntomas con frecuencia son inespecíficos y pueden pasar desapercibidos.

Suele presentarse en personas jóvenes (entre 15 y 30 años), aunque también se describen casos en personas de mayor edad. Los síntomas más habituales son la diarrea crónica (más de 6 semanas), el dolor abdominal y la pérdida de peso; aparecerán de forma fluctuante a lo largo de la vida del paciente, alternando fases sintomáticas o de actividad con momentos de remisión.

Tabla 1. Diferencias entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Diferencias	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Clínicas	Síntomas sistémicos (malestar, fiebre, pérdida de peso) Diarrea de mayor volumen Dolor abdominal Masa palpable Enfermedad perianal Recto frecuentemente afectado Mucosa sana entre lesiones	Predomina la rectorrágia Deposiciones pequeñas y numerosas Tenesmo Sin afectación perianal Recto casi siempre afectado Afectación continua de la mucosa
Endoscópicas	Aftas, úlceras Estenosis frecuentes Afectación ileal frecuente	Rara vez estenosante Rara afectación ileal
Histológicas	Afectación transmural parcheada Agregados linfoides y granulomas Fibrosis Hiperplasia de plexos nerviosos	Afectación difusa Limitada a la mucosa Abscesos crípticos

Un 20-30% de los pacientes desarrollarán manifestaciones extraintestinales, siendo las más frecuentes uveítis, artritis o afectación cutánea (eritema nodoso, pioderma gangrenoso).

Hoy en día, también se consideran manifestaciones extraintestinales la anemia secundaria a las pérdidas digestivas, así como las enfermedades secundarias a malabsorción (anemia por malabsorción de hierro, ácido fólico o vitamina B12 u osteoporosis por malabsorción de calcio y vitamina D).

Recalcar que, aunque no exista actividad de la enfermedad, se debe realizar un estrecho seguimiento debido al aumento del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con afectación colónica. Además, a diferencia de la CU, en la enfermedad de Crohn, hay un aumento del riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado.

Así pues, no existe ningún dato que resulte patognomónico (exclusivo) de la enfermedad de Crohn. Por tanto, ninguna prueba por sí sola puede certificar el diagnóstico. Éste requiere evaluar de forma conjunta la clínica del paciente, los datos de laboratorio, las pruebas de imagen radiológica y endoscópico (Figura 4), así como el análisis anatopatológico de las biopsias.

Existen los denominados criterios de Lennard-Jones (Tabla 2) que nos ayudan al diagnóstico, ya que, aunque los datos proporcionados por el examen microscópico tienen un importante valor diagnóstico, no es raro que los resultados no sean concluyentes, requiriendo el cumplimiento de al menos dos de los criterios referidos para realizar el diagnóstico.

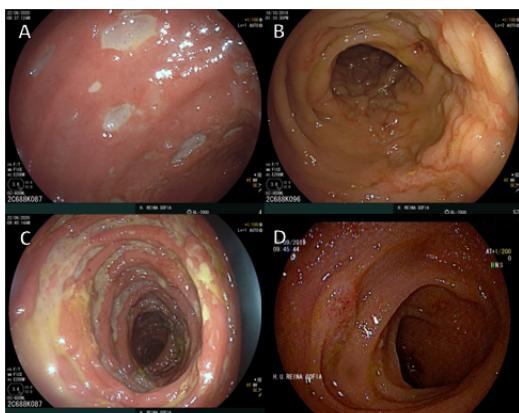


Figura 4. Endoscopia digestiva baja con hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn. **A.** Mucosa rectal con úlceras en botón de camisa. **B.** Pseudopolípos. **C.** Patrón en empedrado en mucosa colónica. **D.** Ileoscopia con presencia de aftas de 2 mm sugerivas de afectación ileal de Enfermedad de Crohn.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la enfermedad de Crohn

Criterios	Hallazgo
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal - Diarrea crónica - Pérdida de peso - Masa abdominal - Fiebre/febrícula - Enfermedad perianal - Fístulas - Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<p>Cambios en la mucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal - Úlceras longitudinales (imagen en empedrado) - Pólips inflamatorios <p>Cambios de calibre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis (signo de la cuerda) - Dilatación - Fístulas - Asimetría de las lesiones
Criterios endoscópicos (Figura 4)	<ul style="list-style-type: none"> - Aftas o úlceras profundas, serpiginosas - Imagen en empedrado (islotes de mucosa normal entre las úlceras) - Estenosis - Orificios fistulosos - Pseudopolípos - Lesiones segmentarias y con recto frecuentemente respetado
Criterios anatomo-patológicos	<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación transmural - Granulomas no caseificantes - Agregados linfoides (sin centro germinal) <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación de carácter discontinuo - Inflamación de submucosa con arquitectura epitelial conservada - Fisuras - Retención de moco con inflamación mínima

Nota: Se precisa el cumplimiento de dos de los criterios para establecer el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

La EII clásicamente se ha diferenciado entre dos grandes patologías, la Colitis Ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn, pero hasta un 10% de los casos la afectación del colon presenta características clínicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas que hacen imposible el diagnóstico diferencial entre la CU y la enfermedad de Crohn. En estos casos, recibe el nombre de colitis indeterminada o inclasificable.

Analíticamente se debe solicitar hemograma, bioquímica completa y coagulación que permita realizar

el diagnóstico diferencial con otras patologías. Se debe descartar agentes infecciosos en heces.

Diagnóstico diferencial ante la sospecha de EI

- Síndrome de intestino irritable
- Ileitis agudas (sobre todo infecciosas: yersiniosis, tuberculosis, amebiasis)
- Apendicitis aguda
- Patología ginecológica (absceso tubo-ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico)
- Colitis infecciosas
- Neoplasia intestinal
- Colitis microscópica
- Enfermedad celiaca
- Colitis isquémica
- Colitis asociada a divertículos
- Colitis por fármacos
- Hipertiroidismo

Estudio analítico en pacientes con sospecha de EI

- Hemograma
- Reactantes de fase aguda (PCR, VSG)
- Bioquímica con función hepática, renal e iones
- Estudio ferrocinético, vitamina B12 y ácido fólico
- Albúmina y proteínas totales
- Perfil tiroideo
- Anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgA total
- Coprocultivo y detección de *C. Difficile*. Si persiste la diarrea, solicitar parásitos en heces
- Calprotectina fecal

La calprotectina fecal es una proteína que forma parte de los neutrófilos representando el 60% de las proteínas citosólicas solubles y el 5% del total de las proteínas de estas células. Su presencia en las heces es directamente proporcional a la actividad de los neutrófilos en la luz intestinal, siendo, por tanto, marcador de inflamación intestinal (Tabla 3). Su limitación principal es que refleja la inflamación intestinal de cualquier causa. El consumo de AINE, AAS y en menor medida el tabaquismo o el SCB pueden elevarla por encima del LSN.

Tabla 3. Valores de calprotectina e interpretación

Valor ($\mu\text{g/g}$)	Interpretación
< 50	Normal
50-250	Inespecífico. Repetir en 4-6 semanas
> 250	Patológico

Para establecer la gravedad del brote hay varios índices, pero uno de los más usados en la práctica clínica diaria por su comodidad es el índice de Harvey (Tabla 4), el cual se basa en los síntomas y signos del paciente (estado general, dolor abdominal, número de deposiciones, masa abdominal) así como complicaciones o sintomatología extraintestinal (artralgias, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso).

Tabla 4. Índice de Harvey

Variables	Puntuación	
Estado general	0 Muy bueno	3 Muy malo
	1 Regular	4 Malísimo
	2 Malo	
Dolor abdominal	0 No	2 Moderado
	1 Ligero	3 Intenso
Nº deposiciones líquidas diarias	Nº de deposiciones	
	0 No	2 Definida
Masa abdominal	1 Dudosa	3 Dolorosa
	1 Artralgia	1 Pioderma
	1 Uveítis	gangrenoso
Complicaciones	1 Eritema nodoso	1 Fistula anal
	1 Aftas	1 Otras

Nota: Puntuación < 6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave.

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento que cure definitivamente la enfermedad de Crohn, por lo que el objetivo del mismo será el alivio sintomático, el manejo y prevención de complicación, y la remisión de la enfermedad a largo plazo, procurando al paciente una buena calidad de vida.

Al igual que en la CU, existe tratamiento médico (corticoides, sulfasalazina, inmunomoduladores y terapias biológicas) y tratamiento quirúrgico. La elección (Figura 6) depende de la gravedad de los síntomas, la localización de las lesiones y del fenotípico de la enfermedad (inflamatorio, estenosante o fistulizante).

Inducción de la remisión del paciente con enfermedad de Crohn activa

Tratamiento del brote leve

- Ileal o ileocecal: budesonida vo 9 mg/día durante 8 semanas
- Colon: mesalazina o sulfasalazina vo 4 g/día

Tratamiento del brote moderado

- Ileal o ileocecal: budesonida vo 9 mg/día durante 8 semanas
Si no responde: prednisona vo 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día)
- Colon: prednisona vo 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día)

Tratamiento del brote grave

- Independientemente de la extensión:
- Metilprednisolona iv a dosis 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día)
- Si falta de respuesta tras 5-7 días (corticorresistente): iniciar fármaco biológico

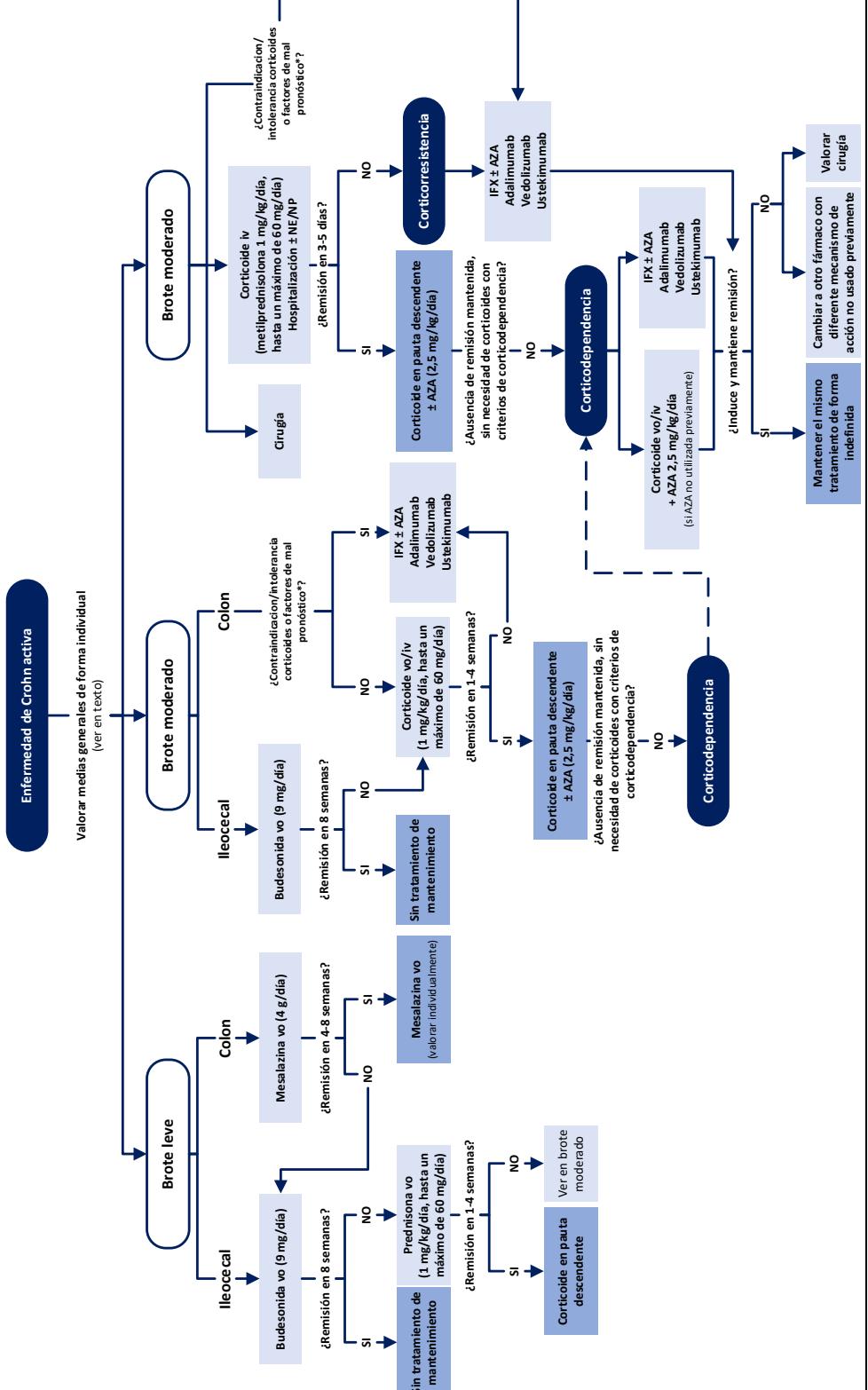


Figura 6. Tratamiento de inducción de la remisión y mantenimiento ante un brote de enfermedad de Crohn. Nota: El tiempo establecido para valorar la remisión, así como la elección y dosis de un fármaco biológico, biosimilares o immunomodulador u otro, dependerá de las características individuales de cada paciente, eventuales contraindicaciones, generalmente relativas y la opinión del paciente bien informado (ver en el texto). IFX: Infliximab; AZA: Azatioprina.

No se ha demostrado que los aminosalicilatos vo tengan un efecto significativo en la inducción de la remisión, así como el mantenimiento. Tampoco se recomienda el uso de forma tópica al no existir ensayos clínicos que reflejen evidencia en la enfermedad de Crohn. Existen estudios en los que hay una disminución significativa del índice de actividad en pacientes con enfermedad de Crohn colónica tratados con aminosalicilatos vo, por lo que su uso deberá valorarse de forma individual en este tipo de pacientes. De primera elección se recomienda mesalazina con un efecto terapéutico similar otros y una menor incidencia de efectos secundarios.

La budesonida es un corticoide oral de baja disponibilidad sistémica, es decir, de acción tópica, minimizando los efectos sistémicos. Se recomienda como primera línea de tratamiento en el brote leve-moderado sin signos de complicación ni factores de riesgo (ver más adelante). Hay dos formulaciones comercializadas en España, Intestifalk® y Entocord®. Ambos se liberan mediante un mecanismo pH-dependiente actuando a nivel de yeyuno, íleon y colon).

En brotes graves, son de elección los corticoides iv (metilprednisolona 1 mg/kg/día, máximo 60 mg/día). Si no responde tras 5-7 días de tratamiento, el siguiente paso sería iniciar un tratamiento biológico. La primera opción es un anti-TNF, infliximab, a dosis de 5-10 mg/kg iv administrados en perfusión, al que se asocia azatioprina (AZA) vo a dosis de 2,5 mg/kg/día. Se debe valorar respuesta a los 5-7 días. Si responden, debemos iniciar tratamiento de mantenimiento, de lo contrario, se valorará cirugía.

En caso de contraindicación o intolerancia a corticoides o presencia de factores de mal pronóstico, la terapia con fármacos biológicos será de elección (según pautas detalladas a continuación).

Factores de mal pronóstico en pacientes con enfermedad de Crohn activa

- Gravedad endoscópica (úlceras profundas)
- Enfermedad extensa
- Afectación rectal
- Enfermedad perianal
- Presencia de estenosis o fistulas
- Edad joven al diagnóstico
- Progresión rápida y falta de respuesta a tratamiento

Debemos tener en cuenta, que al igual que en otras enfermedades inflamatorias intestinales, deberemos aplicar una serie de medidas generales a valorar individualmente en cada paciente (ver a continuación). El tratamiento antibiótico (metronidazol 10-20

mg/kg/día) queda limitado al tratamiento de complicaciones sépticas, el sobrecrecimiento bacteriano, la enfermedad perineal y en caso de duda diagnóstica.

Medidas generales a valorar de forma individualizada en pacientes con enfermedad activa:

- Hospitalización: valoración multidisciplinar
- Coprocultivos, *C. difficile* y CMV
- Antibioterapia (si indicación o duda diagnóstica)
- Reposición hidroelectrolítica
- Nutrición enteral ± suplementos enterales
- Aportes de Ca y vitamina D
- IBP
- Anticoagulación profiláctica
- Analgesia (evitar opioides y espasmolíticos)
- Estudio previo al inicio anti-TNF

Corticodependencia y corticorrefractariedad

La corticodependencia se define como la incapacidad de reducir el corticoide sistémico por debajo de 10 mg/día o budesonida por debajo de 3 mg/día a los 3 meses del inicio del tratamiento, o bien, presentar un brote en los 3 primeros meses tras retirar el tratamiento corticoideo. La corticorrefractariedad se define como la falta de respuesta a corticoides a los 5-7 días en el brote grave o 4 semanas en el brote moderado.

El tratamiento de ambas entidades consiste en el empleo de inmunomoduladores, siendo de elección las tiopurinas (AZA vo 2,5 mg/kg/día) y como segunda opción, en caso de intolerancia o refractariedad al anterior, el metotrexato sc (25 mg cada 7 días).

En pacientes que ya han recibido tratamiento inmunomodulador o en casos de brote grave corticorresistentes, la terapia biológica es de elección. En el caso de la enfermedad de Crohn tenemos disponibles: infliximab (iv), adalimumab (sc), vedolizumab (iv), ustekinumab (sc) y certolizumab (sc) como uso compasivo.

Como primera línea de tratamiento biológico en la enfermedad de Crohn encontramos anti-TNF: infliximab o adalimumab. Elegir entre uno u otro se individualizará en función del paciente (tener en cuenta vía de administración). Infliximab se administra a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. Adalimumab se administra a dosis de 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 mg en semana 4. Posteriormente 40 mg cada 2 semanas.

De segunda línea de tratamiento biológico tenemos vedolizumab y ustekinumab, que podrían ser de primera línea si existe alguna contraindicación para

anti-TNF (insuficiencia cardiaca, enfermedad desmielinizante, lupus, infecciones de repetición o antecedente de neoplasia). Vedolizumab se administra a dosis de 300 mg mediante perfusión iv en las semanas 0, 2 y 6 y cada ocho semanas a partir de entonces. Ustekinumab se administra a dosis inicial iv única basada en el peso corporal del paciente (Tabla 5), seguida de una dosis subcutánea de 90 mg en la semana 8. Posteriormente se administran 90 mg subcutáneos cada 8-12 semanas.

Tabla 5. Dosis de ustekinumab en función del peso del paciente

Peso	Dosis recomendada
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

Tratamiento de mantenimiento del paciente con enfermedad de Crohn

La elección del tratamiento de mantenimiento para prevenir la recidiva tras la inducción de la remisión con tratamiento médico depende de la gravedad del brote, la extensión y localización del mismo y la eficacia y tolerabilidad del tratamiento empleado hasta el momento en el paciente.

Tratamiento de mantenimiento del brote leve-moderado:

- Ileal o ileocecal: no precisa si ausencia de factores de mal pronóstico
- Colon: valorar mesalazina vo 4 g/día si afectación única colónica, sino similar a afectación ileal

Tratamiento de mantenimiento del brote grave:

- Remisión con corticoides: azatioprina si corticodependencia. En caso de intolerancia o fracaso, metotrexato
- Remisión con biológicos: mantener el fármaco biológico empleado (si IFX, mantener al menos 6 meses con azatioprina)

En brotes graves que han precisado tratamiento biológico con IFX, se mantiene junto con azatioprina durante los primeros 6-9 meses para evitar la formación de anticuerpos contra el fármaco. Tras pasar este periodo se recomienda suspensión del inmunomodulador y mantener monoterapia con IFX. Si se mantiene la remisión cualquier otro fármaco biológico, debemos mantenerlo en monoterapia según pauta indicada anteriormente.

En caso de falta de respuesta se actuará en función de los niveles séricos de los mismos (ver a continuación. Ver también en capítulo 20. Niveles de fármaco. Actitud reactiva vs. actitud proactiva).

Manejo de fármacos biológicos en el HGURS

Protocolo para la prescripción de fármaco biológico en el HGURS

- Rellenar hoja de inclusión en lista de espera del Hospital de Día Médico (Modelo HG 1070)
- Rellenar hoja de solicitud del fármaco a Farmacia, para su dispensación en el Hospital de Día Médico (Modelo D290-12, HGI 1945)
- Rellenar hoja de tratamiento y su pauta de administración para el Hospital de Día Médico (Modelo D290-04, HGI 617)

A los pacientes se les realiza un seguimiento clínico y analítico tras la inducción y cada 4 meses. Se solicitan pruebas de imagen (colonoscopia, entero-RM) y nivel del fármaco en función de la clínica y/o respuesta biológica.

Valoramos a los pacientes tras la inducción para determinar los casos de fallo primario al tratamiento biológico, es decir, aquel fármaco que no funciona desde el inicio de su administración. Para poder determinarlo, se evalúan a los pacientes en un tiempo determinado en función del fármaco empleado (Tabla 6).

Tabla 6. Semana de evaluación tras dosis de inducción de fármaco biológico (primera dosis)

Fármaco	Semana de evaluación
Infliximab	Semana 6
Adalimumab	Semana 12
Vedolizumab	Semana 14
Ustekinumab	Semana 16

El fallo secundario al fármaco ocurre cuando inicialmente el fármaco funciona, pero tras un periodo de tiempo pierde su efecto y comienza la sintomatología. Se valora según criterios clínicos, parámetros biológicos, técnicas de imagen y endoscopia. En los casos en que se observa pérdida de respuesta, está justificado intensificar el tratamiento o finalmente cambiar de biológico.

Actualmente la determinación de los niveles de fármaco y/o anticuerpo en plasma es una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes ante una pérdida de respuesta, de modo que, ayudarían a determinar el momento adecuado para intensificar el tratamiento o cambiar de fármaco (Tabla 7). En nuestro hospital disponemos de la determinación del nivel de infliximab, adalimumab y ustekinumab). Los niveles terapéuticos en los anti-TNF serán 3-7 µg/mL para infliximab y 5-8 µg/mL para adalimumab.

Tabla 7. Actitud según el nivel del fármaco biológico

Niveles	Interpretación	Manejo
Rango terapéutico	EII activa: fármaco no útil (fallo farmacodinámico) EII inactiva: enfermedad controlada	Cambiar de diana terapéutica (<i>swap</i>) Mantenimiento
Indetectable	Ac anti-anti-TNF positivos (fallo inmunogénico) Ac anti-anti-TNF negativos (fallo farmacocinético)	Cambia fármaco a otro anti-TNF (<i>switch</i>) y valorar inicio de inmunomodulador Intensificar tratamiento: Aumentar la dosis de fármaco o acortar el intervalo entre dosis

Cuando tenemos que intensificar el fármaco se puede realizar tanto aumentando la dosis como acortando el tiempo de administración. Preferentemente se acortará el intervalo de tiempo, ya que se relaciona con menos efectos adversos.

Tratamiento quirúrgico

Al igual que en la CU, el tratamiento quirúrgico debe ser considerado siempre una opción más dentro de las opciones terapéuticas. En el caso de las cirugías de urgencia, la técnica elegida será la colectomía total (o subtotal en casos específicos) con ileostomía; en el caso de las cirugías programadas, y siempre que sea posible, se optará por cirugías electivas vía laparoscópica. En cualquier caso, se recomienda el cese del hábito tabáquico, un buen soporte nutricional y la ausencia de tratamiento previo con altas dosis de corticoides, ya que se han demostrado mayores tasas de complicaciones e infecciones postquirúrgica, no se han demostrado diferencias, sin embargo, con el tratamiento inmunomodulador o con anticuerpos monoclonales.

De forma generalizada, se recomienda la cirugía en pacientes con inadecuada respuesta, mala tolerancia o adherencia a tratamiento médico, desarrollo de complicaciones (perforación intestinal, abscesos, fistulas, estenosis o hemorragia), displasia y cáncer colorrectal.

Las estenosis cortas, sin signos inflamatorios, o las estenosis de las anastomosis a nivel de intestino delgado o colon pueden ser inicialmente resueltas mediante dilatación endoscópica, reservándose la resección quirúrgica o la estricturoplastia, con valoración individualizada, cuando el tratamiento médico o endoscópico no es factible o ha fracasado.

Los abscesos intraabdominales secundarios a enfermedad de Crohn penetrante deben de ser tratados mediante antibioticoterapia asociándose (en > 3 cm) o no (en < 3 cm) drenaje percutáneo de la colección y seguida de resección electiva o tratamiento médico en función de la situación clínica y las preferencias del paciente. De igual forma, las fistulas entéri-

cas con mala respuesta al tratamiento médico deberán proponerse para cirugía.

La hemorragia gastrointestinal en pacientes con enfermedad de Crohn ocurre entre el 0.9-10% puede ser controlada en la mayoría de ocasiones mediante tratamiento endoscópico, no obstante, en aquellos casos de pacientes inestables a pesar de maniobras de resucitación y con fracaso del tratamiento endoscópico, deberían ser sometidas a exploración quirúrgica urgente.

Seguimiento postquirúrgico

Los pacientes que han sido sometidos a cirugía, sea cual sea el motivo, deben iniciar tratamiento con metronidazol 250 mg cada 8 horas durante 3 meses, ya que ha mostrado disminuir la recurrencia. El tratamiento posterior de mantenimiento establece cierto debate. Se acepta que en los pacientes con factores de riesgo (resección diferente a una estenosis ileal fibrótica pura, patrón evolutivo fistulizante, más de una resección previa extensa y fumadores activos), deben realizar prevención secundaria con inmunomoduladores (azatioprina o mercaptopurina) o incluso con anti-TNF (infliximab o adalimumab) administrados inmediatamente tras la cirugía (2-3 semanas). Parece coherente un seguimiento clínico y endoscópico 6 meses después de la cirugía (por la precocidad de la recurrencia de las lesiones).

En pacientes con enfermedad de Crohn intervenida, se debe utilizar el índice de Rutgeerts (Tabla 8) en controles endoscópicos posteriores.

Tabla 8. Índice de Rutgeerts

Grado	Hallazgo endoscópico
i0	No lesiones
i1	< 5 aftas
i2a	Lesiones confinadas a la anastomosis (<1cm)
i2b	> 5 aftas con mucosa normal entre lesiones o áreas salteadas de lesiones más extensas
i3	Ileítes aftosa difusa sobre mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, Nódulos y/o estenosis

Los pacientes con score entre i0-i2a de Rutgeerts no requieren tratamiento. Aquellos que tuvieran un score igual o superior a i2b se recomienda una escalada terapéutica; si no tomaba ningún tratamiento está indicado iniciar azatioprina (o anti-TNF en caso de intolerancia a la misma); si ya estaba con tiopurinas, se recomienda iniciar un tratamiento biológico (Figura 6).

Seguimiento

Los pacientes con enfermedad de Crohn presentan un riesgo 2-3 veces mayor de CCR que la población general por lo que su seguimiento endoscópico es obligatorio, aunque continúa existiendo controversia en cuanto al tiempo y los intervalos según las distintas sociedades.

Se recomienda el cribado en los pacientes con más de un tercio de la afectación del colon o más de un segmento. Así, para la mayoría de pacientes, la primera colonoscopia de cribado debería realizarse a los 8 años del comienzo de los síntomas, a excepción de los pacientes con CEP que deberían iniciar el cribado en el momento del diagnóstico.

Según las guías europeas (European Croh's and Colitis Organization) se establecen 3 grupos de riesgo de CCR:

- Riesgo alto: pacientes con CEP, historia de displasia o estenosis. Colonoscopia anual.
- Riesgo intermedio: pacientes con enfermedad extensa o de larga evolución o con historia familiar de CCR. Colonoscopia cada 2-3 años.

- Riesgo bajo: pacientes que no cumplen los criterios de riesgo alto o intermedio. Colonoscopia cada 5 años.

Por su parte, las guías americanas (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) establece 2 grupos:

- Pacientes con factores de riesgo: CEP, historia de displasia o CCR en familiares de primer grado, enfermedad activa o alteraciones anatómicas como las estenosis. Colonoscopia anual.
- Pacientes sin factores de riesgo: colonoscopia cada 1-3 años. Pudiéndose espaciar cada 3 años tras dos colonoscopias consecutivas normales.

La colonoscopia deberá realizarse idealmente en momentos de remisión, con endoscopios de alta definición y luz blanca con biopsias no dirigidas (aleatorias) tomadas en los 4 cuadrantes cada 10 cm (en total ≥ 32 biopsias) o con biopsias dirigidas bajo cromoendoscopia. También se recomienda biopsiar cualquier lesión sospechosa. De obtenerse resultados histopatológicos en lesiones invisibles con displasia deberá repetirse la colonoscopia por un endoscopista experto a los 3-12 meses (si displasia indeterminada) o a los 3-6 meses (si displasia de bajo o alto grado), y en función de los nuevos resultados determinar la actitud de forma individualizada.

Las lesiones de aspecto displásico objetivadas en la colonoscopia deben ser removidas de forma endoscópica, y, en caso de tratarse de un CCR o no poder ser eliminadas de forma completa deberán ser remitidos a cirugía para valoración individualizada, establecer actitud.

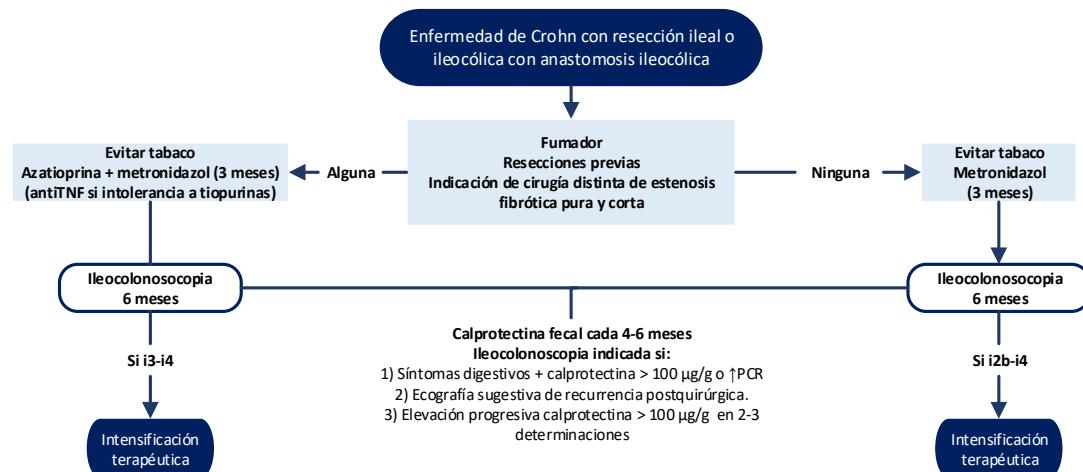


Figura 6. Manejo postquirúrgico de la enfermedad de Crohn.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut*. 2017; 66(12): 2179-87.
- Hinojosa del Val J, Nos Mateu P, Alós Company R, Chaparro Sanchez M, Barreiro de Acosta M et al. Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7^a ed. Madrid: Ergon; 2019.
- Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic drug monitoring to guide Infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(7): 1202-09.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limbi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- Lightner A, Vogel J, Carmichael J, Keller D, Shah S, Mahadevan U et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical. Practice guidelines for the surgical management of crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63(8): 1028-52. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001716
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2019; 14(1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187
- Zittan Z, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22 (3): 623-30.

Capítulo

22

Mujer joven con dolor abdominal en fosa iliaca izquierda

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Egea Simón E, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años, alérgica a penicilinas, que acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal generalizado que focaliza en fosa iliaca izquierda, de carácter cólico, asociado a sensación nauseosa, sin vómitos y 5-6 deposiciones al día con abundante moco sin otros productos patológicos. La paciente no presenta síntomas miccionales y su fecha de última regla fue hace 27 días.

A la exploración física, la paciente se encuentra estable hemodinámicamente y con febrícula de 37,5°C. El abdomen es blando y depresible sin signos de peritonismo y con dolor difuso a la palpación, presentando un signo de Murphy negativo. Se realiza tacto rectal sin apreciar masas en canal o ampolla rectal, pero con dedil manchado de heces mucosanguinolentas. Una analítica sanguínea destaca aumento de los marcadores de inflamación: leucocitos $17,50 \times 10^3/\mu\text{L}$ con neutrófilia de 86% y PCR 9,53 mg/dL. En radiografía abdominal anteroposterior en decúbito y bipedestación se observa aire en ampolla rectal y ausencia de signos de obstrucción intestinal.

Ante esta situación se decide ingreso para realizar más estudios, planteando como primera opción diagnóstica una enfermedad inflamatoria intestinal por lo que se realiza rectosigmoidoscopia para filiar la etiología e iniciar tratamiento tan pronto como sea posible, donde destaca una ampolla rectal normal, observando orificios diverticulares incipientes a lo largo de sigma. A 20 cm del margen anal, a nivel del sigma, y extendiéndose hasta 25 cm del margen anal destaca un área de mucosa edematosas y eritematosa, que afecta a la mitad de la circunferencia con exudado purulento central. El endoscopio

progresó, aunque con dificultad, por lo que se decide suspender a este nivel la exploración para evitar complicaciones. El diagnóstico endoscópico sugiere una diverticulitis aguda.

En ocasiones, como en este caso, la clínica puede ser compatible con otras patologías, realizando EDB ante la sospecha de las mismas. Actualmente, con los nuevos prototipos de endoscopios, más flexibles y con sistemas de insuflación de CO₂, el riesgo de perforación ha disminuido notablemente. Ante el hallazgo endoscópico de diverticulitis aguda se recomienda finalización de la prueba para disminuir el riesgo de complicación.

Se establece por tanto el diagnóstico de diverticulitis aguda y se realiza una TC abdominal para realizar estadiaje: "diverticulosis de colon izquierdo apreciando engrosamiento parietal en un segmento de sigma de aproximadamente 6 cm, asociado a un divertículo inflamado y edema del mesosigma, sin aire extraluminal ni colección líquida" (Figura 1). Por tanto, el diagnóstico radiológico es compatible con una diverticulitis aguda de sigma sin signos de complicación.



Figura 1. Engrosamiento de la pared colónica a nivel de sigma (flecha) en TC abdominal con contraste compatible con diverticulitis aguda.

En planta se inicia tratamiento antibiótico iv con ciprofloxacino 400 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas. La evolución es favorable tras 48 horas, tolerando dieta y sin dolor, por lo que se decide alta hospitalaria para completar tratamiento antibiótico vo en domicilio (ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas ambos durante 7 días) y se cita revisión en Consultas Externas de Cirugía (ya que se consultó con ellos durante su ingreso en planta) y Digestivo previa realización de colonoscopia de control 6 semanas tras el episodio agudo.

En la colonoscopia de control destacan divertículos en sigma de entre 3 y 6 mm de diámetro de ostium, sin signos de inflamación, siendo el resto de exploración endoscópica hasta fondo de ciego sin hallazgos patológicos. La paciente se encuentra asintomática y sin nuevos episodios de complicación de la enfermedad diverticular por lo que es dada de alta con seguimiento por su médico de Atención Primaria.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La diverticulosis consiste en la presencia de una o más protrusiones saculares (herniaciones) de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular del colon que miden habitualmente entre 5-10 mm (Figura 2), aunque en ocasiones pueden alcanzar los 20 mm. Diverticulosis hace referencia a la presencia de uno o varios divertículos, pero sin sintomatología. La diverticulosis es la enfermedad colónica más frecuente en Occidente y llega a afectar al 10% de la población, siendo la población de mayor edad la más vulnerable. De hecho, el 50% de la población de más de 50 años presenta divertículos, siendo más frecuente en el sexo femenino y hemicolon izquierdo.



Figura 2. Diverticulosis de colon como hallazgo endoscópico casual.

Los factores ambientales influyen en la presencia de diverticulosis, siendo el más estudiado la dieta y su contenido en fibra. Volumenes fecales disminuidos y tiempos de tránsito más lentos observados en dietas pobres en fibra, disminuyen la presión intraluminal, aumentando consecuentemente la contracción muscular de la pared colónica y por tanto, el riesgo

de desarrollar diverticulosis. Existen otros factores ambientales que influyen en la aparición de divertículos, así como en la complicación de los mismos como son la obesidad, tabaco, alcohol, sedentarismo, la microbiota intestinal y los AINE. Estudios han sugerido que factores genéticos podrían contribuir al desarrollo y evolución de la diverticulosis.

El modo de expresión clínica de la enfermedad (Figura 3) oscila desde la ausencia completa de síntomas (80%), la enfermedad diverticular no complicada, hasta el desarrollo de complicaciones que incluyen el sangrado diverticular o la diverticulitis, siendo ésta última la más frecuente.

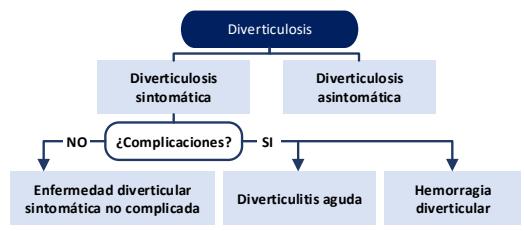


Figura 3. Perspectiva general de la diverticulosis y de sus presentaciones clínicas.

Antes de continuar con las diferentes entidades clínicas, destacar que el diagnóstico incidental de una diverticulosis no requiere tratamiento fármacológico ni seguimiento clínico alguno.

Enfermedad diverticular sintomática no complicada

Algunos enfermos consultan por molestias abdominales inespecíficas y, al final, presentan diverticulosis. Se ignora la prevalencia verdadera de esta enfermedad debido a lo inespecífico de su clínica, de hecho, los síntomas iniciales, así como el tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC) se solapa mucho con los del síndrome de intestino irritable (SII). Tampoco se conoce con certeza su fisiopatología.

Clínica y diagnóstico

Los pacientes presentan síntomas inespecíficos como dolor abdominal de localización predominante en el hipogastrio y en concreto fosa iliaca izquierda, flatulencia o cambios del hábito intestinal, preferentemente estreñimiento. El dolor suele exacerbarse con las comidas y mejorar tras la defecación y flatulencias.

Muchos pacientes son diagnosticados casualmente en prueba de imagen por otra causa. Se recomienda

la realización de una colonoscopia a todos los pacientes con diverticulosis sintomática si no cuentan con una reciente (2-3 años), con el objetivo de descartar la presencia de una neoplasia.

Tratamiento

La dieta rica en fibra (frutas, hortalizas, cereales, legumbres) constituye el pilar del tratamiento de esta enfermedad, aconsejando consumir un mínimo de 32 g de fibra al día, preferiblemente fibra soluble (produce menos flatulencias). Existe un fundamento fisiopatológico para ofrecer este consejo a los pacientes, dado que la dieta rica en fibra induce un aumento del volumen fecal, disminuye la presión en la luz del colon y acelera el tránsito intestinal, lo que podría prevenir el engrosamiento de la capa muscular y por tanto de la aparición de divertículos.

No existe una evidencia clara para el tratamiento farmacológico de la EDSNC, existiendo varios fármacos como posibilidad terapéutica.

En ocasiones en las que se sospeche o evidencie anatomopatológicamente o por endoscopia una inflamación sutil, incluso sin signos macroscópicos de diverticulitis, podrían beneficiarse de las propiedades antiinflamatorias de la mesalazina, recomendándose dosis bajas diarias vo (1-4 g/día).

La importancia de la microbiota intestinal en la enfermedad intestinal está siendo objeto de estudios, relacionándose cada vez más con los mismos. Así pues, se ha propuesto el empleo de rifaximina (antibiótico no absorbible) en la enfermedad diverticular sintomática no complicada administrándose de forma intermitente durante 1 año (400 mg cada 12 horas, 7 días cada mes). Su utilización se justificaría porque algunos de los síntomas (dolor, distensión abdominal) pueden deberse a la presencia de gas intraluminal producido por la fermentación bacteriana. Se pueden utilizar preparados probióticos y prebióticos como parte del arsenal terapéutico (ver en capítulo 26).

La hipermotilidad relacionada con el desarrollo de los divertículos puede ser otra diana terapéutica, por lo que medicación anticolinérgica o espasmolítica, por ejemplo, pinaverio, dicicloamina o escopolamina, mejoraría los síntomas al disminuir la contracción muscular y por tanto la presión intraluminal. Algunas de las formas comerciales más utilizadas son Spasmotyl® 40 mg cada 8-12 horas, Duspatalin® 135 mg cada 8 horas, Eldacet® 50 mg cada 6-8 horas o Polibutin® 100 mg cada 8h. Recientemente se ha publicado que el aceite de menta (Colpermin® cada 8 horas) ha demostrado mejoría sintomática en pacientes con SII y se hipotetiza como posible terapéutica en la EDSNC.

Por último, se sugieren el aporte de vitamina D para mantener la homeostasis colónica a través de la modulación de la inflamación, manteniendo la integridad epitelial y regulando la proliferación intestinal. Estudios han demostrado que niveles altos de vitamina-D se asocian a un menor riesgo de hospitalización por diverticulitis aguda.

Arsenal terapéutico frente a la EDSNC:

- Mesalazina
- Rifaximina
- Prebióticos y probióticos
- Espasmolíticos
- Vitamina D

Hemorragia diverticular

La hemorragia diverticular se manifiesta como un episodio de HDB, definiéndose ésta como la pérdida de sangre por el tubo digestivo distal al ángulo de Treitz. Las causas más frecuentes de HDB a cualquier edad son la fisura anal y el sangrado hemorroidal, sin embargo, las formas graves que suelen precisar ingreso son de origen diverticular, lesiones vasculares, tumores o la isquemia intestinal, debiendo realizar una buena anamnesis para llegar al diagnóstico clínico de sospecha.



Figura 4. Secuencia de imágenes endoscópicas en las que se objetiva el inicio de sangrado diverticular y su cese tras inyección de adrenalina.

Tabla 1. Medidas generales iniciales del paciente con hemorragia digestiva baja

Estabilización hemo-dinámica	Dos vías periféricas Reponer volemia con cristaloides (suero salino fisiológico) ± sustancias vasoactivas Objetivo: TAS > 100 mmHg y diuresis > 30 mL/hora
Criterios de trasfusión	Reserva de sangre (al menos dos concentrados) en todos los pacientes Pacientes sin patología cardiovascular ni hemorragia activa: - Trasfundir si hemoglobina < 7 g/dL. Objetivo 7-9 g/dL Pacientes con patología cardiovascular, postquirúrgicos o sintomáticos: - Trasfusión para mantener hemoglobina entre 9-10 mg/dL
Dieta	Depende de la gravedad del sangrado: - Hemorragia grave: dieta absoluta las primeras 24h - Sin hemorragia grave: dieta baja en residuos
Movilización	Evitar inmovilización en la medida de lo posible Profilaxis antitrombótica con HBPM
Corrección trastornos de coagulación	Dicumarínicos: suspender en todos y revertir con vitamina-K iv si niveles supraterapéuticos. - Excepto: valor mantenimiento en pacientes de alto riesgo tromboembólico sin hemorragia activa e INR en rango ACOD: suspender
Antiagregación	Si riesgo tromboembólico bajo/moderado: suspender Si riesgo tromboembólico alto: suspender solo si inestabilidad hemodinámica. Retirar primero clopidogrel si doble antiagregación
AINE	Suspender

TAS: Tensión arterial sistólica; INR: *International normalized ratio*; ACOD: Anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

La hemorragia diverticular se produce por la rotura de los *vasa recta* a nivel del divertículo. Aunque se han observado alteraciones estructurales en la pared de dichos vasos, la inflamación es escasa o nula

Aparece en 3-5% de pacientes con diverticulosis y es responsable de hasta el 40% de episodios de HDB. Muchos episodios de hemorragia diverticular vienen precedidos de la ingesta de AINE, hasta el punto de haberse considerado como un cofactor responsable o determinante del sangrado.

Clínica y diagnóstico

La hemorragia diverticular se manifiesta como una hematoquecia brusca de volumen abundante con emisión de coágulos e indolora. Suele ser autolimitada, cediendo espontáneamente en el 75-80% de los pacientes. En una tercera parte requiere de soporte transfusional. El 30% de éstos experimentan recidiva hemorrágica, sobre todo durante el primer mes.

La probabilidad alta de hemorragia diverticular antes de la realización de ninguna prueba complementaria se apoya en las manifestaciones clínicas clásicas presentadas en un paciente de avanzada edad.

Tratamiento

Como en cualquier episodio de sangrado, lo primero que deberemos tener en cuenta es la estabilidad hemodinámica, realizando reposición de líquidos mediante sustancias cristaloides (suero fisiológico o

Ringer lactato los más utilizados) o sustancias vasoactivas como segundo escalón terapéutico que además producirían la vasoconstrucción de los vasos sanguíneos.

Estará indicada la colocación de sonda nasogástrica (SNG) en pacientes con hemorragia grave y sospecha de HDA masiva con tránsito rápido. Un aspirado hemático o en posos de café indicará HDA, un aspirado claro no descarta origen duodenal con píloro cerrado y si el contenido es bilioso se considera el diagnóstico de HDB. Por tanto, ante la presencia de restos hemáticos en el drenaje de la SNG, antecedentes de cirrosis y episodios de HDA, deberemos realizar una EDA como primera opción para conseguir hemostasia. Si el paciente continua inestable y no se ha conseguido el cese de la hemorragia mediante terapéutica endoscópica, estaría indicada la realización de angiografía urgente con embolización supraselectiva o valorar cirugía.

En caso de estabilidad hemodinámica estarían indicadas medidas de soporte con fluidoterapia y trasfusión sanguínea si precisa, así como realización del resto de medidas generales (Tabla 1). Se recomienda realización de colonoscopia en las primeras 12-48 horas del ingreso ya que proporciona el diagnóstico y la posibilidad de tratamiento aunque la detección de sangrado activo o estigmas de sangrado de hemorragia reciente es baja (10-20%) debido al carácter autolimitado de esta enfermedad. La identificación de un foco sangrante hemorrágico

permite aplicar tratamiento endoscópico: inyección de adrenalina aislada (Figura 4) o en combinación con otros tratamientos como la termocoagulación o colocación de clips entre otros.

En pacientes de avanzada edad y sin sangrado activo con una clínica típica y antecedentes compatibles, se debe valorar la realización de la EDB debido al riesgo que conlleva la sedación y realización de la misma.

Como en cualquier episodio de sangrado digestivo, debemos retirar los fármacos antiagregantes y anticoagulantes y valorar individualmente su reintroducción lo más precoz posible. En pacientes de alto riesgo tromboembólico no debe suspenderse la antiagregación si el paciente se encuentra estable hemodinámicamente y en caso de doble antiagregación, el clopidogrel será el primero en suspenderse. Se debe administrar hierro carboximaltosa iv (Ferinject®) según protocolo (ver en capítulo 51). Deberemos retirar los AINE debido a su relación etiopatogénica.

En caso de inestabilidad hemodinámica refractaria a tratamiento médico y radiológico o de episodios de sangrado diverticular recurrentes se deberá valorar colectomía segmentaria.

Diverticulitis aguda

La diverticulitis es la complicación más frecuente de la enfermedad diverticular (10-25%). Consiste en la inflamación necrotizante de uno o más divertículos debido generalmente a la acción de un fecalito.

Clínica y diagnóstico

Se presenta clínicamente como dolor abdominal en fossa iliaca izquierda, fiebre, alteraciones del tránsito intestinal, bien diarrea o estreñimiento. La anorexia, las náuseas y los vómitos también pueden presentarse. En ocasiones el cuadro se acompaña de síntomas miccionales con cultivo estéril, se deben a la irritación vesical causada por la inflamación de sigma adyacente, denominándose "cistitis simpática".

Analíticamente encontraremos leucocitosis con neutrofilia y reactantes de fase aguda como PCR o ferritina aumentadas. Se trata de clínica y analítica inespecífica compatible con múltiples patologías inflamatorias de la cavidad abdominal por lo que deberemos realizar un adecuado diagnóstico diferencial. Es importante los antecedentes de diverticulosis y valorar la posibilidad de otras patologías gastrointestinales como la EI u otros tipos de colitis (infecciosa, isquémica, etc.), así como descartar patología ginecológica o de la vía urinaria.

En caso de sospecha de diverticulitis aguda está contraindicada la realización de EDB debido al riesgo de perforación. Inicialmente la ecografía abdominal nos permite llegar al diagnóstico, así como descartar complicaciones asociadas permitiendo realizar una clasificación en función de su gravedad. En caso de mucha sintomatología o fallo de uno o más órganos del tracto digestivo estaría indicada la realización de TC abdominal debido a su mayor sensibilidad para la detección de complicaciones:

- No complicada: cuando el cuadro se limita a la aparición de una peridiverticulitis, un flemón o ambos.
- Complicada: cuando aparece absceso, signos de obstrucción, fistula o perforación libre a peritoneo.

En caso de ausencia de mejoría o deterioro tras 24-48 horas estaría justificada la repetición del TC para evaluar aparición de complicación que pudiera ser sugestiva de tratamiento quirúrgico.

Los diferentes estadios, se reúnen en la clasificación de Hinchey (Tabla 2), que nos permite orientar el tratamiento.

Tabla 2. Clasificación de Hinchey modificada

Estadio	Característica
0	Diverticulitis clínica leve
Ia	Pared colónica engrosada/inflamación pericólica confinada
Ib	Absceso pericólico pequeño (< 5 cm)
II	Absceso pélvico, intraabdominal distante o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta
IV	Peritonitis fecaloidea

Una vez superado el episodio inflamatorio agudo (6 semanas después), debe realizarse una EDB si no se ha realizado recientemente (2-3 años) para descartar otras patologías, especialmente el cáncer colorectal que puede debutar con un episodio de inflamación secundario a la abscesificación del tumor.

Recientemente, se ha demostrado la falta de rentabilidad en la realización de EDB posterior a episodios de diverticulitis aguda no complicada resueltos que no presentan sintomatología posteriormente (dolor abdominal, fiebre, heces con productos patológicos).

Tratamiento

El tratamiento de la diverticulitis aguda se realiza en función de la ausencia o presencia de complicaciones (Figura 5).

Ante una diverticulitis aguda con afectación pericolónica, pared colónica o absceso < 5 cm (\leq Hinckey Ib) el tratamiento consiste en antibioterapia (ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 7-10 días) pudiendo ser ambulatorio en caso de las no complicadas. En caso de contraindicaciones o alergias existen alternativas (Tabla 3).

Si existe mala respuesta de las anteriores, abscesos > 5 cm (valorar si > 3 cm) o peritonitis (\geq Hinckey II) requiere tratamiento antibiótico iv (Tabla 3) y quirúrgico (drenaje percutáneo guiado por imagen y/o cirugía).

En caso de episodios recurrentes deberemos valorar la introducción de Rifaximina como tratamiento profiláctico, administrándose de forma intermitente (400 mg cada 12 horas, 7 días cada mes). Si el paciente no responde deberemos comentar al paciente con Servicio de Cirugía para valorar

tratamiento quirúrgico (sigmoidectomía laparoscópica).

Tabla 3. Regímenes antibióticos usados en diverticulitis

Vía	Antibióticos
Vía oral (ambulatorio)	Metronidazol 500 mg/6-8h + Ciprofloxacino 500-750 mg/12h
	Metronidazol 500 mg/6-8h + Cotrimoxazol 160/800 mg/12h
	Amoxi-clavulánico 875/125 mg/12h
Vía intravenosa (hospitalización)	Metronidazol 500 mg/6-8h + Ciprofloxacino 400 mg/12h
	Metronidazol 500 mg/6-8h + Ceftriaxona 1-2 g/24h
	Ampicilina-sulbactam 3 g/6h

Nota: Dosis en adultos. Quinolonas y β -lactámicos precisan ajuste según función renal.

En casos de obstrucción o perforación, la cirugía será el tratamiento de elección, al igual que si se objetiva fistulas, cuya resolución deberá ser quirúrgica tras la resolución del cuadro agudo inflamatorio.

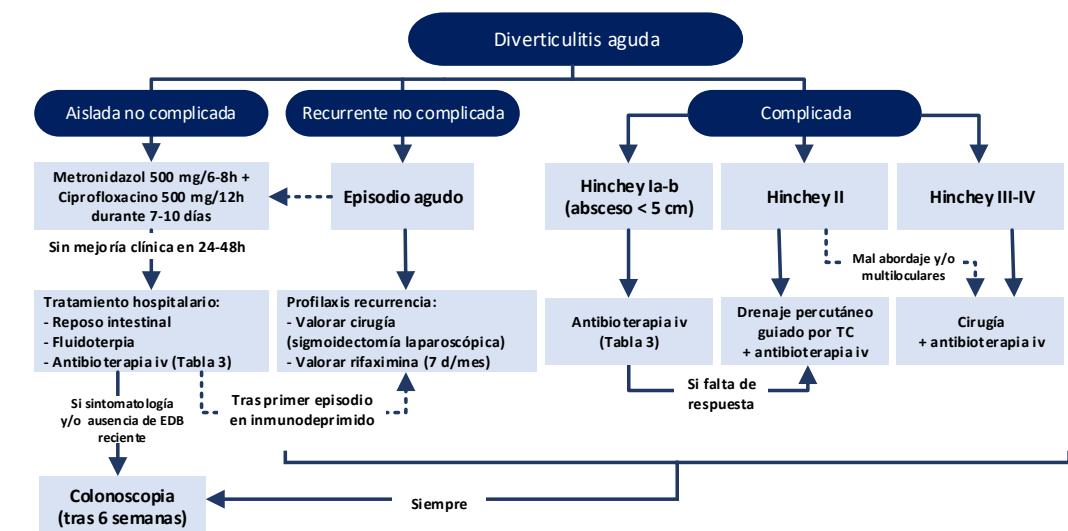


Figura 5. Algoritmo resumen del tratamiento de la diverticulitis aguda complicada y no complicada. EDB: Endoscopia digestiva baja, TC: tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult. 10^a ed. Madrid: Elsevier; 2017.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- Suárez Pita JC, Vargas Romero J, Salas Jarque I, Losada Galván B, De Miguel Campo PM, Catalán Martín B et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 8^a ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2017.
- Young-Fadok T. Diverticulitis. New England Journal of Medicine. 2018;379(17):1635-1642.

Capítulo

23

Diarrea aguda en paciente con hospitalización reciente y antibióticos de amplio espectro

Chuni Jiménez D, Serrano Díaz L, Nicolas de Prado I, Jiménez Sánchez J, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años con antecedentes de HTA, insuficiencia aórtica moderada e hipertrofia prostática benigna.

Consulta en Urgencias por cuadro clínico de 6-8 deposiciones acuosas (escala de Bristol 7) asociadas a náuseas sin vómitos, dolor abdominal cólico, urgencia defecatoria y febrícula de 37,5°C. El paciente lo atribuía a la toma de tamsulosina que había iniciado dos semanas antes, por su problema prostático, bajo indicación de su médico de Atención Primaria, pero entre sus antecedentes destacaba ingreso hospitalario dos meses antes por pielonefritis aguda con mala respuesta, requiriendo de antibióticos de amplio espectro (ceftriaxona y meropenem).

A la exploración física presenta dolor abdominal difuso sin signos de irritación peritoneal, no palpándose masas ni organomegalias. En la analítica se observó leucocitosis leve con neutrofilia y elevación de la PCR, con función renal normal.

Debido a la clínica del paciente y a los antecedentes de ingreso previo, se solicitaron coprocultivo y hemocultivos que fueron negativos; antígeno y PCR de *Clostridioides difficile* (CD), en muestra fecal, siendo ambos positivos.

Con diagnóstico de infección por CD asociado a la toma previa de antibiótico, con patrón clínico leve-moderado, se inició tratamiento con vancomicina vo a dosis de 125 mg cada 6 horas durante 10 días, presentando buena respuesta clínica con desaparición del dolor y de la diarrea y pudiendo ser dado de alta a los 5 días de tratamiento.

En el control ambulatorio al mes del ingreso, el paciente seguía asintomático y con buen estado general.

Sin embargo, a las 7 semanas, volvió a consultar en Urgencias por clínica similar, requiriendo nuevo ingreso. Ante la nueva positividad para CD y constatada su recidiva se inició tratamiento con fidaxomicina 200 mg cada 12 horas durante 10 días, con desaparición de la diarrea a los dos días y mejoría del dolor abdominal, además de normalización de todos los parámetros analíticos, siendo dado de alta a los 5 días con tratamiento antibiótico ambulatorio.

En la actualidad, y tras 6 meses desde de la hospitalización, el paciente no ha vuelto a presentar nueva sintomatología ni ha requerido de atención médica.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Diarrea aguda

En la práctica clínica se considera diarrea al aumento del contenido líquido de las deposiciones acompañada o no de aumento de la frecuencia deposicional (más de 3 deposiciones al día).

La diarrea aguda infecciosa es un síndrome ocasionado por la inflamación o disfunción del intestino debido al microorganismo o a sus toxinas. Casi la mitad de los episodios aparecen en el contexto de brote epidémico y en la mayoría de los casos la sintomatología cede espontáneamente en el transcurso de varios días, por lo que no suele requerir un estudio específico. El agente infeccioso de la diarrea aguda más frecuente en EEUU es el norovirus, responsable del 50% de los brotes de diarrea.

La gravedad de la diarrea depende de la virulencia del agente patógeno y del estado inmunitario del paciente. Se debe distinguir la diarrea causada por agentes enterotoxigénicos, que provocan pérdidas importantes de agua y electrolitos con deshidratación, de las producidas por agentes enteroinvasivos, que conducen a un estado inflamatorio de la mucosa, lo que produce una diarrea acompañada de productos patológicos como sangre y moco. La inmunosupresión y los extremos de la vida, empañan el pronóstico y condicionan el tratamiento.

Clasificación de la diarrea aguda por el mecanismo fisiopatológico de producción

- Osmótica: presencia de sustancias no absorbibles en el lumen (lactulosa, sorbitol, lactosa en intolerantes, etc.). Se presenta como diarrea acusa que suele ceder con el ayuno
- Secretora: secundaria a toxinas bacterianas que disminuyen la absorción o aumentan la secreción (*Vibrio cholerae*). Se presenta como diarrea acusa de gran volumen
- Inflamatoria: daño de la mucosa por inflamación o isquemia: *Shigella*, *salmonella*, EII (E. Crohn, colitis ulcerosa) o colitis isquémica. Se presentan como deposiciones frecuentes de escaso volumen y sanguinolentas, acompañadas de dolor abdominal y fiebre, con leucocitos

Clasificación de la diarrea aguda por el tiempo de evolución

- Aguda: menor de 14 días
- Subaguda: de 2 a 4 semanas
- Crónica: mayor de 4 semanas

Consideraciones previas

En el caso que nos ocupa, y antes de hablar sobre la infección por CD (ICD) cabe plantearse algunas consideraciones previas, como la diarrea asociada a fármacos de reciente introducción o la realización de hemocultivos y coprocultivos seriados en todos los pacientes con diarrea aguda.

Tabla 1. Fármacos asociados al desarrollo de diarrea

Grupo farmacológico	Ejemplos
Cardiovascular	- Antiarrítmicos: digoxina, procainamida y quinidina - Antihipertensivos: IECA/ARA2 (olmesartán), betabloqueantes, hidralazina y metildopa - Hipolipemiantes: estatinas, clofibrato y gemfibrocilo
SNC	Antidepresivos, ansiolíticos, benzodiacepinas, levodopa, anticolinérgicos, fluoxetina y litio
Endocrino	Metformina y terapia hormonal de reemplazo
Nefrológico	Acetazolamida y furosemida
Gastrointestinal	IBP, antagonistas H2, magnesio, ácido ursodesoxicólico, lactulosa y sorbitol
Musculoesquelético	AINE (ibuprofeno, naproxeno y ácido mefenámico) y colchicina
Antibióticos	Amoxicilina-Ácido clavulánico, ampicilina, céfalosporinas, clindamicina, neomicina, tetraciclinas
Otros	Algunos antineoplásicos, alcohol, vitamina C

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. SNC: Sistema nervioso central; IBP: Inhibidores de la bomba de protones; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

¿La tamsulosina podría haber sido la causa de la diarrea en este paciente?

La diarrea por medicamentos suele presentarse como diarrea crónica, que mejora al suspender el fármaco causante (Tabla 1). Entre ellos destaca por su frecuencia, la metformina y el olmesartán, este último se asocia a enteropatía con atrofia vellositaria similar a la enfermedad celiaca con anticuerpos anti-transglutaminasa negativos.

Como se puede apreciar, la tamsulosina no es un fármaco que se suela asociar a diarrea.

¿Están justificados los hemocultivos y coprocultivos en todas las diarreas?

En primer lugar, según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), los cultivos de sangre deben obtenerse en los siguientes casos:

- Lactantes menores de 3 meses
- Presencia de signos de septicemia
- Sospecha de fiebre entérica
- Inmunocomprometidos
- Anemia hemolítica

En segundo lugar, la realización de coprocultivos se indica en los siguientes casos:

- Enfermedad grave: signos de hipovolemia, > 6 deposiciones diarreicas en 24 horas, dolor abdominal intenso, necesidad de hospitalización, diarrea sanguinolenta, fiebre y persistencia de los síntomas.
- Paciente de alto riesgo: edad > 70 años, comorbilidades graves, inmunosupresión o embarazo.
- Problemas de salud pública: En manipuladores de alimentos, trabajadores de la salud e individuos en guarderías.

Por tanto, en este caso no estaría indicada la realización de hemocultivos, pero sí de coprocultivos por ser de alto riesgo.

Infección por *Clostridioides difficile*

Epidemiología y etiopatogenia

El *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *Difficile* es un bacilo anaerobio, grampositivo, formador de esporas y productor de toxinas. Su infección supone la primera causa de diarrea hospitalaria en los países desarrollados y una etiología cada vez más frecuente de diarrea comunitaria. Está causada por la acción de toxinas (A y B) liberadas por las cepas patógenas de la bacteria que son citotóxicas y proinflamatorias. Las esporas de CD se adquieren por transmisión fecal-oral.

Los tres factores de riesgo principales son la exposición a antibióticos, la edad avanzada y la hospitalización (Tabla 2). Los antibióticos más implicados son la clindamicina, cefalosporinas y quinolonas, pero cualquier antibiótico puede causar diarrea por CD. El riesgo persiste a pesar del cese del antibiótico sobre todo en el primer mes.

Tabla 2. Factores implicados en la infección por CD

Factores del CD	Respuesta inmune del hospedador	Factores de riesgo
Virulencia Adhesinas	Alteración de la microbiota	Antibióticos de amplio espectro
Fimbrias	Inmunosupresión	Hospitalización
Flagelos	Escasa respuesta inmune a las toxinas	Ingreso en UCI
Cápsula		Edad avanzada
Proteínas de superficie		Comorbilidades
		Endoscopia
		Antiácidos

Las fuentes principales de contagio en el medio intrahospitalario son los pacientes infectados, las superficies ambientales, los objetos y las manos del personal sanitario, por lo que la infección requiere aislamiento de contacto. En cuanto a las infecciones adquiridas en la comunidad constituyen en torno al 25% del total de casos de infección por CD y se dan en pacientes que no presentan los factores de riesgo tradicionales, ya que suele afectar a pacientes jóvenes y sin tratamiento antibiótico previo.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece mediante la anamnesis, teniendo en cuenta los factores de riesgo previamente indicados.

El diagnóstico de certeza se obtiene cuando además se comprueba su presencia en las pruebas complementarias, ya que su detección aislada en los test de laboratorio no diferencia entre colonización asintomática e infección clínica (Figura 2, al final del capítulo).

Por ello, para realizar el diagnóstico de la ICD deben cumplirse, al menos estos dos criterios:

- Por un lado, la presencia de diarrea (> 3 deposiciones no formes en 24 horas) o bien, evidencia de ileo o megacolon tóxico mediante pruebas de imagen.
- Detección microbiológica de la toxina y/o aislamiento de CD productor de toxina en muestra fecal en ausencia de otra causa para la diarrea o bien existir hallazgos en la colonoscópica o histopatología de colitis pseudomembranosa.

Detección antigénica en las heces

La detección de la bacteria se realiza mediante pruebas en heces, como la detección de la GDH (glutamato deshidrogenasa), pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT- PCR) o la detección de toxina A y B por inmunoensayo (Tabla 3). Ninguna de ellas es por sí misma lo suficientemente coste eficaz para usarse sola, por lo que las guías recomiendan el diagnóstico combinado, optándose en la mayoría de las ocasiones por la determinación de GDH y toxina o PCR y toxina.

Tabla 3. Test disponibles para la detección de *C. difficile*

Detectar cepas toxígenas y no toxígenicas	Detectar cepas toxígenas
Detección de la enzima GDH (S: 99%, E: 60%, alto VPN). Rápida y barata	Detección de toxinas A y B: (S: 48-96%, E: 99%). Rápida (2-12h), barata
Detección de los genes de las toxinas A y/o B	Detección de la toxina B en heces sobre cultivo celular
Cultivo selectivo anaerobio (S:96-99%, E:91-99%) Lento (3-5 días), barato, permite toxino-tipificación	Cultivo toxigénico: <i>Gold standard</i> Lento (1-3 días)
NAAT-PCR (TcdA/TcdB) (S: 93%, E:99%) Rápida (45 min- 3 horas)	

GDH: Glutamato deshidrogenasa; S: Sensibilidad; E: Especificidad;
VPN: Valor predictivo negativo,

Un aspecto importante para poder llevar a cabo los estudios de laboratorio es la adecuada recogida de la muestra, siendo las heces acuosas, sueltas o no formes las más adecuadas. Se debe conservar la muestra de heces en frío (2-8 °C) durante las primeras 48-72 horas o congelada (de -60 a -80 °C) si no se va a procesar la muestra durante las 72 horas posteriores a su recogida.

Se recomienda recoger una sola muestra de heces durante el curso de un mismo episodio de infección por CD. No siendo necesaria la detección de CD para la confirmación de la curación, ya que no tiene correlación con la resolución de los síntomas. Además,

los estudios de heces pueden permanecer positivos durante o después de la recuperación clínica más allá de 2 a 6 semanas, hasta en el 50% de los pacientes

Únicamente en aquellos casos en los que no sea posible obtener muestra de heces (íleo, megacolon tóxico o distensión abdominal sin diarrea) se pueden aceptar muestras de heces formadas o biopsias rectales. Las biopsias colónicas son menos sensibles que las muestras de heces.

Pruebas de imagen

El TC abdomino-pélvico es la prueba de imagen de elección estando indicado únicamente en pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad grave o colitis fulminante, para evaluar la presencia de megacolon tóxico, perforación intestinal u otros hallazgos que justifiquen la intervención quirúrgica.

Colonoscopia

La realización de una colonoscopia, preferiblemente sigmoidoscopia a baja insuflación ante una sospecha de colitis pseudomembranosa está justificada en:

- Sospecha de un diagnóstico alternativo que requiera la visualización directa y/o biopsia.
- Pacientes con íleo o colitis fulminante en ausencia de diarrea ya que puede permitir la visualización de pseudomembranas, que es casi patognomónico de infección por CD (Figura 1). Sin embargo, en este caso se debe tener especial cuidado e incluso puede estar contraindicado por la gravedad y el riesgo de perforación. A veces la infección puede estar localizada en el colon derecho (10% de los casos).
- Tratamiento del íleo o megacolon (descompresión endoscópica, colocación de tubo de irrigación, trasplante fecal).

Hallazgos endoscópicos en la infección por CD

- Edema, eritema, friabilidad, inflamación en la pared intestinal
- El hallazgo de pseudomembranas es altamente sugestivo de infección por CD. Aunque pueden no estar presentes en infecciones leves, parcialmente tratadas o en la EII
- La ausencia de pseudomembranas no descarta la infección por CD
- Existen informes de pseudomembranas en pacientes con uremia o colitis isquémica y por otros patógenos raros



Figura 1. Colonoscopia con colitis pseudomembranosa secundaria a infección por *C. difficile*.

Diagnóstico diferencial

La ICD debe distinguirse de otras causas de diarrea, ya sean infecciosas (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*, colitis por CMV en pacientes con VIH, o disentería por *E. histolytica*) y no infecciosas, como el SII post-infeccioso (que se manifiesta con diarrea acuosa en un 10% de los pacientes tratados con éxito de una ICD), la EII (*C. difficile* representa aproximadamente el 5% de las recaídas sintomáticas en pacientes con EII por infecciones entéricas), la enfermedad celiaca o la colitis microscópica.

También es importante tener en cuenta que la mayoría de la diarrea asociada a antibióticos no es atribuible a la infección por CD, sino más bien a mecanismos osmóticos.

Tratamiento

El tratamiento va a depender fundamentalmente de la gravedad del cuadro (Tabla 4) y de si se trata de una primoinfección o de una recurrencia (Tabla 5).

Tratamiento médico

El tratamiento inicial de la ICD se basa en una serie de medidas generales (aislamiento de contacto, dieta regular, suspensión o cambio del antibiótico responsable, corrección hidro-electrolítica, etc.) asociado al inicio precoz de terapia antibiótica.

El antibiótico de elección en el primer episodio lo constituye la administración de vancomicina (125 mg cada 6 horas vo) o fidaxomicina (200 mg cada 12 horas vo), durante 10 días. Si la infección es leve y el paciente es subsidiario de tratamiento ambulatorio se puede considerar metronidazol (500 mg cada 8 horas vo durante 10 días). En el caso de no disponer de la vía oral, por infección grave, íleo paralítico o megacolon tóxico, el tratamiento recomendado es vancomicina 500 mg vía SNG, asociado a un enema de 500 mg diluidos en 100 ml de suero salino cada 6 horas (tener en cuenta el riesgo de perforación en este último caso).

Tratamiento quirúrgico

La consulta quirúrgica temprana en la infección por CD está justificada en:

- Pacientes que presenten signos de mal pronóstico y gravedad: hipotensión, fiebre, peritonitis, leucocitosis ($> 20.000/\text{mm}^3$), lactato mayor a 2,2 mEq/L o estado mental alterado.
- Que requieran ingreso a la UCI por insuficiencia orgánica terminal (ventilación mecánica o presencia de insuficiencia renal).
- En presencia de ileo o megacolon tóxico.
- La no mejoría después de tres a cinco días de terapia médica máxima.

En caso de realizarse cirugía urgente, la colectomía subtotal es el procedimiento de elección. Como alternativa, la ileostomía de descarga con lavado intraoperatorio con solución de polietilenglicol o instilación posoperatoria de vancomicina por la ileostomía, ha presentado resultados prometedores.

Medidas terapéuticas en la infección por CD

- Aislamiento de contacto (avisar a Medicina Preventiva) desde la sospecha hasta 48h después de desaparecer la dieta
- Lavado de manos con agua y jabón, no con soluciones hidroalcohólicas
- Dieta regular según tolerancia del paciente
- Suspensión o cambio del antibiótico responsable por: aminoglucósidos parenterales, sulfamidas, macrólidos, vancomicina o tetraciclinas
- Suspensión de fármacos que inhibían el peristaltismo (narcóticos y loperamida)
- Corrección del equilibrio hidroelectrolítico
- Antibioticoterapia según gravedad y recidiva
- Valorar uso de bezlotoxumab y/o trasplante de microbiota fecal en recidivas
- Valoración quirúrgica según gravedad
- El uso de probióticos no tiene suficiente evidencia en la actualidad

Otras alternativas terapéuticas

En la actualidad, el uso de probióticos como adyuvante en el tratamiento o para la prevención de la infección por CD no tiene suficiente evidencia.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) en centros con experiencia, definido como la instilación de heces procesadas de un donante sano y aplicadas en el tracto intestinal de un paciente a partir de la tercera recurrencia de CD, se ha mostrado eficaz con tasas de curación que oscilan entre el 70 y el 90% dentro de un período de seguimiento de 10 y 18 semanas. El TMF se puede administrar a través de cápsulas orales, mediante colonoscopia, enemas o SNG/SNY, siendo el enfoque óptimo para su administración incierto y pudiendo depender en parte de las preferencias del paciente. Los pacientes no graves tratados con TMF suelen tener resolución de malestar abdominal y diarrea en 36 a 48 horas.

El uso de anticuerpos monoclonales como bezlotoxumab (anticuerpo monoclonal que se une a la toxina B de *C. difficile*) asociados a terapia antibiótica oral estándar puede ser útil en la prevención secundaria de la infección por CD en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

¿Qué define la infección recurrente por CD?

La recurrencia, presente entre el 15-25% de los pacientes con infección previa por CD, viene determinada por la reaparición de los síntomas entre la segunda y octava semana después de haber presentado resolución sintomática con el tratamiento adecuado.

El enfoque diagnóstico para la sospecha recurrente de CD es el mismo que el enfoque para la infección inicial, siendo este clínico y microbiológico con un test en heces positivo. Su tratamiento debe realizarse con antibióticos o pautas diferentes a las utilizadas para la primoinfección (Tabla 5).

Tabla 4. Clasificación de la gravedad de la infección por *C. difficile* y los factores de riesgo asociados

Grado	Clínica	Factores de riesgo
Leve -	Diarrea acuosa, dolor abdominal inferior leve, febrícula,	Hospitalización previa prolongada, ERC,
Moderada	leucocitos $< 15.000/\text{mm}^3$ y creatinina sérica $< 1,5 \text{ mg/dL}$	SNG, uso de antibióticos, IBP, quimioterapia
Grave	Diarrea, dolor abdominal difuso o cuadrante inferior grave, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, hipoalbuminemia, leucocitos $> 15.000/\text{mm}^3$ y/o creatinina sérica $> 1,5 \text{ mg/dL}$	Edad avanzada Infección por cepa BI/NAP1/027
Colitis fulminante	Diarrea abundante, dolor abdominal severo, hipotensión o shock, ileo o megacolon. Un 20% pueden cursar con ileo o megacolon sin diarrea	Todos los anteriores más cirugía reciente. Historia de EII y tratamiento con inmunglobulinas iv
Recurrente	Recurrencia en las 8 semanas siguientes tras haber completado el tratamiento correctamente Presentan mayor gravedad que el episodio inicial y alta carga de <i>C. difficile</i> en muestra de heces	≥ 65 años, comorbilidades significativas, uso concomitante de IBP o antibióticos

ERC: Enfermedad renal crónica; SNG: Sonda nasogástrica; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 5. Antibioticoterapia en la infección por *C. difficile* en función de la gravedad del cuadro

Grado	Opciones terapéuticas
Leve - Moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas durante 10 días (menor coste) - Fidaxomicina 200 mg vo cada 12 horas durante 10 días (menos recurrencias) - Metronidazol 500 mg vo cada 8 horas durante 10 días (si los anteriores no están disponibles)
Grave	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas durante 10 días - Fidaxomicina 200 mg vo cada 12 hora durante 10 días
Colitis fulminante	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 500 mg vo, o por SNG, cada 6 horas asociado a metronidazol 500 mg iv cada 8 h - Si ileo: Vancomicina rectal en enemas cada 6 horas (500 mg en 100 ml de suero salino fisiológico)
Primera recurrencia (10-20%)	<p>Si se utilizó vancomicina para el episodio inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régimen de vancomicina dosis decreciente y pulso al final: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas durante 10-14 días ▪ Vancomicina 125 mg vo cada 12 horas durante 7 días ▪ Vancomicina 125 mg vo cada 24 horas durante 7 días ▪ Vancomicina 125 mg vo cada 2-3 días durante 2-8 semanas - Fidaxomicina 200 mg vo cada 12 horas durante 10 días <p>Si se utilizó fidaxomicina o metronidazol para el episodio inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas durante 10 días
Segunda recurrencia (40-66%) o posteriores	<ul style="list-style-type: none"> - Régimen de vancomicina con dosis decreciente y pulso al final - Fidaxomicina 200 mg vo cada 12 horas durante 10 días - Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas durante 10 días seguido de rifaximina 400 mg vo cada 8 horas durante 20 días - Trasplante de microbiota fecal en centro experto, en tercera o posteriores recurrencias - Valorar administración de bezlotoxumab iv 10 mg/kg en dosis única

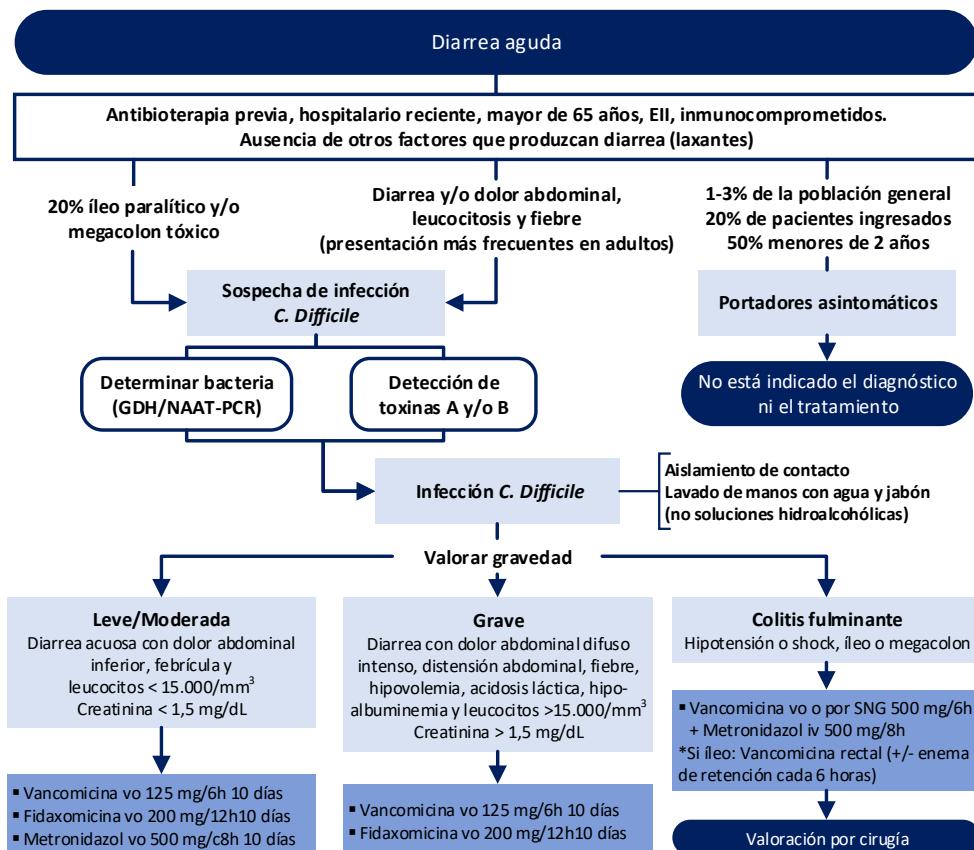


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda secundaria a *C. difficile* en función de la gravedad.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Abreu y Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavale Solares MR, Remes Troche JM, Carmona Sánchez RI, Aldana Ledesma JM et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex. 2018; 84(2): 204-09.
- Crobach MJT, PlancheT, Eckett C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(Suppl 4): S63-S81.
- Johnston BC, Ma S, Goldenberg JZ, Thourlund K, Vandvik PO, Loeb M et al. Probiotics for the prevention of clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(2): 878-88.
- Shane AL, MD, 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-e80.
- UpToDate [sede Web]. Lamont JT, Kelly CP, Bakken JS. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado Abr 15, 2020; acceso Abr 25, 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

24

Dolor anal y rectorragia. A propósito de dos casos

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gómez Espín R, Martínez Crespo JJ.

INTRODUCCIÓN

La patología anorrectal engloba trastornos muy variados que incluyen desde patología benigna, la más frecuente, hasta tumores malignos. La prevalencia de los trastornos anorrectales benignos es alta en la población general representando un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria, Urgencias Hospitalarias y Servicios de Digestivo.

La clínica o síntoma cardinal es la rectorragia y en más de la mitad de los casos se establece un diagnóstico con examen físico anal, tacto rectal y anuscopia o proctoscopia. En nuestro caso hacemos rectoscopia con el endoscopio tradicional flexible. Dado que la visión rectoanal con endoscopio rígido o proctoscopio no es habitual en nuestra Sección quedando en nuestro centro relegada a la Unidad de Coloproctología (UCOP) perteneciente al Servicio de Cirugía General.

CASO CLÍNICO

Presentamos dos casos de patología anorrectal benigna, motivo habitual de consulta en nuestro servicio.

Caso 1

Varón de 55 años, hipertenso y dislipémico, ingresado a nuestro cargo por episodios intermitentes indoloros de hemorragia digestiva baja (HDB) que describe como roja brillante y sin coágulos coincidiendo con la defecación. Se han presentado de forma puntual durante años, pero en los últimos días eran casi constantes. El paciente niega dolor abdominal, fiebre ni otra sintomatología, aunque refiere hábito deposicional estreñido. A la

exploración física, el paciente se encuentra estable hemodinámicamente, presentando un abdomen blando y depresible sin signos de peritonismo y sin dolor a la palpación. Se realiza tacto rectal objetivando plicomas perianales, cordones hemorroidales varicosos internos prolapsados que reducen al tacto y con dedil manchado de heces normocoloreadas.

En una analítica sanguínea que incluye hemograma, bioquímica básica y coagulación no se encuentran alteraciones significativas salvo una hemoglobina de 9 mg/dL. Dada la estabilidad hemodinámica del paciente, pero la anemización secundaria, se administra hierro carboximaltosa 1000 mg iv (Ferinject®) (ver en capítulo 51).

Por la edad del paciente (mayor de 50 años) y ausencia de endoscopias previas, se realiza colonoscopia completa (Figura 1), en la que se descartan posibles orígenes de HDB como tumoral o diverticular, confirmando el sangrado hemorroidal como origen del cuadro de nuestro paciente.

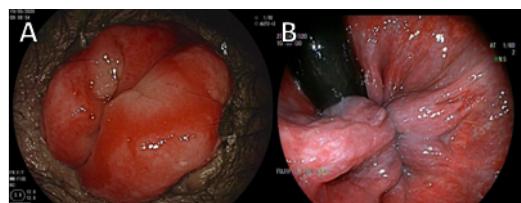


Figura 1. Endoscopia digestiva baja. A. Hemorroides internas prolapsadas con restos hemáticos sugestivos de sangrado reciente. B. Imagen en retrovisión con endoscopio flexible con presencia de plexos hemorroidales internos congestivos.

El paciente evoluciona favorablemente sin nuevos episodios de hemorragia digestiva y con hemoglobina al alta de 12 mg/dL, por lo que se decide alta indicando dieta rica en fibra, probiótico,

medidas higiénico dietéticas, flebotónicos locales y hierro vía oral. Se realiza control analítico en un mes con hemoglobina al alza y sin nuevos episodios por lo que se retira hierro y se mantienen recomendaciones higiénico-dietéticas. El paciente es derivado a la UCOP para valoración de tratamiento definitivo.

Caso 2

Mujer de 45 años sin antecedentes de interés que es derivada a nuestra consulta por cuadro de meses de evolución de dolor anal intenso durante la defecación, describiéndolas como “un paso de cuchilla” sin fiebre ni dolor a nivel abdominal y heces sin productos patológicos.

El paciente, al igual que el primer caso, refiere un hábito deposicional estreñido. Se realiza tacto rectal, presentando el paciente dolor a la separación glútea, observando fisura anal en la línea media posterior, suspendiendo la exploración para no someter al paciente a dolor innecesario.

Se recomienda dieta rica en fibra e ingesta de líquido adecuada para evitar estreñimiento y medidas higiénicas, así como tratamiento médico mediante diltiazem tópico. Se cita al paciente de nuevo en 6 meses presentándose el paciente asintomático, se insiste en las medidas higiénico dietéticas para evitar recidiva.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los trastornos benignos incluyen un amplio espectro de entidades clínicas como fistulas, abscesos, prolapso rectal, prurito anal, hemorroides o fisura anal entre otras, siendo las más comunes las dos últimas. Aproximadamente un 80% de las personas mayores de 50 años sufre algún tipo de enfermedad anal que, aunque no se asocia a mortalidad, puede afectar notablemente a la calidad de vida convirtiéndose por tanto en un motivo frecuente de consulta.

Los síntomas más frecuentes, inespecíficos todos ellos, serán la HDB, dolor y prurito anal siendo importante la anamnesis y exploración física para realizar un buen diagnóstico diferencial pudiendo evitar, en ocasiones, la realización de pruebas complementarias. Con la clínica podemos hacer un diagnóstico de sospecha que puede ser muy valioso, partiendo del síntoma índice que es la rectorragia (Tabla 1) y apoyándonos en el tacto rectal como exploración complementaria básica e imprescindible en todos ellos (modificable según la patología sospechada) que deberemos realizar con mano dominante y doble guante.

Tabla 1. Antecedentes personales y sintomatología asociada a la patología anorrectal benigna

Diagnóstico de sospecha	Síntomas
Fisura anal	Rectorragia y dolor anal
Hemorroides	Rectorragia, prurito, tenesmo con/sin prolapsos
Hemorroide trombosada	Bultoma doloroso con/sin rectorragia
Fistula y/o absceso	Rectorragia, OFE, pus, restos serohemáticos en ropa interior
EII	Rectorragia asociada a diarrea en pacientes jóvenes
Proctitis actínica	Rectorragia y radioterapia pélvica previa
Tumoración rectal	Rectorragia y masa palpable
Eczema perianal	Rectorragia, prurito, manchado de papel higiénico con sangre

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. OFE: Orificio fistuloso externo

Importante la inspección de la región perianal ya que puede revelar la presencia de lesiones externas y conducir, en ocasiones, al diagnóstico (fisura anal o hemorroide externa trombosada). En pacientes cuyos síntomas sugieren prolapsos, una maniobra de Valsalva puede revelar hemorroides o prolapsos de mucosa.

Posteriormente deberemos realizar la palpación del canal anal y el recto previa aplicación de lubricante al dedo índice enguantado de su mano dominante y al ano del paciente. Indicar al paciente realización de Valsalva, relajará el esfínter anal y aumentará la comodidad del paciente a medida que el dedo índice se inserta en el canal anal. Insertar el dedo lentamente, apuntando hacia el ombligo del paciente.

Avanzar el dedo hacia el recto. Sentirá la unión anorrectal como el último anillo muscular antes de sentir una disminución de la presión a medida que el dedo ingresa al recto espacioso. Una vez que el dedo esté dentro del recto, gire la mano alrededor de la circunferencia del recto para sentir sus paredes por todas partes.

Debemos pedir al paciente que apriete el esfínter permitiendo determinar el tono del mismo y sentir tumoraciones o irregularidades dentro del canal anal. Antes de retirar el dedo, pídale al paciente que vuelva a realizar la maniobra de Valsalva para aumentar la posibilidad de impregnación del dedo de heces y valorar así la presencia de productos patológicos.

Hemorroides

Las hemorroides son estructuras anatómicas normales del canal tratándose de una estructura vascular consistente en plexos vasculares con comunicaciones arteriovenosas.

Diferenciamos entre plexo hemoroidal interno y externo. Las hemorroides externas, las cuales son dependientes de ramas de las hemorroidales inferiores ubicadas distales a la línea pectínea y cubiertas por piel del canal anal. Las hemorroides internas, ubicadas proximales a la línea pectínea y cubiertas por mucosa rectal, irrigadas por la hemoroidal superior pero principalmente por ramas de la pudenda, presentándose en los cuadrantes anterior derecho, posterior derecho y lateral izquierdo. Se ha demostrado que estas últimas pueden aparecer de forma sobrelevada en las regiones anales descritas sin significación patológica.

Hemorroides internas

Los síntomas de las hemorroides internas se deben a la pérdida del tejido conectivo de soporte y al prolapso resultante dejando al tejido vascular más susceptible a los traumatismos debidos a los esfuerzos defecatorios para el paso de heces, siendo por ello más frecuentes en pacientes con estreñimiento.

Aunque se desconoce la incidencia exacta, se cree que la sintomatología asociada a las hemorroides internas se produce en el 10-25% de la población adulta. El síntoma principal es el sangrado hemorroidal descrito como HDB roja brillante, indolora y de cantidad variable coincidiendo con las deposiciones pudiendo aparecer como un goteo, en el inodoro o en el papel higiénico. Con menor frecuencia también puede acumularse en el recto y aparecer en forma de sangre oscura o de coágulos.

Las hemorroides de mayor tamaño pueden prolapsar por el canal anal (Tabla 2) y manchar la ropa interior de sangre, así como asociar prurito. Poseen una escasa inervación sensitiva por lo que el dolor no será un síntoma predominante pero que con frecuencia aparece debido a las hemorroides externas coexistentes.

El diagnóstico de las hemorroides internas se realiza mediante la anamnesis y la exploración física, siendo imprescindible el tacto rectal. Puede realizarse anoscopia mediante anoscopio; puede verse también mediante endoscopio flexible en una visión retrógrada no siendo imprescindible la EDB si el paciente no presenta signos de alarma.

Tabla 2. Clasificación de las hemorroides internas

Grado	Prolapso
I	Sin prolapso
II	Prolapso con el esfuerzo defecatorio y reducción espontánea
III	Prolapso con el esfuerzo defecatorio que requiere reducción manual
IV	Prolapso mantenido

En caso de rectorragia en mayores de 50 años sin EDB previa, mayores de 65 años, dudosos signos de enfermedad hemorroidal o fisura anal, antecedentes de EII o de cáncer colorrectal se debe realizar hemograma, bioquímica general, así como rectoscopia/colonoscopia para descartar enfermedad subyacente de forma programada si no existe repercusión del estado hemodinámico. En caso de repercusión hemodinámica, hay que derivar al paciente al Servicio de Urgencias Hospitalario (Figura 2).

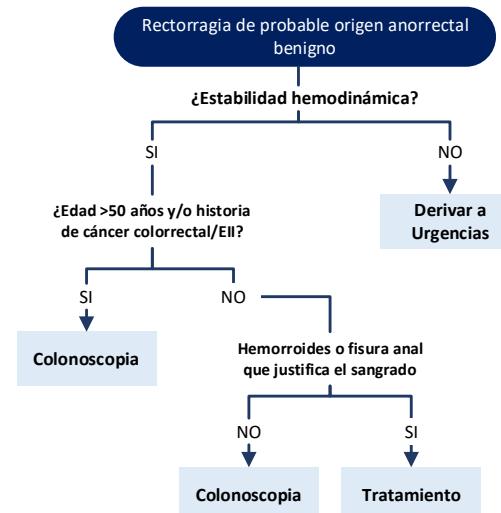


Figura 2. Estrategia ante una hemorragia digestiva baja de probable origen anorrectal benigno.

Hemorroides externas

Las hemorroides externas no suelen producir síntomas y no sangran. Los pacientes se quejan de prurito e irritación asociada debido a la dificultad en la higiene.

Esta sintomatología se ve potenciada por los plicos perianales que presentan comúnmente consistentes en piel redundante residual de episodios previos de inflamación, edema o trombosis y que dificultan la higiene. Reciben diferentes nomenclaturas: fibromas, tags, colgajos, mariscas, etc. Su extirpación tan solo obedece a cuestiones estéticas y de dificultad de higiene en ese área más irregular.

Las hemorroides externas se pueden manifestar de forma aguda en caso de trombosis asociando dolor variable, en ocasiones incapacitante diagnosticándose en la exploración física en la que se objetivaplexo hemoroidal externo de coloración azulada debida al coágulo sanguíneo subyacente. En ocasiones pueden asociar hemorragia debido a la ulceración de la piel que las cubre que puede aliviar el dolor. El prolusión de las hemorroides internas puede producir encarcelamiento, trombosis externa y edema de la zona.

Tratamiento

La presencia de hemorroides de forma asintomática no requiere tratamiento. En los pacientes que presentan síntomas relacionados se debe realizar tratamiento sintomático y en caso de resistencia al mismo o complicación deberá valorarse la eliminación de las mismas. El tratamiento y seguimiento deberá ser llevado por parte de Atención Primaria y derivar al especialista en caso de refractariedad al tratamiento médico (Tabla 3).

En raras ocasiones, se puede presentar como rectorrágia con repercusión hemodinámica, y se debe manejar como cualquier HDB (ver en capítulo 22).

El tratamiento inicial de las hemorroides que debe realizarse en todos los pacientes es una correcta dieta y medidas de higiene. Deberá realizarse un aporte adecuado de fibra para evitar el estreñimiento, así como la evitación de irritantes tales como café en exceso, alcohol o especial picantes.

Tradicionalmente se ha recomendado, sin una clara evidencia, la realización de baños de asiento con agua tibia, 2-3 al día durante 15-20 minutos. De forma lógica, se recomienda evitar el papel higiénico y toallitas húmedas en la limpieza, evitando traumatismos y humedad que pueden potenciar la sintomatología siendo sustituidos por limpieza con agua y jabón.

En caso de estreñimiento importante como principal desencadenante de la sintomatología se pueden asociar laxantes osmóticos, como polietilenglicol (Movicol®) y asociar probióticos (ver en capítulo 26).

Se pueden asociar flebotónico, como la ruscogenina, diosmina, hesperidina o oxerutinas; a nivel local (Proctolog® pomada/supositorios, Proctoial® gel) o sistémico (Daflon® 500 mg cada 12-24h, Fabroven® cada 8-12h, Venoruton® sobres cada 12h). Se ha demostrado que los flebotónicos tienen un efecto beneficioso en el tratamiento del prurito, sangrado, pero no para el dolor.

Para acelerar la cicatrización anorrectal relacionada con patología hemorroides como cualquier otra patología anorrectal, se ha descrito la utilización tópica de ácido hialurónico (Procten® crema, Proctoial® gel) sin clara evidencia pero que en ocasiones puede resultar positivo en la mejora de la sintomatología inespecífica. En caso de dolor se puede asociar tratamiento mediante anestésico y/o corticoide tópico (Hemorrane®, Hemoal®, Antihemorroidal cincfa®, etc.) En caso de asociar corticoides no prolongar tratamiento más de cinco días.

Cuando el tratamiento médico es insuficiente y las hemorroides no son prolapso permanentes (\leq a grado III), puede requerir un tratamiento más agresivo, evitando inicialmente el tratamiento quirúrgico.

Existen numerosas posibilidades terapéuticas fuera del momento agudo, incluyendo la ligadura con bandas, inyecciones esclerosantes (fenol al 5%), crioterapia o la fotocoagulación con infrarrojos. Las dos primeras son las más usadas con tasas de éxito de hasta el 75%.

El tratamiento quirúrgico de las hemorroides está indicado en aquellas de grados III-IV sintomáticas que no han respondido al tratamiento conservador, ante una enfermedad asociada (fisura, fistula, colgajos cutáneos grandes), en la trombosis hemoroidal y en caso de refractariedad a tratamiento conservador. La hemorroidectomía sigue siendo el patrón oro con una tasa de éxito superior al 85% y en dicha intervención pueden eliminarse los pliegues perianales que contribuyen a la sintomatología. El principal problema es el dolor asociado, recomendándose de forma rutinaria anestésicas locales como la bupivacaína. En las hemorroides internas prolapso y trombosadas se puede realizar una hemorroidectomía de urgencia con los mismos resultados que con la cirugía electiva, aunque en muchos casos sea necesario enfriar el cuadro con tratamiento intramuscular primero y posterior oral con corticoides y AINE. Sería el caso de crisis hemoroidal irreducible o crisis hemoroidal severa también llamada vulgarmente "culo en coliflor" por el edema y prolusión que imposibilita la visión del orificio anal.

En ocasiones, en caso de trombo hemoroidal único, que objetivaremos como bultoma externo de superficie tensa y oscura, puede responder inicialmente a tratamientos heparínicos tópicos (Thrombocid® pomada) o puede realizarse una trombectomía consistente en una incisión y extracción del trombo subyacente.

Tabla 3. Tratamiento de la enfermedad hemorroidal

Clasificación	Tratamiento
Todas	Medidas higiénico-dietéticas
Externas no trombosadas y grado I	Laxantes osmóticos Flebotónicos tópicos/sistémicos Anestésicos y/o corticoides tópicos
Grado II/III	Ligadura con bandas elásticas Escleroterapia Coagulación infrarroja
Externas refractarias a tratamiento y grado IV	Cirugía programada (hemorroidectomía)
Hemorroides trombosadas	Cirugía urgente, en 48-72h (hemorroidectomía)

Fisura anal

La fisura anal es otro de los motivos de consulta más importante tanto en Atención Primaria como en unidades hospitalarias como Digestivo o Cirugía General. Consisten en un desgarro lineal en el anodermo. Su etiología exacta se desconoce, sin embargo, se ha visto que una reducción del flujo sanguíneo anodérmico asociado con hipertonicidad del esfínter anal interno pueda estar relacionado. Importante preguntar en la anamnesis, posibles traumatismos anales (prácticas sexuales vía anal) que pueden haber sido el desencadenante.

Más del 90% de las fisuras anales se localizan en la línea media posterior del ano por lo que cualquier fisura de localización atípica (en línea media anterior o lateralmente) deberá alterar al médico sobre una etiología subyacente (enfermedad de Crohn, sífilis, carcinoma epidermoide del ano, radioterapia, etc.).

La sintomatología más frecuente es el dolor intenso que se presenta y/o exacerba durante el proceso de defecación que puede asociarse con mínimos restos de sangre roja brillante en las heces o impregnada en el papel higiénico y quemazón tras la misma. El prurito puede estar presente en fisuras anales crónicas. Al igual que en la enfermedad hemoroidal se ve potenciado por un hábito intestinal estreñido.

Si es posible la exploración nos permitirá diferenciar entre fisuras anales agudas y crónicas. La fisura aguda, clínica inferior a 6-8 semanas, es superficial y los bordes son finos y limpios. Suele asociar una papila centinela junto a margen posterior e internamente se localiza la fisura anal. En la fase crónica, superior a 8 semanas, la fisura es profunda, presentando en su base fibras musculares del esfínter interno y los bordes engrosados y duros de tejido fibrótico. Debemos descartar signos inflamatorios e

improntas cutáneas secundarias a abscesos que podrían presentarse con similar sintomatología.

El diagnóstico a veces es difícil, debido a que la hipertonía que provoca el dolor hace invisible la fisura entre los pliegues del margen anal. Recomendamos exploración anal ayudada por cuatro manos, en estos casos, unas separan los pliegues glúteos y dejan margen anal libre para que el explorador principal intente liberar esa zona. En algunos casos no es posible y un tacto rectal no muy profundo con pomada de tetracaína que causa dolor selectivo sobre la zona, es diagnóstico. Se dice que “la fisura anal no se ve, se toca”.

Confirmado el diagnóstico de fisura no es necesario la realización de rectocolonoscopia. En el caso extraño que se indique rectoscopia se debe sedar al paciente pues es una exploración muy dolorosa.

En cuanto al tratamiento, las medidas higiénico-dietéticas, similares a las explicadas en la patología hemoroidal, responden habitualmente muy bien. Se recomienda como tratamiento de primera línea junto a las medidas anteriores los vasodilatadores tópicos que contrarreste la reducción de flujo anal de forma inicial, sobre todo en caso de fisuras crónicas, como son la nitroglicerina (Rectogesic® cada 12h durante 3-6 semanas) o antagonistas del calcio (Diltiazem crema al 2% o Nifedipino 0,2-0,4% crema, cada 12h durante 3-6 semanas) siendo de elección los últimos debido a sus menores efectos adversos. El principal inconveniente de las pomadas de trinitrato de glicerilo es la cefalea que en ocasiones obliga a retirar el tratamiento. Puede reducirse indicando al paciente la aplicación mediante guante y que permanezca unos minutos tumbado posterior a la aplicación. Hasta un 70% de las fisuras anales remitirán mediante tratamiento tópico.

El siguiente nivel terapéutico, que cada día cuenta con más detractores, es la esfinterotomía química reversible mediante la inyección periódica de toxina botulínica que permite una relajación del esfínter anal interno cuya hipertonicidad se relaciona con las fisuras anales. Un 10% presenta incontinencia fecal.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento médico durante 6-8 semanas o intolerancia al mismo, el paciente se derivará a la UCOP para valorar tratamiento quirúrgico mediante esfinterotomía lateral interna consistente en la sección de hasta el 50% del esfínter anal interno en una de las caras laterales del canal anal. Existe curación en más del 90% de los casos, presentando una tasa de recurrencia menor del 10%.

Eczema perianal

La eczema perianal, también llamado dermatosis perianal es una entidad que engloba diferentes patologías que se localizan en dicha área y cuyo síntoma característico es el prurito, siendo motivo de visita habitual en nuestras consultas.

Etiopatogenia

Existen factores predisponentes relacionados con la humedad en dicha zona como mantener la región mojada, exceso de sudoración o empleo de ropas no porosas, así como lesiones desencadenantes de la manipulación que dificulta la higiene como fisuras, hemorroides o medicamentos tópicos. Inicialmente se produce una irritación de la piel altamente sensible, lo que se traduce en prurito y posterior rascado y proceso inflamatorio susceptible de sobreinfección por bacterias, hongos u otros agentes infecciosos.

En la mayoría de los casos no se identifica una causa responsable del problema, por lo que podría decirse que su origen es idiopático en el 50-90% de los casos. Se establece casi siempre un círculo vicioso entre el prurito y el rascado que genera lesiones que exacerbaban el prurito.

Una causa importante será la contaminación fecal de la piel perianal que no tendrá lugar únicamente por falta de higiene ni siempre será evitable. La contaminación fecal puede ser evidente u oculta; el escrurimiento fecal oculto o *soiling* oculto puede ser insuficiente para que el paciente lo advierta, pero suficiente para producir picazón y rascado provocando el círculo vicioso descrito.

Entre otras etiologías, las más frecuentes se encuentran la dieta (alimentos picantes, café, cítricos, etc.) y enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, la colestasis crónica o la diarrea crónica. Las infecciones, sobre todo micóticas (candidiasis), pero también parasitarias (oxiuros) y bacterianas. Otra posible etiología es la dermatitis de contacto irritativa, muy frecuente en pacientes con limpieza compulsiva (se recomienda limpieza perianal diaria).

En pacientes que persiste la patología a pesar de múltiples tratamientos se deben barajar otras posibilidades diagnósticas como psoriasis, la dermatosis seborreica invertida, la dermatitis de contacto alérgica o la dermatitis perianal postestreptocócica, siendo ésta ultima la población pediátrica la más afectada. Se recomienda derivar a Dermatología para realizar estudio.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante una minuciosa anamnesis identificando todos los posibles factores causales y de una buena exploración perianal y rectal. Será importante mediante la misma descartar enfermedades neoplásicas, como el carcinoma escamoso del margen anal y la enfermedad de Paget de la región perianal que pueden dar como síntoma inicial prurito. En caso de no poder descartarlo, realizar rectoscopia.

Tratamiento

En general, el tratamiento del eczema y prurito perianal suele ser sintomático mediante medidas de higiene y dieta, debiéndose aplicar en todos los casos independiente de la etiología. Se recomienda dieta rica en fibra que evite la diarrea, así como evitar la ingesta de alimentos picantes, ácidos o el café. Mantener la región perianal limpia será uno de los objetivos más importantes, realizando lavados con agua tras las deposiciones y secado con secador o mediante presión de toalla, no deslizamiento. Se debe evitar el papel higiénico que es más abrasivo y potencia el rascado. En los casos de *soiling* oculto o contaminación fecal involuntaria se aconseja limpiar canal anal con dedo enfundado en toallita húmeda.

Con el objetivo de disminuir la humedad e impedir el contacto con determinados productos irritantes (orina, heces, sudor) se aplicará como tratamiento general una "crema barrera" en forma de pasta, existiendo la pasta *lassar* y la pasta al agua, aplicadas varias veces al día. La pasta *lassar* tiene una base más oleosa e hidratante que la pasta al agua, por lo que cuando tenemos procesos crónicos en los que la piel está más reseca es quizás de elección frente a la pasta al agua. Ambas formulaciones poseen un alto contenido en zinc que actúa como antiséptico.

Puede dar buenos resultados el tratamiento corticoideo tópico (Adventam® crema, Menaderm simple®). Si se sospecha de candidiasis estará indicado tratamiento antifúngico tópico sin (Ginecanesten®) o en combinación con corticoide (Menaderm Clio®). En caso de no tener clara la etiología existen preparados que incluyen además de los anteriores, antibiótico tópico (Positon®crema).

Con relativa frecuencia nos podemos encontrar con que la dermatitis perianal o bien no responde o bien recidiva a los tratamientos descritos debiendo ser derivado a Dermatología.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G et al. Tratamiento de la fisura anal: algoritmo de actuación. Documento de consenso de la Asociación Española de Coloproctología y la Sección de Coloproctología de la Asociación Española de Cirujanos. *Cir Esp.* 2018; 96(5): 260-67.
 - Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult.* 10^a ed. Madrid: Elsevier; 2017.
 - Rajab T, Bordeianou L, von Keudell A, Rajab H, Zhou H. Digital rectal examination and anoscopy. *N England J Med.* 2018; 378(22): e30.
-

Capítulo

25

Varón de 49 años con cambio del hábito intestinal y elevación de las transaminasas

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Martínez Díaz F, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años que ingresa para estudio de diarrea de dos meses de evolución. Entre sus antecedentes destaca consumo ocasional de alcohol, hábito tabáquico de un paquete a la semana y síndrome ansioso-depresivo recurrente en seguimiento y tratamiento por parte de Psiquiatría. En cuanto a los antecedentes familiares refiere padre con cáncer de páncreas a los 72 años, tío y primo hermano maternos con cáncer de colon a los 70 y 55 años respectivamente y prima hermana paterna con cáncer de mama a los 35 años.

Respecto a la enfermedad actual el paciente presenta cuadro de diarrea de unas 2-3 deposiciones al día (Bristol 5-7) sin productos patológicos de unos dos meses de evolución que respetan el descanso nocturno, sin presentar dolor abdominal, tenesmo, pérdida de peso u otra sintomatología. Refiere cambios en la conducta alimenticia con aumento del consumo de alcohol por motivos personales y estrés laboral. Sin hallazgos patológicos en la exploración física por aparatos y sistemas.

Se solicita analítica general destacando colestasis disociada (GGT 282 UI/L y FA 496 UI/L) con resto de parámetros bioquímicos y hemograma en rango normal y colonoscopia, objetivando a 15 cm del margen anal, lesión excrecente de centro excavado y friable al roce del endoscopio que ocupa $\frac{3}{4}$ partes de la luz colónica sin estenosar, sugestiva de neoformación. A 30 cm, otra neoformación de similares características (Figura 1). Se toman múltiples biopsias de ambas lesiones y se realiza tatuaje perilesional. No se evidenciaron otros hallazgos patológicos en el trayecto explorado.



Figura 1. Colonoscopia. A. Neoformación a 15 cm de margen anal. B. Neoformación a 30 cm de margen anal.

Dados los hallazgos endoscópicos, se amplía analítica con marcadores tumorales, CEA 616,3 ng/mL y se solicita estudio de extensión con TC toraco-abdomino-pélvico en la que se evidencia masa heterogénea de 13,4 x 6,6 x 7,8 cm (AP x T x L) en lóbulo hepático derecho (segmentos VI, VII y VIII) y lesión de 6 mm en segmento II, compatibles con metástasis hepáticas. Así como doble engrosamiento concéntrico colónico sugestivo de neoplasia con imagen nodular de densidad de partes blandas adyacente, sospechoso de adenopatía/implante (Figura 2).



Figura 2. TC abdomen con metástasis hepáticas en lóbulo derecho. A. Corte axial. B. Corte sagital.

Las biopsias confirmaron histológicamente el diagnóstico de adenocarcinoma de colon multifocal esporádico con expresión de microsatélites conservada, BRAF y KRAS no mutados (Figura 3).

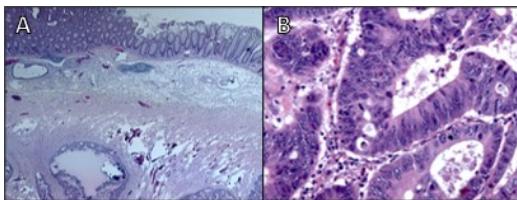


Figura 3. Cortes histológicos de la pieza quirúrgica. A. Mucosa normal (arriba derecha), adenoma tubular (arriba izquierda) y grupos glandulares neoplásicos con centro necrótico e infiltrado de capa muscular propia (H-E 125x). B. Detalle de glándulas neoplásicas separadas por escaso estroma tapizadas por epitelio pseudoestratificado con núcleos irregulares y mitosis (H-E 450x).

Con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon multifocal (sigma y región recto-sigmoidea) con metástasis hepáticas (estadio TNM IV) se presenta en comité multidisciplinar remitiéndose a Consultas Externas de Oncología. Se pauta tratamiento sistémico quimioterápico según esquema FOLFOX-cetuximab. Tras ocho ciclos con buena tolerancia y disminución considerable de las lesiones en PET-TC se realiza resección hepática de los segmentos VI-VII y VIII. Tras administrar otros cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante, sin evidencia de progresión de la enfermedad en TC, el paciente es programado para hemicolectomía izquierda con anastomosis colo-rectal término-terminal. Previa a la misma según protocolo de anemia preoperatoria con evidencia de Hb 9,2 g/dL Fe 31 µg/dL, ferritina 13 ng/mL, transferrina 269 mg/dL e índice de saturación de transferrina del 8,1%, se administran 1000 mg de hierro carboximaltosa iv según protocolo (ver en capítulo 51).

En revisiones posteriores, y al año del diagnóstico, paciente asintomático sin signos de recidiva tumoral en pruebas de imagen.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

De forma global, el carcinoma colorrectal (CCR) es el cáncer más frecuente en España, con más de 40.000 casos anuales diagnosticados y con una tendencia incidental creciente, sobre todo a partir de los 50 años y más en hombres que en mujeres. Por su parte, la mortalidad presenta una tendencia a la disminución estableciéndose una supervivencia media a los 5 años del 57,1% en el cáncer de colon y del 56,4% en el de recto.

Entre los factores de riesgo y prevención del CCR se sugiere moderar el consumo de grasas y carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego, promoviéndose una dieta rica en fibra, fruta, vegetales, pescado, aves de

corral, leche y otros productos lácteos. Se debe garantizar una ingesta adecuada de folato, vitamina B, calcio, vitamina D, betacarotenos y minerales en la dieta, no como suplementos. En cuanto a los estilos de vida se debe mantener un IMC saludable y controlar los factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico (obesidad abdominal e hiperinsulinemia) practicando actividad física de forma habitual. También se aconseja evitar y abandonar el consumo de tabaco y alcohol.

El uso de AAS a dosis bajas para la prevención primaria del CCR únicamente tendría cabida en personas con enfermedad cardiovascular y edad comprendida entre 50 y 59 años, para el resto, la administración de AINE (incluido el AAS) de manera sistemática no se aconseja.

Genéticamente, los cambios que dan lugar al desarrollo de CCR se han clasificado en: alteraciones en los protooncogenes (*KRAS*, *NRAS* y *BRAF*), pérdida de la actividad de los genes supresores tumorales (*APC*, *SMAD4*, *TP53*) y anomalías en los genes que reparadores de los errores de emparejamiento de bases del ADN (*hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*)

Diagnóstico del CCR en pacientes sintomáticos

La evaluación diagnóstica de los pacientes con síntomas digestivos bajos requiere una buena anamnesis y un examen físico detallado, incluyendo la exploración anorrectal (ver en capítulo 24).

Cuando presenten rectorragia sospechosa de CCR (sangre oscura y/o mezclada con las heces) asociada o no a pérdida de peso, cambio en el hábito intestinal, síntomas perianales, masa abdominal o rectal sospechosa; o anemia ferropénica sin causa justificada se les debe solicitar una colonoscopia preferente.

A los pacientes con síntomas digestivos bajos que no cumplen los criterios anteriores de derivación o solicitud de colonoscopia, se les debería realizar un test de sangre oculta en heces inmunológico (SOHi). En caso de resultar positivo ($> 10 \mu\text{g/g}$ de heces) se aconseja solicitar colonoscopia preferente y en caso de resultar negativo, pero permanecer los síntomas durante más de 4 semanas derivar al especialista en Aparato Digestivo para valoración de colonoscopia. Establecer el punto de corte positivo en $10 \mu\text{g}$ de Hb/g de heces garantiza un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad del test de SOH. Un punto de corte más bajo aumentaría el número de colonoscopias y un punto más alto, podría retrasar el diagnóstico de algunos pacientes con CCR.

La construcción y validación de modelos predictivos a partir de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con síntomas de CCR pueden facilitar la identificación del riesgo individual de CCR. Como se ha comentado, la colonoscopia es la prueba de elección en el diagnóstico de CCR.

El estadio en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico del CCR, de ahí que la demora en su diagnóstico pueda implicar cambios terapéuticos. Los factores de demora pueden atribuirse al paciente (tiempo que transcurre desde que presenta síntomas hasta que consulta al médico por primera vez), al médico de familia (tiempo que transcurre desde el primer contacto con el mismo hasta la solicitud de la colonoscopia o remisión al especialista) y al sistema (desde su remisión a especialista hasta el diagnóstico definitivo). Es por ello, que se considera necesario realizar campañas de concienciación sanitaria y disponer de criterios y circuitos de derivación para confirmación diagnóstica de CCR. Se establece que en pacientes con alta sospecha de CCR, el intervalo de tiempo entre la derivación desde Atención Primaria y la realización de la colonoscopia y/o confirmación diagnóstica debe ser inferior a 2 semanas. Por este motivo, nuestra institución ha incorporado un modelo *open acces* para la solicitud de colonoscopias preferentes desde Atención Primaria.

Diagnóstico de CCR en paciente ambulatorio

Cuando en una colonoscopia se evidencia la presencia de una masa sugestiva de CCR es necesario cumplir el siguiente protocolo:

- Describir las características macroscópicas de la lesión de forma detallada: tamaño en milímetros, porcentaje de ocupación de la luz colónica, aspecto o morfología (en pastilla, mamelonada, ulcerada, etc) y consistencia a la toma de biopsias (dura, friable, etc). El uso de cromoendoscopia virtual puede ayudar a la caracterización de las mismas. En general, los carcinomas de ciego y colon ascendente tienden a ser grandes, voluminosos y necrosados (crecen más rápido que su vascularización). En colon distal y recto, la afectación suele ser más circunferencial. Se recomienda una adecuada documentación iconográfica de las lesiones.
- Indicar la localización de la lesión: bien de forma anatómica por segmento colónico afecto (ciego, colon ascendente, transverso, descendente, sigma o recto) o mediante la distancia desde margen anal en centímetros, si bien esto último suele ser inexacto y no se usa en nuestra práctica clínica.
- Tomar varias biopsias de la lesión y remitir la petición de forma preferente. El estudio anatomo-patológico debe contener el subtipo histológico, el grado de diferenciación tumoral, el estado de los microsatélites y las mutaciones en *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*.
- En caso de que la lesión no se encuentre a menos de 10 cm de margen anal es obligatorio realizar marcaje (tatuaje) mediante la inyección submucosa con solución de partículas de carbono estéril, con la precaución de que la tinta no se extienda en sábana por la submucosa y genere dudas de localización durante la intervención quirúrgica. Se recomienda tatuar en 2-3 localizaciones separadas, ubicadas a unos 3-5 cm distales a la lesión (lado anal) así como especificar los detalles mediante documentación gráfica y en el informe endoscópico (Figura 4).

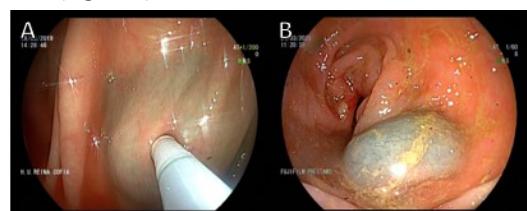


Figura 4. Realización de marcaje (tatuaje). A. Inyección submucosa de solución de partículas de carbono estéril. B. Resultado final.

- Es fundamental completar la exploración hasta alcanzar fondo de ciego. En caso de que la neoplasia fuera estenosante o por cualquier otro motivo no fuera posible completar la exploración (edad avanzada, preparación deficiente, dificultades técnicas o de la sedación, comorbilidades, etc), se recomienda repetir la exploración o completar estudio mediante colonografía por TC.
- Solicitar estudio de extensión mediante TC toraco-abdomino-pélvico de forma preferente. En el caso de tumores rectales se optará por RM o ecografía transrectal. El estudio con PET-TC debe realizarse en caso de presentar metástasis potencialmente resecables.
- Solicitar analítica completa preferente que incluya el CEA, a realizar en su centro de salud.
- Realizar interconsulta a Servicio de Cirugía General (Unidad de Coloproctología – UCOP) de forma preferente.
- Generar una copia del informe e incluir en carpeta de comité multidisciplinar de CCR.
- Informar al paciente y/o familiares de los hallazgos endoscópicos y de los pasos a seguir: realización de pruebas de imagen, presentación del caso en

comité de CCR y cita en Consultas Externas de Ci-
rugía para decidir el mejor abordaje terapéutico.
Este paso, hablando siempre con cautela y como
cualquier transmisión de malas noticias, es funda-
mental para disminuir la ansiedad y dar respuesta
a las dudas iniciales del paciente.

Diagnóstico de CCR en paciente hospitalizado

En el caso de que la neoplasia fuera diagnosticada en un paciente hospitalizado, los aspectos del informe endoscópico serían iguales, pero en este caso se recomienda informar vía telefónica o personal al facultativo especialista a cargo del paciente de los hallazgos e indicar la solicitud de estudio de exten-
sión e interconsulta a UCOP.

Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio

En la población de riesgo medio, se recomienda el cribado con una sola determinación de SOH cada 2 años entre los 50 y los 75 años de edad. La colonos-
copia de cribado (tras SOH positiva), se debe realizar bajo sedación profunda, en condiciones de limpieza adecuada (escala de Boston $\geq 2/2/2$), con intubación cecal y con un tiempo de retirada no inferior a 6-8 minutos. La próxima revisión dependerá de los hallazgos endoscópicos (Figura 5, final del capítulo). En esta población, no se aconseja el cribado mediante detección de ADN en las heces, colonoscopia directa, cápsula endoscópica, colonografía TC rutinaria (salvo SOH positiva con imposibilidad de realizar colonos-
copia) o biomarcadores tumorales en sangre perifé-
rica.

El cribado de CCR se debe organizar desde una pers-
pectiva poblacional, con cobertura universal y cum-
pliendo los estándares de calidad, implicando a
profesionales de Atención Primaria para promover la
participación y adherencia de la población.

Cribado en las poliposis colorrectales

Bajo el epígrafe poliposis colorrectal se incluyen aquellos síndromes genéticos y generalmente here-
ditarios que predisponen a la presencia de numerosos pólipos y riesgo aumentado de CCR, requiriendo por ello un estudio y vigilancia especial.

De forma generalizada, se recomienda el análisis genético mediante paneles multigén en los pacien-
tes que cumplen los criterios establecidos, así como a sus familiares de primer grado (FPG), esto es,
padres, hermanos e hijos.

Criterios para la realización de análisis genéticos en pacientes con poliposis adenomatosa

- ≥ 20 adenomas colorrectales
- ≥ 10 adenomas colorrectales antes de los 40 años
- ≥ 10 adenomas y antecedentes personales o famili-
liares de CCR antes de los 60 años
- ≥ 10 adenomas y antecedente familiar de polipo-
sis adenomatosa atenuada

Poliposis Adenomatosa Familiar

La poliposis adenomatosa Familiar (PAF) es el sín-
drome de poliposis adenomatosa más frecuente, con
herencia autosómica dominante (penetrancia 80-
100%). El gen mutado responsables es el gen APC
(cromosoma 5q). Se caracteriza por la presencia de miles de adenomas a lo largo del trayecto gastrointestinal, principalmente a nivel colónico (Figura 6), asociándose también a osteomas mandibulares y anomalías dentales. Presenta una versión atenuada (PAFa) con menor número de adenomas colónicos.



Figura 6. Presencia de múltiples adenomas a nivel colónico en paciente diagnosticado de PAF.

En los individuos que presenten la mutación patogé-
nica de PAF clásica, o FPG de éstos, se recomienda iniciar el cribado de CCR a los 10-12 años con sig-
moidoscopia inicial y tras la detección del fenotipo,
con colonoscopia anual. Aquellos que presenten una
PAFa el inicio se establece a los 18-20 años con
periodicidad anual o bienal.

En la PAFa se recomienda la polipectomía endoscó-
pica de todas las lesiones para reducir el riesgo de CCR. En la PAF clásica, el hallazgo de un CCR supone indicación absoluta de intervención quirúrgica de forma consensuada con el paciente (proctocolecto-
mía total o colectomía total con anastomosis ileo-
rectal). La vigilancia posterior será cada 6-12 meses en pacientes con remanente rectal y bienal para aquellos con reservorio ileal. La administración de AINE como adyuvante a la cirugía podría recomen-
darse en estos pacientes.

Finalmente, es necesario realizar vigilancia de las lesiones gástricas y duodenales a partir de los 25-30 años, con frecuencia según la clasificación de Spigelman; del tumor papilar de tiroides mediante

ecografía anual en mujeres de 15 a 35 años; y del hepatoblastoma mediante alfafetoproteína y ecografía abdominal hasta los 7 años.

El síndrome de Gadner y el Síndrome de Turcot son dos variantes de la PAF, el primero de ellos asociado a osteomas, tumores benignos de tejidos blandos y manifestaciones extraintestinales y el segundo a meduloblastoma y glioma multiforme.

Poliposis asociada al gen *MUTYH*

La poliposis asociada al gen *MUTYH* (también conocido como *MYH*), presenta menos de 100 adenomas colónicos y en otras localizaciones gastrointestinales.

El desarrollo de la poliposis asociada al gen *MUTYH* requiere de la mutación bialélica. En portadores monoalélicos el cribado dependerá de la agregación familiar y en portadores bialélicos se deberá iniciar a los 18-20 años con periodicidad anual o bienal.

De forma similar a la PAFa, se recomienda la resección endoscópica de todos los pólipos y la colectomía ante el hallazgo o sospecha de CCR, realizándose el mismo seguimiento posquirúrgico mediante gástroscopia y colonoscopia.

Finalmente, se recomienda el análisis del gen *MUTYH* en las parejas de portadores biaélicos para establecer las recomendaciones en la descendencia.

Poliposis hamartomatosa

Cuando los pólipos detectados son de tipo hamartomatoso y se presentan de forma múltiple, dan lugar al síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Cowden. La mayoría se asocia a un mayor riesgo de CCR, aunque su historia natural no es bien conocida, y a manifestaciones extraintestinales.

Las recomendaciones de cribado no están tan bien definidas como en la PAF, recomendándose la polipectomía endoscópica siempre que sea posible.

Poliposis juvenil

La poliposis juvenil es una entidad secundaria a la mutación de los genes *MADH4*, *BMPR1A* y *ENG*, caracterizada por la presencia de pólipos juveniles gastrointestinales múltiples.

Los pólipos juveniles son tumores mucosos formados por un exceso de lámina propia y glándulas quísticas dilatadas, más que por la proliferación de células epiteliales.

El diagnóstico se establece por la presencia de 5 o más pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal y/o cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar de síndrome de poliposis juvenil.

El cribado se realiza mediante gastro-colonoscopia desde los 15 años, cada 2-3 años si no hay pólipos y anual en caso contrario. También se sugiere la vigilancia de lesiones vasculares por riesgo de síndrome de hemorragia-telangiectasia hereditaria.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jehers se caracteriza por la mutación de los genes *STK11/LKB1* lo que determina presencia de pólipos hamartomatosos en intestino delgado, estómago y colon, lesiones pigmentadas en boca, manos y pies y riesgo elevado de cáncer ovárico, testicular, mama y páncreas.

Los pólipos tipo Peutz-Jeghers son hamartomatosos y se caracterizan por un epitelio glandular apoyado sobre una trama ramificada de músculo liso bien desarrollado contigua a la muscular de la mucosa que se extiende hasta la cabeza del pólipos; lo que junto con la presencia de una lámina propia normal lo diferencia de los pólipos juveniles.

Síndrome de Cowden

El síndrome de Cowden es una entidad menos frecuente producida por la mutación del gen *PTEN* dando lugar a la formación de hamartomas en estómago y colon asociados a triquilemomas faciales, ganglioneuromatosis, acantosis glucogénica esofágica, enfermedad fibroquística y cáncer de mama, útero, bocio no tóxico y cáncer tiroideo.

Los pólipos de la enfermedad de Cowden se caracterizan por presentar desorganización y proliferación de la muscular de la mucosa con un epitelio colónico de recubrimiento casi normal.

Dado que no parece aumentar el riesgo de cáncer gastrointestinal, no existen recomendaciones de cribado específico para el colon, aunque pudiera optarse por revisiones bienales desde los 15 años.

Síndrome de poliposis no hereditarios

El síndrome de poliposis serrada (SPS) y el de Cronkhite-Canada suponen dos entidades de poliposis adquiridas, sin carácter hereditario.

Síndrome de poliposis serrada

El SPS se caracteriza por múltiples pólipos serrados (PS) en el colon, en cualquiera de sus formas. Los

pólipsos serrados son los pólipos no adenomatosos más frecuentes, presentando una ruta neoplásica diferente, y pudiéndose identificar tres tipos histológicos:

- Pólipos hiperplásicos (PH): pequeños (< 5mm), sésiles, distales y sin potencial maligno.
- Pólipos/adenomas serrados sésiles (P/AAS): > 5 mm, proximales y con potencial maligno.
- Adenomas serrados tradicionales (AST): > 5 mm, pediculados, distales y con potencial maligno.

En aquellos individuos con diagnóstico de SPS (5 o más PS proximales al sigma, al menos 2 de ellos ≥ 10 mm; cualquier número de PS en un FPG de un paciente diagnosticado de SPS; o presencia de más de 20 PS distribuidos a lo largo de todo el colon), se recomienda la realización de colonoscopia cada 1-3 años con resección de las lesiones visualizadas. La colectomía total o segmentaria se recomienda ante la presencia de CCR y el seguimiento posterior debe ser anual. El cribado para los FPG debe iniciarse a los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.

Síndrome de Cronkhite-Canada

El síndrome de Cronkhite-Canada es una entidad rara, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos y mucosa edematosas y congestiva, lo que determina un cuadro de diarrea malabsortiva y enteropatía pierde proteínas. Además, asocia alteraciones ectodérmicas (alopecia, hiperpigmentación cutánea y atrofia ungual) y riesgo de cáncer gastrointestinal.

El debut suele ser brusco, sobre los 60 años, con una progresión rápida y con mal pronóstico, ya que en la actualidad no existen tratamientos específicos y los utilizados (corticoides, antibióticos, resección quirúrgica, etc.) no han resultado efectivos.

Síndrome de Lynch. CCR hereditario no asociado a poliposis.

El síndrome de Lynch es una entidad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia, no polipósica, caracterizada por el desarrollo de CCR y otros tumores extraintestinales (endometrio, ovario, estómago, uréter/pelvis renal, próstata, páncreas, cerebro, vías hepatobiliarias, intestino delgado, y múltiples adenomas y carcinomas sebáceos y queratoacantomas en la variante Muir-Torre del Síndrome de Lynch). Esta situación se da como consecuencia de mutaciones en los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (*MLH1*, *MSH2*,

MSH6, *PM52*), produciendo inestabilidad de los microsatélites (IMS) y con ello una fase acelerada de progresión tumoral. Así, aunque el número de adenomas que se produce en estos pacientes es similar a la población general, manifiestan una anatomía patológica avanzada (características vellosas, DAG, etc.) incluso cuando son pequeños.

Esta entidad, supone hasta el 6% de los adenocarcinomas colónicos. Su diagnóstico se establecía mediante los criterios de Ámsterdam, aunque actualmente, se utilizan las directrices de Bethesda revisadas para el síndrome de Lynch.

Directrices de Bethesda revisadas para el síndrome de Lynch

- Diagnóstico de CCR en un individuo < 50 años
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores extracolónicos asociados
- CCR con fenotipo de IMS diagnosticado en un individuo < 60 años de edad
- Personas con CCR y un FPG con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, con uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años de edad
- Personas con CCR con 2 o más FPG o de segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad

El cribado de estos pacientes debe realizarse mediante: estudio endoscópico iniciado a los 20-25 años con una frecuencia anual o bienal y ecografía transvaginal anual en mujeres a partir de los 30-35 años. También se recomienda la erradicación del *H. pylori* en caso de estar presente (por riesgo de cáncer gástrico) así como realizar estrategias de vigilancia más intensivas para otros tumores (mama, próstata, páncreas, etc.).

En cuanto al tratamiento, ante la presencia de un CCR se recomienda la resección extensa (colectomía con anastomosis ileorrectal) para prevenir las neoplasias metacrónicas. También, debe ofrecerse la realización de hysterectomía y ooforectomía bilateral a los 40-45 años o si no hay deseo reproductivo. La quimioprofilaxis con AAS puede recomendarse de forma individualizada.

Evolución natural y pronóstico

Los CCR comienzan como lesiones epiteliales intramucosas originados en pólipos adenomatosos. Cuando crecen, se vuelven invasivos, penetran en la muscular de la mucosa del intestino e invaden los conducto linfáticos y vasculares hasta afectar a los ganglios linfáticos regionales, las estructuras adya-

centes y sitios distales. Un tumor benigno puede tardar aproximadamente 17 años en evolucionar a cáncer avanzado, sin embargo, tarda menos de 2 años en adquirir capacidad metastásica.

Los cánceres colorrectales dentro del colon se distribuyen en colon ascendente y ciego (25%), colon transverso (15%), colon descendente (5%), sigma (25%), recto-sigma (10%) y recto (20%).

La diseminación depende de la vascularización linfática y sanguínea del segmento afecto, así los cánceres rectales tienden a extenderse de forma contigua por la ausencia de serosa. Las metástasis suelen aparecer inicialmente a través del sistema portal en hígado (sincrónicas en el 10-25% de los pacientes en el momento del diagnóstico y del 40-70% en cánceres diseminados) y posteriormente en pulmón. Una excepción son los tumores de tercio inferior de recto ya que pueden presentarse inicialmente en pulmón al drenar por vía vena hemoroidal media y vena cava inferior.

En la actualidad, la clasificación más utilizada para la estadificación del CCR es la TNM de la séptima edición del *Cancer Staging Manual* de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de 2010, que clasifica la extensión del tumor primario (T) en función de la infiltración mucosa (Tis-T4), la afectación de ganglios regionales (N) en función de su número, ≤ 3 (N1) o ≥ 4 (N2) y la presencia de metástasis (M), únicas (M1a) o múltiples (M1b). A los casos se le asigna el valor más alto de TNM que describe la extensión completa de la enfermedad y se agrupan en cinco estadios, de 0 a IV (Tabla 1).

Tabla 1. Estadificación TNM del AJCC del CCR

Estadio	Criterionio
0	Carcinoma in situ: Tis N0 M0
I	T1-T2 N0 M0
II	T3-T4 N0 M0
III	Cualquier T N1-N2 M0
IV	Cualquier T cualquier N M1

Basado en el *American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. Colon and rectum 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010*.

En los pacientes con CCR aumenta el riesgo de tener un segundo carcinoma (carcinomas sincrónicos: 0,7-7,6%) y de presentar otro posteriormente entre 5 y 7 años después (carcinomas metacrónicos: 1,1-4,7%).

En cuanto al pronóstico, es importante determinar una serie de variables anatomo-patológicas, moleculares y clínicas útiles para predecir el resultado y diseñar las estrategias óptimas de tratamiento y seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2. Variables asociadas a mal pronóstico

Variables anatomo-patológicas
Estadificación TNM alta
Margen de resección circunferencial positivo
Tumor residual después de la resección
Tumor poco diferenciado
Histología mucinosa o células en anillo de sello
Invasión venosa, linfática o perineural
Tumor ulceroso o infiltrativo
Variables moleculares
Pérdida de heterocigosis en cromosoma 18q, 17p o 8p
Mutación en gen <i>BAX</i> o <i>KRAS</i>
Variables clínicas
Obstrucción o perforación de colon
Localización rectal o en colon derecho
Edad < 30 años
CEA elevado

CEA: Antígeno carciembrionario.

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico y el estadiaje es necesario establecer el mejor abordaje terapéutico mediante un enfoque multidisciplinar. Los pilares fundamentales son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Es fundamental aportar al paciente información sobre la situación, el estadio y las distintas opciones terapéuticas junto con sus riesgos y beneficios para que pueda tomar parte activa de las decisiones.

Manejo de la anemia preoperatoria en el CCR

La prevalencia global de anemia en el CCR es de un 48% y la de anemia grave supera el 20%. La anemia preoperatoria, fundamentalmente ferropénica, es el mayor factor de riesgo de transfusión perioperatoria, relacionándose con un peor curso posquirúrgico, aumento de las necesidades transfusionales y de la estancia hospitalaria.

En estos pacientes, se ha demostrado que la administración de carboximaltosa de hierro, es una de las alternativas más eficaces para mejorar de forma rápida la anemia antes de la cirugía. Se recomienda la administración de Fe carboximaltosa en pacientes entre 7 y 10 g/dL asociando trasfusión de concentrados de hematies por debajo de 7 g/dL.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía del tumor primario

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los pacientes con CCR invasivo no metastásico. El objetivo es la resección amplia del segmento afectado junto con la eliminación de su drenaje linfático. La extensión de la resección colónica está determinada por la irrigación sanguínea y la distribu-

ción de los ganglios linfáticos regionales y debe incluir un segmento de colon de al menos 5 cm a cada lado del tumor, aunque suelen incluirse márgenes más amplios.

El abordaje de los cánceres rectales puede realizarse mediante escisión transanal (TAMIS o TEMS) en pacientes seleccionados (T1N0 a menos de 8 cm de margen anal, menores de 3 cm, limitado a menos del 30% de la circunferencia rectal y de moderado a bien diferenciados). El resto, debe tratarse mediante escisión mesorrectal total transabdominal. En las lesiones rectosigmaideas y del recto superior puede realizarse la resección anterior baja a través de una incisión abdominal, y conseguirse la anastomosis primaria (Figura 7).

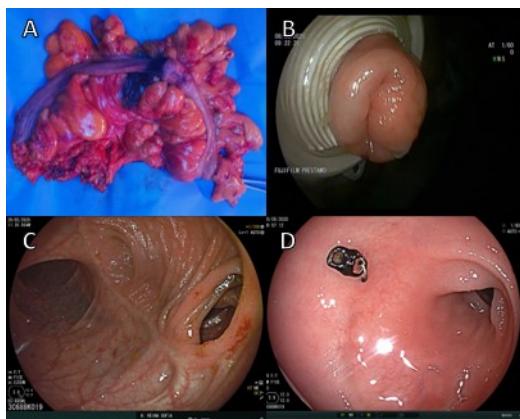


Figura 7. A. Pieza quirúrgica. Hemicolecctomía derecha por neoplasia de sigma. Marcaje endoscópico con solución de partículas de carbono estéril. B. Colostomía tras hemicolecctomía izquierda por neoplasia de recto bajo. C. Anastomosis ileocólica tras hemicolecctomía derecha. D. Anastomosis colorrectal término-terminal con agrafe quirúrgico residual tras neoplasia de sigma.

Cirugía de las metástasis

Se recomienda la resección de las metástasis hepáticas (metastasectomía) en los pacientes con intención curativa del tumor primario y en los que no hay evidencia de enfermedad extrahepática siempre que se pueda dejar un volumen hepático remanente mayor al 20-25%. La extensión de la afectación hepática que se considera resecable varía desde un tumor que afecta a un lóbulo hepático hasta la enfermedad focal en múltiples lóbulos, esto es hasta un 11% de los pacientes. Los pacientes con hasta tres nódulos pulmonares son inicialmente candidatos a resección quirúrgica. La crioterapia, la ablación por radiofrecuencia, la quimio-radioembolización son alternativas para los pacientes cuyas metástasis hepáticas o pulmonares no son adecuada para la resección quirúrgica.

Los pacientes con implantes peritoneales pueden ser candidatos a cirugía citorreductora y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC).

Quimioterapia

Dentro de la variedad de fármacos quimioterápicos, los que han demostrado su utilización en el CCR son el oxíplatinio, el irinotecan y las fluoropirimidinas (5-fluoruro y capecitabina). Además, se cuenta con fármacos biológicos como cetuximab y panitumumab (anticuerpos monoclonales anti-EGFR) útiles en pacientes *RAS* no mutado, bevacizumab (anticuerpo anti-VEGF A), flibcept (proteína de fusión recombinante contra VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario) y regorafenib (inhibidor de la tirosina quinasa).

Actualmente, la norma es aplicar tratamiento adyuvante a todos los pacientes con estadio III y a los de alto riesgo en estadio II tan pronto como el paciente sea medicamente capaz. Los esquemas recomendados son el CAPOX (capecitabina y oxíplatinio) durante 3 meses o el FOLFOX (5-fluoruro y oxíplatinio) durante 3-6 meses.

Para los pacientes con cáncer de recto en estadio II o III, se recomienda tratamiento combinado con quimioradioterapia preoperatoria (5-FU/RT o capecitabina/RT), cirugía y quimioterapia postoperatoria con un total de 6 meses.

En presencia de metástasis a distancia, es importante conocer el estado mutacional de los genes en el tumor primario o/y en alguna de las metástasis. En caso de metástasis resecables o potencialmente resecables el esquema quimioterápico con mejores resultados es el FOLFOX con biológicos, si el gen *RAS* no está mutado, de forma perioperatoria durante unos 6 meses. En el caso de enfermedad no resecable, existen varias líneas terapéuticas. La elección de una u otra dependerá de la escala ECOG de calidad de vida del paciente y sus deseos, de la afectación orgánica y de las características del tumor (localización y mutaciones asociadas).

Entre los efectos adversos generales de la quimioterapia encontramos las citopenias, náuseas y vómitos, disminución del apetito, cansancio, diarrea y fiebre. Existen efectos secundarios que son propios de cada fármaco, como la toxicidad neurológica del oxíplatinio, la toxicidad cardíaca de las fluoropirimidinas, la hipertensión arterial del bevacizumab, o la toxicidad cutánea del cetuximab y panitumumab. Algunos de estos fármacos, aunque no todos, pueden producir alopecia.

Radioterapia

La radioterapia, además de utilizarse como neoadyuvancia o adyuvancia en los tumores rectales en estadio II y III, puede ser eficaz en la paliación de la hemorragia y el dolor causado por la enfermedad rectal avanzada. De entre sus complicaciones más frecuentes destaca la proctitis r谩dica, tratada cuando es sintom谩tica mediante coagulaci髇 con arg髆 plasma (APC) (Figura 8).



Figura 8. A. Rectitis r谩dica. B. Tratamiento con APC.

Tratamiento endosc髍pico

Tratamiento curativo: RME y DSE

A d韏 de hoy es posible ofrecer tratamiento endosc髍pico a pacientes con CCR en estadio localizado T1 o T2 mediante t閞nica resectiva como la RME (resecci髇 mucosa endosc髍pica) o la DSE (dissecci髇 submucosa endosc髍pica).

La RME se utiliza para extirpar en bloque lesiones menores de 20 mm o para resecar en fragmentos aquellas de mayor tama駉 (resecci髇 *piecemeal*) con DAG o adenocarcinoma sin compromiso de la submucosa. T閞nicamente incluye identificaci髇, marcaje, inyecci髇 submucosa y resecci髇 (Figura 9). Las tasas de curaci髇 son superiores al 95% y las complicaciones o mortalidad pr谩cticamente nulas.

La DSE se ha desarrollado para el tratamiento de lesiones mayores con afectaci髇 mucosa o de la capa superficial de la submucosa disec醤dose la misma en profundidad lo que permite una mayor tasa de resecci髇 en bloque con m醩genes libres de tumor (R0) y menor de recidivas. Sin embargo, su curva de aprendizaje es mayor y el porcentaje de complicaciones m醩 elevado. La DSE involucra cuatro pasos principales: marcaje, inyecci髇 de la submucosa con 红igo carm髍 y adrenalina, incisi髇 de la mucosa y disecci髇 de la submucosa por debajo del tumor mediante *endo-knives*.

Entre las dos t閞nicas, la RME puede considerarse una variaci髇 m醩 avanzada y especializada de polipectom韆 est醖ard, mientras que la DSE requiere experiencia clínica en procedimientos avanzados y t閞nicas de disecci髇 mucosa.

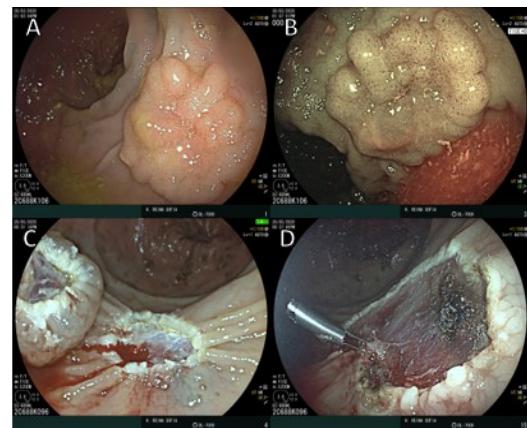


Figura 9. Resecci髇 mucosa endosc髍pica de p贸lico s茅sil de 20 mm. A. Caracterizaci髇 de la lesi髇. B. Patr髙n de criptas mediante el uso de cromoendoscopia virtual (FICE). C. Resecci髇 endosc髍pica con aza de diatermia previa inyecci髇 de adrenalina diluida 1:10000. D. Escara post-polipectom韆 con clip hemost醶tico y aplicaci髇 de APC.

Tratamiento paliativo: stents enterales

Cuando el tratamiento curativo no es factible, la colocaci髇 endosc髍pica de pr贸tesis met醶licas auto-expandibles no cubiertas o parcialmente recubiertas resulta util para solucionar o evitar la obstrucci髇 intestinal por el tumor de forma paliativa (Figura 10).

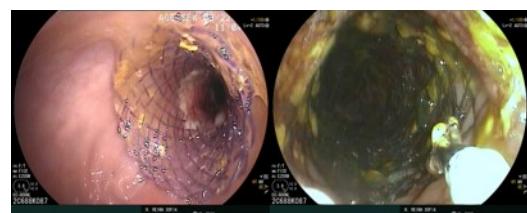


Figura 10. Colocaci髇 de stent enteral paliativo en neoplasia estenante de colon.

Entre las ventajas de los stent sobre la cirug韆 paliativa se encuentran un tiempo de recuperaci髇 m醩 r醍ido (que permite la administraci髇 m醩 temprana de quimioterapia) y una estancia hospitalaria m醩 corta.

Las posibles complicaciones incluyen la perforaci髇 y la migraci髇 del stent. El crecimiento tumoral con nueva obstrucci髇 solo se ha informado ocasionalmente, pudiéndose tratar con éxito mediante la ablaci髇 con l醟er o la inserci髇 de stents superpuestos. Algunos estudios sugieren un riesgo significativamente mayor de perforaci髇 en pacientes tratados con bevacizumab, estando contraindicada su colocaci髇 en este grupo de pacientes. Adem醩, los pacientes con cancer rectal bajo, pueden desarrollar dolor rectal y/o tenesmo secundario al stent.

Seguimiento

Las estrategias óptimas para la vigilancia después de la cirugía con intención curativa siguen siendo inciertas.

Después del tratamiento radical, es preciso realizar revisiones o controles periódicos para vigilar la evolución de la enfermedad, controlar los efectos secundarios o complicaciones tardías, si es que aparecen y detectar de forma precoz nuevos pólipos o cánceres colorrectales. El riesgo de recaída es más elevado durante los 3 primeros años desde la cirugía y luego va disminuyendo progresivamente, aunque puede haber recidivas tardías más allá de los 5 años.

La periodicidad de las revisiones con anamnesis completa será más estrecha durante los 2 primeros años, normalmente cada 3-4 meses; de los 2 a 5 años se realizarán cada 6 meses: y a partir del quinto año de forma anual, siempre que no existan signos o síntomas que obliguen a cambiar la periodicidad de las mismas. En cuanto a la solicitud de pruebas complementarias (CEA, TC toraco-abdomino-pélvico y colonoscopia) la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomiendan:

Estadio I: no hay datos disponibles para guiar la vigilancia posterior al tratamiento en estos pacientes, por lo que se sugiere realizar únicamente colonoscopias de revisión igual que estadio II o III.

Estadio II o III resecado:

- Analítica con CEA durante al menos los primeros dos o tres años después de la resección primaria. En caso de aparecer elevado se debe confirmar mediante una nueva prueba, particularmente si los valores están entre 5 y 10 ng/mL.
- TC de tórax y abdomen anuales durante al menos tres años. Para pacientes con cáncer rectal, se su-

giere ampliar con TC pélvica anual si no se administró radioterapia.

- Colonoscopia: la primera al año de la resección primaria, la segunda a los 3 años de la primera y la tercera a los 5 años de la segunda. En el caso de detectar lesiones de alto riesgo debe considerarse acortar los intervalos de seguimiento. Se recomienda detener la vigilancia a los 80 años o antes si la esperanza de vida es menor debido a comorbilidades.

Estadio IV resecado: no hay datos suficientes para orientar el seguimiento, por ello, se sugiere seguir una estrategia individualizada basada en los estadios II o III, pero con una TC más frecuente.

Se sugiere no obtener las siguientes pruebas para la vigilancia de rutina: SOH, pruebas de función hepática o hemograma completo, radiografía de tórax y PET-TC.

Cuando la resección completa no ha sido posible, las revisiones van destinadas a controlar los síntomas y administrar tratamientos paliativos, si el paciente los necesita. Las pruebas a realizar y el intervalo entre las consultas queda a criterio médico, sin poder establecer de antemano una periodicidad.

Consideraciones finales

El caso que exponemos, es el de un varón joven menor de 50 años con un carcinoma colorrectal sincrónico con metástasis hepáticas (estadio IV), esporádico, ya que, a pesar de sus antecedentes familiares, como demostró el estudio genético no presentaba ninguna alteración a este nivel. Tras su presentación en comité multidisciplinar se optó por un tratamiento combinado con quimioterapia, resección de las metástasis y del tumor primario con buen resultado inicial y en controles posteriores hasta la actualidad.

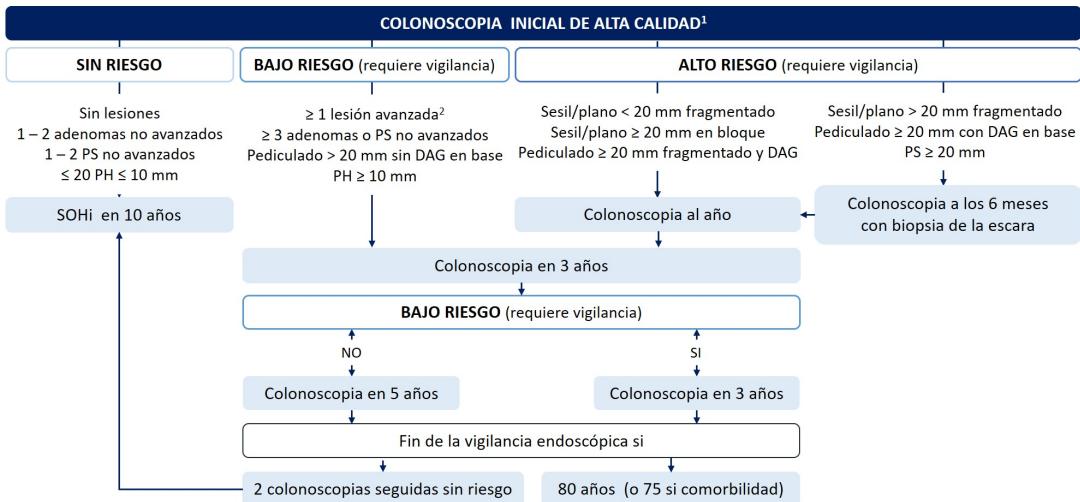


Figura 5. Seguimiento de las lesiones epiteliales neoplásicas del colon.

¹ Colonoscopia inicial de alta calidad: Colonoscopia completa (intubación cecal), con una preparación adecuada (Boston ≥ 2 en todos los tramos o que permite detectar lesiones > 5 mm), realizada por un endoscopista experto (con una adecuada tasa de detección de adenomas $> 30\%$ en hombres y $> 20\%$ en mujeres, con una proporción de colonoscopias con adecuada preparación $> 85\%$ y una tasa de intubación cecal $> 95\%$) y con una resección completa de pólipos. En caso de mala preparación o colonoscopia incompleta se recomienda repetirla en menos de 6 meses

² Lesión avanzada: Adenomas vellosos o tubulovellosos, DAG ≥ 10 mm; Pólipo serrado ≥ 10 mm o con DAG

Nota: Ajuste por antecedentes familiares:

- Un familiar de 1º grado > 60 años o varios familiares de 2º grado con CCR o LA sin Sd. hereditario \rightarrow Seguimiento normal.
- Un familiar de 1º grado < 60 años o varios familiares de 2º grado con CCR o LA sin Sd. hereditario \rightarrow Colonoscopia cada 5 años si no riesgo
- \geq Un familiar de 1º grado o varios familiares de 2º grado con CCR o LA \rightarrow Derivar a la consulta de Alto riesgo

Nota 2: Se recomienda derivación a la Consulta de Alto Riesgo cuando:

- ≥ 10 adenomas
- ≥ 5 PS proximales o ≥ 2 PS ≥ 10 mm
- CCR pt1 con resección endoscóptica

PS: pólipo Serrado; PH: Pólipo Hiperplásico; LA: Lesión Avanzada; DAG: Displasia de Alto Grado; CCR: Carcinoma Colorrectal.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Cubillena J, Marzo Bastillejo M, Mascort Roca JJ, Amador Romero FJ, Bellas Beceiro B, Clofent Vilaplana J et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterol Hepatol. 2018; 41(9): 585-96.
- Gómez España MA, Gallego J, González Flores E, Maurel J, Paéz D, Sastre J et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019; 21(1): 46-54.
- Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dins-Ribiro M, Brando C et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) guideline. Endoscopy. 2019; 51(3): 266-77.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline NG151 Colorectal cáncer [Internet]. London: NICE; 2020 [acceso 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485>

Capítulo

26

Mujer joven con dolor abdominal y diarrea crónica

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Chuni Jiménez D, Serrano Díaz L, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 31 años, con síndrome ansioso en tratamiento con fármacos ansiolíticos, que es derivada por su médico de atención primaria a Consultas Externas de Digestivo por cuadro intermitente de dos años de evolución de dolor abdominal de localización cambiante con predominio en hemiabdomen inferior acompañado de tránsito intestinal alternante, con aumento de las flatulencias y predominio de diarrea consistente en hasta 5-6 deposiciones al día de consistencia completamente líquida (Bristol 7) sin productos patológicos y sin fiebre que dura de 2 a 3 días. La paciente refiere aparición del dolor y empeoramiento del mismo en ocasiones tras la ingesta, así como mejoría sintomática tras las deposiciones, también niega consumo de tóxicos y nuevos fármacos en los últimos meses. Relata preocupación por antecedentes familiares en su familia materna de intolerancia a la fructosa.

En su centro de salud ha sido tratada con analgésicos como el paracetamol o el metamizol vía oral, con mejoría parcial y con recurrencia de los episodios descritos nuevamente.

A la exploración física, la paciente se encuentra estable hemodinámicamente, con abdomen blando y depresible, levemente doloroso a la palpación en hipogastrio sin presentar reacción peritoneal.

Una analítica sanguínea realizada la semana previa, demuestra los siguientes resultados: función renal e ionograma normales, PCR de 0,04 mg/dL, hemograma y coagulación normales, anticuerpos anti-transglutaminasa negativos e IgA en rango de normalidad. Igualmente, se habían realizado en meses previos analítica de orina, urocultivo, coprocultivo, calprotectina fecal y citología ginecológica sin hallaz-

gos patológicos. También ha sido realizada, a nivel ambulatorio, ecografía abdominal donde destaca colelitiasis sin signos inflamatorios ni obstructivos de vía biliar, por lo tanto, podría tratarse de un hallazgo casual.

Ante la sospecha de un trastorno funcional intestinal (TFI) se incide a través de la historia clínica en la periodicidad y duración de los síntomas, también en la ausencia de signos de alarma. Insistimos en la duración de la sintomatología, refiriendo más de dos años de duración sin pérdida de peso importantes durante los cuales se ha respetado el sueño y no ha presentado disfagia, tampoco vómitos. La paciente aqueja presentar los episodios descritos anteriormente mínimo una vez al mes, incluso en ocasiones dos veces, sin una periodicidad clara. No presenta antecedentes familiares de cáncer de colon (CCR), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ni celiaquía.

Así pues, ante las pruebas complementarias realizadas a nivel ambulatorio e historia clínica en la que se descartan signos de alarma, la paciente es diagnosticada de Síndrome del Intestino Irritable (SII) de acuerdo a los criterios de Roma (IV). Se transmite a la paciente el diagnóstico, así como la benignidad del mismo y se pauta dieta rica en fibra soluble.

De igual manera y para reforzar la confianza y mejorar la relación médico-paciente, se cita de nuevo en consulta en 6 meses tras la realización de test de intolerancia a fructosa y lactosa que resultan negativos. Se encuentra mejor, con disminución en la periodicidad de los síntomas, pero presentes de forma ocasional por lo que se intensifica tratamiento introduciendo probiótico.

La vemos de nuevo pasados 6 meses, la paciente ha experimentado mejoría casi completa refiriendo

haber recuperado la calidad de vida que tenía hace años. Acordamos con la paciente alta para continuar seguimiento en su centro de salud, recordándole que de nuevo puede ser reenviada si la situación cambia.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El SII, así como el resto de los TFI como el estreñimiento funcional (ver en capítulo 27), diarrea funcional, hinchazón/distensión abdominal (ver en capítulo 9), son patologías con alta prevalencia que pueden llegar a afectar gravemente a la calidad de vida y que comportan grandes costes cobrando importancia su diagnóstico clínico y manejo.

Se trata de una entidad que, a pesar de ser descrita hace más de 150 años, se desconoce con certeza su fisiopatología, marcadores de la enfermedad, así como una terapéutica específica, por lo que se debe realizar un tratamiento sintomático existiendo diversidad de posibilidades en función de la clínica.

Los TFI no se consideran trastornos aislados y se acepta que muy frecuentemente se solapan, resultando imposible distinguirlos. Por tanto, el modelo conceptual más aceptado para explicarlos es el de un conjunto de síntomas en el que, según predomine uno u otro y basándose en unos criterios, se establece el diagnóstico.

Epidemiología

El SII representa por sí solo, entre el 10 y el 15% del motivo de todas las consultas en Atención Primaria y entre el 25 y el 30% de los pacientes derivados a las consultas de Digestivo, comportando un gran gasto en nuestro sistema sanitario.

Las estimaciones sobre su incidencia son complicadas por diversos motivos, entre ellos los criterios empleados para el diagnóstico y la pequeña proporción de los pacientes afectados que busca ayuda médica.

Se trata de una entidad más frecuente en mujeres y que característicamente asociamos a personas jóvenes. Su incidencia en personas de avanzada edad es igualmente alta, pero la probabilidad inicial disminuye debido a la presencia de patología orgánica, más frecuente en personas de mayor edad o asociarlo erróneamente a las mismas, por ejemplo, enfermedad diverticular no complicada que presenta similar presentación clínica y podría confundirnos en el diagnóstico.

Fisiopatología

Se han involucrado numerosos mecanismos diferentes en la patogenia del SII, incluidos una motilidad anómala, hipersensibilidad visceral, una inflamación de bajo grado y estrés sin claras evidencias de ninguno de ellos.

La hipersensibilidad visceral y la disfunción motora intestinal que caracterizan el SII se pueden establecer tras un proceso inflamatorio, sea de causa infecciosa, autoinmune o como respuesta a un alérgeno, que afecte a cualquiera de las estructuras que componen el eje cerebro-intestino. Hace referencia al eje funcional y bidireccional entre estructuras intestinales (incluyen la barrera intestinal con su componente epitelial, neuroendocrino, inmunológico y microbiota), estructuras supraespinales y centrales o cerebrales.

Debido a las propiedades de plasticidad de las neuronas, cambios en la expresión de receptores, canales iónicos, neurotransmisores, etc., desencadenados por una inflamación resuelta y por tanto ser inicialmente reversibles, pueden volverse persistentes en el tiempo. Además, se ha descrito que los fenómenos inflamatorios repetidos pueden alterar mecanismos espinales y supraespinales. Así pues, la alteración estructural y funcional que se produce en el circuito nervioso entérico y extrínseco que modulan sensación y función motora durante el proceso inflamatorio puede persistir sin necesidad de que la respuesta inflamatoria se perpetúe, contribuyendo así al desarrollo de hipersensibilidad visceral y alteraciones de la motilidad.

Por ello, en los diversos TFI, la diarrea puede deberse a contracciones colónicas más frecuentes y de amplitud elevada que pueden contribuir de igual manera a producir dolor abdominal. El estreñimiento puede ser secundario a la disminución de contracciones propulsivas del bolo fecal. Se ha demostrado que la distensión del recto puede inducir dolor en volúmenes menores en pacientes con SII, describiéndose así la hipersensibilidad y pudiendo explicar así el hecho de que estos pacientes sientan en mayor medida las contracciones intestinales posteriores a la ingesta o las producidas por el estrés produciendo en ocasiones dolor abdominal.

El intestino normal se encuentra de forma crónica en un estado inflamatorio controlado de bajo grado, como resultado de la interacción entre microorganismos entéricos comensales y el sistema inmunitario del individuo. Pero se ha descrito la inflamación

secundaria a una gastroenteritis bacteriana como el factor de riesgo más importante para desarrollar SII, sobre todo si se asocia a trastornos depresivos, ansiosos o hipocondría. Esto podría explicarse por la pérdida de marcadores de membrana, así como uniones moleculares entre las diferentes células entéricas (*tight junctions*).

Parece razonable pensar que variantes genéticas podrían modular las señales transmitidas en el intestino y que posiblemente determinen una susceptibilidad genética.

Hasta el momento no se ha llegado a una comprensión total de la patogénesis del SII. Se sigue trabajando para que esto se consiga ya que los nuevos fármacos están empezando a centrarse en los mecanismos fisiopatológicos conocidos de esta patología.

Manifestaciones clínicas

La clínica característica es de dolor abdominal, junto a alteraciones del tránsito intestinal que deberán estar presentes de forma crónica, durante al menos 6 meses.

El dolor abdominal es fluctuante y suele estar mal localizado pudiendo aparecer en cualquier parte del abdomen (predomina en abdomen inferior) que empeora con la ingesta y mejora con las flatulencias o la defecación. Es frecuente el empeoramiento del mismo por acontecimientos vitales complicados o cualquier situación estresante. Los pacientes de SII pueden presentar diarrea, estreñimiento o ambos síntomas de forma fluctuante e intermitente.

Característicamente no puede haber productos patológicos, fiebre ni otra sintomatología que evide patología orgánica. El predominio de uno de ellos ha llevado a realizar una clasificación sintomática que será base del tratamiento: SII-E (estreñimiento), SII-D (diarrea), SII-M (mixto) y SII-NC (no clasificables) que se explicaran más detenidamente a continuación.

Los términos estreñimiento y diarrea pueden significar diferentes manifestaciones en cada individuo por lo que será necesario analizar el significado de las mismas cuando esta palabra sea utilizada por un paciente. La consistencia de las heces deberá ser evaluada mediante la escala de Bristol que clasifica las mismas en 7 grados (Tabla 1).

En los pacientes con SII es muy frecuente también la sensación de hinchazón (síntoma) así como distensión abdominal visible (signo), siendo importante

también precisar significado de los términos utilizados por el paciente.

Tabla 1. Escala de Bristol

Tipos	Características
1	Trozos duros separados, como nueces
2	Como una salchicha compuesta de fragmentos
3	Con forma de morcilla con grietas en la superficie
4	Como una salchicha, lisa y blanda
5	Trozos de masa pastosa con bordes definidos
6	Fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares
7	Totalmente líquida

En los pacientes con TFI es muy frecuente la presencia de síntomas concomitantes como pirosis o dispepsia, comunicada en el 50-80% de los pacientes. Otras manifestaciones extraintestinales que se presentan relacionadas con el SII y TFI en general son la migraña, depresión, ansiedad y trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica o fibromialgia.

De tal forma que, muchos pacientes derivados desde Atención Primaria que consultan por dolores abdominales y alteraciones del tránsito intestinal llevan incorporado en su tratamiento psicofármacos, siendo una pista que puede ayudarnos a confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico

Anteriormente existía un debate abierto entre dos estrategias para llegar al diagnóstico positivo de SII: diagnóstico basado en síntomas compatibles y diagnóstico por exclusión de cualquier patología orgánica, que requiere la realización de pruebas complementarias siendo necesaria la realización de pruebas de imagen.

Actualmente las grandes sociedades están de acuerdo en el uso de escalas diagnósticas basadas en la anamnesis donde se encuentren síntomas compatibles y se descarten signos de alarma, así como la realización de pruebas complementarias limitadas y variables en función de los factores de riesgo del individuo.

Tabla 2. Criterios de Roma IV para el síndrome de intestino irritable

Temporalidad	Sintomatología de más 6 meses de evolución Presente, al menos un día a la semana, en los últimos 3 meses
Sintomatología	Dolor abdominal recurrente, con las características descritas, asociado con 2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Relacionado con la defecación- Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces- Asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces
Descartar signos de alarma mediante la anamnesis y exploración física	

Los criterios más usados en la actualidad son los Criterios de Roma (IV) para el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos, entre ellos el SII (Tabla 2). Se trata de criterios avalados por la evidencia científica y debemos ser pragmáticos y aplicarlos en nuestros pacientes para mejorar el diagnóstico.

Uno de los grandes pilares del diagnóstico y que lo distingue de otros trastornos gastrointestinales es la cronicidad y la frecuencia. Los síntomas deben tener más de 6 meses de evolución y deben haber estado presentes en los últimos 3 meses, mínimo una vez a la semana de media. Entre los síntomas debe estar el dolor abdominal descrito anteriormente, asociado a una alteración en defecación, ya sea un cambio en la frecuencia o forma de las heces.

En función de los síntomas predominantes y basándose en la escala de Bristol, se definen los diferentes subtipos que nos ayudarán a enfocar el tratamiento:

- SII con predominio de estreñimiento (SII-E): más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces tipo 1-2 de Bristol, y menos de una cuarta parte, heces tipo 6-7.
- SII con predominio de diarrea (SII-D): más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces tipo 6-7 de Bristol y menos de una cuarta parte heces tipo 1-2.
- SII con hábito intestinal mixto (SII-M): más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces tipo 1-2 de Bristol y más de una cuarta parte, heces tipo 6-7.
- SII sin clasificar (SII-NC): pacientes con SII cuyos hábitos intestinales no pueden ser clasificados en ninguna de las 3 categorías anteriores.

Así pues, el dolor abdominal es el síntoma distintivo de esta entidad patológica funcional, la cual viene acompañada de otros síntomas. Cuando estos síntomas secundarios son los predominantes (estreñimiento, diarrea, hinchazón), sin evidencia de dolor abdominal y se presentan de forma crónica y cíclica sin signos de alarma, deberemos pensar en otros trastornos funcionales intestinales como son el estreñimiento funcional, diarrea funcional e hincha-

zón/distensión abdominal funcional, cuyos criterios se establecen también en los criterios de Roma (IV).

Cuando nos presentamos ante un posible trastorno funcional intestinal siempre debemos incidir mediante la anamnesis y exploración física en descartar signos de alarma de enfermedad orgánica que nos obligarían a la realización específica de determinados estudios complementarios.

Signos de alarma sugestivos de enfermedad orgánica

- Antecedentes familiares de cáncer de colon, poliposis intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía
- Edad mayor de 50 años
- Ausencia de cronicidad
- Síntomas nocturnos
- Fiebre
- Aumento de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina, velocidad de sedimentación) y leucocitos
- Pérdida de peso significativa no explicable por otras causas.
- Sangre en heces
- Exploración física: masa abdominal palpable, visceromegalias, adenopatías, tacto rectal patológico

Sin embargo, hay que tener presente que un pequeño porcentaje de pacientes con síntomas de SII y sin síntomas de alarma, mayor en el caso de SII-D, pueden presentar una enfermedad orgánica por lo que el agravamiento de los síntomas podría indicar la realización de pruebas complementarias.

Hoy en día existe gran controversia respecto a las pruebas complementarias que se deben realizar de rutina en estos pacientes y la coste-efectividad de las mismas. Por ello y para evitar la sobreutilización y aumentar el gasto sanitario de forma consensuada se han establecido criterios específicos para determinar la indicación de las mismas (Tabla 3). No obstante, como en otras patologías es necesario abogar a la razón e individualizar en función de la situación propia de cada paciente.

Tabla 3. Pruebas complementarias indicadas ante la sospecha de SII

Prueba complementaria	Indicaciones
Hemograma y bioquímica (incluida PCR)	Todos los pacientes con sospecha de SII
ATG	Todos los pacientes con sospecha de SII-D. Si positivo, gastroscopia con toma de biopsias
Calprotectina fecal	Si sospecha de EI
Parásitos en heces	Si clínica compatible y viaje a zonas endémicas
Ecografía abdominal	Si signos de alarma Valorar otras pruebas de imagen en función de resultados o sospechas
Colonoscopia	Todos los pacientes con edad >50 años Signos de alarma Agravamiento de los síntomas con falta de respuesta a tratamiento Antecedentes personales/familiares: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de colon - Poliposis colónica - Enfermedad inflamatoria intestinal
SeHCAT o tratamiento empírico con colestitamina/colestipol	SII-D refractario a tratamiento Sospecha de MAB
Test de intolerancia a lactosa y fructosa/sorbitol	Historia dietética compatible SII-D refractario a tratamiento
Test de expulsión del balón y manometría anorrectal	Tacto rectal compatible con disinergia anorrectal SII-E refractarios a tratamiento

PCR: Proteína C reactiva; SII-E: Síndrome del intestino irritable tipo estreñimiento; SII-D: Síndrome del intestino irritable tipo diarrea; ATG: Anticuerpos antitransglutaminasa; MAB: Malabsorción de ácidos biliares; SeHCAT: Test de ácido-23-selenio-25-homotaurocólico.

Hasta el momento no se dispone de biomarcadores específicos para el SII o cualquier TFI que nos permitan su diagnóstico, pero en caso de sospecharlo está indicada la realización de hemograma y bioquímica que incluya PCR que descarten pérdidas digestivas de sangre, así como cualquier actividad inflamatoria. En caso de sospecha incluir determinación de perfil tiroideo ya que su alteración puede ser la causa de sintomatología similar.

En caso de SII-D, solicitaremos anticuerpos anti-transglutaminasa (ATG) tipo IgA y el valor absoluto en sangre de IgA. Si existe un déficit de IgA está indicado realizar medición de ATG tipo IgG o anti-gliadina tipo IgG o IgA. Si la serología es positiva o la sospecha clínica elevada, hay que considerar la realización de una gastroscopia con biopsias duodenales que nos permitan realizar el diagnóstico definitivo e iniciar tratamiento. Los estudios de parásitos o antígenos de los mismos en heces (ej.: para descartar *Giardia lamblia*) y la calprotectina fecal (sospecha de proceso inflamatorio) también pueden ser útiles en caso de presentar factores de riesgo como viajes a zonas endémicas o antecedentes familiares de la enfermedad respectivamente.

No se ha demostrado que la radiología simple de abdomen u otras pruebas radiológicas tengan utilidad para encontrar características morfológicas que discriminen entre los pacientes con SII y la población general. Tampoco se ha demostrado que sea necesaria la realización rutinaria de ecografía abdominal

en pacientes con SII. Deberá ser realizada en caso de presentar signos de alarma que nos hagan sospechar una enfermedad orgánica.

Ninguna evidencia soporta la utilidad de la realización de colonoscopia en pacientes con SII sin otros síntomas de alarma asociados. Sin embargo, la colonoscopia debe realizarse en pacientes con criterios de SII que tengan más de 50 años, signos de alarma, así como agravamiento de los síntomas o falta de respuesta tras varios escalones terapéuticos. También se debe realizar con cualquier edad si presentan antecedentes personales/familiares de cáncer de colon, poliposis o enfermedad inflamatoria se deberá realizar una colonoscopia. En caso de SII-D hay que tomar biopsias escalonadas del colon para descartar una colitis microscópica. Se recomienda tomar dos biopsias del colon izquierdo, dos del transverso y otros dos del derecho en botes separados.

Ante refractariedad al tratamiento en SII-D debemos sospechar otras entidades que pueden dar una clínica similar. La malabsorción de ácidos biliares (MAB) es una entidad patológica que coexiste en el 25% de SII-D y para diferenciarla se debe realizar el test de ácido-23-selenio-25-homotaurocólico (SeHCAT) o, si la prueba es poco accesible, el ensayo terapéutico con agentes secuestradores de ácidos biliares (iniciar colestiramina/colestipol). En caso de refractariedad, debe incidirse en la historia dietética para valorar la ingesta de lactosa y fructosa/sorbitol la prueba del aliento de hidrógeno puede identificar

la malabsorción de estos azúcares; si no está disponible, puede efectuarse una prueba terapéutica de exclusión durante 3-4 semanas.

Los estudios funcionales en un paciente con SII-E pueden estar indicados en pacientes con estreñimiento que no responden a las medidas terapéuticas para descartar disinergia anorrectal o tiempo de tránsito lento. El tacto rectal es determinante al objetivar una contracción paradójica del ano durante el esfuerzo defecatorio. En este caso lo aconsejable consiste en realizar un test de expulsión del balón y si este resulta patológico, una manometría anorrectal para confirmar el diagnóstico de disinergia.

Tratamiento

En los pacientes con SII el análisis individualizado de los síntomas predominantes, la comorbilidad psiquiátrica, la experiencia con tratamientos previos y la relación dieta/síntomas resultan esenciales para establecer el tratamiento y su intensidad. A día de hoy sigue siendo un reto por su heterogeneidad de esta enfermedad, la falta de estudios y por tanto de evidencia (Figura 1, ver al final del capítulo).

El efecto terapéutico de la relación-paciente se evidencia con un descenso en el número de consultas, disminución de la sintomatología e incremento en la satisfacción del paciente. Los elementos más importantes para conseguir una relación terapéutica dependen de la eficacia de una consulta estructurada en la que se escuche atentamente al paciente relatando su sintomatología y no despreciando la afectación que supone en su calidad de vida, se explique en lenguaje asequible la enfermedad (benignidad y cronicidad de la misma), se resuelva cualquier duda que tenga respecto a causas y pronóstico del síndrome y se aborde el tratamiento de

forma conjunta. Es decir, transmitir seguridad y confianza al paciente, lo que en terminología anglo-sajona se denomina “*reassurance*”.

En pacientes donde objetivemos una posible influencia de actividades estresantes externas puede recomendarse realización de ejercicio y actividades relajantes como yoga o pilates. La actividad física mejora la consistencia de las heces y aumenta la eliminación de gas disminuyendo la distensión abdominal. También resulta beneficioso en los trastornos ansioso-depresivos. La eficacia de terapias psicológicas (cognitivo-conductual) ha demostrado beneficios en estos pacientes.

Uno de los grandes pilares del tratamiento del SII y que deberá realizarse en primer lugar junto a los anteriores son las modificaciones dietéticas. En todos ellos deberemos recomendar unas normas básicas de higiene nutricional como es hacer comidas en horarios regulares tomando el tiempo en cada una y no olvidarse de ninguna de ella, evitando así períodos prolongados de tiempo entre comidas. La mayoría de los pacientes con SII consideran responsable de los síntomas a elementos de la dieta, por lo que es importante intentar identificar qué alimento o grupos de alimentos pueden desencadenar o incrementar los síntomas.

Los polioles y oligo-di-monosacáridos fermentables (FODMAPs), entre ellos la fructosa, lactosa, fructanos, galactanos o polioles, constituyen una serie de carbohidratos de cadena corta que son mal absorbidos en el intestino y pueden producir por su actividad osmótica y por la fermentación de las bacterias intestinales (exceso de producción de gas) síntomas como alteraciones del ritmo deposicional y consistencia de las heces (diarrea o estreñimiento), distensión y/o dolor abdominal y meteorismo.

Tabla 4. Dieta restrictiva en alimentos FODMAPs

Tipo de alimentos	Alimentos a evitar	Alternativas
Fruta	Manzana, mango, pera, sandía, cereza, piña, melocotón, ciruela, fruta en conserva	Plátano, melón, uva, kiwi, naranja, mandarina, fresa, arándanos
Edulcorantes	Fructosa, edulcorantes artificiales “terminados en -ol”	Sacarosa (azúcar común), glucosa, edulcorantes artificiales (sacarina, aspartamo, ciclamato)
Lácteos	Leche animal, queso, yogur, natillas, helados, mantequilla	Leche y yogurts “sin lactosa”, leche de soja, leche de avena, aceite de oliva, pequeñas cantidades de queso curado, <i>brie</i> o <i>camembert</i>
Verduras y legumbres	Espárragos, brócoli, guisantes, coliflor, remolacha, puerro, berenjena, cebolla, garbanzos, lentejas, champiñón	Judías verdes, alcachofa, espinacas, acelgas, zanahoria, pepino, endivia, calabacín, patata, tomate
Cereales	Trigo y centeno en grandes cantidades (pan, pasta, cuscus)	Pan y cereales “sin gluten”, arroz, avena, espelta, psílio

Nota: comprobar aditivos en preparados comerciales de leche “sin lactosa” así como los derivados de soja, avena o arroz. FODMAPs: Polioles y oligo-di-monosacáridos fermentables.

Existen grandes posibilidades respecto a la terapéutica basada en la dieta y deberemos individualizar en cada paciente, sin embargo, existe evidencia en la mejoría de los pacientes secundaria a una dieta baja en FODMAPs (Tabla 4) considerándose hoy en día tratamiento de primera línea, junto al resto de medidas generales comentadas, en todos los pacientes con SII. Ante la presencia de SII-E deberemos recomendar, de forma adicional a la dieta baja en FODMAPs, la ingesta de alimentos ricos en fibra soluble, como suplementos de psyllium, puede resolver la sintomatología en casos leves y contribuir en casos graves. Sin embargo, la fibra soluble puede potenciar los síntomas ya que aumenta la flatulencia pudiendo ser contraproducente en algunos y deberemos valorar su indicación individualizadamente.

Existen determinados productos de parafarmacia que han demostrado superioridad frente a placebo en la mejoría clínica de estos pacientes. El aceite de menta (Colpermin® 187 mg, un comprimido cada 8h, separado 2h con las comidas) ha demostrado disminuir el dolor abdominal en pacientes con SII, además en algunos estudios se observa también mejoría en la flatulencia y meteorismo; sin embargo, no se relata mejoría del estreñimiento.

Otro gran grupo de productos terapéuticos son los probióticos. Han demostrado producir mejoría sin-

tomática frente al placebo sobre el dolor, la distensión y el meteorismo, sin existir, al igual que el producto anterior, mejoría descrita del estreñimiento; no se han descrito efectos adversos pudiendo ser utilizados en todo tipo de pacientes. Existe una gran heterogeneidad en la composición de los probióticos comercializados en cuanto a cepas, observándose beneficios mayores con los productos con cepas combinadas, sin demostrarse hasta el momento ser ninguno de ellos superior a otros.

Aunque estos productos pueden ser útiles, otros pueden no serlo, por ello se recomienda un ensayo terapéutico limitado (uno o dos meses) y reevaluación posterior. Los probióticos pueden ser costosos para el paciente, pero se consideran un enfoque más “natural” y de bajo riesgo para mejorar la sintomatología.

Recomendamos aquellos que presentan en su ficha técnica un numero de millones de microorganismos determinado especificado (generalmente $>10^{8-9}$ y sin combinación de vitaminas u otros productos (Tabla 5). Otros pueden ser Protransitus®, Casenbiotic®, ProFaes4®, Kaleidon 60®, Inmunium®, ProbioDem®, i3.1®, etc. Solemos desechar aquellos preparados de farmacia que a veces aportan los pacientes que han sido vendidos más como efecto placebo sin presentar estudios avalados por la evidencia.

Tabla 5. Propuesta de probióticos como arsenal terapéutico

Nombre comercial	Cepas	Especificaciones	Modo de empleo
VitaPLUS®	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus (Rhamnosus, Helveticus)</i>	Sin gluten Sin lactosa Efecto prebiótico A partir de 3 años	1-2 sobres/día No precisa mezcla con líquidos
PRODEFEN Plus®	<i>Lactobacillus (rhamnosus, casei, acidophilus, bulgaricus)</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium (breve, infantis)</i>	Sin gluten Efecto prebiótico	1 sobre/día Precisa mezcla con líquidos
Ultra Levura®	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Sin gluten No dar a inmunodeprimidos	> 12 años: 1-2 cap 250 mg/día 6-12 años: 1-2 cap 50 mg/día < 6 años: 1 cap 50 mg/día
Megalevure®	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus (rhamnosus, helveticus)</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Sin gluten Efecto prebiótico Contiene vitamina D3	1 sobre/día No precisa mezcla con líquidos
VSL#3®	<i>Bifidobacterium (breve, longum, infantis)</i> <i>Lactobacillus (acidophilus, plantarum, paracasei, delbrueckii)</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Sin gluten Conservación en frío (2-8°C)	1-4 sobres-cap/día Sobre precisa mezcla con líquidos
Alflorex®	<i>Bifidobacterium longum</i>	Sin gluten Sin lactosa	1 cap/día
Lactoflora®	<i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus (acidophilus, paracasei)</i>	Sin gluten Efecto prebiótico Contiene aloe vera	1 frasco/día

Cap: Cápsula.

Una nueva opción terapéutica surgida en los últimos años son los xiloglucanos (Gelsectan®) cuya función consistiría en suprir los defectos de unión celular (*tight junctions*) de la barrera mucosa, potencialmente útil en pacientes con SII-D pudiéndose utilizar de forma empírica. De la misma forma que el anterior podremos utilizar las arcillas no absorbibles, como la diosmectita (Megasmect® 2-3 sobres/día) indicado para el tratamiento de la diarrea por su acción absorbiva a nivel luminal contribuyendo a la eliminación de toxinas bacterianas y virus, además ejerce un efecto protector sobre el epitelio evitando la inflamación intestinal.

No existe ningún fármaco aprobado como tratamiento del SII. En caso de resistencia a las medidas comentadas anteriormente se deberá realizar un enfoque del tratamiento en función de la sintomatología predominante. Deberemos mantener al paciente con la mínima cantidad de fármaco para el control sintomático, por tanto, está indicado iniciar el fármaco con dosis bajas y sugerir aumentar si no se consigue mejora tras un tiempo considerable hasta el máximo indicado.

En los pacientes con SII con predominio de dolor abdominal, pueden ser de utilidad fármacos vía oral antiespasmódicos o también llamados espasmolíticos que actúan inhibiendo la contracción muscular intestinal (precaución con estreñimiento como efecto adverso), disminuyendo el dolor y diarrea secundarios a las mismas. Entre los más usado destaca la escopolamina (Buscapina® 10-20 mg cada 6 horas), pinaverio (Eldicet® 50 mg cada 6 horas), bromuro de otilonio (Spasmotyl® 40 mg cada 8-12 horas), mebevirina (Duspatalin® 135 mg cada 8 horas) o trimebutina (Polibutin® 100 mg cada 8 horas). Otra posibilidad sin una evidencia clara son los antibióticos de acción intraluminal (rifaximina) que podría contribuir a la diminución del dolor abdominal y la hinchazón descrita por algunos pacientes. En caso de no mejora con los anteriores, el siguiente escalón terapéutico podría ser fármacos comúnmente utilizados como antidepresivos como son los tricíclicos (amitriptilina) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo el más utilizado la fluoxetina.

Si nos encontramos ante un SII-D, los espasmolíticos comentados anteriormente pueden ser de utilidad.

Se pueden utilizar de forma empírica resinas de intercambio iónico (colestipol 5 mg cada 12-24 horas o colestiramina 8 mg cada 6 horas). Otra posibilidad es la loperamida (Fortasec® 4 mg dosis inicial, seguido de 2 mg posterior a cada deposición diarreica) y al igual que los anteriores, precaución con el estreñimiento secundario.

El fármaco que ha presentado mayor superioridad frente a la diarrea es la eluxadolina (Truberzi®, Viberzi®), siendo el primer fármaco autorizado en la Unión Europea para el tratamiento del SII-D pero que aún no se encuentra comercializado en España. Deberá utilizarse en pacientes sintomáticos con importante afectación de la calidad de vida y refractarios a tratamientos de escalones previos, con realización de controles periódicos ya que se ha identificado un aumento del riesgo de pancreatitis, y de espasmo del esfínter de Oddi. Por ello, está contraindicado en pacientes sin vesícula biliar y en aquellos en los que exista o se sospeche de obstrucción del conducto pancreatico y/o del árbol biliar (por ejemplo, cálculos biliares, tumor, divertículo duodenal periampular) o disfunción del esfínter de Oddi.

En caso de un predominio de estreñimiento podemos utilizar de forma empírica laxantes osmóticos, siendo el más utilizado Movicol®, comenzando con un sobre diario y aumentando hasta tres al día. Otro tipo de laxantes utilizados comúnmente, como la lactulosa, no se recomiendan ya que puede causar hinchazón potenciando así los síntomas. Otro principio activo que ha demostrado mayor superioridad en casos refractarios es la linaclotida (Constella® 290 µg cada 24 horas).

El SII y en general, todos lo TFI, son patologías crónicas sin curación que pueden afectar de forma muy acentuada a la calidad de vida. En caso de refractariedad a los tratamientos comentados anteriormente, buscar combinaciones efectivas y consejos aportados por un equipo multidisciplinar. En muchas ocasiones nos vemos muy limitados para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Se requieren en un futuro unidades específicas con equipos de nutricionistas, psicólogos, psiquiatras y fisioterapeutas que controlen la tan a veces temida patología por su reincidencia, múltiples consultas y consumo de recursos.

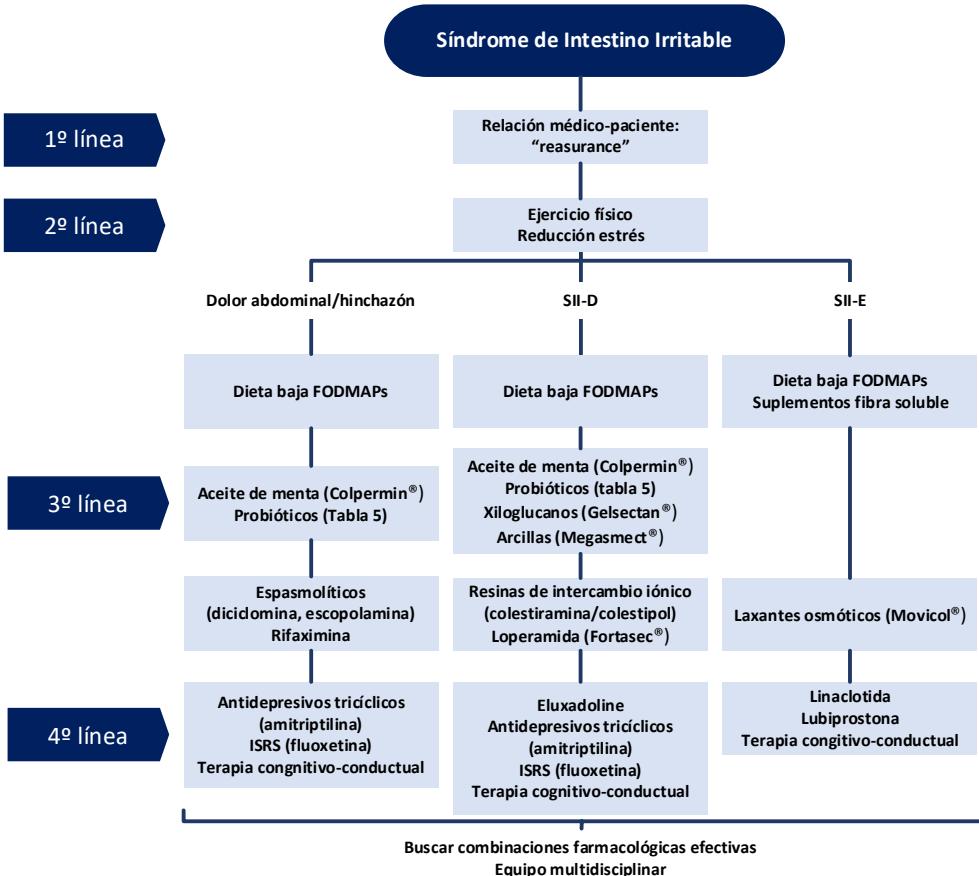


Figura 1. Algoritmo terapéutico propuesto para el SII. SII-D: Síndrome de intestino irritable tipo diarrea; SII-E: Síndrome de intestino irritable tipo estreñimiento; FODMAPs: Polioles y oligo-di-monosacáridos fermentables; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Balboa Rodríguez A. Documento de actualización de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2017.
- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult. 10^a ed. Madrid: Elsevier; 2017.
- Moayyedi P, Andrews C, MacQueen G, Korownyk C, Marsigli 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.
- Sebastián Domingo J. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. Med Clin (Barc). 2017; 148(10): 464-68.
- Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome in adults (IBS-D). Gastroenterology. 2019; 157(3): 851-54.

Capítulo

27

Mujer de 45 años con estreñimiento que no responde a tratamientos de primera línea

Martínez Crespo JJ, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B.

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un problema con el que nos encontramos frecuentemente en las consultas de Digestivo de pacientes procedentes de Atención Primaria.

La mayoría de los estreñimientos se corregen en Atención Primaria con dieta y medidas iniciales. Otros necesitan cambiar sus estilos de vida y comenzar con algún laxante tipo fibra o de primera línea. También es frecuente la automedicación para lo que ellos relatan coloquialmente como “intestino perezoso”. A veces es tan sencillo como saber distinguir que es estreñimiento por inercia colónica o tránsito lento o alteración de la defecación por bloqueo u obstrucción funcional u orgánica distal. Es decir, al final, todas las formas de estreñimiento se resumen en dos: dificultad en la progresión de las heces y dificultad para la evacuación de las mismas.

El estreñimiento funcional y la disinergería defecatoria son los paradigmas más frecuentes de las dos causas de estreñimiento.

A pesar, de las exploraciones encaminadas a ver el tipo de estreñimiento, el problema fundamental radica en el desconocimiento de laxantes por parte del facultativo y la ayuda que pueden generar con su prescripción a cualquier tipo de estreñimiento. Siendo juicioso, considero que en situaciones en las que el tratamiento va a ser el mismo, está de más, realizar exploraciones innecesarias y que irradian al paciente como el tiempo de tránsito colónico (fuera del contexto de estudios, ensayos clínicos o centros especializados).

Nuestra humilde aportación con este caso es hacer una revisión del estreñimiento que se escapa del

ámbito de Atención Primaria y su enfoque práctico ayudado de una tabla extensa de laxantes y consejos que favorezcan el manejo de la dificultad de un paciente estreñido refractario.

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años que es derivada desde Atención Primaria por sensación de bloqueo anal y defecación incompleta. Nuestra paciente presenta como antecedentes hipotiroidismo autoinmune en tratamiento con levotiroxina con buen control en test sanguíneos y como antecedentes obstétricos tres partos eutópicos.

Desde hace más de tres años presenta estreñimiento para lo que toma regularmente “fave de fuca” y que se ha visto agravado en los últimos 6 meses con una sensación de defecación obstructiva, ayudándose de la digitalización para conseguir la maniobra defecatoria. Una rectosigmoidoscopia pedida por su médico de Primaria no evidenció patología.

Desde ese momento se llevó a cabo un diagnóstico de sospecha. A la inspección anal no se evidenció problema del margen y canal anal. Con el tacto rectal en reposo y al pedirle que realizara maniobras de evitación de la defecación o fuerza ascendente y la maniobra de defecación o fuerza descendente, no se evidenciaba nada que sospechase un problema defecatorio expulsivo o distal.

El test de balón, fue expulsado en un minuto y la manometría ano-rectal fue normal. Ante pruebas funcionales no diagnósticas y sospecha clínica de un prolapsus rectal hacia vagina o rectocele se consultó con Cirugía-Unidad de Coloproctología (UCOP) y una defecografía confirmó el diagnóstico (Figura 1).

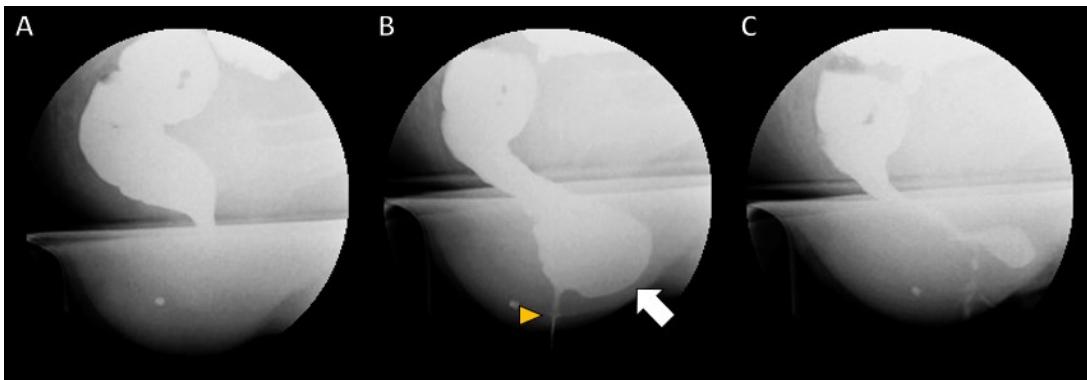


Figura 1. Videodefecografía. **A.** Maniobras de contracción perineal donde se descarta etiología funcional. **B.** Rectocele grado 3 tras iniciar maniobra defecatoria (flecha). Canal anal de 1,5 cm (punta de flecha) dentro del margen de la normalidad. **C.** Maniobra de digitalización rectovaginal que permite la evacuación.

Se trata de una patología relativamente frecuente en la mujer debido la debilidad fisiológica de la pared anterior del canal anal y cuyo principal factor de riesgo es la debilidad del suelo pélvico adicional secundaria a parto vía vaginal, en mayor medida si son múltiples, tal y como ocurre en nuestro caso.

Previo al tratamiento quirúrgico se continuó con el tratamiento ablandador de heces que la paciente ya realizaba correctamente dado su estreñimiento crónico y recomendaciones previas en Atención Primaria. Se recomendó realización de ejercicios fortalecedores de suelo pélvico y se realizó una sesión de *biofeedback* sin mejoría clínica. Se realiza rectopexia como tratamiento quirúrgico definitivo.

Trascurrido un año de la intervención, nuestra paciente se encuentra asintomática con laxantes estimulantes naturales.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Estreñimiento: conceptos y terminología

Para saber de dónde partimos, debemos aclarar toda la variedad de conceptos y terminología relacionada con el estreñimiento que nos permitirán un mejor entendimiento de la patología y su abordaje terapéutico.

La definición de estreñimiento crónico idiopático o estreñimiento funcional obedece a los criterios de Roma IV (Tabla 1). Se trata de un trastorno funcional intestinal (TFI) en el que predominan síntomas de defecación dificultosa, infrecuente o incompleta. Estos pacientes no deben cumplir criterios de SII, aunque el dolor y/o la hinchazón abdominal pueden estar presentes, pero sin ser los síntomas predominantes.

Tabla 1. Criterios Roma IV para el estreñimiento funcional

1. Presencia de dos o más 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 ano-rectal al menos en el 25% de las deposiciones

Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de las deposiciones

2. La presencia de heces líquidas sin laxantes es rara

3. No deben existir criterios suficientes para SII

Nota: Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

Otra entidad importante dentro de los TFI es estreñimiento asociado a SII (ver en capítulo 26), con dolor abdominal como síntoma característico.

Como ya han sido comentados, existen dos grandes familias dentro del estreñimiento. El estreñimiento con transito lento, cuyo ejemplo es la inercia colónica. Y alteraciones de la evacuación rectal que incluye alteraciones “espásticas del suelo pélvico” (disinergia, disfunción del suelo pélvico y síndrome obstructivo de la defecación) y alteraciones “flácidas del suelo pélvico” o alteraciones por anatomía debilitada del mismo (rectocele, prolapsos mucosos rectales y síndrome del periné descendido).

En toda patología funcional, incluido el estreñimiento ya sea asociado o no al SII, deberán descartarse los signos de alarma que nos obligarán a descartar patología orgánica mediante pruebas complementarias.

Signos de alarma

- Hematoquecia
- Pérdida no intencionada de unos 5 Kg
- Historia familiar de CCR o EII
- SOH positiva
- Anemia
- Estreñimiento de reciente comienzo (a partir de mediana edad)

El estreñimiento crónico refractario, es el que no responde a cambios en estilo de vida (dieta con fibra, ejercicio físico y líquidos) ni tampoco tratamiento con laxantes osmóticos y estimulantes.

Estreñimiento secundario

El estreñimiento refractario puede ser debido a una enfermedad de base no controlada, por un tratamiento ineficaz o por los dos al mismo tiempo.

El paradigma, es la enfermedad de Parkinson. En la práctica habitual encontramos enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas y metabólicas causantes de estreñimiento (Tabla 2).

Tabla 2. Estreñimiento secundario

Fármacos	Ejemplos
Analgésicos	Opiáceos/tramadol
Antihipertensivos	Calcioantagonistas, diuréticos, clonidina
Antinauseosos	Ondansetrón, promacina
Antiácidos	Sales de aluminio, carbonato cálcico
Antialérgicos	Antihistamínicos
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos
Antiparkinsonianos	Carbidopa, levo-dopa
Neurolépticos	Típicos y atípicos
Enfermedades metabólicas	Ejemplos
Endocrinias	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, embarazo
Electrolitos	Hiper/hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Neuropatías	Ejemplos
Neuropatías	Parkinsonismo, esclerosis múltiple, enfermedad de la médula, amiloidosis, neuropatía autonómica, neuropatía paraneoplásica, megacolon primario, megarecto
Miopatías	Síndrome de Ehlers-Danlos, esclerosis sistémica, amiloidosis

Otra etiología frecuente en la práctica clínica son los fármacos, entre ellos los más frecuentes los opiáceos (tramadol, codeína, morfina, oxicodeona), antihipertensivos (calcio-antagonistas), antiácidos (sales

de calcio y aluminio), neuromoduladores y anti 5-HT3 como ondansetron.

Debemos solicitar perfil tiroideo para descartar el hipotiroidismo como causante del estreñimiento, aunque un pequeño porcentaje de los mismo sea el causante.

En pacientes por encima de 40-50 años con estreñimiento de reciente comienzo, se debe descartar causa obstructiva como neoplasia de colon o estenosis por enfermedad diverticular y realizar para ello una colonoscopia.

Exploraciones en estreñimiento refractario

El diagnóstico y enfoque del estreñimiento se empieza con una buena historia clínica y una exploración física, donde la inspección anal y el tacto rectal dinámico son fundamentales. Esto nos llevará a categorizar un 80% de los tipos de estreñimientos.

Historia clínica

Para evaluar el patrón defecatorio, y la consistencia de las heces es útil el empleo de la escala de Bristol (ver en capítulo 26), cuestionarios y diarios específicos. Así como, síntomas y signos acompañantes (dolor, malestar, distensión abdominal, esfuerzo defecatorio, sensación de defecación incompleta, digitación, etc.), además de antecedentes personales de enfermedades y tratamientos previos.

Tacto rectal

Debe realizarse una exploración rectal o digitalización rectal dinámica en tres fases, en reposo, contracción y expulsión o maniobra defecatoria. Cualquier anomalía va a favor de un trastorno expulsivo o una disinergeria defecatoria. La ausencia o inadecuado descenso del periné, la hipertonia del esfínter anal en reposo, la contracción del puborectal y la contracción paradójica del suelo pélvico o esfínter anal durante la simulación de la maniobra defecatoria con el tacto rectal, va a favor de una patología o alteración en la evacuación o un estreñimiento distal o síndrome de defecación obstructiva o disinergeria.

Hasta aquí seremos capaces, tanto los Gastroenterólogos generales como los de médicos de Atención Primaria de enfocar un estreñimiento.

Las exploraciones funcionales son de utilidad en los casos complejos y son imprescindibles en el estudio de la disinergeria defecatoria (causa más frecuente de estreñimiento por dificultad para la evacuación de origen funcional).

Ninguna prueba diagnóstica de forma individual es concluyente y el diagnóstico de la disinergia, precisa verificar la alteración en la defecación en al menos dos test diagnósticos.

Test de expulsión con balón y manometría ano-rectal

Si el paciente presenta, en un tacto rectal por manos expertas y en condiciones de intimidad, signo de contracción paradójica del ano, deberemos solicitar un test funcional de expulsión del balón. Consiste en la capacidad del paciente para expulsar un balón de látex de 10 cm de longitud relleno con 100 mL de agua tibia y si este es patológico (tiempo de expulsión mayor de 1 minuto) estará indicada la realización de una manometría ano-rectal para confirmar el diagnóstico de disinergia.

La principal aplicación de la manometría en el tratamiento de los trastornos funcionales anorrectales es el *biofeedback*.

Videodefecografía mediante fluoroscopia o RM y otros test

En los pacientes en los que exista discordancia en los resultados de test anteriores se debe solicitar esta exploración, con el fin de evaluar la presencia de alteraciones estructurales ocultas (enterocele, intususcepción, rectocele) y/o confirmar la existencia de disfunción de la musculatura pélvica durante la maniobra de defecación.

Si el paciente ha presentado las heces de consistencia muy duras (Bristol < 3) como único síntoma y normalidad de las pruebas complementarias anteriores, dicha situación presenta un elevado valor predictivo positivo para estreñimiento funcional con tiempo de tránsito lento. El tiempo de tránsito de colon, se debe realizar en pacientes que no responden a ninguna medida terapéutica y después de descartar la disinergia ano-rectal mediante las pruebas comentadas anteriormente (Figura 2).

El ámbito de Atención Primaria es capaz de abordar los subtipos de estreñimiento, ayudados de historia clínica y tacto rectal dinámico. Es necesario derivar a las consultas externas de Aparato Digestivo o UCOP, en caso de persistencia de síntomas, mala respuesta al tratamiento, deterioro importante de la calidad de vida, la no accesibilidad a las pruebas diagnósticas o dudas sobre su diagnóstico.

Criterios de derivación de estreñimiento refractario

- Cuando por anamnesis detallada, exploración física minuciosa o resultados analíticos se deba descartar patología orgánica que precise métodos diagnósticos o estudios funcionales no accesibles desde Atención Primaria
- Pacientes no respondedores o intolerantes a tratamiento con medidas básicas higiénico-dietéticas, cambios de estilo de vida y laxantes habituales
- Sospecha de disfunción de la defecación que precise estudios para conocer su fisiopatología
- Empeoramiento de la clínica no justificable
- Necesidad incuestionable, por la actitud del paciente, de una segunda opinión especializada

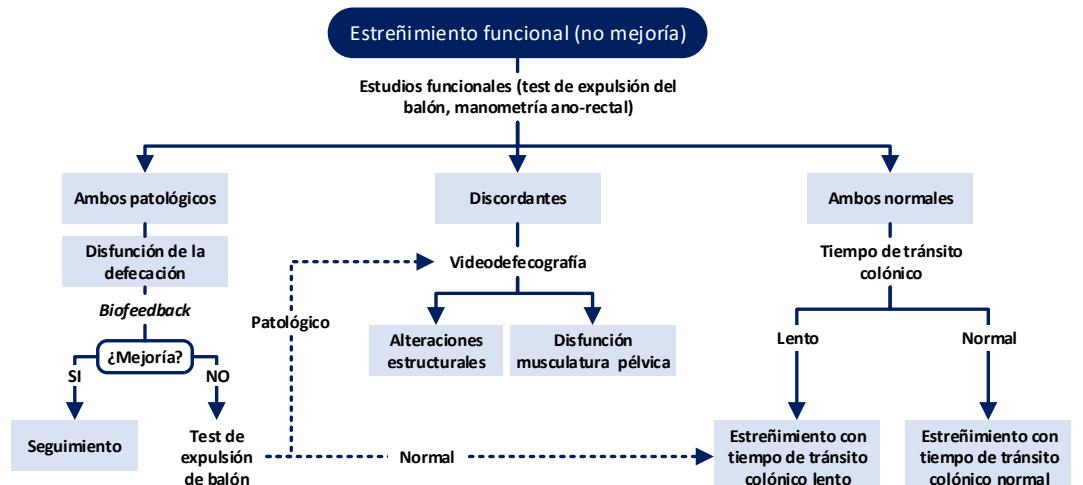


Figura 2. Manejo del estreñimiento refractario.

Errores comunes en el diagnóstico

Uno de los errores más comunes es una evaluación incompleta de la alteración de la evacuación rectal al no hacer un tacto rectal dinámico con sus tres fases (reposo, contracción anal y maniobra defecatoria).

Otro de los fallos frecuentes consiste en anular el diagnóstico después de una manometría ano-rectal "normal". Hay gran cantidad de valores normales en los datos de la manometría por disparidad de tamaño muestral y estratificación incompleta de edad y género. Por todo ello, en pacientes con sospecha de trastornos de la evacuación rectal, priman los datos de la historia clínica y el tacto rectal frente a determinadas pruebas complementarias.

Otro error es no contemplar información detallada de medicación causante de estreñimiento tanto prescripciones farmacológicas como productos de herboristería o no financiados.

Por último, hay que identificar enfermedades de base que cursan con estreñimiento como las sistémicas, vasculares, neurológicas o psiquiátricas.

Todo ello se complica debido a la etiología multifactorial de la mayoría de los casos de estreñimiento. Se trata de pacientes pluripatológicos con múltiple medicación; por ejemplo, un paciente tipo de consulta es aquel que tiene de base un tránsito lento, a lo que se une mediación antidepresiva y no es capaz de hacer la maniobra defecatoria correctamente.

Tratamiento

El abordaje terapéutico del estreñimiento ha de ser abordado en función de su tipología. En los pacientes con presencia de alteración de la evacuación rectal, el tratamiento de elección es la reeducación del suelo pélvico con ejercicios de relajación; puede ser útil también ejercicios de *biofeedback*, consistente en la realización de una serie de ejercicios con la musculatura esfinteriana con reforzamiento visual a través de la pantalla de la manometría donde ve el registro gráfico. Los beneficios y el éxito a largo plazo en centros con experiencia pueden llegar a un 60%.

Hay diferentes clases de laxantes que actúan por diferentes mecanismos y hemos de utilizar según el tipo de estreñimiento. Exponemos los más utilizados y comercializados en España (Tablas 4 y 5). No hay ensayos clínicos que evidencien la superioridad de un laxante sobre otro.

Tabla 4. Escalones terapéuticos en estreñimiento. Primer nivel

Fibra soluble (formadores de bolo)	
Nombre comercial	Principio activo
Plantaben® sobres 3,5 g	Ispagula (<i>plantago ovata</i>) cutícula
Metamucil® sobres 3,26 g	Metilcelulosa
Cenat® envase 250/400 g	Ispagula (<i>plantago ovata</i>)
Casen fibra® sobres 10 mL	Maltodextrina/ fructooligosacáridos
Benefibra® polvo sobres 3,5 g/60 mL	Goma guar (hidrosoluble)
Osmóticos	
Nombre comercial	Principio activo
Duphalac® sobres 10 g suspensión	Latulosa
Emportal® polvo suspensión oral 10 g	Lactitol
Oponaf® polvo suspensión oral 10 g	
Magnesia San Pellegrino® 3,6 g suspensión oral	Hidróxido de magnesio
Movicol® sobres 13,8 g	Polietilenoglicol (PEG)
Molaxole® sobres 13,8 g	/Macrogol 3350
Casenlax® polvo 10 g	PEG /Macrogol 4000
Casenglicol polvo	
Lubrificantes	
Nombre comercial	Principio activo
Hodernal® líquido	
Emuliquen simple® líquido	Acetite de parafina

Como regla general en la práctica clínica, en pacientes con transito lento se puede elegir un laxante estimulante sin receta como el bisacodilo, un derivado antraquinónico como senna o cáscara sagrada o procinéticos como la prucaloprida.

Tabla 5. Escalones terapéuticos en estreñimiento. Segundo nivel

Estimulantes (difenilmetanos)	
Nombre comercial	Principio activo
Dulcolaxo® comprimidos 5 mg	Bisacodilo
Evacuol® gotas 7,5 mg/mL	Picosulfato sódico
Estimulantes (antraquinónicos)	
Nombre comercial	Principio activo
Pursenid® grageas 12 mg	Senósidos
Puntual® gotas 30 mg/mL	
Senna® líquido, tabletas	Senna/cassiasenna-angustifolia
Agiolax® granulado	
Cáscara sagrada® cápsulas	Cáscara sagrada
Fave de fuca® grageas	
Secretagogos	
Nombre comercial	Principio activo
Constella® capsulas 290 mg	Linaclotida
Procinéticos	
Nombre comercial	Principio activo
Resolor® comprimidos 1-2 mg	Prucaloprida

Para pacientes con tránsito normal se prefiere antes que los anteriores, laxantes osmóticos o secretores. Recientemente se ha aprobado en Japón, el obixibat, un inhibidor del transporte de las sales biliares.

Según la *Food and Drug Administration*, el bisacodilo es el fármaco más efectivo para lograr el objetivo final en el estreñimiento crónico idiopático (3 o más defecaciones espontáneas por semana o una o más por encima de la basal por semana).

Cirugía

No suele ser la primera opción en pacientes con síndrome obstructivo de la defecación. Los resultados iniciales pueden ser buenos a corto plazo, pero empeoran con el tiempo si no se tienen en cuenta otros posibles factores.

Las opciones quirúrgicas se fundamentan en los siguientes aspectos:

- Ostomía para irrigación anterógrada.
- Resección, plicatura o pexia en casos de prolapsos mucosos internos.
- Refuerzo del septo rectovaginal o resección de la mucosa redundante en grandes rectoceles.
- Miotomía si la defecación obstructiva se debe a un trastorno muscular que no responda a otras terapéuticas.

Hay otra minoría de pacientes con inercia colónica, que no responden a fibra, laxantes osmóticos, secretores, estimulantes o procinéticos y continúan con estreñimiento crónico a pesar de haber respondido a las maniobras de *biofeedback* inicialmente. Deben ser derivados a centros especializados para realización de manometría intraluminal colónica y evaluación de la función motora de colon.

Estos pacientes con inercia colónica severa, que no tienen respuesta motora a alimentación, ni neostigmina intravenosa, ni bisacodilo intraluminal serán remitidos a cirugía para valorar tratamiento quirúrgico.

Recomendaciones prácticas para el estreñimiento

- Aconsejar realización de ejercicio físico
- Se recomienda una dieta rica en fibra. La ingesta de líquidos no tiene una evidencia clara, se recomienda asociada al consumo de fibra. Es importante evitar la sobre suplementación de fibra pues puede agravar más el estreñimiento
- Los laxantes a base de PEG serán de elección dentro de los osmóticos debido a una mayor eficacia, seguridad y una menor tasa de efectos adversos como meteorismo o distensión abdominal
- Los laxantes estimulantes, a pesar de un peor perfil

de seguridad, estarán indicados en formas de estreñimiento que no responden a anteriores grupos. Pueden ser complementarios y utilizarse de forma conjunta con otros de distintos mecanismos

- Los aceites y parafinas líquidas lubrican las heces y pueden tener su utilidad en situaciones en la que el problema es la evacuación de heces por el canal anal. Especialmente indicados en estreñimiento secundario a fisura
- La linaclotida se reserva para los casos de estreñimiento que asocian dolor abdominal (SII asociado a estreñimiento)
- La prucaloprida es un fármaco útil en el fracaso a anteriores medidas. Tiene buen perfil de seguridad y puede emplearse en estreñimiento refractario. En el anciano debe utilizarse a mitad de dosis (1 mg)
- Los enemas y supositorios no tienen clara evidencia en casos de impactación fecal. Se prefiere PEG a altas dosificaciones (8 sobres PEG 3350 en 1,5 L de agua en 6 horas). Hay irrigaciones tipo lavativas rectales mediante sistema de Peristeen® que si pueden tener indicación en estreñimientos severos en pacientes con trauma medular

Falsas creencias y mitos

Con todo lo que hemos comentado y siguiendo una revisión (*American Journal of Gastroenterology*), hay que desmitificar las teorías o creencias arraigadas sobre el estreñimiento que no están basadas en la evidencia.

- La permanencia en exceso de las heces en el intestino no provoca autointoxicación.
- El dolicocolon no es una causa de estreñimiento por lo que el acortamiento colónico no será un tratamiento.
- La dieta rica en fibra puede empeorar el estreñimiento en algún subgrupo de pacientes.
- No hay indicios de que el estreñimiento pueda tratarse correctamente mediante el aumento de la ingesta de líquidos.
- La actividad física puede ayudar en ancianos con estreñimiento leve pero no sirve de mucho en personas jóvenes con estreñimiento más severo ya que estos tienen un estilo de vida activo *per se*.
- No hay ningún dato que avale la hipótesis de que los laxantes estimulantes aumenten el riesgo de padecer el cáncer colorrectal.
- Los laxantes no han demostrado alteraciones hidroelectrolíticas a las dosis recomendadas.
- La intolerancia a los laxantes parece ser poco habitual en la mayoría de los pacientes con estreñimiento. Tampoco producen estreñimiento de rebote ni adicción.

Decálogo del buen estreñido

Para finalizar, en tono algo jocoso, y teniendo en cuenta la experiencia y práctica clínica, proponemos un decálogo del estreñimiento que presentamos a Atención Primaria, a modo de revisión, en un intento de llamar la atención y hacer atractivo un tema árido y mejorar los dos niveles asistenciales.

1. Buscarás ayuda de un buen médico, y si tus laxantes naturales funcionan mejor que los que te han prescrito, no los abandonarás.
2. Intentarás evitar la vía rectal, y si no hay más remedio no te acostumbrarás.
3. No tomarás más fibra que la necesaria y la que llevan los propios alimentos.
4. Creerás sobre todas las cosas que el agua es buena, pero no corrige el estreñimiento.
5. No perecerás por el estreñimiento ni por los laxantes, pero puedes pasarlo mal.
6. Irás a defecar cuando sientas la llamada y no te reprimirás.
7. Honrarás al buen médico con conocimiento de laxantes y sus combinaciones, que te evite exploraciones innecesarias si el estreñimiento no va bien.
8. Reconocerás tu patología crónica e intentarás no suspender el tratamiento o recaerás.
9. No codiciarás los laxantes ajenos que pueden tener otro mecanismo, si los tuyos funcionan, o empeorarás.
10. Amarás a tu médico de Atención Primaria más que al de Digestivo porque ya con estas recomendaciones poco podrá hacer por ti.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Camilleri M, Brandler J. Refractory constipation. How to evaluate and treat. *Gastroenterol Clin N Am.* 2020; 49(3): 623-42.
- Ciriza de los Ríos C, Aparicio Cabezudo M, Zatarain Vallés A, Rey Díaz-Rubio E. Síndrome de defecación obstructiva. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112(6): 477-82.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rwy E, Mascort JJ, Peña E et al. Guía de práctica clínica: Síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108(6): 332-63.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E et al. Guía de práctica clínica síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencia. (Parte 1 de 2). *Aten Primaria.* 2017; 49(1): 42-55.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E et al. Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. (Parte 2 de 2). *Aten Primaria.* 2017; 49(3): 177-94.
- Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(1): 232-42.

HÍGADO

Capítulo

28

Mujer con hipertensión portal sin cirrosis hepática

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Chuni Jiménez D, Ruiz Moreno M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años con antecedentes personales de adenocarcinoma de colon derecho con metástasis hepática única, intervenido hace 7 años mediante hemicolecotomía derecha y resección quirúrgica de la metástasis. En seguimiento por Oncología desde entonces, en estadio de remisión y sin evidencia de enfermedad.

Acude a Urgencias por melenas sin inestabilidad hemodinámica ni dolor abdominal, de 2 días de evolución. Refiere consumo de AINE los días previos por una ginalgia. En la exploración física el abdomen es normal y el tacto rectal positivo para melenas. En la analítica sanguínea destaca hemoglobina de 8,6 g/dL, siendo la previa hacia tres meses de 12,4 g/dL, 69.000 plaquetas (trombocitopenia presente en los dos años previos), actividad de protrombina del 74% e INR 1,45, con el resto de parámetros del hemograma y la bioquímica básica normales.

Ante esta clínica se realiza esofagogastroduodenoscopia evidenciando tres cordones varicosos desde tercio medio esofágico y una variz subcardial con punto hemático activo babeante, desencadenándose una

hemorragia en *jet* en el momento de la endoscopia, motivo por el que se monta el dispositivo de bandas elásticas (ver en capítulo 6) y se efectúa una ligadura sobre dicha variz cohibiendo eficazmente la hemorragia (Figura 1) y colocándose otras 3 bandas sobre las varices esofágicas. El resto de la exploración refleja signos de gastropatía hipertensiva en cavidad gástrica, sin evidencia de ninguna lesión ulcerosa que era lo que en principio se podía sospechar por el consumo reciente de AINE. Estos hallazgos endoscópicos sugerían la presencia de hipertensión portal (HTP) no conocida hasta el momento y por ende pendiente de filiar.

Se complementa el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen varicoso, con perfusión de somatostatina (250 mcg/hora) según protocolo habitual y se decide ingresar a la paciente en planta para completar estudio.

Durante su estancia se mantiene estable sin nuevos signos de sangrado activo. Se solicita estudio completo de hepatopatía para filiar origen de HTP con serología (VHB, VHC, VIH), autoinmunidad (ANA, AML, anti-SLA/LP, LKM1), ceruloplasmina, ferrocinética y ecografía de abdomen.

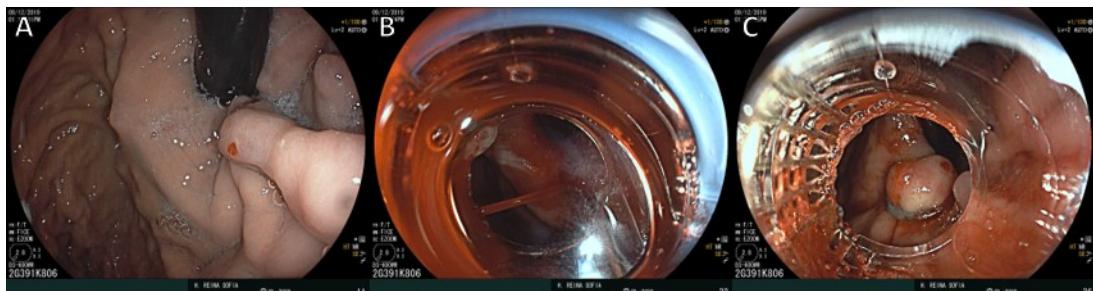


Figura 1. A. Variz subcardial con punto de sangrado activo babeante. B. Sangrado en *jet* de la variz en el momento de la endoscopia. C. Ligadura con banda elástica sobre la variz con cese del sangrado.

El estudio bioquímico resultó normal y en la ecografía de abdomen no se identificó obstrucción en el sistema portal ni en las venas suprahepáticas, siendo el parénquima hepático normal, salvo un área cicatricial identificada en segmento IV en relación a la metastasectomía previa (Figura 2).

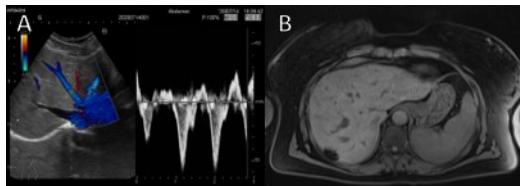


Figura 2. A. Visualización de las venas suprahepáticas de aspecto normal con Doppler y flujo trifásico. B. RM con área cicatricial en segmento IV en relación a metastasectomía hepática.

Dado lo anteriormente expuesto y con el antecedente previo de cirugía hepática, se planteó como posible causa de la HTP, una hipertensión intrahepática secundaria a fibrosis derivada de la cirugía.

Una biopsia hepática solicitada para completar el estudio, reveló leve fibrosis limitada al espacio portal, sin formación de septos, y leve infiltrado mononuclear linfocitario a dicho nivel, sinusoides discretamente dilatados y congestivos. Sin necrosis, ni esteatosis.

Con todo ello, y con el diagnóstico de presunción de HTP intrahepática por fibrosis portal secundaria a metastasectomía hepática, se decidió seguimiento ambulatorio estrecho con ligadura periódica de varices esofágicas, con buena evolución hasta el momento, sin nuevos episodios de sangrado gastrointestinal o necesidad de ingresos hospitalarios.

Revisando retrospectivamente este inusual caso, cabe destacar que tanto la endoscopia como un TC de hace 5 años solicitada por su oncólogo, no presentaba datos de HTP, es decir, sin varices esofágicas ni esplenomegalia. Por tanto, es una HTP intrahepática idiopática de reciente comienzo con componente mixto y probablemente desencadenado por una fibrosis sinusoidal con algún factor agravante, como pudo ser la toxicidad por quimioterapia de afectación predominantemente postsinusoidal.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La HTP se define por un aumento patológico en la presión del sistema venoso portal. La cirrosis es la causa más común de HTP, pero también puede estar presente en ausencia de cirrosis, una afección denominada "hipertensión portal no cirrótica".

La fisiopatología del desarrollo de la HTP de las complicaciones derivadas de ella (ascitis, varices esofágicas y formación de otras colaterales, fracaso renal, etc) se basa en la ley de Ohm, según la cual, la presión del sistema portal (PP) es el producto de la resistencia hepática (R) por el flujo portal (Q), es decir, $PP = R \times Q$ (Figura 3, más adelante).

Etiología

Los trastornos asociados con la HTP no cirrótica se pueden clasificar según su sitio de localización en causas prehepáticas, intrahepáticas o posthepáticas.

Causas prehepáticas y posthepáticas

Las causas prehepáticas y posthepáticas son trastornos que causan la interrupción del sistema vascular, lo que conduce a aumento de la presión en el sistema venoso portal, sin la participación directa del parénquima hepático. Las causas prehepáticas incluyen la interrupción del sistema vascular proximal al hígado, como la trombosis de la vena porta o esplénica y las fistulas arteriovenosas esplácnicas. Las causas posthepáticas incluyen la interrupción del sistema vascular distal al hígado, como la obstrucción de las venas suprahepáticas o la vena cava inferior (como el síndrome de Budd-Chiari) y enfermedades cardíacas (como la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva).

Causas intrahepáticas

Las causas intrahepáticas se pueden subcategorizar como presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. En algunos casos, un trastorno dado puede afectar a múltiples localizaciones (por ejemplo, la enfermedad de Gaucher o la enfermedad hepática alcohólica).

Causas presinusoidales

De entre estas etiologías destacan las patologías asociadas a defectos del desarrollo (enfermedad hepática poliquística del adulto, fibrosis hepática congénita o las fistulas arteriovenosas), las enfermedades biliares (CBP y CEP), la oclusión neoplásica de la vena porta intrahepática, las lesiones hepáticas granulomatosas (esquistosomiasis, sarcoidosis) y la HTP idiopática no cirrótica.

Causas sinusoidales

La causa sinusoidal más conocida es la producida por la fibrosis del espacio de Disse, que puede ser metabólica (esteatosis no alcohólica), inflamatoria (hepatitis viral y esquistosomiasis), inducida por tóxicos

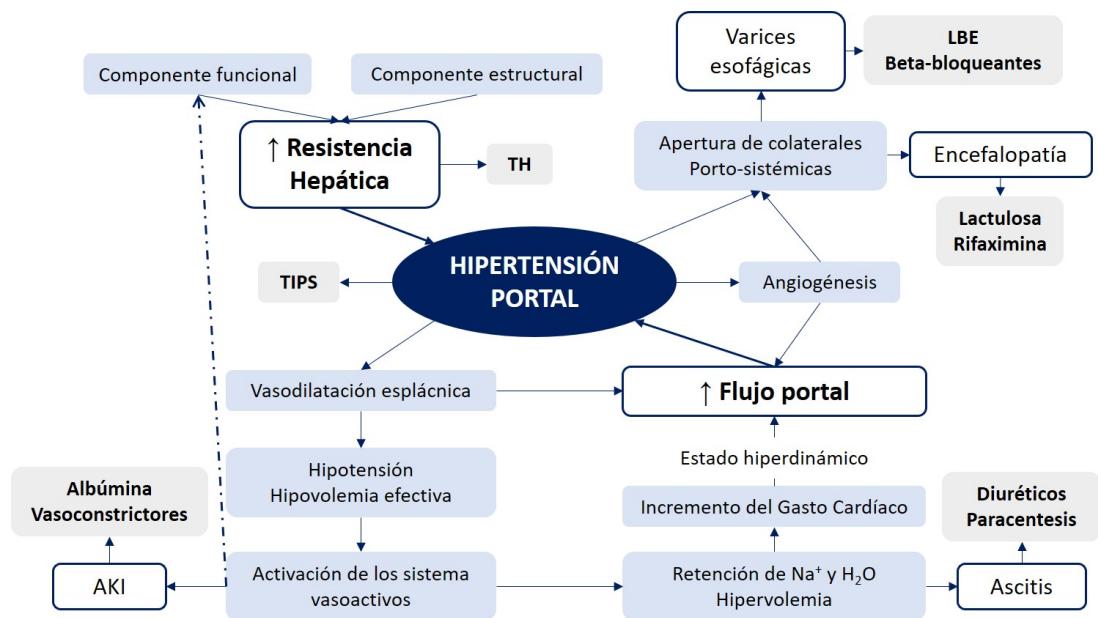


Figura 3. Esquema simplificado del desarrollo de la HTP, las complicaciones de la misma y las opciones terapéuticas iniciales.

Nota: Siguiendo la ley de Ohm la presión del sistema portal sería el resultado del aumento de la resistencia hepática y del flujo portal. La resistencia hepática puede aumentar como consecuencia de un componente funcional o estructural, lo que provoca el desarrollo inicial de la HTP. Secundariamente esta HTP genera vasodilatación esplácnica, angiogénesis y apertura de colaterales porto-sistémicas. Todo ello conlleva a hipotensión e hipovolemia efectiva, desencadenando la activación de los sistemas vasoactivos, con retención de sodio y agua y la creación de un estado circulatorio hiperdinámico que aumentará el flujo portal y con ello el incremento de la propia HTP.

LBE: Ligadura con bandas elásticas; TIPS: *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*; TH: Trasplante Hepático; AKI: *Acute kidney injury*.

(amiodarona, metotrexato, alcohol, cobre) o por depósito (amiloidosis o cadenas ligeras). La defenestración, destrucción o compresión del revestimiento sinusoidal puede presentarse en la enfermedad hepática alcohólica temprana, en el contexto de una hepatitis aguda, en enfermedades infiltrativas como la mastocitosis o la enfermedad de Gaucher y por la hipertrofia de los hepatocitos en la esteatosis.

Causas postsinusoidales

Las causas postsinusoidales vienen determinadas por el síndrome de obstrucción sinusoidal (anteriormente denominada enfermedad venooclusiva), el síndrome de Budd-Chiari, la esclerosis de venas hepáticas (debido a enfermedad hepática alcohólica) y las neoplasias vasculares primarias (como angiosarcoma). De entre todas las etiologías de HTP no cirrótica, destacamos: la esquistosomiasis, el síndrome de Budd-Chiari y la hipertensión portal idiopática no cirrótica (HPINC).

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis es una de las causas más comunes de HTP no cirrótica en todo el mundo. Es característica de áreas tropicales o subtropicales en desarro-

llo, y su propagación está asociada con la alteración del régimen de los ríos. En Europa Occidental sólo se presentan casos agudos en viajeros o inmigrantes procedentes de zonas endémicas.

De las tres especies principales de *Schistosoma*, se sabe que *S. japonicum* y *S. mansoni* causan afectación hepática, mientras que el *S. hematobio* afecta principalmente el tracto urinario, aunque en etapas avanzadas el hígado puede desarrollar fibrosis portal.

La etapa aguda de la esquistosomiasis imita a una infección bacteriana aguda y se acompaña de una marcada eosinofilia. La esquistosomiasis hepática crónica se caracteriza por características de HTP como várices esofágicas, hepatomegalia e hiperesplenismo.

El diagnóstico de esquistosomiasis se puede realizar mediante la detección de óvulos esquistosomales en las heces o con la toma de biopsias rectales donde se observa estructuras del helminto.

El tratamiento incluye tratar la infección parasitaria subyacente con praziquantel (las tasas de curación varían del 60 al 90% para *S. mansoni* y del 60 al 80% para *S. japonicum*) y, prevenir o tratar las consecuencias de la HTP.

Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) se define como una obstrucción del tracto de salida venosa hepática, independiente del nivel o mecanismo de obstrucción, siempre que la obstrucción no se deba a enfermedad cardíaca, pericárdica o síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva).

El SBC primario está presente cuando hay obstrucción debido a un proceso predominantemente venoso (trombosis o flebitis), mientras que el SBC secundario está presente cuando hay una compresión o invasión de las venas hepáticas y/o la vena cava inferior por una lesión que se origina fuera de la vena (como una neoplasia maligna).

Los estudios sugieren que, en países no asiáticos, el SBC es más común en mujeres y generalmente se presenta en la tercera o cuarta década de la vida. Por el contrario, en Asia, hay un ligero predominio de hombres, con una edad media de 45 años en la presentación. En los países no asiáticos, el bloqueo puro de la vena hepática es más común, mientras que, en Asia, predomina la vena cava inferior pura o la vena cava inferior combinada y el bloqueo de la vena hepática.

El SBC se clasifica según la duración y la gravedad de la enfermedad:

- Insuficiencia hepática aguda: es la afectación más grave del SBC y se caracteriza por una lesión hepática aguda con transaminasas elevadas, ictericia, encefalopatía hepática y un elevado tiempo de protrombina (ver en capítulo 34).
- Hepatitis aguda: Las manifestaciones clínicas se desarrollan rápidamente, en el transcurso de semanas, con ascitis intratable y necrosis hepática.
- Hepatitis subaguda: Inicio insidioso, con pacientes que tardan hasta tres meses en desarrollar síntomas. La ascitis y la necrosis hepática pueden ser mínimas debido a la descompresión de los sinusoides por colaterales venosos portales y hepáticos.
- Hepatitis crónica: Los pacientes presentan complicaciones de cirrosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o enfermedad hepática aguda aún no han desarrollado colaterales venosos, mientras que se observan colaterales venosos en pacientes con enfermedad hepática subaguda y crónica.

El diagnóstico del SBC generalmente se puede establecer con la ecografía Doppler. Los pacientes también deben someterse a una evaluación de las con-

diciones que pueden haber predisposto al desarrollo del síndrome, como los trastornos protrombóticos. Debido a que la presentación del SBC es muy variable, se debe considerar su diagnóstico en pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda, hepatitis aguda o enfermedad hepática crónica, particularmente si presentan factores de riesgo para dicho síndrome.

El tratamiento inicial incluye la corrección de los trastornos subyacentes predisponentes (cuando sea posible), inicio de anticoagulación (excepto si existen contraindicaciones) y el tratamiento de las complicaciones de la HTP. Los tratamientos adicionales que pueden ser apropiados para algunos pacientes incluyen trombolisis para pacientes con SBC agudo si hay un coágulo bien definido y angioplastia o colocación de stent para pacientes sintomáticos con obstrucciones venosas susceptibles de tratamiento angiográfico.

Los pacientes con SBC que no responden al tratamiento médico o que no son candidatos para la angioplastia/stent deben ser tratados con técnicas de derivación. El trasplante hepático se reserva para pacientes con insuficiencia hepática aguda y sin respuesta a las medidas anteriores.

Hipertensión portal idiopática no cirrótica

Epidemiología y fisiopatogenia

La hipertensión portal idiopática no cirrótica representa del 3 al 5% del total de casos de HTP en los países occidentales, representando del 14 al 27% de los casos de HTP no cirrótica.

Se desconoce la etiología, sin embargo, se cree que intervienen varios mecanismos fisiopatológicos, incluidas infecciones crónicas o recurrentes, exposiciones a medicamentos o toxinas, trastornos inmunológicos, trastornos genéticos e hipercoagulabilidad. Por otro lado, las diferencias en el estado socioeconómico, las condiciones de vida y el origen étnico también podrían desempeñar un papel en la patogenia de esta entidad.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La presentación clínica más común es el sangrado varicoso, que en contraste con el sangrado varicoso en la cirrosis a menudo se tolera relativamente bien debido a la función hepática preservada. En las últimas etapas de la enfermedad o después de un episodio de sangrado gastrointestinal, la función hepática puede empeorar y presentar ictericia,

ascitis o encefalopatía hepática. El síndrome hepatopulmonar se ha descrito y revierte después del TH. El desarrollo de trombosis de la vena porta es un evento frecuente durante el curso natural de la enfermedad, particularmente en pacientes con infección por VIH asociada o que han sangrado previamente.

En la exploración física, la esplenomegalia está presente en más del 95% de los pacientes y la hepatomegalia leve (< 4 cm por debajo del margen subcostal derecho) se puede encontrar en el 50%. Otros estígmas de enfermedad hepática crónica generalmente están ausentes.

Las pruebas bioquímicas hepáticas suelen ser normales o casi normales. La anemia, la leucopenia y la trombocitopenia son comunes debido al hiperesplenismo.

En las imágenes, la apariencia del hígado puede ser normal o mostrar cambios similares a los encontrados en pacientes con cirrosis, como nódulos regenerativos que generalmente aparecen isoecoicos. Sin embargo, algunos nódulos pueden presentarse con un borde hipoeocoico similar a las metástasis hepáticas. En la TC los nódulos pueden ser hipodensos, mientras que, en la RM, los nódulos aparecen isointensos en las imágenes ponderadas en T2 y contienen focos de alta intensidad en las imágenes ponderadas en T1.

El diagnóstico de la hipertensión portal idiopática no cirrótica se basa en la detección de signos clínicos de HTP sin cirrosis comprobada por biopsia, aunque esta pueda mostrar venopatía portal obliterante, hiperplasia nodular regenerativa y/o cirrosis septal incompleta. También es necesario la ausencia de obstrucción de la vena porta extrahepática y de las venas suprahepáticas y la exclusión de otras causas de HTP no cirrótica (Tabla 1)

La medición del gradiente de presión venosa hepática es útil en la evaluación de pacientes con sospecha de esta entidad. Este gradiente a menudo es normal o solo ligeramente elevado a pesar de la gravedad clínica de la HTP. Esto se debe a la presencia de comunicaciones veno-venosas hepáticas, que se ven con frecuencia durante la venografía, pero también debido al componente presinusoidal de esta HTP. En ambas situaciones, el gradiente casi siempre subestima la verdadera presión portal. Por lo tanto, la presencia de signos inequívocos de HTP como grandes varices esofágicas y esplenomegalia combinadas con valores de gradiente más bajos que el límite

para el desarrollo de manifestaciones clínicas, es decir, < 10 mmHg, sugiere fuertemente el diagnóstico de esta entidad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la HTP idiopática no cirrótica

1. Signos clínicos de HTP

Esplenomegalia/hiperesplenismo

Varices esofágicas

Ascitis (no maligna)

Aumento mínimo del gradiente de presión venosa hepático

Colaterales portovenosas

2. Exclusión de cirrosis en la biopsia hepática

3. Exclusión de enfermedad crónica hepática

Hepatitis crónica viral B/C

Esteatohepatitis no alcohólica/alcohólica

Hepatitis autoinmune

Hemocromatosis hereditaria

Enfermedad de Wilson

Colangitis Biliar Primaria

4. Exclusión de otras condiciones causantes de hipertensión portal no cirrótica

Fibrosis congénita

Sarcoidosis

Esquistosomiasis

5. Vena porta visible (ecografía Doppler o TC)

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la HTPINC consiste en prevenir y tratar las complicaciones de la HTP, que se manejan de la misma manera que aquellos pacientes que presentan HTP debido a cirrosis (ver en capítulos correspondientes a: hemorragia por varices esofágicas, capítulo 6, manejo de la ascitis, capítulo 29, encefalopatía hepática, capítulo 30, y síndrome hepatorenal, capítulo 31).

Respecto al pronóstico, debido a la función hepática preservada, es mejor que el de los pacientes con cirrosis que tienen un grado similar de HTP. Sin embargo, un subgrupo de pacientes progresará para desarrollar insuficiencia hepática avanzada, que eventualmente requerirá trasplante hepático (ver en capítulo 34). Estos pacientes generalmente tienen transformación nodular del hígado con fibrosis hepática y portal extensa. Algunos informes de casos han sugerido una asociación entre esta entidad y el hepatocarcinoma (ver en capítulo 32), pero no está claro si otros factores de riesgo pueden haber explicado la observación, por lo que su detección mediante sistemas de cribado no se recomienda en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome. *Thromb Haemost.* 2017; 117(4): 794-800.
 - De Franchis, Baveno V Faculty. Revising of the consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on diagnostic methodology and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53(4): 762-8.
 - Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Singh M et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(1): 6-16.
 - Rudge JW, Webster JP, Lu DB, Wang TP, Fang GR, Basañez MG. Identifying host species that drive the transmission of Japanese schistosomiasis, a multihost parasite system, in China. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110(28): 11457-62.
 - Schouten JN, García-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Non-cirrhotic idiopathic portal hypertension. *Hepatology.* 2011; 54(3): 1071-81.
-

Capítulo

29

Manejo de la ascitis y complicaciones tras paracentesis. A propósito de dos casos

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Ruíz Moreno M, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Presentamos dos casos de complicaciones vasculares tras paracentesis evacuadoras realizadas mediante técnica habitual.

El primero, el de una mujer de 75 años con cirrosis secundaria a hemocromatosis, Child-Pugh B7, diagnosticada de hepatocarcinoma con quimioembolización terapéutica que precisaba paracentesis evacuadoras por ascitis refractaria, presentando en una de las sesiones, dolor abdominal brusco secundario a hematoma de la vaina del músculo recto izquierdo tras retirada de catéter de punción (Figura 1).

El segundo, el de un varón de 59 años transplantado hepático en junio de 2019 por cirrosis enólica, Child-Pugh B8, con descompensación hidrópica que presentó hemoperitoneo con síntome hipovolémico 2 horas después de la retirada del catéter (Figura 2).

Ninguno de los dos pacientes presentaba tromboopenia, coagulopatía o insuficiencia renal previa a la realización de la técnica. Tampoco se registraron incidencias en el momento de la punción o durante la evacuación del líquido ascítico.

Ante la sospecha de complicación vascular tras paracentesis se iniciaron medidas de estabilización hemodinámica con fluidoterapia y transfusión de concentrados de hematíes, procediéndose posteriormente al diagnóstico definitivo mediante pruebas de imagen (ecografía abdominal y TC con contraste intravenoso).

Ambos pacientes fueron tratados mediante embolización radiológica de la arteria epigástrica izquierda con buen resultado angiográfico inicial y adecuada evolución posterior.

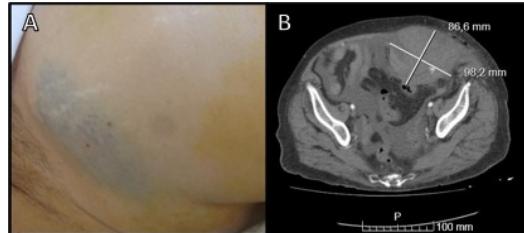


Figura 1. A. Hematoma de la vaina del músculo recto izquierdo alrededor del punto de punción. B. Mismo hematoma evidenciado en Tomografía Computarizada.

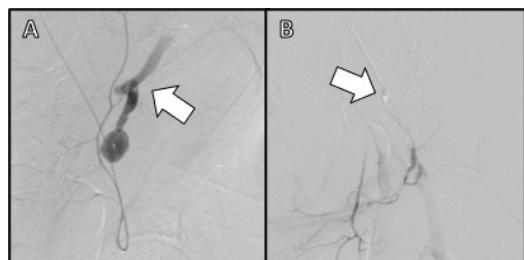


Figura 2. A. Arteriografía con evidencia de sangrado activo hacia cavidad peritoneal dependiente de la arteria epigástrica izquierda (flecha). B. Embolización de la arteria epigástrica con Glubram 1:3 con resolución del sangrado (flecha).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La ascitis es la causa más frecuente de descompensación en los pacientes cirróticos, con una tasa del 5-10% por año. La formación de ascitis se debe a un aumento de la retención de sodio como consecuencia de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) por la disminución del volumen efectivo secundario a la vasodilatación esplácnica por la hipertensión portal. El desarrollo de ascitis supone una disminución en la calidad de vida de los pacientes. Además, puede acarrear hospitalizaciones

recurrentes, tratamientos crónicos o complicaciones como la PBE, hernias abdominales o alteraciones respiratorias restrictivas.

Manejo de la ascitis no complicada

La cirrosis es la responsable del 80% de los casos de ascitis, el 20% restante corresponde a ascitis maligna (tumores ováricos, carcinomatosis peritoneal, etc), fallo cardíaco, TBC o pancreatitis entre otros.

El grado de ascitis se mide como grado 1 (ascitis leve solo detectada en ecografía), grado 2 (ascitis moderada) y grado 3 (ascitis a tensión). Su manejo depende de dicho grado:

- Grado 1: no existe datos de modificación en la historia natural con tratamiento.
- Grado 2: Se recomienda restricción de sodio con ingesta de entre 4,6-6,9 g de sal al día (lo que equivale a no añadir sal a las comidas) e iniciar tratamiento diurético con el objetivo de disminuir 0,5 kg/día o 1 kg/día de peso en pacientes sin o con edemas respectivamente.
 - Espironolactona 100 mg/día con incremento cada 72h (de 100 en 100 mg) hasta un máximo de 400 mg/día si no hay respuesta. Debe suspenderse si hiperpotasemia ($> 6 \text{ mmol/L}$).
 - Furosemida 40 mg/día, debe añadirse si no hay pérdida $> 2 \text{ kg/semana}$ o ante el desarrollo de hiperpotasemia, con incremento (de 40 en 40 mg) hasta un máximo de 160 mg/día. Debe suspenderse si hiponatremia ($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$) o hipopotasemia ($\text{K} < 3 \text{ mmol/L}$).
- Grado 3: Se recomienda paracentesis evacuadora y diuréticos en la mínima dosis necesaria para prevenir el desarrollo de ascitis.

En pacientes con ascitis, se desaconseja el uso de AINEs y antihipertensivos del tipo IECA o ARA-II. Los aminoglucósidos deberían reservarse para infecciones severas y el uso de contraste intravenoso debería usarse con cautela.

Manejo de la ascitis refractaria

La ascitis refractaria se define como aquella ascitis que no puede ser totalmente corregida o correctamente preventa mediante diuréticos a dosis máxi-

mas (espironolactona 400 mg/día más furosemida 160 mg/día más dieta restrictiva de sal con $< 90 \text{ mmoles/día}$) durante 1 semana con pérdida de peso $< 0,8 \text{ kg}$ en cuatro días; bien por falta de respuesta (ascitis refractaria a diuréticos) o por el desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos (ascitis intratable con diuréticos), como EH, insuficiencia renal aguda, alteraciones iónicas (hiponatremia, hipo o hiperpotasemia) o calambres musculares invalidantes.

En estos pacientes con ascitis refractaria, el tratamiento de elección son las paracentesis evacuadoras de gran volumen periódicas. Los diuréticos deben suspenderse en aquellos pacientes en los que no se consiga una eliminación renal de sodio $> 30 \text{ mmol/día}$. El uso de betabloqueantes debe extremarse (no se recomiendan dosis de propanolol $> 80 \text{ mg/día}$ ni de carvedilol).

En caso de ser inefectivas, la utilización de TIPS de pequeño diámetro en pacientes muy seleccionados (sin EH, hiperbilirrubinemia, plaquetopenia severa, infección activa, IRC, hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca) junto con el uso de diuréticos y dieta hiposódica pueden mejorar la supervivencia.

El uso del sistema Alfapump®, sistema de catéteres que transfiere la ascitis desde la cavidad peritoneal a la vejiga para su eliminación urinaria, en pacientes no candidatos a TIPS es utilizado en centros con experiencia, necesitando un importante control del paciente por el alto riesgo de efectos adversos.

Finalmente, aquellos pacientes que sean refractarios a todas estas medidas deberían ser evaluados como candidatos a trasplante hepático.

La paracentesis

La paracentesis es un procedimiento que goza de buena aceptación por su rentabilidad diagnóstico-terapéutica, relativa sencillez y seguridad.

Permite detectar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal, pudiendo ser diagnóstica (etiología de la ascitis y descartar posibles complicaciones) o terapéutica (manejo de ascitis a tensión o refractaria a diuréticos).

Técnica

Es considerada una técnica rápida, mínimamente invasiva y segura bajo condiciones de asepsia con desinfección de la piel con solución yodada, uso de material estéril apropiado (Figura 3) y realizada adecuadamente.

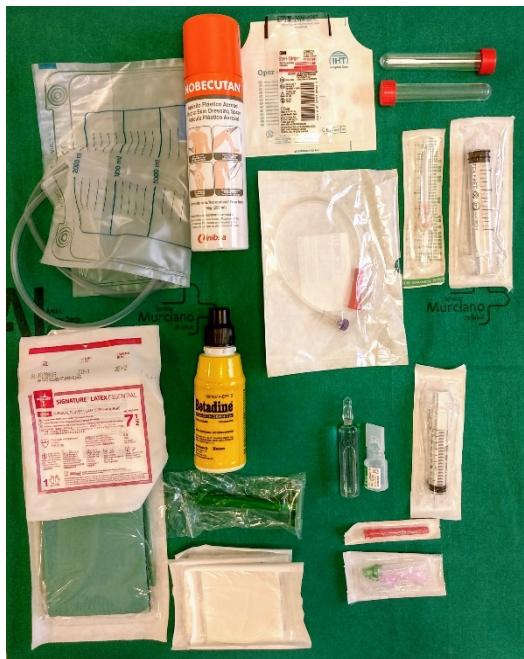


Figura 3. Material estéril utilizado para la paracentesis.

El punto de punción se establece con el paciente en decúbito supino en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, en el punto de unión situado en el tercio externo y los dos tercios internos de una línea imaginaria entre la espina ilíaca anterosuperior y el ombligo. Por lo general, la demarcación no se realiza ecográficamente salvo en algunas circunstancias que se describirán posteriormente (Figura 4).

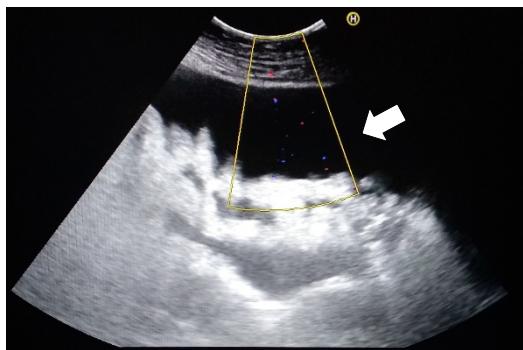


Figura 4. Marcaje del punto de punción con ecografía Doppler. Disposición de la ascitis (flecha) entre la pared abdominal y las asas intestinales.

El paso inicial consiste en la infiltración de anestésico local con aguja subcutánea o intramuscular. En nuestra unidad se utiliza solución taponada de 8 ml de mepivacaína al 2% y 2 ml de bicarbonato 1M.

La punción se realiza de forma habitual con un catéter de 14G y 2" montado sobre jeringa de 20 mL para la obtención de entre 30 y 60 mL de líquido ascítico para su estudio. En el caso de las paracentesis evacuadoras, una vez obtenida la muestra se conecta la cánula a la bolsa colectora. El proceso se da por finalizado cuando el flujo por la cánula se hace intermitente, a pesar de movilizarla con cuidado dentro de la cavidad abdominal y de mover al paciente a decúbito lateral izquierdo. La administración de albúmina como expansor de volumen para prevenir la disfunción cardiovascular postparacentesis se realiza durante el procedimiento en dosis de 8 g de albúmina por cada litro de líquido ascítico (LA) extraído (generalmente, esto equivale a 10 g de albúmina por cada 1,5 litros de LA).

Es importante que el personal de enfermería controle estrechamente la salida de líquido ascítico a la bolsa colectora pues en caso contrario puede ser necesaria la participación del médico para recolar el catéter y comprobar su correcto funcionamiento.

Estudio del líquido ascítico

El aspecto macroscópico del LA en condiciones normales es transparente y ligeramente ambarino. Las modificaciones en el aspecto (opalescente, lechoso, hemático, etc) pueden ayudar a una primera orientación diagnóstica (Tabla 1).

En cuanto a las determinaciones de laboratorio, se envían las muestras para estudio:

- Bioquímico: sirve para establecer la etiología y descartar la PBE. Es necesario incluir recuento celular, glucosa, albúmina y proteínas totales. También puede ser útil añadir triglicéridos (si sospecha de ascitis quilosa por aspecto macroscópico), LDH y ADA (si sospecha de TBC).
 - Recuento celular: Un número de PMN mayor a 250/ μ L tiene una elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de PBE. En caso de ascitis hemorrágica (> 10.000 hematíes/ μ L), debe descontarse 1 PMN por cada 250 hematíes.
 - Gradiiente albúmina sérica-ascítica (GASA): si es $> 1,1$, determina con un 97% de precisión que el paciente presenta HTP, incluso en el contexto de infección, diuresis intensa, tratamiento con albúmina intravenosa, etc. Si es $< 1,1$ habrá que pensar en otras causas como procesos tumorales, TBC, pancreatitis, perforación biliar o intestinal, síndrome nefrótico,

etc. Un GASA falsamente disminuido puede ser causa de insuficiencia cardíaca tratada con diuréticos (a diferencia de la cirrosis), albúmina sérica > 1,1 mg/dL, situación de hipotensión arterial y situaciones de hipergammaglobulinemia. Por el contrario, puede estar falsamente aumentado en la ascitis quílosa.

- Microbiológico: para cultivo y determinación del patógeno en caso de existir peritonitis. Se recomienda enviar 10 mL de LA en tubos de hemocultivo (aerobio y anaerobio).
- Anatomopatológico: en caso de sospecha de ascitis tumoral, siendo la citología anormal en el 97% de los pacientes con carcinomatosis peritoneal y sólo en el 64% del total de ascitis maligna.

Indicaciones y contraindicaciones

La cirrosis supone la causa más frecuente de ascitis (80-85%) y hasta en un 30% de casos existe infección del LA en el momento del ingreso hospitalario. Por tanto, entre las indicaciones de la paracentesis cabe destacar:

- Primer episodio de ascitis, con el fin de investigar su etiología.
- En todos los pacientes cirróticos que ingresan para descartar PBE adquirida en la comunidad.
- Siempre que un paciente con cirrosis y ascitis presente síntomas o signos de peritonitis o infección sistémica, EH, deterioro de la función renal o hemorragia gastrointestinal.
- PBE en tratamiento antibiótico. Se recomienda repetir la paracentesis a las 48 horas para documentar la esterilidad del LA o la disminución del número de PMN > 25%. Se considera especialmente necesaria si aparecen síntomas o la respuesta es atípica.
- Bacteriascitis: crecimiento de bacterias en LA sin que el líquido cumpla criterios de PBE. Debe repetirse la paracentesis para evaluar si se trata de una colonización espontánea resuelta (PMN < 250/ μ L y cultivo negativo), si persiste la infección bacteriana, pero sin criterio de PBE (PMN < 250/ μ L y cultivo positivo) o si ha evolucionado a PBE (PMN > 250/ μ L y cultivo positivo).

- Ascitis a tensión que origine insuficiencia respiratoria, sea refractaria a tratamiento médico o acompañante LOE hepática.

En la actualidad no existen contraindicaciones absolutas, ya que no hay evidencia publicada de que la coagulopatía asociada a la enfermedad hepática avanzada aumente el riesgo de sangrado ni se recomiendan transfusiones de plasma fresco congelado o plaquetas.

Se consideran contraindicaciones relativas un tiempo de protrombina < 40% y/o un recuento plaquetario < 40.000/ μ L, pacientes no colaboradores, embarazo, infecciones de piel severas en la zona de punción o distensión de asas abdominales.

Complicaciones de la paracentesis

Este procedimiento presenta un riesgo de complicaciones del 1%, que pueden ser clasificadas en menores (hipotensión arterial, dolor abdominal postpunción, edema escrotal, punción intestinal sin peritonitis y persistencia de flujo de líquido ascítico por el lugar de punción) y mayores (hemorragia intraperitoneal, perforación intestinal con peritonitis secundaria, absceso de la pared abdominal y hematoma de la pared abdominal).

A pesar de las alteraciones en la hemostasia (coagulopatía y plaquetopenia) de los pacientes cirróticos, el sangrado severo es infrecuente, ocurriendo en menos del 1% de las paracentesis y estando relacionado en la mayoría de las ocasiones por la lesión de la arteria epigástrica inferior o alguna de sus ramas. A pesar de la baja incidencia de complicaciones y aunque no exista un claro consenso sobre cómo prevenirlas, consideramos necesario tomar una serie de precauciones para su realización (Tabla 2).

Finalmente, es fundamental permanecer alerta ante signos de alarma (dolor abdominal, hipotensión, taquicardia, síncope...) que permitan detectar a tiempo posibles complicaciones, conocer su manejo, conservador en la mayoría de las ocasiones, pero en otras y como presentamos con necesidad de embolización radiológica.

Tabla 1. Características del líquido ascítico en las patologías más habituales

Etiología	Aspecto del líquido	Leucocitos / mm ³	Tipo celular	Proteínas (g/dL)	GASA
PBE	Opalescente	> 500	> 50% PMN (> 250 PMN/mm ³)	< 2,5	> 1,1
Cirrosis	Pajizo	< 500	> 50% linfocitos	< 2,5	> 1,1
Neoplasia	Pajizo / hemorrágico	> 500	> 70% linfocitos	> 3	< 1,1
TBC	Pajizo / hemorrágico	> 500	> 70% linfocitos ↑ ADA y LDH	> 3	< 1,1
Ascitis cardíaca	Pajizo	< 500	> 50% linfocitos	> 2,5	> 1,1
Nefrosis	Pajizo	< 500	> 50% linfocitos	< 2,5	< 1,1
Ascitis quílosa	Opalescente	< 250	Variable	2,5 – 7 TGC > 200 mg/dL	< 1,1
Peritonitis secundaria	Turbio	> 500	> 50% PMN (> 250 PMN/mm ³)	> 1 LDH _{LA} > LDH _{suelo}	< 1,1

PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea; PMN: Polimorfonucleares; GASA: Gradiente Albúmina sérica-ascítica; TBC: Tuberculosis; ADA: Adenosina deaminasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; TGC: Triglicéridos; LA: líquido ascítico.

Tabla 2. Precauciones recomendadas para evitar complicaciones por paracentesis

Informar adecuadamente al paciente de la técnica para obtener su colaboración y su consentimiento informado
Adecuada experiencia o supervisión cuando la técnica es realizada por especialistas en formación
Utilizar protocolos, normas estrictas de esterilidad y equipamiento estandarizado
Revisar los antecedentes personales del paciente y comprobar el estado de la coagulación y las plaquetas
Exploración cuidadosa abdominal en busca de matidez en flancos, cicatrices y zonas de mayor vascularización
Realización de ultrasonografía abdominal en caso de dudosa ascitis, cicatrices múltiples u obesidad, punción en otra localización, así como en situaciones de alto riesgo de sangrado (estadio avanzado de Child, insuficiencia renal, < 40.000 plaquetas, marcada red de circulación colateral abdominal o toma de fármacos antiagregantes o anticoagulantes)
Efectuar la punción en cuadrante abdominal inferior izquierdo (en la zona de mayor matidez) en la línea media abdominal, entre el ombligo y la sínfisis del pubis
Extraer rápidamente la aguja si se combina con catéter de drenaje
Recomendar reposo y posición en decúbito lateral al finalizar la técnica
Permanecer al lado del enfermo durante el procedimiento para detectar posibles signos de alarma

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Afreem S, Deonarine U, Ogudipe F, Thomas A. A case of large, hemodynamically significant abdominal wall hematoma following paracentesis in a cirrhotic patient. Cureus [revista en Internet] 2017. [acceso 13 de marzo de 2020]; 9(7): e1483. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602429/pdf/cureus-0009-00000001483.pdf>
- De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morad I, Bresson-Hadni S, Torres F et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol [revista en Internet] 2009. [acceso 13 de abril de 2020]; 7(8): 906-9. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(09\)00438-8/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(09)00438-8/pdf)
- Fyson J, Chapman L, Tatton M, Raos Z. Abdominal paracentesis: Use of a standardised procedure checklist and equipment kit improves procedural quality and reduces complications. Intern Med J. 2018; 48(5): 572-79.
- Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. Hepatology [revista en Internet] 2004. [acceso 23 de marzo de 2020]; 40(2): 484-8. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.20317>
- Sharzehi K, Jain V, Naveed A, Schreibman I. Hemorrhagic complications of paracentesis: a systematic review of the literature. Gastroenterol Res Pract [revista en Internet] 2014. [acceso 13 de marzo de 2020]; 2014: 985141. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/grp/2014/985141.pdf>

Capítulo

30

Coma en un paciente cirrótico tras la colocación de TIPS

Jimenez Chuni D, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 59 años con antecedentes de HTA y cirrosis hepática (Child-Pugh B9) por VHC y alcohol, en abstinencia desde hace 9 años tratado con sofosbuvir y simeprevir con respuesta viral sostenida. Como complicación de su cirrosis presenta hipertensión portal con gastropatía y varices esofágicas grado III/IV en tratamiento con betabloqueantes.

Tras varios episodios de hemorragia varicosa con ligadura con bandas elásticas, se decide colocación de *shunt* portosistémico transparieto-hepático (TIPS) (Figura 1). Cuatro días después de su implantación, el paciente presenta cuadro confusional agudo con ataxia y flapping compatible con encefalopatía hepática (EH) grado II. Se descartaron factores precipitantes de la misma (infecciones, alteración electrolítica, fármacos) y se realizó un análisis de tóxicos en orina y un TC craneal, todo ello sin hallazgos relevantes. Con sospecha de encefalopatía hepática tras TIPS se administró tratamiento con lactulosa con mejoría clínica notable, siendo dado de alta con tratamiento oral consistente en lactulosa 25 mL cada 8 horas y rifaximina 400 mg cada 8 horas.

A los tres días vuelve a ingresar por EH objetivándose infección de orina por *E. coli*. Se inició tratamiento con cefalosporinas y lactulosa, siendo dado de alta a los tres días de ingreso.

A las tres semanas acude de nuevo a urgencias en estado comatoso, sin respuesta a estímulos y con hiperreflexia generalizada (Escala de Glasgow de 6 puntos), sin otros datos relevantes en el examen físico. Se realizó analítica completa, tóxicos en orina, ecografía abdominal con Doppler (Figura 2A) y TC craneal sin hallazgos de interés. Se administró flu-

mazenilo y naloxona con pobre respuesta y se administraron enemas de lactulosa con mejoría.

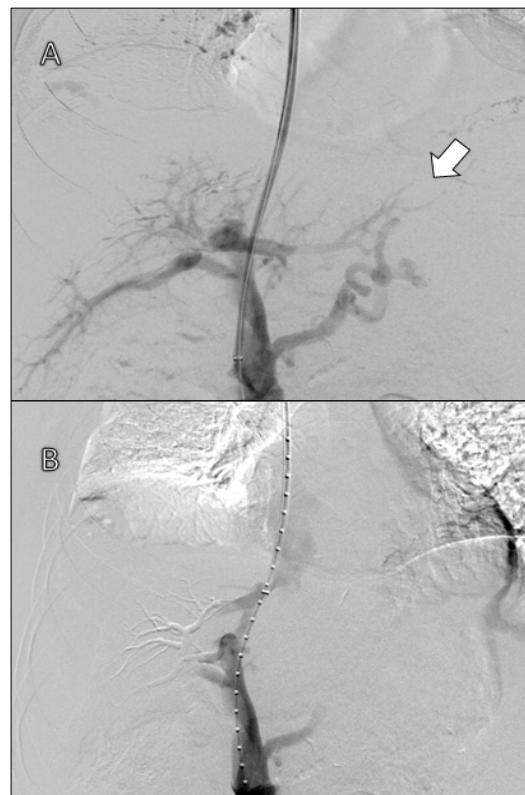


Figura 1. TIPS. A. Canalización hasta vena mesentérica, se realiza portografía donde se observan dos varices esofágicas (flecha). B. Se coloca prótesis y en control posterior se observa resolución de las varices esofágicas por la derivación del flujo.

Debido a la persistencia de encefalopatía recurrente y refractaria a tratamiento post-TIPS se solicitó la reducción del calibre del *shunt* en su centro de refe-

rencia, procedimiento que se llevó a cabo sin complicaciones. Previamente a este procedimiento se descartó mediante un TC abdominal la presencia de un *shunt* portosistémico extrahepático (Figura 2B). Tras 24 horas del procedimiento el paciente se encuentra asintomático, afebril, sin datos de encefalopatía y con buena tolerancia a la dieta por lo que fue dado de alta.

Hasta la fecha el paciente no ha vuelto a requerir ingreso.

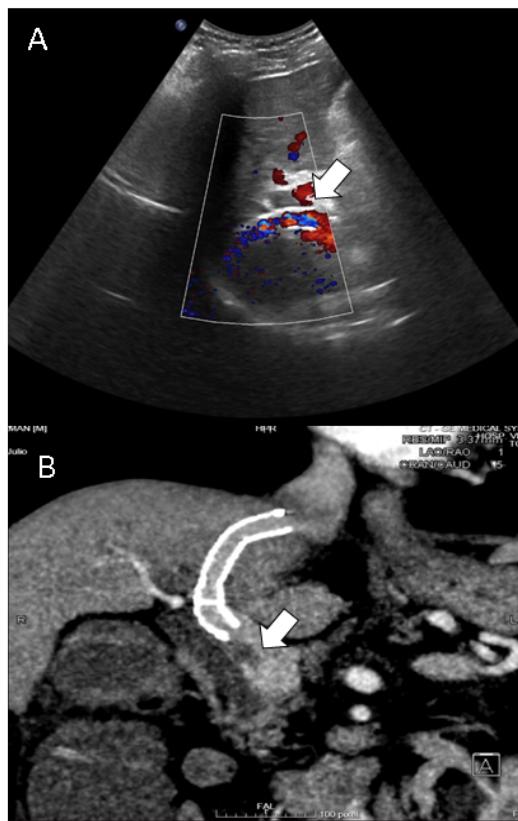


Figura 2. A: Ecografía Doppler donde se observa TIPS permeable (flecha). B: TC venas abdominales que informa de la presencia de un trombo no oclusivo en vena porta principal (flecha) y no se detectó shunt portosistémicos.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La EH es un síndrome neuro-psiquiátrico potencialmente reversible, que puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica o *shunts* porto-sistémicos (SPS) y en el que las manifestaciones neurológicas o psiquiátricas van desde alteraciones subclínicas al coma.

Etiopatogenia

La EH se produce cuando sustancias tóxicas procedentes del tubo digestivo pasan sin depuración hepática a la circulación sistémica alcanzando el sistema nervioso central, donde ejercen su efecto nocivo.

La principal sustancia tóxica y la más estudiada es el amonio (NH_3). El amonio se produce en el intestino por la flora saprofítica y por el metabolismo del glutamato, el 90% se metaboliza, transformándose a urea en el hígado.

Existen otros factores además del amonio, que intervienen en el desarrollo de la EH. Estudios de RM cerebral han demostrado un incremento en la señal de los ganglios de la base, sobre todo en el núcleo pálido, atribuido a la acumulación de manganeso, que sería el responsable de las manifestaciones extrapiramidales de la EH. Es posible que la respuesta inflamatoria intervenga en el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por ende en aumentar la susceptibilidad a agentes tóxicos, siendo la infección e inflamación un factor precipitante importante.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la EH están directamente relacionadas con la gravedad de la insuficiencia hepática en los pacientes con cirrosis. La EH manifiesta sintomatología (EHMS) define la fase descompensada de la cirrosis. La EHMS se puede encontrar en sujetos sin cirrosis con SPS extensos.

En el momento del diagnóstico de la cirrosis la prevalencia de la EHMS es del 10-14%, del 16-21% en pacientes con cirrosis descompensada y del 10-50% en pacientes con TIPS. La EHMS ocurrirá en el 30-40% de los pacientes con cirrosis en algún momento de su evolución clínica, con un riesgo acumulado de recurrencia de un nuevo episodio de EHMS en el primer año del 40%.

Clasificación y características clínicas

La EH se clasifica de acuerdo a 4 factores: la enfermedad subyacente, la temporalidad, la existencia de factores precipitantes y la gravedad de las manifestaciones clínicas.

- La clasificación de acuerdo a la enfermedad subyacente depende el contexto clínico en el que ocurra la EH. Se divide en tres tipos (Tabla 1)

Tabla 1. Tabla de clasificación de la EH de acuerdo a la enfermedad subyacente

Tipo	Contexto clínico asociado
A	Fallo hepático agudo
B	Shunt o derivación portosistémica sin enfermedad hepática intrínseca
C	Cirrosis con hipertensión portal o derivación portosistémica

- La clasificación en cuanto al curso temporal, se divide en tres momentos (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la EH según el curso temporal

Tipo	Contexto clínico asociado
Episódica	Episodio aislado de EH
Recurrente	2 o más episodios de EH que ocurren en 6 meses o menos
Persistente	Alteración conductual continua, sin períodos de normalidad

- La clasificación de acuerdo a si existen o no factores precipitantes de la EH y la identificación de los mismos es esencial en el manejo, ya que en el 90% de los casos pueden responder a su corrección (Tabla 3).

Factores precipitantes de EH establecidos

- Hemorragia gastrointestinal
- Infecciones
- Uremia
- Hipopotasemia, hiponatremia
- Deshidratación
- Tratamiento diurético
- Uso de psicofármacos (benzodiacepinas)
- Uso de antihistamínicos
- Estreñimiento
- Exceso de ingesta de proteínas en la dieta
- Insuficiencia hepática aguda
- SPS quirúrgico o espontáneo

Factores posiblemente implicados en la EH

- Déficit de zinc
- Hipernatremia
- β -Bloqueantes
- Anemia
- Metionina oral

Tabla 3. Factores desencadenantes de la encefalopatía hepática en orden de frecuencia (de mayor a menor)

Episódico	Recurrente
Infecciones	Trastorno electrolítico
Sangrado gastrointestinal	Infecciones
Sobredosisificación de diuréticos	Sin identificar
Trastornos electrolíticos	Estreñimiento
Estreñimiento	Sobredosisificación de diuréticos
	Sangrado gastrointestinal

- La clasificación de acuerdo a la gravedad clínica se basa en las características clínicas (cambios de conducta, confusión, bradipsiquia, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, habla incoherente, letargia, estupor y coma) y alteraciones neuropsicológicas o psicométricas que presenta el paciente (Tabla 4), siempre y cuando se hayan descartado otros diagnósticos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de clínica sugestiva de EH en un paciente con insuficiencia hepática grave, cirrosis y/o SPS, en el que se hayan descartado otras causas de disfunción cerebral.

Se utilizan escalas clínicas para analizar la gravedad, siendo el *gold estándar* los criterios de West Haven (WHC) (Tabla 4). Los síntomas cardinales de EHMS son la desorientación y asterixsis. Se puede utilizar la escala de coma de Glasgow en pacientes que tengan un nivel de conciencia significativamente alterado.

Pruebas de laboratorio

Se debe solicitar una analítica completa con el fin de determinar causas diferentes a la EH, sobre todo las encefalopatías metabólicas que se deben orientar con la anamnesis. De forma paralela a la exclusión de otros procesos neurológicos, se debe iniciar la búsqueda de factores precipitantes, como la infección, recomendándose la realización de paracentesis diagnóstica en pacientes con ascitis, incluso en ausencia de fiebre para descartar PBE.

Además, es recomendable la realización de tacto rectal para descartar la presencia de melenas, sobre todo en el contexto de una posible hemorragia digestiva por descenso del hematocrito, o retención de heces por estreñimiento, ya que ambas situaciones son factores precipitantes frecuentes de encefalopatía hepática.

Los niveles de amonio, aunque ampliamente solicitados en la práctica clínica habitual, no son un método fiable en el diagnóstico o pronóstico ya que tiene alta tasa de falsos positivos y negativos.

Pruebas de imagen

Cuando existan dudas manifiestas sobre el diagnóstico, puede ser útil solicitar una TC o RM cerebral para descartar diagnósticos alternativos ya que estos pacientes tienen 5 veces más riesgo de hemorragia intracranal y los síntomas pueden ser indistinguibles.

Tabla 4. Clasificación en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas. Criterios West Haven (WHC)

Grado	Características clínicas	Criterios diagnósticos sugeridos
No afectado	- Sin EH ni antecedentes de la misma	Resultados diagnósticos normales
Mínima	- Alteraciones psicomotoras - Alteraciones neuropsicológicas - Sin evidencia clínica de cambio mental	Resultados anormales de las pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidas sin manifestaciones clínicas No hay criterios universales para el diagnóstico
I	- Falta de conciencia trivial - Euforia o ansiedad - Capacidad de atención disminuida - Deterioro de la capacidad matemática - Ritmo de sueño alterado - Temblor o asterixis leve	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio, el paciente parece tener algún deterioro conductual/cognitivo con respecto a su estado basal en el examen clínico, o para los cuidadores Hallazgos clínicos no reproducibles
II	- Letargo o apatía - Desorientación en el tiempo - Cambio de personalidad obvio - Comportamiento inadecuado - Dispraxia, asterixis manifiesta	Desorientado en tiempo (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: día del mes, día de la semana, mes, estación o año) ± los otros síntomas mencionados Hallazgos clínicos variables pero reproducibles hasta cierto punto
III	- Somnolencia o semi-estupor - Respuesta a los estímulos disminuida - Confusión, gran desorientación - Rígidez muscular y clonos e hiperreflexia	Desorientado también en espacio (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: país, estado, ciudad o lugar) ± los otros síntomas mencionados Hallazgos clínicos variables pero reproducibles hasta cierto punto
IV	Coma	No responde ni a los estímulos de dolor Estado comatoso generalmente reproducible

Nota: La encefalopatía hepática mínima y grado I se consideran encefalopatía hepática encubierta. Los grados II-IV son considerados como encefalopatía hepática manifiesta. EH: Encefalopatía Hepática.

Pruebas diagnósticas de encefalopatía hepática mínima (EHM) y encefalopatía hepática encubierta (EHE).

La EHM/EHE es un trastorno neurocognitivo, que se manifiesta de manera subclínica, con estado de conciencia normal, con afectación subcortical, que incluye trastornos leves del aprendizaje, atención, velocidad de procesamiento, funciones corticales superiores, que sólo se identifican mediante pruebas neuropsicológicas, neurofisiológicas y psicométricas.

Se considera que la fisiopatología es la misma que en la EHMS y los pacientes también pueden presentar edema cerebral de bajo grado, potenciales evocados anormales y un patrón electroencefalográfico característico.

La importancia de establecer el diagnóstico de EHM radica en el hecho de que estos pacientes tienen mayor riesgo de progresión a encefalopatía hepática clínica, menor calidad de vida, mayor riesgo de accidentes de tráfico y laborales.

Si el resultado de la prueba es normal (es decir, negativo para EHM o EHE) se recomienda repetir la prueba a los 6 meses en pacientes que más se benefician de estas pruebas (deterioro de la calidad de vida, problemas laborales y que supongan un riesgo para la seguridad pública como los conductores).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EH se realiza a través de la exclusión de otras causas de disfunción cerebral, esto es, patologías metabólicas, neurodegenerativas, psiquiátricas, tóxicas, infecciosas, etc. (Tabla 5).

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la EH

Patología	Pistas diagnósticas
Encefalopatías metabólicas	- Gasometría venosa - Estudios bioquímicos - Hipercapnia - Hipoglucemia - Hipo/hipernatremia - Azotemia
Coma diabético	- Descompensación diabética - Análisis bioquímicos
Afectación intracranial	- Signos neurológicos focales - Pruebas de neuroimagen - TCE
Fármacos o tóxicos	- Historia de abuso de drogas - Análisis de fármacos o drogas en orina y sangre
Infecciones cerebrales	- Fiebre y signos meníngeos - Punción lumbar compatible - Pruebas de neuroimagen
Convulsiones	- Historia previa - Mordedura de la lengua - Pérdida del control de esfínteres

Encefalopatía de Wernicke	- Alcoholismo - Respuesta a tiamina - Signos compatibles en RM
Abstinencia alcohólica	- Consumo de alcohol - Alucinaciones visuales - Agitación psicomotriz
Trastornos neuropsiquiátricos	Historia clínica

EH: Encefalopatía Hepática; HSA: Hemorragia Subaracnoidea; TCE: Traumatismo craneoencefálico

Tratamiento

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: tratamiento del factor precipitante, soporte nutricional y tratamiento específico.

- Factores precipitantes: como se ha mencionado, identificar y tratar la causa, mejora el cuadro clínico en el 90% de los pacientes.
- Soporte nutricional: Deben ingerir una dieta normoproteica, la ingesta de energía diaria debe ser de 35 a 40 kcal/kg de peso corporal. La ingesta de proteínas debe ser 1,2 a 1,5 g/kg/día. Se les debe ofrecer comidas pequeñas o suplementos nutricionales líquidos a lo largo del día y un aperitivo nocturno. Saber que la pérdida de peso con sarcopenia puede empeorar la EH.
- Tratamiento específico y profilaxis:
 - La lactulosa es la primera elección para el tratamiento de la EHMS, en dosis de 20-40 g de 2 a 4 veces al día, pudiendo reducir dosis hasta mantener dos deposiciones al día. Se puede usar en enemas si el paciente no puede usar la vía oral. Como alternativa a la lactulosa puede usarse lactitol.
 - Si no hay mejoría con lactulosa se añadirá Rifaximina 400 mg cada 8 horas, que podrá suspenderse tras tres meses si hubo un factor precipitante de la EH y no hay recurrencia durante este periodo. En caso de no ser posible la administración de rifaximina pueden usarse otros antibióticos (neomicina, metronidazol, vancomicina...).
 - Otras alternativas para los pacientes que son refractarios a la terapia convencional incluyen la L-ornitina L-aspartato (LOLA) y los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), así como probióticos y prebióticos.
 - Se recomienda la profilaxis secundaria después de un episodio de EH. Esta se debe realizar con lactulosa y en caso de mala respuesta o intolerancia se puede añadir rifaximina.
 - No se requiere profilaxis primaria para la prevención de episodios de EHMS, excepto en pa-

cientes con cirrosis con alto riesgo conocido para desarrollar EH.

- Los pacientes con EH grado III/IV pueden requerir ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se deberá valorar la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea.
- En el tratamiento de los pacientes con SPS se recomienda la embolización de la colateral dominante en pacientes con función hepática preservada (MELD < 11), con esto se reduce la frecuencia e intensidad de EH crónica. La trombosis portal es considerada una contraindicación a la embolización.
- Tras la colocación de un TIPS puede aparecer EH que puede ser persistente e intratable. En este escenario se recomienda la reducción del diámetro de la derivación. Existe falta de consenso sobre la presión portal (PP) óptima tras la colocación de stents para reducir el riesgo de EH, tratar de reducir PP en un 50% o por debajo de 12 mmHg se asocia con más episodios de EH.
- Aquellos pacientes con insuficiencia hepática y encefalopatía intratable deben considerarse candidatos a trasplante hepático.

Consideraciones finales

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible, que se presenta en pacientes con alteración hepática crónica o aguda grave y en ausencia de otros trastornos neurológicos. Se caracteriza por un amplio rango de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la mínima alteración cognitiva hasta el coma profundo.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y siempre excluyendo causas alternativas de deterioro neurológico.

El tratamiento se basa en medidas que disminuyan la amoniogénesis en sangre, sustancia principal implicada en la fisiopatología de la EH. Se utiliza los disacáridos y antibióticos no absorbibles como son la lactulosa y rifaximina. Existen algunas alternativas prometedoras como la LOLA, los BCAA, y probióticos en casos refractarios. La presencia de colaterales es otra causa de EH, cuyo tratamiento se basa en la embolización radiológica. La encefalopatía post-TIPS es una complicación frecuente de este procedimiento y que suele mejorar con la reducción del diámetro del stent.

Por la variabilidad del cuadro, su capacidad fluctuante en el tiempo y la cantidad de factores precipitan-

tes implicados en el desarrollo de la encefalopatía hepática, es esencial un correcto seguimiento por parte de los facultativos médicos, así como informar y educar debidamente al paciente y a sus familiares

o cuidadores principales de las manifestaciones neurológicas, con el objetivo de detectarla en sus fases iniciales, ajustar el tratamiento y prevenir las recurrencias.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* [revista en Internet] 2014. [acceso 30 de abril de 2020]; 61(3): 642-59. Disponible en: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2814%2900390-0>.
- Córdoba J. Encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(Suppl 2): 74-80.
- González Regueiroa JA, Higuera de la Tijera MF, Moreno Alcántar R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019; 84(2): 195-203.
- Montoro Huguet M, García Pagán J, Albillos Martínez A. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: Grupo CTO; 2016.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque S, Losada Galván I, de Miguel Campo B, Caldan Martín PM. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 8^a ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2017.

Capítulo

31

Insuficiencia renal en paciente cirrótico

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 56 años con cirrosis hepática etanólica CHILD B7 en abstinencia desde hace 2 años, sin otro antecedente patológico. Presenta un cuadro de descompensación hidrópica desde hace 2 años, como complicación de su hepatopatía, por lo que toma 100 mg de espironolactona diarios. Ingresa por un cuadro de hemorragia digestiva alta (HDA) por varices esofágicas de gran tamaño, con inestabilidad hemodinámica, que precisa ligadura con bandas elásticas y perfusión de somatostatina, con buen control y sin signos de resangrado.

En la analítica sanguínea al ingreso destaca además de una hemoglobina de 6,1 g/dL, secundaria al proceso de sangrado digestivo, una creatinina de 1,1 mg/dL (valores previos 0,6 mg/dL). Tres días después, en el control analítico se evidencia un empeoramiento de la función renal, con una creatinina de 1,95 mg/dL.

Etiología de la insuficiencia renal aguda en paciente cirrótico

La etiología de la insuficiencia renal aguda (o AKI en sus siglas en inglés) se puede clasificar en función de su localización respecto al parénquima renal:

- Prerrenal: secundaria al aumento de diuréticos, pérdidas gastrointestinales, renales, quemaduras, paracentesis evacuadoras, infecciones, síndrome hepatorenal (SHR). Deberemos sospechar ante pérdidas de volemia (vómitos, diarrea, sangrado...) o por déficit de ingesta. El manejo inicial consiste en expandir volumen con suero fisiológico, administrar albúmina (1 g/kg/día, con un máximo de 100 g/día) durante 48 horas y retirar diuréticos.

- Parenquimatosa: necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, vasculitis. Para diagnosticarla se debe solicitar una analítica de orina con anormales y sedimento. Se sospecha cuando proteinuria > 500 mg/día o hematuria > 50 hematíes/campo.
- Postrenal: obstrucción uretral o vesical. Para diagnosticar un problema obstructivo debemos solicitar una prueba de imagen (inicialmente una ecografía renal).

En función de las cifras de creatinina o la diuresis, se clasifican tres estadios de AKI (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los estadios de AKI

Estadio	Creatinina	Flujo urinario
AKI I	- ↑ Cr sérica $\geq 0,3$ mg/dL	< 0,5 ml/kg/hora
	- ↑ Cr sérica $\times 1,5-2$ VB	> 6 horas
AKI II	- ↑ Cr sérica $\times 2-3$ VB	< 0,5 ml/kg/hora > 12 horas
AKI III	- ↑ Cr sérica $\times 3$ VB	< 0,3 ml/kg/hora
	- ↑ Cr sérica ≥ 4 mg/dL posterior a ↑ agudo $\geq 0,5$ mg/dL	> 24 horas o anuria - Necesidad de terapia de reemplazo renal durante 12 horas

AKI: Fallo hepático agudo (*Acute kidney injury*); ↑: Incremento; Cr: Creatinina; VB: Valor basal.

Nuestro paciente desde que ingresó hace cuatro días, se le retiró el tratamiento diurético, pero sí que había perdido volumen intravascular por el sangrado digestivo. Por tanto, reforzamos su hidratación con suero salino fisiológico al 0,9% y expansión con albumina iv a dosis de 1 g/kg/día.

La ecografía abdominal informaba de ausencia signos de hidronefrosis con parénquima renal normal y en el sedimento urinario no existían hallazgos patológicos.

Así pues, descartamos el origen parenquimatoso y postrenal. Se trata de una insuficiencia renal aguda prerenal, que puede estar asociada a las pérdidas por la hemorragia gastrointestinal, no obstante, no podemos olvidar el SHR. Por tanto, hidratamos al paciente con 2500 mL de suero fisiológico al 0,9% y administramos albúmina a dosis de 1 g/kg/día.

A las 48 horas reevaluamos la función renal y lejos de mejorar, empeoró a un valor de creatinina de 2,4 mg/dL, diagnosticando al paciente de SHR tipo 2.

Respecto a la clasificación AKI, nuestro paciente había pasado de una creatinina de 1,1 mg/dL al ingreso a una creatinina de 1,95 mg/dL 4 días después y 2,4 mg/dL 6 días posteriores al ingreso. Era un aumento entre el 1,5-2 veces de la cifra basal, y por tanto un AKI I o estadio leve. Respecto al ritmo de diuresis, era de 700 mL cada 8 horas, siendo el peso del paciente de 80 kg, por tanto, el flujo urinario correspondía también con AKI I.

Iniciamos tratamiento con terlipresina iv a dosis de 1 mg/4h y un bolo de albumina de 80 g seguido de 40 g/día. Reevaluamos a las 72 horas y presenta una mejora de la función renal (creatinina 1,7 mg/dL), es decir, un descenso superior al 25%, que se mantiene en días sucesivos, alcanzando una función renal, que permite la retirada de terlipresina, y el alta del paciente, con tratamiento betabloqueante (propranolol 40 mg diarios y ligadura con bandas elásticas periódicas).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El SHR es una insuficiencia renal de origen prerenal, de características funcionales, como consecuencia de una disminución importante en la perfusión renal, que se desarrolla en los pacientes con disfunción hepática avanzada e hipertensión portal (HTP).

Patogenia

En estadios precoces de la cirrosis, cuando los pacientes generalmente todavía están asintomáticos, la HTP es moderada y existe una disminución moderada de las resistencias vasculares sistémicas. El efecto de este descenso sobre la presión arterial se compensa por un aumento en el gasto cardíaco, de manera que la presión arterial y el volumen arterial efectivo se mantienen dentro de los límites normales.

En estadios avanzados de la enfermedad, la vasodilatación arterial esplánica progresiva conduciendo a una reducción progresiva de las resistencias

vasculares sistémicas, de manera que el aumento del gasto cardíaco no es suficiente para compensarla. Como consecuencia de la disparidad entre el volumen intravascular y la gran dilatación de la circulación arterial, existe una reducción del volumen arterial efectivo y de la presión arterial (Figura 1).

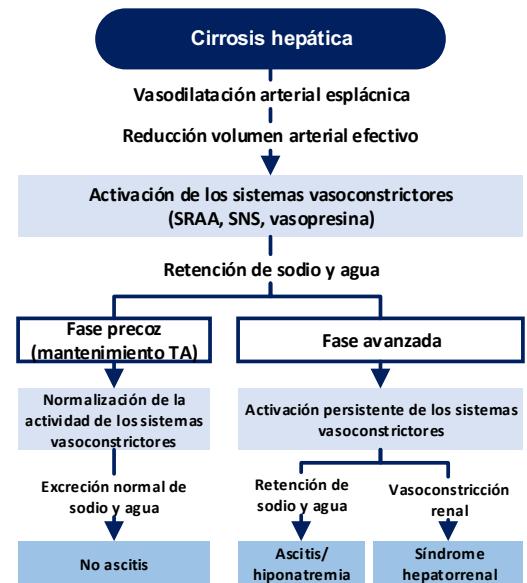


Figura 1. Fisiopatología de la ascitis en la cirrosis hepática. SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: Sistema nervioso simpático; TA: Tensión arterial.

En este contexto, la homeostasis sistémica intenta mantener la presión arterial mediante la activación de sistemas vasoconstrictores, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la hipersecreción de vasopresina.

La activación de estos sistemas intenta mantener el volumen arterial efectivo y la presión arterial, pero tiene una gran influencia sobre la función renal, conduciendo a una retención de sodio y de agua libre.

En consecuencia, se desarrollan ascitis, edemas e hiponatremia dilucional. En estadios finales existe vasoconstricción renal, que conduce a una reducción del filtrado glomerular y al desarrollo del SHR.

Epidemiología

La incidencia del SHR es de un 18% y 39% a uno y cinco años, respectivamente.

Aunque el SHR puede observarse en la mayoría de las formas de enfermedad hepática grave, los

pacientes con colangitis biliar primaria parecen estar relativamente protegidos, posiblemente debido en parte a las acciones vasodilatadoras natriuréticas y renales de las sales biliares retenidas.

Factores precipitantes

El SHR se puede desarrollar espontáneamente o estar en relación a la presencia de factores que pueden afectar el sistema circulatorio como son:

- Infección (representa 1/3 de los casos).
- Hemorragia digestiva.
- Exceso de diuréticos.
- Paracentesis evacuadora de gran volumen (>5 litros) sin reposición posterior de albúmina.

Clínica

El SHR se caracteriza por las siguientes características en un paciente con enfermedad hepática aguda o crónica establecida o clínicamente evidente:

- Un aumento progresivo de la creatinina sérica.
- Un sedimento de orina normal.
- Ausencia de proteinuria o mínima (menos de 500 mg por día).
- Una tasa muy baja de excreción de sodio (es decir, la concentración de sodio en la orina es inferior a 10 mEq/L).
- Ausencia de anuria u oliguria.

Sobre la base de la rapidez de la disminución de la función renal, se han descrito dos formas de SHR:

El SHR tipo 1 es el más grave. Se define como al menos un aumento del doble en la creatinina sérica (que refleja una reducción del 50% en el aclaramiento de creatinina) a un nivel superior a 2,5 mg/dL durante un período de menos de dos semanas.

El SHR tipo 2 es de menor gravedad (la creatinina no superior 2,5 mg/dL). La principal característica clínica es la ascitis resistente a los diuréticos.

Diagnóstico

El SHR es un diagnóstico de exclusión, lo que significa que otras posibles etiologías de lesión renal aguda o subaguda en pacientes con enfermedad hepática deben ser consideradas antes de hacer un diagnóstico de SHR.

Se necesitan los siguientes supuestos para realizar un diagnóstico de SHR:

- Enfermedad hepática crónica o aguda con insuficiencia hepática avanzada e HTP.

▪ Daño renal agudo, definido como un aumento en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL o más en 48 horas, o un aumento desde el inicio del 50% o más de la creatinina basal en un período de siete días.

▪ La ausencia de cualquier otra causa aparente de lesión renal aguda, incluido el shock, el tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos, y la ausencia de evidencia ecográfica de obstrucción o enfermedad renal parenquimatoso. La peritonitis bacteriana espontánea se complica por una lesión renal aguda que puede ser reversible en 30 a 40% de los pacientes. Por lo tanto, la infección en curso con peritonitis bacteriana espontánea no debe excluir la posibilidad de SHR. Tampoco la presencia de otro diagnóstico renal (como nefropatía diabética) excluye el SHR.

- Excreción de eritrocitos en la orina de menos de 50 células por campo de gran aumento (cuando no hay sonda vesical) y excreción de proteínas de menos de 500 mg/día.
- Falta de mejora en la función renal después de la expansión de volumen con albúmina intravenosa (1 g/kg de peso corporal por día hasta un máximo de 100 g/día) durante al menos dos días y la retirada de diuréticos.

Tratamiento

La primera medida a tomar ante el diagnóstico de un SHR es suspender los diuréticos y los fármacos considerados nefrotóxicos.

El uso de vasoconstrictores es actualmente la mejor estrategia para el tratamiento del SHR, siendo la más utilizado la terlipresina iv que iniciaremos a dosis de 1 mg cada 4 horas. Si tras 3 días de tratamiento no hay un descenso de la creatinina mayor al 25%, aumentamos la dosis a 2 g cada 4 horas). Siempre añadimos al tratamiento albúmina (boleo inicial de 1 g/kg, seguido de 20-40 g/día).

Si tras 2 semanas no hay respuesta (que se obtiene cuando la creatinina está por debajo de 1,5 mg/dL) se considera que el tratamiento no es efectivo, y se debe suspender.

Como alternativas ante el fracaso terapéutico con terlipresina encontramos la colocación de TIPS o la diálisis, que se realizarán solo en pacientes candidatos al trasplante hepático, ya que este es el único tratamiento definitivo.

Prevención

En la PBE, principal factor de riesgo, se puede prevenir el SHR con la administración de albúmina intravenosa (1,5 g/kg) en el momento del diagnóstico de la infección y otra dosis de 1 g/kg en el día 3 del tratamiento con antibióticos, reduciendo la incidencia de insuficiencia renal y mortalidad de un 30% a un 10%.

En pacientes cirróticos, si el líquido ascítico tiene < 1,5/dL de proteínas y Child > 9 puntos o bilirrubina sérica > 3 mg/dL o creatinina sérica > 1,2 mg/dL o sodio sérico < 130 mEq/L deberemos iniciar antibioterapia profiláctica para PBE con norfloxacino 400

mg/día mientras perduren las características anteriores.

Pronóstico

En general, la mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática es sustancialmente peor si desarrollan un SHR. Sin terapia, la mayoría de los pacientes mueren a las pocas semanas del inicio de la insuficiencia renal. A su vez, el resultado de los pacientes con SHR, así como la recuperación de la función renal, depende en gran medida de la reversión de la insuficiencia hepática, ya sea espontánea, después de un tratamiento médico o tras un trasplante hepático exitoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angeli P, Ginès P, Wong F, Ray Kim W, Arroyo V, García-Tsao G. Diagnosis and treatment of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations from the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015; 62(4): 968-74.
- Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solá E, Pereira G, Rodríguez E et al. Hepatorenal syndrome type 1 associated with infections in cirrhosis: natural history, result of kidney function and survival. *Hepatology.* 2014; 59(4): 1505-13.
- Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perezella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H et al. Renal biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology.* 2014; 60(2): 622-32.
- Mindikoglu AL, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(2): 162-77.e1.

Capítulo

32

Mujer de 70 años con elevación de transaminasas y LOE hepática

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años asintomática que, en una analítica sanguínea de rutina, destaca una elevación de las transaminasas (GOT 239 U/L, GPT 122 U/L), con enzimas de colestasis, bilirrubina y albumina normales, pero actividad de protrombina del 53%.

Es remitida a consultas de Digestivo por su Médico de Atención Primaria. En la anamnesis la paciente negó ingesta de alcohol, productos de herbolario, fármacos hepatotóxicos, drogas por vía parenteral ni conductas sexuales de riesgo. Se completó el estudio con serología (VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB), autoinmunidad (AMA, AML, ANA, SLA/LP, LC1, LKM1) y una ecografía de abdomen (Figura 1).

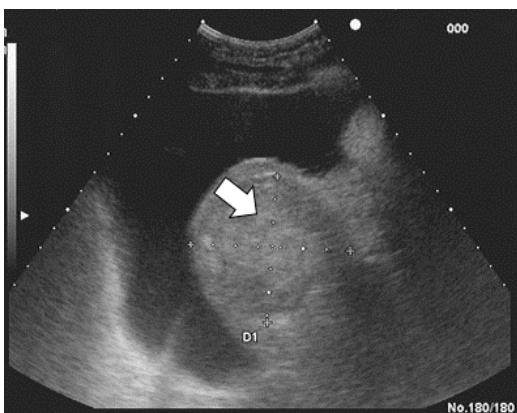


Figura 1. Ecografía con lesión focal en lóbulo hepático derecho, de 7 cm de diámetro mayor (flecha).

Los resultados de la serología fueron normales a excepción de los anticuerpos contra VHC que resultaron positivos. La autoinmunidad fue también negativa. En la ecografía se observó un hígado de contorno nodular con parénquima heterogéneo e

hipertrofia del caudado, compatible con cirrosis hepática, individualizándose en segmento VIII una lesión ocupante de espacio (LOE) sólida de unos 7 cm de diámetro máximo.

La carga viral de VHC solicitada, cuyo valor fue mayor a 1.000.000 copias confirmó la positividad a VHC. Se completó el estudio con α -fetoproteína (AFP) con una cifra de 3551 ng/ml. Estamos, por tanto, ante una paciente con cirrosis hepática no conocida ni filiada anteriormente que debutó con una lesión hepática compatible con hepatocarcinoma (CHC).

En nuestro caso, se pidió un TC trifásico, prueba de imagen con mayor sensibilidad para su diagnóstico. Se observaron otras lesiones heterogéneas en segmento II, IV, VII y VIII hepático, siendo la de mayor tamaño de 7 cm, con zonas necróticas hipodensas y componente sólido, que realzan en fase arterial y lavan en fase venosa. Todas ellas compatibles con CHC multicéntrico (Figura 2). No había invasión de la vena porta y en el estudio de extensión con TC de tórax se descartó enfermedad a distancia.

El diagnóstico de la paciente es el de un CHC multicéntrico sin invasión portal ni extrahepática, inyectado sobre una cirrosis por VHC con estadio Child-Pugh A6. Por tanto, según la estadificación de "Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)" es un estadio B cuya opción terapéutica más apropiada es la quimioembolización.

Dado que se diagnosticó de infección por el VHC, se decidió tratamiento con sofosvubir 400 mg junto a velpatasvir 100 g, un comprimido al día durante 12 semanas, obteniendo respuesta viral sostenida a las 24 semanas.

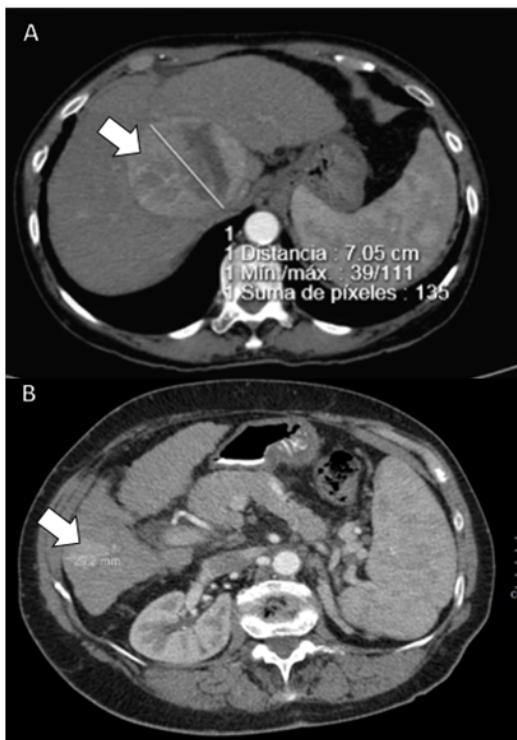


Figura 2. A. TC de abdomen con contraste intravenoso: fase arterial una lesión heterogénea de 7 cm en segmento VIII hepático. B. TC de abdomen con otra LOE compatible con CHC en lóbulo hepático derecho.

Paralelamente, se realizó la quimioembolización de las lesiones. Actualmente tras la segunda sesión se ha conseguido la necrosis parcial de las lesiones, pendiente, por tanto, de una nueva sesión.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

A nivel mundial, el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular es la quinta neoplasia maligna más frecuente, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. El 90% de los tumores hepáticos malignos primarios son CHC. La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante, pues aproximadamente, un tercio de estos pacientes desarrollarán un CHC.

Factores de riesgo y de prevención

Como factores de riesgo se incluye la cirrosis hepática, la infección crónica por VHB sin hígado cirrótico y la infección por VHC con grado F3 de fibrosis.

En la mayoría de los pacientes (90-95%) el CHC se asocia a la cirrosis hepática. El riesgo anual de desarrollar CHC en estos pacientes es del 1,5%. Por ello cada 6 meses, se recomienda cribado mediante

ecografía y AFP. Esta, no debe solicitarse en pacientes con enfermedad hepática aguda (replicación viral activa), porque puede dar un resultado falsamente positivo.

Pacientes a los que realizar seguimiento para diagnóstico precoz de un CHC

- Todos los pacientes con cirrosis
- Infección crónica por VHB (HbsAg +) sin cirrosis
- VHC + con fibrosis F3

Es muy infrecuente su aparición sin que exista una enfermedad hepática crónica concomitante, aunque no imposible.

El tabaco y el VIH son cofactores, que en estos pacientes aumentan el riesgo.

Como factores preventivos destaca la vacunación anti VHB, que se realiza de forma generalizada en todos los recién nacidos vivos. En pacientes con hepatopatía crónica se recomienda el consumo de café, pues la evidencia demuestra que reduce el riesgo de CHC y reduce la mortalidad, aunque no está clara la dosis protectora.

Actitud ante una LOE en un hígado cirrótico

Si durante la vigilancia ecográfica cada 6 meses, se encuentra una lesión en el parénquima hepático, la actitud dependerá de su tamaño (Figura 3).

- Si la LOE es menor de 1 cm se recomienda nueva ecografía en 4 meses. Si no ha crecido, se continua con seguimiento cada 4 meses, pero si ha aumentado de tamaño se recomienda control con otra técnica de imagen (TC multifásico con contraste, RM con gadolinio o con gadoxético).
- Si la LOE es mayor de 1 cm: se recomienda estudio de la lesión con otra técnica de imagen (TC multifásico con contraste, RM con gadolinio o con gadoxético). La vascularización predominantemente arterial que presenta el CHC a diferencia del parénquima hepático donde es mixta (arterial y venosa), hace que presente un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía.

Si se observa este patrón típico, es suficiente para diagnosticar de CHC, de lo contrario se recurre a otra técnica de imagen no empleada hasta el momento entre las siguientes: TC multifásico con contraste, RM con gadolinio o con gadoxético o ecografía con contraste. Si se observa el patrón típico, es

diagnóstico de CHC. De lo contrario, se recomienda biopsia hepática percutánea.

En nuestro caso fue suficiente con el TC multifase para la confirmación de la LOE hepática.

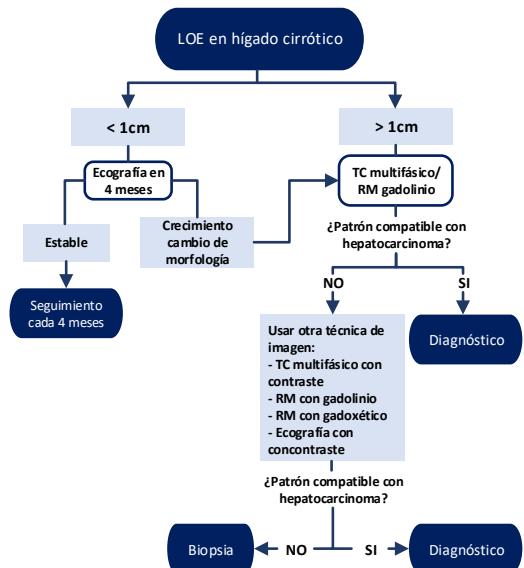


Figura 3. Actitud ante una LOE hepática sobre un hígado cirrótico.

Entre las diferencias entre ambos medios de contraste en la RM, el gadolinio permanece principalmente extracelular-intravascular, siendo excretado por los riñones, el gadoxético es captado intracelularmente por los hepatocitos y excretado por la bilis. Por tanto, este último se considera hepatoespecífico y permite distinguir entre lesiones que contienen hepatocitos (nódulos displásicos de alto grado y CHC) que mostrarán captación en fase hepatobilíar o tardía y aquellas que no los contienen (metástasis) que no captarán en dicha fase.

El empleo de estos medios de contraste podría ser especialmente útil en aquellos pacientes con lesiones hepáticas que no cumplen con el comportamiento vascular "clásico" del CHC y son lesiones < 2 cm.

Dentro de las técnicas de imagen a emplear no se encuentra el PET-TC, ya que un 40% de casos serán PET-TC negativos.

Tratamiento

Para el manejo de un CHC nos basamos en la clasificación BCLC. Se divide en cinco etapas, cada una de las cuales se asocia a una estrategia de tratamiento determinada, teniendo en cuenta factores

tumorales, la función hepática mediante la estadificación de Child-Pugh (Tabla 1) y capacidad funcional del paciente. Se trata de una clasificación de terapia tumoral muy aceptada por su carácter práctico y evidencia, continuando vigente actualmente desde su implantación hace más de 20 años, con escasas modificaciones (Figura 4, ver al final del capítulo).

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh

	1	2	3
Bilirrubina	< 2	2-3	> 3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
INR	< 1.8	1.8-2.3	> 2.3
Encefalopatía	No	1-2	3-4
Albúmina (g/dL)	> 3.5	3.5-2.8	< 2.8

Nota: En base al sumatorio de puntuaciones obtenida se clasificará en A (5-6 puntos), B (7-9) y C (10-15). INR: International normalized ratio.

No obstante, existe el concepto de "migración", que hace referencia a aquellos pacientes que por el estadio en el que se encuentran, el tratamiento que les corresponde no es efectivo o no lo pueden recibir y migrarían al estadio siguiente. Y, al contrario, en aquellos pacientes que, tras recibir el tratamiento, las características tumorales involucionan y pasan a una fase más precoz, migrarían y podría recibir otro tipo de tratamiento.

Indicaciones del trasplante hepático

Requisitos para remitir a un paciente para valoración de trasplante hepático

- Historia clínica completa, incluyendo número de descompensaciones de su cirrosis
- Estadaje de su enfermedad: Child-Pugh (Tabla 1) y MELD (algoritmo que precisa de INR, creatinina y bilirrubina)
- Analítica completa reciente con bioquímica, hemograma y coagulación
- Grupo sanguíneo y anticuerpos irregulares
- Serología VHB, VHC, VIH, CMV y lúes
- Ecocardiografía. En caso de hipertensión pulmonar estimada por encima de 35 mmHg, se requiere cateterismo de cavidades derechas que mida la presión pulmonar
- Espirometría
- Valoración psiquiátrica en caso de etilismo o patología psiquiátrica relevante
- Ecografía hepática reciente. En caso de LOES, filiar antes de su derivación
- En caso de fumador durante > 10 años, se recomienda TC de tórax
- En caso de riesgo cardiovascular, ecocardiografía de estrés o prueba de esfuerzo

Un CHC puede tratarse mediante trasplante hepático (TH) siempre que cumpla con los criterios de Milán: tumor único < 5 cm o máximo 3 tumores < 3 cm en paciente cirrótico Child-Pugh A, habiéndose descartado afectación extrahepática.

Ablación

Se realiza mediante la instilación de sustancias químicas (alcohol o ácido acético) o, mediante modificación de la temperatura intratumoral (con radiofrecuencia, crioablación, microondas o láser).

La radiofrecuencia y la alcoholización son similares en tumores < 2 cm. La radiofrecuencia es la técnica de elección en > 2 cm (no se recomienda en subcapsulares, adyacentes a la vesícula, hilio o corazón o en contacto con vasos sanguíneos). Para los casos de tumores en contacto con vasos se recomienda las microondas.

Resección quirúrgica

La terapia preferida para el CHC es la resección quirúrgica, pero la mayoría de los pacientes no optan a este tratamiento debido a la extensión del tumor o la disfunción hepática subyacente. La hepatectomía parcial potencialmente curativa, es el tratamiento óptimo para el CHC en pacientes con reserva funcional hepática adecuada (es decir, no superior a Child-Pugh A). La evaluación de la reserva hepática es primordial para valorar la resección.

Quimioembolización

Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática y supraselectiva de las nutricias del tumor e inyección de quimioterápicos y oclusión secundaria del flujo arterial.

Está indicada en el CHC multinodular, en pacientes asintomáticos, sin enfermedad extrahepática ni vascular. Está contraindicado si Child-Pugh > B8, afectación extensa de ambos lóbulos, trombosis portal, fistula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioenterica, stent biliar o aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.

El protocolo de quimioembolización es:

- El paciente ingresa el día previo a la realización de la quimioembolización a cargo del Servicio de Digestivo. Debe tener una analítica reciente con plaquetas y coagulación, por si precisa de reserva de plasma o pool de plaquetas.
- Ayunas 8 horas antes de la prueba.
- Tras la realización de la prueba, reposo absoluto durante 2 horas, a partir de las 2 horas puede es-

tar sentado y a partir de las 4 horas puede comenzar a deambular.

- Respecto al inicio de la ingesta oral: pasadas 4 horas de la quimioembolización puede comenzar con la ingesta de líquidos. Si buena tolerancia, se podrá progresar la dieta.
- Si no hay incidencias, 24 horas después de la prueba podrá ser alta, con la petición de TC de control a las 4 semanas para valorar la viabilidad del tumor, por si precisara nueva sesión de quimioembolización.

La complicación más frecuente es el síndrome postembolización. Consiste en un cuadro clínico transitorio caracterizado por náuseas, vómitos, fiebre y dolor abdominal que se presenta con mayor o menor intensidad en el 60-80% de los pacientes tratados. Los hallazgos analíticos incluyen leucocitosis y elevación transitoria de las pruebas hepáticas. Este cuadro se controla habitualmente de forma sintomática y sucede en las primeras horas tras el procedimiento.

Tratamiento sistémico

La quimioterapia convencional es ineficaz. El único agente que aumenta la supervivencia es el sorafenib, el cual bloquea vías de la hepatogénesis; reduce la angiogénesis y enlentece la proliferación celular. La dosis recomendada es de 400 mg cada 12 horas en enfermos con CHC avanzado y buena función hepática. Entre sus efectos adversos destaca la diarrea, las afectaciones dermatológicas o la HTA.

Tratamiento del VHC con CHC

De forma generalizada, se debe tratar a todos los infectados por VHC con CHC, excepto aquellos con una corta esperanza de vida que no sean candidatos a actitud terapéutica (ver en capítulo 36).

En estos pacientes, el TH debe considerarse el abordaje principal y la decisión de tratamiento antiviral debe ser contemplada de forma individualizada, remitiéndose para ello a las guías específicas sobre el tratamiento del VHC en situaciones específicas.

Protocolo de actuación ante un CHC en nuestro hospital (clasificación BCLC)

En el Hospital Reina Sofía de Murcia, una vez diagnosticado un CHC, la actuación terapéutica va a depender de la clasificación BCLC (Figura 4):

- Estadios 0, A, B: En esta situación se puede optar por ablación, resección, TH o quimioembolización. Es necesario aportar informe clínico,

anexo I y derivar a consultas de Hepatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Servicio Aparato Digestivo). En el caso de que el paciente opte a TH, se debe realizar el estudio pretrasplante (ver indicaciones) antes de la derivación.

- Estadio C: Paciente candidato a tratamiento con Sorafenib. Es necesario aportar informe clínico, anexo I y derivar a Consultas de Oncología.
- Estadio D: Paciente subsidiario a tratamiento paliativo (medidas de soporte). Se aconseja derivar a Unidad de Paliativos.

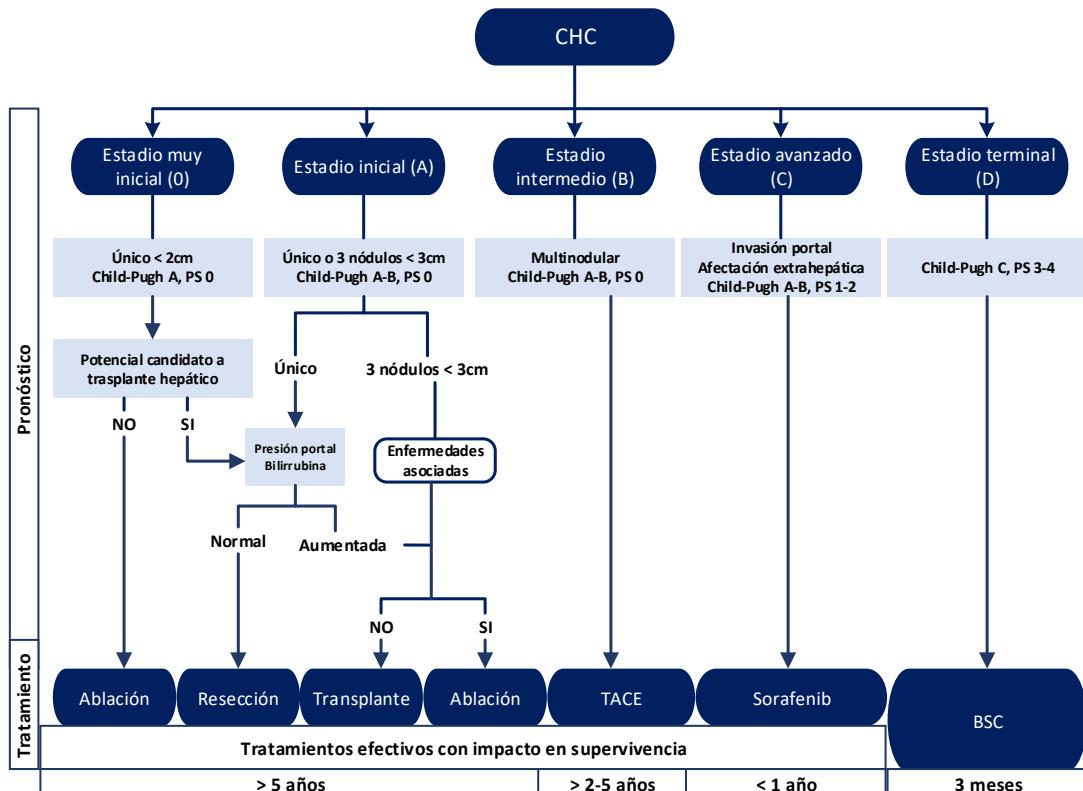


Figura 4. Algoritmo de tratamiento del carcinoma hepatocelular basado en la clasificación BCLC asociado al tiempo de supervivencia media. CHC: Hepatocarcinoma; PS: estado funcional; TACE: Quimioembolización intraarterial; BSC: medidas de soporte.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53(3): 1020-22.
- European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and treatment of cancer. *J Hepatol*. 2012; 56(4): 908-43.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1301-04.
- Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol*. 2016; 22(1): 7-17.

Capítulo

33

Mujer con hipertransaminasemia y otras enfermedades autoinmunes

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

INTRODUCCIÓN

La hipertransaminemia es un marcador de daño celular hepático que deberá ser estudiada en caso de confirmación analítica. La causa más frecuente son las hepatitis víricas seguidas de hepatitis por fármacos.

Describimos a través de este caso, una enfermedad relativamente rara que se presenta como hipertransaminasemia fluctuante, que afecta de forma predominante al sexo femenino y se asocia a otras patologías autoinmunes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años, con antecedentes de diabetes tipo 2 insulinizada e hipotiroidismo primario que es derivada a consulta de Digestivo por aumento de transaminasas en una analítica de control.

La paciente refiere epigastralgia que irradia a hipocondrio derecho de meses de evolución, que se acompaña de náuseas con algún vómito ocasional sin alteraciones del ritmo intestinal y heces sin productos patológicos. No presenta fiebre, ictericia, prurito, coluria ni acolia. Tampoco ha experimentado pérdida de peso importante ni ha consumido nuevos fármacos.

A la exploración física, se encuentra estable hemodinámicamente (TA 141/97 mmHg, FC 72 lpm), normocoloreada, con pulsos distales presentes y simétricos. La exploración abdominal destacó un abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, sin reacción peritoneal, sin objetivarse masas ni organomegalias.

Una analítica sanguínea demuestra los siguientes resultados: función renal e ionograma normales, GOT 155 U/L, GPT 343 U/L, GGT 372 U/L, FA 314 U/L, LDH 396 U/L, BT 2,4 mg/dL. Resto de parámetros de la bioquímica general, coagulación y hemograma en rango normal, incluida amilasemia. La serología de virus hepatotropos solicitada (lúes, VHA, VHB, VHC, VIH, CMV y VEB) resulta negativa y una ecografía abdominal informa de la presencia de esteatosis hepática leve sin objetivarse lesiones ocupantes de espacio (LOEs), ni colelitiasis.

Subsecuentes analíticas de control confirman persistencia de patrón de transaminasas aumentado (GOT 550 U/L, GPT 345 U/L) con enzimas de colestasis (GGT Y FA) en rango normal y al cabo de un mes no hay descenso del patrón de citolisis (GOT 247 U/L, GPT 325 U/L) con GGT 221 U/L y FA 102 U/L. Con estos datos, se incluye autoinmunidad en nueva analítica solicitada.

En el estudio inmunológico destaca una hipergammaglobulinemia a expensas de IgG y anticuerpos anti-nucleares (ANA) positivos a títulos de 1/160, anti-DNA, anti-SM y anti-Ro positivos. Con los resultados anteriores y con sospecha de una hepatitis autoinmune se realiza biopsia hepática, contribuyendo todo ello al diagnóstico de HAI tipo 1.

Se inicia el tratamiento con 60 mg/día de prednisona con normalización de transaminasas en dos semanas, tras las cuales se disminuye progresiva la dosis. Tras estas dos semanas añadimos azatioprina 50 mg/día. Se continuó con la dosis decreciente de corticoides según protocolo hasta su suspensión, permaneciendo el paciente con tratamiento en monoterapia con azatioprina.

Dada la persistencia de astenia y la sospecha de enfermedad lúpica sugerida en el estudio inmunológico, fue remitida a Consultas Externas de Medicina Interna. Previa a su consulta, la paciente expresa placa psoriasisiforme en una región fotoexpuesta (cuello) identificándose como una expresión subaguda lúpica (LCSA). Así pues, ante el cumplimiento de criterios clínicos e inmunológicos, la paciente es diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) y comienza tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg/día.

En revisión a los 12 meses la paciente permanece asintomática sin corticoides en su tratamiento, manteniendo azatioprina 50 mg/día y sin nuevas expresiones de LES.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Actitud ante una hipertransaminasemia

Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citolisis destacan la cuantificación en sangre de las transaminasas (GOT y GPT). Ambas están normalmente presentes en bajas concentraciones en el suero. Una elevación de transaminasas inferior al doble del LSN debe ser confirmada con otra determinación antes del inicio de cualquier estudio (Figura 1) ya que existen múltiples factores que pueden modificar la actividad hepática sin que exista lesión.

Los niveles normales de transaminasas son significativamente menores en las mujeres que en los hombres (sobre todo raza afroamericana) e incluso la edad también altera los valores (siendo mayores en la juventud y en la vejez).

Debemos recomendar la extracción sanguínea en ayunas, ya que los niveles se ven influenciados por la actividad cotidiana y la ingesta de comida, sobre todo rica en grasas. Puede existir una variación de hasta el 45% según el momento del día y una variación del 10-30% según el día. Otro factor a tener en cuenta es el IMC en relación con la esteatosis hepática debido a procesos de hepatitis autolimitadas asintomática y sin mayor repercusión clínica.

Además, es importante tener en cuenta que estas enzimas, GOT en mayor medida, se encuentran en otros tejidos como el músculo o los eritrocitos y por tanto ejercicio intenso o cualquier otro tipo de daño muscular, así como procesos de hemólisis pueden aumentar sus niveles normales sin que exista daño hepático.

Factores modificadores de la actividad de transaminasas sin existir daño hepático

- Sexo masculino
- Raza afroamericana
- Momento del día de la extracción
- Variación entre días
- Comida rica en grasas
- Índice de masa corporal elevado
- Ejercicio intenso/daño muscular
- Hemólisis
- Macrotransaminasemia

Ante una elevación exclusiva de GOT, debemos tener en cuenta la macrotransaminasemia o macro aspartato aminotransferasa. Ésta es una macroenzima, un complejo de alto peso molecular formado por GOT con otros componentes del plasma. Aparece más frecuentemente en adultos y asociada a enfermedades neoplásicas o autoinmunes (como la enfermedad inflamatoria intestinal), pero puede verse en niños también. Se llega a su diagnóstico por electroforesis.

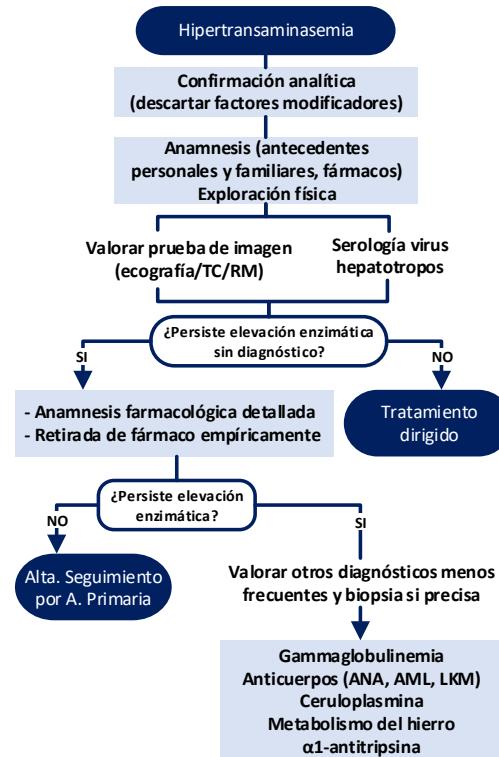


Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto ante el hallazgo de alteración de enzimas de citolisis hepática.

Una vez comprobada la hipertransaminasemia real, deberemos realizar una anamnesis y exploración física muy detallada que nos oriente sobre la posible

etiología, aunque en ocasiones puede ser la única manifestación de la lesión hepática.

Debemos tener en cuenta que la causa más frecuente de hipertransaminasemia crónica son las hepatitis víricas, por tanto, el primer escalón a descartar será los principales virus hepatotropos que provocan inflamación crónica o aguda sobre crónica del hígado; VHA, VHB y VHC, pudiendo añadir virus hepatotropos menores como son el CMV, VEB, parvovirus o virus herpes.

Opcionalmente se realizará una ecografía abdominal para valorar la morfología hepática y de vías biliares.

Si los marcadores virológicos son negativos, la siguiente etiología a descartar será la de lesión hepática por tóxicos o medicamentos. Será importante una exhaustiva anamnesis y secuencia temporal, así como valoración de enzimas de colestasis (GGT y FA) y metabolismo de la bilirrubina que con frecuencia se ven modificados de forma concomitante. El descenso de transaminasas tras la retirada del fármaco confirmaría el diagnóstico.

Dentro de las hepatitis tóxicas o DILI, también deberemos tener presentes las producidas por drogas de abuso (cocaina, metanfetamina, éxtasis o esteroides anabolizantes), fármacos y por productos de herbolario: efedra, flores de Bach, tomillar, senna o cartílago de tiburón (ver en capítulo 37).

Una vez descartadas las causas víricas y tóxicas, habrá que pensar en otras etiologías menos frecuentes realizando determinaciones analíticas que nos pueden orientar sobre la etiología (Tabla 1).

Tabla 1. Causas a descartar ante una hipertransaminasemia tras excluir las principales causas y datos analíticos complementarios necesarios para su correcto diagnóstico

Causa	Datos analíticos
Hepatitis autoinmune	Hipergammaglobulinemia Anticuerpos positivos: ANA, AML, anti-LKM pANCA positivos
Colangitis esclerosante primaria (CEP)	Aumento enzimas colestasis (FA, GGT) Anticuerpos antimitocondriales (AMA)
Colangitis biliar primaria (CBP)	Aumento enzimas colestasis (FA, GGT) Ceruloplasmina baja (< 20 mg/dL)
Enfermedad de Wilson	Cupruria elevada (> 50 µg en orina de 24 horas)
Enfermedad celiaca	IgA sérica descendida Anticuerpos antitransglutaminasa elevados
Déficit de alfa-1-antitripsina	Niveles bajos de α1-antitripsina sérica (< 0,5 g/L)
Hemocromatosis	Metabolismo del hierro alterado (hierro sérico, ferritina sérica, transferrina sérica, índice de saturación de la transferrina)
Miopatías	Elevación preferente de GOT Elevación de CPK y aldolasa sérica

ANAs: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM: Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales; pANCA: Anticuerpo anticitosoma de neutrófilo perinuclear; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamiltransferasa; IgA: Inmunoglobulina A; GOT: Aspartato aminotransferasa; CPK: Creatin fosfoquinasa.

En ocasiones será necesaria la realización de una biopsia hepática que contribuya de apoyo a la confirmación diagnóstica.

Fármacos relacionados con lesión hepática

- Paracetamol
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Isoniazida
- Sulfamidas
- Metildopa
- Ketoconazol
- Amoxicilina - ácido clavulánico
- Macrólidos
- Nitrofurantoina

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune o autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad crónica del hígado relacionada con una reacción inmunitaria dirigida contra los hepatocitos.

Se trata de una entidad relativamente rara (15-25 casos/100.000 habitantes en Europa) aunque probablemente este subestimada debido a que a menudo tiene un carácter subclínico. Existe un claro predominio femenino (3:1) con dos picos de frecuencia en menores de 20 años y entre los 30-50 años.

Clínica y diagnóstico

En el 65% de los casos no hay síntomas o bien presentan únicamente síntomas inespecíficos (astenia, hiporexia, pérdida de peso, náuseas, amenorrea, artralgias).

En estos casos, los pacientes son diagnosticados en estadio de hepatitis crónica por elevación de las transaminasas (AST y ALT) desde 1,5 hasta 30 veces el LSN, así como un aumento discreto de enzimas de colestanosis (FA y GGT).

La bilirrubina total está elevada en caso de actividad intensa. Los pacientes crónicos pueden evolucionar de manera fluctuante con exacerbaciones agudas más o menos sintomáticas con períodos de remisión de varios meses.

En el 25% de los casos, el modo de presentación corresponde a una hepatitis aguda citolítica, en ocasiones icterica, pudiendo llegar a elevaciones de transaminasas mayores de 50 veces el límite superior de la normalidad. De forma infrecuente, la hepatitis puede ser fulminante.

La HAI puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias (personal o familiar) que aparecerán de forma secuencial en vez de simultáneas. La asociación más frecuente es con la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca (Tabla 2).

Tabla 2. Asociaciones de la HAI con otras enfermedades autoinmunitarias

	Tiroiditis de Hashimoto
Frecuentes	Enfermedad celíaca
	Diabetes tipo 1
	Colitis ulcerosa
	Artritis reumatoide
	Liquen plano
	Anemia hemolítica
Raros casos descritos:	Vitíligo
	Alopecia areata
	Esclerodermia

HAI: Hepatitis autoinmune.

La presencia de autoanticuerpos no órgano-específicos apoya la sospecha diagnóstica. De todos los que pueden estudiarse, son tres los más representativos y nos permitirán clasificar la HAI en 3 tipos (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los diferentes tipos de hepatitis autoinmunitaria

	HAI tipo 1	HAI tipo 2	HAI tipo 3
Frecuencia	80-90%	10%	
Auto-anticuerpos	ANA > 1/80 AML	Anti-LKM Anti-LC1 Anti-LKM3	Anti-SLA/LP
Población	Adultos	Niños Adolescentes	
Gravedad	+	+++	+/++
Respuesta a tratamiento	Fracaso infrecuente	Fracaso frecuente	
Recidiva	Variable	Frecuente	

HAI: Hepatitis autoinmune; ANA: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos antimúsculo liso; Anti-LKM: Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales; Anti-LC1: Anticuerpos anticitosol hepático; Anti-LKM3: Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales tipo 3; Anti-SLA/LP: Anticuerpos antiantígeno soluble hepático o antihígado-páncreas.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) suelen aparecer junto con otro anticuerpo, aunque en un 10% de pacientes son los únicos que se detectan. Su especificidad es muy baja puesto que están presentes en muchas otras enfermedades autoinmunes y hepáticas. Sus títulos no determinan pronóstico ni gravedad. Serán característicos de HAI tipo 1.

Los anticuerpos contra el antígeno de la musculatura lisa (AML) aparecen en el 90% de casos, a menudo con ANA positivos. La variación de sus títulos a lo largo de la enfermedad no tiene significación clínica. Serán característicos de HAI tipo 1.

Los anticuerpos contra los microsomas hepatorrenales (anti-LKM), aparecen en el 20% de los pacientes y son característicos de la HAI de la infancia y adolescencia, determinado el subtipo HAI tipo 2.

Cuando los ANA, AML o anti-LKM son negativos y la sospecha clínica persiste deben solicitarse otros autoanticuerpos menos frecuentes pero que también pueden aparecer en la HAI, como son los anti-LC1 (anti-citosol hepático), anti-LKM3 o los anti-SLA (antígeno soluble hepático) / LP (anti-hígado-páncreas). Éstos últimos, algunos autores los emplean para distinguir un subtipo 3 de HAI, no obstante no es apoyada esta distinción por la mayoría de la clase científica y más, cuando este marcador es frecuente hallarlo asociado a ANA, por lo que, en la actualidad, es frecuente ver englobados a pacientes anti-SLA /LP positivo como HAI tipo 1.

No hay que olvidar, que la HAI no presenta ningún dato patognomónico, por lo que la ausencia de anticuerpos no va a descartar esta entidad, de hecho, es cada vez más frecuentes encontrar pacientes con HAI seronegativa con la misma evolución y respuesta a tratamiento que pacientes con anticuerpos positivos.

Ante la sospecha clínica y serológica, la biopsia hepática es obligatoria como apoyo al diagnóstico y evaluación de la gravedad de la enfermedad, así como la necesidad de tratamiento. No existe, sin embargo, un patrón histológico patognomónico de la HAI, consistiendo las características histológicas típicas en infiltración inflamatoria portal que puede extenderse hacia el lobulillo (hepatitis de interfase), la presencia de células plasmáticas o la formación de rosetas por grupos de hepatocitos. Además, los conductillos biliares suelen estar preservados, a diferencia de otras entidades como la colangitis biliar primaria (CBP).

Debido a que la clínica, las pruebas de laboratorio y la histología son heterogéneas, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAHG) estableció una escala diagnóstica (Tabla 4). Puntuación mayor o igual a 7 es diagnóstica de HAI y mayor o igual a 6 es probable. Esta escala presenta una especificidad muy elevada para el diagnóstico de HAI (99,5%), pero su sensibilidad sólo es del 70%.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la escala simplificada del IAHG

Criterios diagnósticos	Puntos
Autoanticuerpos*:	
ANAs o AML o LKM $\geq 1/40$	1
ANAs o AML o LKM $\geq 1/80$	2
SLA/LP positivos	2
IgG:	
Mayor LSN	1
Mayor 1,10 x LSN	2
Histología hepática:	
Compatible con HAI	1
Típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis vírica	2

Nota*: Máximo 2 puntos en relación a los autoanticuerpos.

IAHG: Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune; ANA: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM: SLA/LP: Anticuerpos antiantígeno soluble hepático o antihígado-páncreas; LSN: Límite superior de la normalidad; HAI: Hepatitis autoinmune.

Existen formas de HAI asociada a una o varias enfermedades colestásicas denominándose formas mixtas o síndromes superpuestos o *overlap*. La HAI puede preceder, acompañar o suceder a una CEP y/o CBP. Deberemos pensar en esta situación cuando observemos signos orientativos de HAI y signos sugestivos de una enfermedad colestásica como aumento FA, pruebas de imagen (CPRM típica de CEP) así como anticuerpos característicos de las mismas: anticitoplasma de neutrófilos (pANCA, característicos de CEP) o antimitocondriales (AMA, característicos CBP). Su diagnóstico se realiza mediante los criterios de Paris.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento se basa en conseguir la normalización de los parámetros de laboratorio (transaminasas y gammaglobulinas) y hallazgos histológicos de inflamación hepática, consiguiendo de esta manera prevenir el desarrollo cirrosis y sus complicaciones.

La indicación de tratamiento en pacientes sintomáticos está bien establecida, incluso de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, ya que se ha demostrado una regresión del daño hepático. Existe controversia en pacientes de avanzada edad asintomáticos y con actividad histológica leve.

La pauta de tratamiento más utilizada es prednisona 60 mg/día durante dos semanas en monoterapia asociando la azatioprina en la tercera semana a dosis de 50 mg/día (tratamiento combinado), momento en el que se iniciará el descenso de corticoides. Se puede valorar doblar dosis de azatioprina de mantenimiento en la cuarta semana, sobre todo durante el descenso corticoideo, en función de la evolución analítica. Es importante tener en cuenta los principales efectos secundarios de este fármaco, como son las náuseas y vómitos, así como la citopenia o episodios de pancreatitis aguda debiendo valorar la reducción de dosis. En caso de citopenia severa o pancreatitis deberá suspenderse el tratamiento. El tratamiento con prednisona y azatioprina es seguro durante el embarazo y la lactancia.

La dosis de prednisona se disminuye de forma secuencial. Una dosis menor o igual a 20 mg/día suele permitir mantener la remisión. Esta dosis puede disminuirse 5 mg/día por semana hasta 10 mg y, después, 2,5 mg/día por semana hasta la dosis de 5 mg/día, que se mantiene hasta la resolución del episodio agudo. Esta disminución, sobre todo por debajo del umbral de 10 mg/día, debe ser lenta, prudente y adecuada a la situación clínica para evitar una posible recidiva precoz con una dosis demasiado baja de prednisona. Con este tratamiento, el 80% de los pacientes presentan una mejoría bioquímica (AST, bilirrubinemia, gammaglobulinas) en dos semanas, retrasándose la mejoría histológica hasta 6-12 meses (Figura 2).

Las principales sociedades científicas a nivel europeo y americano estiman que la remisión se logra en el 80% de los casos, siendo el tiempo que se estima necesario como mínimo de duración del tratamiento de mantenimiento de unos 2-3 años, con al menos 24 meses con normalización de las transaminasas (remisión bioquímica). De cualquier modo, la dura-

ción del tratamiento debe de ser individualizada, en función del paciente. Es necesario valorar la realización de una biopsia hepática para plantearse su suspensión en casos de duda. Tras la interrupción del tratamiento es conveniente efectuar controles analíticos anuales con la finalidad de evidenciar potenciales recaídas.

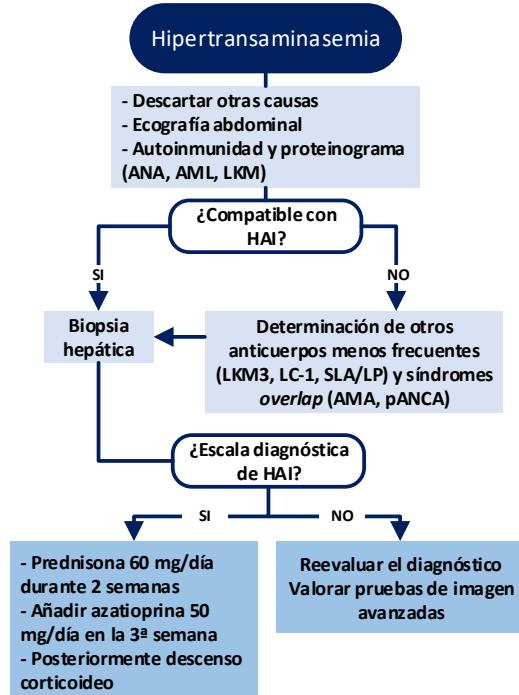


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico sintetizado de la hepatitis autoinmune. HAI: Hepatitis autoinmune; ANA: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos antimúsculo liso; Anti-KLM: Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales; Anti-LKM3: Anticuerpos antimicrosomas hepatorrenales tipo 3; Anti-LC1: Anticuerpos anticitosol hepático; Anti-SLA/LP: Anticuerpos antiantígeno soluble hepático o antihígado-páncreas; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; p-ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos.

En el caso de que la HAI se presente como un fallo hepático agudo, deben iniciarse dosis altas de corti-

coïdes iv (al menos 1 mg/kg/día). La falta de respuesta al cabo de siete días o empeoramiento clínico brusco debe obligarnos a planteárnos la necesidad de un trasplante hepático urgente.

Una alternativa en pacientes no respondedores o intolerantes a azatioprina es la monoterapia con prednisona a la dosis mínima con la que se consiga remisión bioquímica, aunque conlleva otros efectos adversos. En pacientes que no responden a estas estrategias de modificación o incremento-ajuste de las dosis de fármacos de primera línea (prednisona y azatioprina), se han planteado regímenes terapéuticos alternativos como micofenolato de mofetilo 1 g cada 12 horas que puede ser una alternativa en intolerancia a azatioprina, pero no parece útil en la falta de respuesta a la misma; otros fármacos a considerar son tacrolimus o ciclosporina que parecen eficaces en algunos casos de HAI con falta de respuesta al tratamiento estándar, existiendo escasos estudios con otros fármacos como sirolimus, rituximab e infliximab.

La recaída aparece en el 50-90% de los pacientes y comporta la reactivación de la actividad del proceso después de haber conseguido la remisión y haber finalizado el tratamiento, ocurriendo típicamente durante el primer año. Se caracteriza por un aumento de las transaminasas superior a tres veces el LSN o un aumento de las gammaglobulinas. Los factores de riesgo más importantes serán una respuesta inicial lenta al tratamiento, duración corta del tratamiento, persistencia de GPT e IgG elevadas y actividad histológica residual. La mejor estrategia de tratamiento consiste en reintroducir el tratamiento con el que se consiguió la remisión inicial (prednisona y azatioprina) hasta conseguir la remisión y posteriormente, ir disminuyendo dosis progresivamente de prednisona, al tiempo que se aumenta la dosis de azatioprina hasta 100 mg/día, que debe mantenerse de forma indefinida en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- García Martín M, Zurita Molina A. Hipertransaminasemia: valoración y significación clínica. En: Acuña Quirós MD, Alonso French M, Álvarez Coca J, Argüelles Martín F, Armas Ramos H, Barrio Merino A et al. Protocolos diagnósticos-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergón; 2017. p. 267-75.
- Garioud A, Cadranel JF. Hepatitis autoinmunitaria. EMC-Tratado de medicina, 2017; 21(3): 1-8.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- UpToDate [sede Web]. Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis. Waltham [MA]: UpToDate. [actualizado 27 de febrero de 2019; acceso 14 de abril de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Capítulo

34

Insuficiencia hepática aguda grave con necesidad de trasplante urgente en mujer joven

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gómez Lozano M, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con antecedentes personales de HTA y DM tipo 2 en tratamiento, sin hábitos tóxicos referidos y sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés que consulta en urgencias por dolor abdominal epigástrico irradiado a hipocondrio izquierdo sin fiebre ni otra sintomatología acompañante.

En analítica de urgencias destaca hiperbilirrubinemia (BT 4,81 mg/dL, BD 3,23 mg/dL), hipertransaminasemia (GOT 1187 U/L, GPT 1599 U/L) y coagulopatía con actividad de protrombina del 40%, hemograma y función renal sin alteraciones. Ante la sospecha de hepatitis aguda se interroga nuevamente a la paciente quien no refiere toma de productos de herboristería ni nuevos fármacos. A la exploración física Glasgow de 15 puntos, sin signos de encefalopatía hepática, con ictericia y leve molestia a la palpación en hemiabdomen superior sin signos de irritación peritoneal. Se completa estudio con ecografía sin hallazgos patológicos y se ingresa en planta de digestivo para estudio de hepatitis.

Se extraen serologías de virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, VEB, todas negativas, e IgG CMV y IgG VSH1 positivos, quedando pendiente de autoinmunidad y ANOEs. La paciente se encuentra prácticamente asintomática en planta hasta que 72 horas después, comienza con signos de EH (somnolencia y asterixis). En nueva analítica se constata empeoramiento de la función hepática (BT 18,8 mg/dL, GOT 1207 U/L, GPT 105 U/L, GGT 1903 U/L) con mayor coagulopatía (actividad de protrombina del 18%) y Factor V del 27%.

Con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda grave no filiada y con criterios de trasplante hepático se contacta con hospital de referencia y se procede a su derivación para ingreso en UCI e inclusión en lista de trasplante hepático urgente (THU) con prioridad a nivel estatal (alerta o código 0).

La paciente es transplantada bajo protocolo quirúrgico con hepatectomía por técnica de *Piggy-back*; anastomosis de la vena cava inferior del donante a patch de venas suprahepáticas del receptor; Anastomosis porta-porta término-terminal; Arteria hepática común del donante a arteria hepática común del receptor; Colédoco-colédoco término-terminal con Kehr. Presenta evolución tórpida en UCI, con dificultad para el despertar y en la extubación, así como insuficiencia renal aguda con necesidad de hemofiltro y de inicio de inmunosupresión con basiliximab (dos dosis) para posteriormente pasar a tacrolimus.

A lo largo del ingreso se constatan ANA positivo 1/640, siendo el resto de autoinmunidad (AMA, M2, sp100, SMA, LKM-1, LC1, SLA, F-Actina, CP210) negativa. Así como parénquima hepático con marcada distorsión arquitectural por necrosis hepatocitaria en puentes en el explante, todo ello compatible con hepatitis aguda.

Finalmente, la paciente pasa a planta de hospitalización presentando buena evolución clínica con normalización de enzimas de colestasis y con pruebas de imagen sin evidencia de complicaciones, por lo que es dada de alta con terapia inmunosupresora (tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona) y seguimiento en consultas externas de trasplante hepático.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), también conocida como fracaso hepático agudo por su homónimo inglés *Acute Liver Failure* o hepatitis fulminante, es un síndrome poco frecuente pero muy grave que suele afectar a personas sanas.

Se define por la aparición de insuficiencia hepática en el contexto de una hepatopatía aguda y potencialmente reversible, sobre un hígado previamente sano, aunque también se incluyen las manifestaciones agudas de ciertas hepatopatías crónicas (enfermedad de Wilson, reactivación del VHB en un hígado no cirrótico, Budd-Chiari agudo y la HAI). Los criterios diagnósticos aceptados son:

- Hepatopatía aguda de menos de 28 semanas de evolución sobre un hígado previamente sano (a excepción de las etiologías mencionadas).
- Aparición de EH. No considerada imprescindible en pacientes pediátricos.
- Tasa de protrombina < 40% o INR ≥ 1,5.

En función del tiempo entre la aparición de ictericia y EH se describen diferentes cursos clínicos (Tabla 1).

Tabla 1. Cursos clínicos de la IHAG según O'Grady

	Hiperagudo	Agudo	Subagudo
Intervalo ictericia – EH	0 – 1 semana	1 – 4 semanas	4 – 12 semanas
Grado de coagulopatía	+++	++	+
Grado de ictericia	+	++	+++
Grado de PIC	++	++	+/-
Supervivencia sin THU	Buena	Moderada	Pobre
Causa típica	Paracetamol, VHA, VHE	VHB	Otros fármacos

+++: Gravedad alta; ++: Gravedad media; +: Gravedad baja; +/-: Presente o ausente. EH: Encefalopatía Hepática; PIC: Presión Intracraneal; THU: Trasplante Hepático Urgente.

Epidemiología y etiopatogenia

La incidencia global en occidente se calcula en menos de 10 casos por millón de habitantes y año. En España, es próxima a 1,4 casos por millón de habitantes y año.

Entre las etiologías de la IHAG destacan:

- Víricas: VHB ± VHD (el más frecuente en nuestro medio), VHA y VHE (más frecuente en países no desarrollados) y otros virus (CMV, VEB, parvovirus, VHS, etc.).

- Tóxico-medicamentosas: a descartar paracetamol (principal causa de IHAG en países anglosajones y norte de Europa), AINE, cocaína, éxtasis, amoxicilina-clavulánico, anfetaminas, ingesta de *Amanita phalloides*, etc.

- Miscelánea: Esteatosis hepática del embarazo y síndrome HELLP, golpe de calor, síndrome de Reye, enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis isquémica, etc.
- HAI: en 1 – 2% de los casos la HAI se presenta como IHAG siendo el único tratamiento eficaz en estos casos el TH. Por lo que hay que contemplar esta entidad ante cualquier forma de presentación de una enfermedad hepática (ver en capítulo 33).
- Criptogenética: En el 20-30% de los casos no se consigue aclarar la causa, presentando una peor supervivencia que el resto.

Ubicación y criterios de derivación

A menudo el paciente no acude con una IHAG bien establecida, sino presentando un cuadro de hepatitis aguda con sintomatología inespecífica y un aumento más o menos marcado de la cifra de transaminasas por lo que es importante que ante la sospecha o IHAG establecida, el paciente sea derivado a la UCI de un hospital con programa de TH.

Criterios de riesgo para derivar paciente con IHAG

- Actividad de protrombina entre 30 – 50% más:
 - Niños menores de 15 años
 - Adultos mayores de 40 años con sospecha de mal pronóstico
 - Fiebre > 38 °C
 - Postoperatorio inmediato
 - Embarazo
 - Comorbilidades: diabetes mellitus, VIH, cáncer previo, malaria, insuficiencia renal aguda grave, acidosis metabólica
 - Bilirrubina total > 14 mg/dL
- Actividad de protrombina < 30%:
 - Cualquier paciente

Diagnóstico

Además de establecer el diagnóstico de IHAG es necesario investigar la etiología y la gravedad del cuadro. Para ello, son fundamentales la realización de una buena anamnesis y la petición de pruebas complementarias (determinaciones analíticas, ecografía digestiva y biopsia hepática).

Anamnesis y exploración física

Para esclarecer la posible etiología es necesario realizar una anamnesis exhaustiva haciendo especial énfasis en los antecedentes de hepatopatía previa, o presencia de comorbilidades, la exposición reciente a virus, realización de viajes, ingesta de fármacos o tóxicos (incluido el alcohol) durante los últimos 6 meses, los antecedentes psiquiátricos, la posibilidad de embarazo, el intervalo ictericia-encefalopatía y finalmente la calidad de vida.

También es importante una exploración física detallada que permita descartar signos de hepatopatía crónica, detectar complicaciones (en especial infecciosas) y determinar el grado de EH.

Pruebas complementarias

Van dirigidas a averiguar la etiología y la gravedad del cuadro, a valorar su pronóstico (criterios de THU) y a identificar posibles complicaciones.

Pruebas complementarias en caso de IHAG

- Determinaciones analíticas:
 - Panel de serologías víricas: VHB (HBsAG, IgM-antiHBc, ADN-VHB), VHD si HBsAg+ (antígeno delta y antiVHD), VHA (IgM-VHA), VHC (IgG-VHC), VHE (IgM-VHE y ARN-VHE), IgM y PCR de VHS-, VVZ, EBV, CMV y parvovirus
 - Determinaciones toxicológicas (amanita, paracetamol, cocaína, etanol...)
 - Test de embarazo si sospecha de esteatosis aguda del embarazo o síndrome HELLP
 - Perfil de autoinmunidad, proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas
 - Cobre en sangre y orina de 24 horas y ceruloplasmina sérica
- Ecografía abdominal: para descartar signos sugestivos de hepatopatía crónica, síndrome de Budd-Chiari y demostrar permeabilidad portal y de la arteria hepática
- Biopsia hepática: valorar riesgo/beneficio en casos de etiología incierta o sospecha de enfermedad crónica o infiltrativa. Optar por vía transjugular

Parámetros con valor pronóstico y de valoración de potenciales complicaciones

Para la valoración pronóstica es conveniente determinar de forma seriada la función renal, equilibrio ácido base, lactato y amoniemia arterial, fósforo y factor V (incluido en los criterios de THU como marcador de insuficiencia hepática grave).

A fin de descartar posibles complicaciones deberán determinarse amilasa y lipasa sérica, radiografía de tórax, electro y ecocardiograma y cultivos seriados.

Tratamiento

Medidas generales

Estas medidas deben seguirse a la vez que se realiza el estudio etiológico y pronóstico, siendo independientes de la causa:

- Control de constantes vitales (TA, FC, FR, temperatura, diuresis, glucemía) y monitorización neurológica cada 2-4 horas.
- Suspender todos los fármacos que toma el paciente salvo los tratamientos hormonales substitutivos.
- N-Acetilcisteína (NAC): su administración precoz aumenta la supervivencia libre de trasplante hepático en la IHAG sea o no por paracetamol. Se recomienda perfusión de 72 horas y en cualquier caso no más de 5 días por efectos dudosos sobre la regeneración hepática. Una pauta habitual en la IHAG no por paracetamol sería: NAC 150 mg/kg en 1 hora seguido de 50 mg/kg en 4 horas y finalmente de 6,25 mg/kg en 67 horas (total 72 horas).
- Dieta normoproteica. No se ha demostrado que el aporte de nutrición enteral o parenteral mejore el pronóstico. En EH grado II o superior es necesario la nutrición parenteral.
- Hidratación suficiente para mantener un balance hídrico equilibrado manteniendo glucemias entre 150 – 200 mg/dL y sodio entre 140 – 145 mEq/L.
- EH: dado su valor pronóstico, hay que evitar y/o corregir factores desencadenantes de EH como sedantes, antieméticos, hipoxemia, hipoglucemias, hiperfosfatemia, acidosis, etc. (ver en capítulo 30).
- Coagulopatía: no debe corregirse de forma generalizada pues los pacientes con IHAG presenta un equilibrio entre el déficit de factores pro y antiocoagulantes. Por tanto, solo se debe corregir en casos de manifestaciones hemorrágicas o ante exploraciones invasivas mediante la administración de plasma fresco congelado, factor protrombínico o vitamina K (20 - 30 mg).
- Antibióticos/antifúngicos empíricos (norfloxacino 400 mg/día y nistatina 5 ml cada 8h vo) para proteger del desarrollo de complicaciones infecciosas. Fluconazol 200-400 mg/24h vo para profilaxis antimicótica por candida.
- IBP: suelen administrarse, aunque no existe una clara evidencia de su eficacia.

Medidas específicas

Existen ciertas etiologías tratables, pero no hay clara evidencia de que este tratamiento pueda modificar el curso del cuadro. De estos tratamientos cabe destacar:

- Aciclovir, ganciclovir o valganciclovir empírico a dosis altas para la infección de herpes o CMV.
- Tanto para la primoinfección como la reactivación de VHB es eficaz la administración de tenofovir 245 mg cada 24 horas ajustado a función renal.
- En la intoxicación por *A. phalloides* y paracetamol puede ser útil la administración de carbón activado (25 g en 240 mL de agua cada 3 horas vo) dentro de las primeras 3-4 horas postingesta. Además:
 - En el caso de *A. phalloides* es recomendable administrar 30 g de sulfato sódico para inducir diarrea, penicilina G sódica (48 M de unidades /día iv) y silibinina (1.400 mg/día iv).
 - Para la sobredosis de paracetamol se recomienda pauta de NAC: bolo de 150 mg/kg en 250 mL de glucosa al 5% en 1 hora + 50 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% en 4 horas + 100 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% en 16 horas (21 hora en total)
- Los corticoesteroides durante 5-7 días pueden ser eficaces en casos de origen autoinmune si se administran de manera muy precoz.
- El TIPS asociado a anticoagulación y tratamiento de la enfermedad de base es la alternativa de elección en el síndrome de Budd-Chiari o en algunos casos de enfermedad venooclusiva aguda.

Tratamiento de las complicaciones

La IHAG es una enfermedad sistémica en la que tras fallar el hígado es posible acabar en un fracaso multiorgánico por lo que es importante manejar las posibles complicaciones.

- Disfunción cardiorrespiratoria: el soporte requerido por estos pacientes no difiere al de otras enfermedades críticas. Reposición de volemia con cristaloideos tipo suero fisiológico (la albúmina no ha demostrado ninguna utilidad), fármacos vasoactivos (noradrenalina y/o dobutamina ± hidrocortisona) y manejo de ventilación mecánica invasiva con medidas estándar en caso de desarrollo de insuficiencia respiratoria.
- Complicaciones neurológicas: el edema cerebral es la complicación neurológica más temida y supone la causa de muerte en un 20-25% de los mismos. La monitorización invasiva de la presión intracranal (PIC) mediante sensor epi- o subdural debe

considerarse en pacientes de alto riesgo de hipertensión intracranial, es decir, en EH grado III-IV, intubados y ventilados, y con al menos uno de los siguientes criterios: paciente joven con presentación hiperaguda; presencia de convulsiones; 3 o más criterios de SIRS; amonio sérico > 150 µmol/L; hiponatremia < 135 mEq/L; hipo- o hiperglucemia; insuficiencia renal; necesidad de soporte vasoactivo. Las medidas preventivas de aumento de la PIC deben aplicarse en todos los casos. La terapia hiperosmolar (con manitol 20% o suero fisiológico hipertónico), la indometacina 0,5 mg/kg, la inducción de coma barbitúrico o la hipotermia moderada deben ser valorados de forma individualizada.

- Complicaciones renales: hasta un 40-80% de los pacientes con IHAG presenta insuficiencia renal, en especial los de edad avanzada. El tratamiento requiere un ajuste exquisito de la volemia, retirada o reducción de dosis de fármacos nefrotóxicos, valoración del uso de diuréticos y terlipresina. Las indicaciones de depuración extrarrenal son las convencionales, aunque deben establecerse de manera precoz.
- Complicaciones infecciosas: las infecciones bacterianas y fúngicas (*Candida albicans*, aspergilosis, *Pneumocystis jiroveci* y *Toxoplasma gondii*) se presentan hasta en un 80% y un 33% respectivamente. Deben realizarse cultivos seriados e iniciar terapia antibiótica o antifúngica de forma precoz ante la sospecha de SRIS o sepsis.

Trasplante hepático

La valoración pronóstica del paciente debe realizarse de forma continuada a fin de decidir la mejor alternativa terapéutica de cada momento, siendo el THU el único tratamiento que ha demostrado aumentar la supervivencia global en la IHAG, sin embargo, menos del 10% de los TH se realizan en pacientes con IHAG. Existen varias clasificaciones para determinar la indicación del THU en función de su etiología (Tabla 2).

La supervivencia post-THU en la IHAG se acerca al 80% al año, y al 75% a los 5 años. La muerte suele acontecer durante los 3 primeros meses post-THU, fundamentalmente por complicaciones sépticas, y afecta más a pacientes de edad avanzada y aquellos con injertos de peor calidad o sin identidad ABO.

En la actualidad, los sistemas de soporte hepático artificial tipo MARS (recambio plasmático de alto volumen) y bioartificial como puente a la regeneración o al THU deben usarse en el contexto de estudios clínicos controlados.

Tabla 2. Criterios de TH urgente en la IHAG según etiología

IHAG NO por intoxicación por paracetamol

Criterios King's College de Londres. Uno o más de los siguientes:

- EH grave (grado III o IV)
- Tiempo de protrombina > 10% o INR > 7
- Ausencia de mejoría evidente con tratamiento convencional en las formas subfulminantes o subagudas

Criterios de Clichy. Debe cumplir los dos siguientes:

- EH de cualquier grado
- Factor V < 20% en pacientes < 30 años; < 30% en pacientes > 30 años

IHAG por intoxicación por paracetamol

Criterios King's College de Londres

- pH < 7,3 con independencia del grado de encefalopatía

O los 3 criterios siguientes:

- EH grado III o IV
- Tiempo de protrombina con INR > 6,5
- Creatinina > 300 mmol/L (3,4 mg/dL)

IHAG por Amanita phalloides

- Índice de protrombina < 10% (INR > 6) 4 días después de la ingesta

IHAG por enfermedad de Wilson

- Siempre
- Antes de la aparición de EH: más de 7 puntos de la puntuación modificada de Nazer para la enfermedad de Wilson (según valores de bilirrubina, leucocitos e INR)

IHAG: Insuficiencia Hepática Aguda Grave; EH: Encefalopatía Hepática; INR: International Normalized Ratio.

La donación de órganos

Resulta imposible concebir el trasplante sin hablar de la donación de órganos. En la actualidad, la mayoría de países utilizan un sistema de consentimiento implícito (de rechazo) frente a un consentimiento explícito (de aceptación), no obstante, las leyes respecto a la necesidad del consentimiento de una persona próxima varían mucho entre países, regiones, hospitales e incluso individuos.

Es importante diferenciar la donación por muerte encefálica (DME) de la donación a corazón parado o en asistolia (DCP) cuyo interés es creciente como estrategia para aumentar el número de órganos viables y disminuir la mortalidad en lista de espera. Según las circunstancias en las que ocurra la muerte circulatoria, los donantes DCP pueden ser clasificados utilizando los criterios de Maastricht.

Tipos de trasplante hepático

En Europa, el TH más común es el llamado "convencional" o "estándar" en el que se utilizan hígados enteros mediante la técnica de *piggy-back*, para lo que es necesario la integridad de la vena cava inferior (VCI) nativa. En este procedimiento se realiza la anastomosis de la VCI suprahepática del donante a las tres venas hepáticas del receptor, así como la reconstrucción de la vena porta, la arteria hepática y el árbol biliar, mediante la anastomosis ducto-ducto de los árboles biliares del donante y del receptor. Esta técnica se asocia con mayor estabilidad hemodinámica durante la intervención.

Otros tipos de trasplante menos usados son:

- Trasplante parcial del injerto hepático: útil en pacientes que requieren soporte metabólico parcial o completo.
- Trasplante auxiliar de hígado: útil en fallo hepático agudo o con enfermedades funcionales en el que se utilizará el injerto temporalmente, mientras su hígado se recupera, pudiendo extraer posteriormente el injerto y retirar la inmunosupresión.
- *TH split*: esta alternativa supone dividir el hígado en dos partes para poder ser donado a dos receptores diferentes.
- TH de donante vivo: más utilizado en Asia donde la donación en cadáver es muy baja, se considera viable siempre que el volumen del injerto alcance el 0,8% del peso del receptor.

Complicaciones post-trasplante

A pesar de que las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TH se han reducido de forma significativa, caben destacar:

- Complicaciones arteriales: la trombosis de la arteria hepática (1-7%) y la posterior disfunción del injerto (cirrosis isquémica y lesiones biliares isquémicas) requiere de reintervención con revascularización en el 50% de las ocasiones y de retrasplante en el 50% restante.
- Complicaciones venosas: gracias a la técnica *piggy-back* la obstrucción del drenaje a nivel venoso es más infrecuente.

- Complicaciones del árbol biliar: destacan las lesiones isquémicas del conducto biliar (15-37%) secundarias a incompatibilidad ABO, trombosis arterial, lesiones isquémicas/reperfusión, colangitis esclerosante primaria (CEP), etc con necesidad de retrasplante. Y la formación de estenosis anastomóticas (4-9%) relacionados con una técnica quirúrgica subóptima (con isquemia o fibrosis resultante) o con drenaje biliar (fuga biliar, formación de bilomas, etc) diagnosticadas mediante CPRM y resueltas en el 70-100% de los casos mediante CPRE (dilatación y colocación de endoprótesis).
- Fallo primario del injerto: se caracteriza por una función hepática insuficiente para mantener la vida del paciente. Se caracteriza por la presencia de producción mínima o nula de bilis, citólisis > 2500 UI/dL, y fallo multiorgánico. Su elevada mortalidad conlleva a la muerte o al retrasplante en los primeros 7 días post-TH.
- Disfunción del injerto: el injerto presenta alteraciones en su función, conservando la actividad necesaria para mantener al paciente con vida. Se caracteriza por las mismas alteraciones del fallo primario, pero de forma menos grave o incompleta. En este caso es de utilidad el tratamiento con PGE1 (Alprostadil®).

Retrasplante

La pérdida del injerto tiene una incidencia del 7-10% y el único tratamiento efectivo es el retrasplante. Las causas pueden ser tempranas (trombosis de la arteria hepática o disfunción primaria del injerto) o tardías (rechazo crónico o recidiva de la enfermedad que causó el trasplante). El retrasplante tiene una mayor morbilidad que el TH y una supervivencia estadísticamente inferior. La realización de múltiples trasplantes es cada vez menos común y el hecho de si las indicaciones de retrasplante debieran ser las mismas de la enfermedad hepática crónica es un debate aún abierto.

Inmunosupresión en el trasplante hepático

Uno de los grandes retos del TH es conseguir que una vez realizado no se desarrolle rechazo, para eso, es fundamental la instauración precoz de inmunosupresión (Tabla 3).

En la actualidad, se recomienda el uso combinado de inmunosupresores en triple terapia. Múltiples estudios han demostrado que el uso de tacrolimus (Tac), como inhibidor de la calcineurina, consigue las mayores tasas de supervivencia por lo que se utiliza en más del 90% de los pacientes que han recibido un TH. La ciclosporina se utilizará en caso de retrasplante o en caso de ser el fármaco previamente usado como inmunosupresor. Como segundo fármaco puede utilizarse el micofenolato de mofetilo (MMF) o la azatioprina (AZA), sin embargo, hasta la fecha, no existen diferencias significativas en supervivencia del injerto o del paciente al comparar MMF vs. AZA. Finalmente, como tercer fármaco se utilizan los esteroides.

Dado el potencial nefrotóxico del Tac, se recomienda utilizar las dosis más bajas eficaces y los anticuerpos monoclonales anti IL-2R (basiliximab) en pacientes con problemas importantes intraoperatorios o en las primeras horas del postoperatorio (hemorragia severa, insuficiencia renal, disfunción primaria del injerto...)

En pacientes con THU o código 0 se realizará un tratamiento inmunosupresor cuádruple con basiliximab, anticalcineurínicos, MMF y corticoides.

En la medida de lo posible y en función de la respuesta del paciente, los controles analíticos en futuras revisiones, etc se podrá plantear la suspensión progresiva de los inmunosupresores hasta que el paciente quede únicamente con tacrolimus en la mínima dosis necesaria.

Tabla 3. Fármacos inmunosupresores utilizados en el TH, inicio y dosis de administración

Fármaco	Inicio	Dosis
Corticoides	Día 1 post-TH	Administración en dosis única diaria por la mañana (entre las 8.00 – 9.00 horas): <ul style="list-style-type: none"> - Metil-prednisolona iv Día 1: 200 mg; Día 2: 160 mg; Día 3: 120 mg; Día 4: 80 mg; Día 5: 40 mg - Metil-prednisolona iv o prednisona vo. Día 6 en adelante: 20 mg
Micofenolato de Mofetilo	Día 1 post-TH	1000 mg cada 12 horas vía iv durante los primeros días y posteriormente vo si tolera esta vía
Tacrolímus	Día 1 post-TH	Pacientes sin problemas importantes intraoperatorios o en las primeras horas post-TH: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inicial: 0,025 mg/kg vo (para un paciente de 70 kg: 1,75 mg) - Si buena tolerancia: 0,03 mg/kg cada 12 horas vo (para un paciente de 70 kg: 2,1 mg/12h) Ajustar la dosis para lograr niveles sanguíneos valle (pre-dosis de la mañana) entre 6-8 ng/mL
Ciclosporina	Día 1 post-TH	Pacientes sin problemas importantes intraoperatorios o en las primeras horas post-TH: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inicial: 2,5 mg/kg (para un paciente de 70 Kg: 175 mg) - Si buena tolerancia: 3 mg/Kg cada 12 horas (para un paciente de 70 Kg: 210 mg/12h) Ajustar la dosis para lograr niveles sanguíneos valle entre 150-200 ng/mL
Basiliximab	Primeras 6 horas	Pacientes con problemas importantes intraoperatorios en las primeras horas del posoperatorio. Retrasar introducción de anticalcineurínicos hasta su resolución y administrar basiliximab: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inicial: 20 mg iv (bolo, o diluido en 50 mm de S. Glucosado 5% a pasar en 20 minutos) - Repetir la dosis de 20 mg en el 5º día si no se han resuelto los problemas Reintroducidos los anticalcineurínicos hacerlo en dosis de: tacrolímus (0,025 kg/día cada 12 horas vo) y ciclosporina (2,5 mg/kg cada 12 horas vo) para alcanzar niveles de tacrolímus 5-6 ng/mL y ciclosporina 100-150 ng/mL. Aumentar dosis progresivamente hasta alcanzar niveles valle de 6-8 ng/mL y 150-200 ng/mL respectivamente.
Everolímus		De uso si tras 2-3 semanas no se han podido iniciar anticalcineurínicos
		Dosis inicial: 1 mg cada 12 horas con posterior ajuste de dosis hasta alcanzar niveles diana de entre 3-8 ng/mL

Nota: Es importante considerar que el uso de fluconazol obliga a disminuir la dosis de tacrolímus y ciclosporina en un 50%.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Escorsell A, Castellote J, Sánchez-Delgado J, Charco R, Crespo G, Fernández J. Manejo de la insuficiencia hepática aguda grave. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestología. Gastroenterol Hepatol. 2019; 42(1): 51-64.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol [revista en Internet] 2016. [acceso 13 de marzo de 2020]; 64(2): 433-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol [revista en Internet] 2017. [acceso 13 de marzo de 2020]; 66(5): 1047-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>
- Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. Ann Hepatol. 2019; 18(4): 543-52.

Capítulo

35

Varón con insuficiencia hepática aguda sobre una infección crónica por VHB

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 49 exconsumidor de drogas por vía parenteral desde hace más de 20 años y bebedor excesivo de alcohol (3 litros de cerveza al día) desde hace 30 años, aunque en abstinencia desde hace 9 meses. Diagnosticado de cirrosis hepática por VHB y alcohol, Child-Pugh B8, en tratamiento con entecavir, que ingresa por ictericia y aumento del perímetro abdominal.

El paciente refiere que desde hace un mes comienza con astenia, ictericia conjuntival y distensión abdominal progresiva. Niega consumo de alcohol, drogas o fármacos diferentes a su tratamiento crónico habitual (espironolactona 100 mg 1 cada 24 horas, propranolol 20 mg cada 12 horas y entecavir 0,5 mg cada 24 horas).

A la exploración física destaca franca ictericia cutáneo-mucosa y un abdomen distendido, con semiólogía de ascitis y hepatomegalia de 4 traveses de dedo.

En la analítica sanguínea se aprecia función renal normal, ionograma normal, albumina 2,7 g/dL, BT 6,10 mg/dL (BD 5,7 mg/dL), GPT 157 U/L, GOT 202 U/L, GGT 342 U/L, FA normal, Hb 12,5 g/dL, VCM 101 FL, plaquetas 48000, actividad de protrombina 54% e INR 1,56.

Ante este empeoramiento de la función hepática, sobre un hígado cirrótico, se decide solicitar una ecografía abdominal, para descartar un posible hepatocarcinoma (CHC) y de nuevo un estudio etiológico del problema agudo actual (serología VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, VIH, CMV, VEB, ferrocinética, ceruloplasmina y autoinmunidad hepática). En los resultados destaca: AgHBs positivo, Ac-HBs negativo,

IgM anti-HBc negativo, AgHBe negativo y carga viral de 123 UI/mL (baja respecto a previas, del orden de 100.000 U/mL), IgM anti-VHD positivo, con resto de serología, ceruloplasmina y autoinmunidad con resultado normal.

Ante la sospecha de una sobreinfección de un VHB por VHD, se solicitó el ARN del VHD cuyo resultado fue positivo, 3210 UI/mL, confirmándose el diagnóstico. Por tanto, nos encontramos ante un paciente con cirrosis hepática con VHB estable y con carga viral indetectable que ha sufrido una sobreinfección por VHD.

El paciente presenta una evolución tórpida, con empeoramiento de la función hepática e inicia cuadros intermitentes de encefalopatía hepática grado II, con bradipsiquia y desorientación temporal (alcanzando una clasificación Child-Pugh C13), lo que impide el tratamiento con interferón pegilado (peg-IFN).

Se contacta con la Unidad de trasplante hepático (TH), decidiendo, tras estudio pretrasplante, priorizarlo en lista de espera, siendo transplantado finalmente tres semanas más tarde.

En la actualidad sigue con entecavir como tratamiento del VHB y se inició peg-IFN por el VHD. En seguimiento actual en Consultas Externas de trasplante con buena evolución.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La infección por virus hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. Un tercio de la población mundial se ha infectado a lo largo de su vida, existiendo más de 350 millones de portadores crónicos.

Como datos importantes, destacamos que un 25% de los portadores pueden desarrollar hepatopatía significativa, siendo el responsable del 5-10% de los TH y la causa más frecuente de CHC en Oriente.

Mecanismo de transmisión

El reservorio del VHB es el hombre. La vía de transmisión es por contacto percutáneo o per mucoso. La mayor concentración del virus se encuentra en la sangre, aunque su presencia en otros líquidos biológicos (saliva, semen, secreciones vaginales y orina) explica otros contagios. La vía de transmisión principal depende del área geográfica:

- En regiones de mayor endemidad (prevalencia > 8%) como Asia, África y áreas de Europa del este: transmisión perinatal u horizontal.
- En regiones de endemidad intermedia (prevalencia 2-8%) como Sudamérica: vía sexual, y perinatal.
- En regiones con endemidad baja (prevalencia < 2%) como norte de Europa, Norteamérica y Australia: vía sexual y parenteral en adictos a drogas vía parenteral (ADVP).

Virología

El VHB pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Tiene forma de esfera con una cubierta lipoproteica, formada por diversas proteínas (Figura 1) entre las que destaca el antígeno de superficie S (AgHBs), que es el primer marcador serológico de infección. Esta cubierta rodea una cápside formada por el antígeno del core (AgHBc) y una serie de proteínas que se excretan de forma soluble, formadas por el antígeno E (AgHBe). El AgHBc se puede encontrar de forma aislada en el núcleo de los hepatocitos, pero nunca en suero. El AgHBe será un marcador cualitativo de replicación viral. La cápside engloba al genoma del virus que consiste en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la polimerasa involucrada en la replicación.

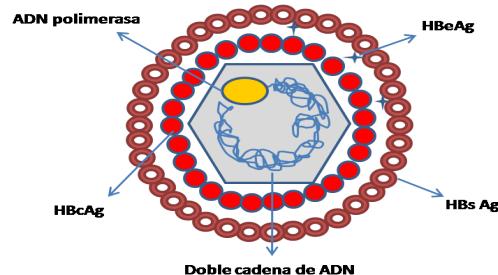


Figura 1. Morfología y características del Virus hepatitis B. HBsAg: Antígeno de superficie S; HBcAg: Antígeno del core; HBeAg: antígeno E; ADN: Ácido desoxirribonucleico.

Diagnóstico

El 75% de las infecciones agudas por VHB son subclínicas. En el 25% restante, las manifestaciones clínicas no difieren de las que se observan en hepatitis agudas causadas por otros agentes, aunque cabe destacar una mayor frecuencia de manifestaciones extrahepáticas (poliartritis asimétrica y rash cutáneos). Tan solo el 1% se manifestará como hepatitis fulminante.

Por tanto, diagnóstico y la determinación de la situación del paciente se llevará a cabo mediante la serología y la carga viral (Tabla 1). El ADN es el marcador serológico que informa más directamente de la actividad replicativa del VHB.

De la misma forma que los antígenos, la determinación de los anticuerpos aporta una determinada información:

- Anti-HBs indica curación e inmunoprotección (excepto frente a mutantes de escape). En caso de aparecer antes de 6 meses, se considere una infección aguda curada.
- Anti-HBc: si es IgM indica infección reciente, y si es IgG indica infección pasada.
- Anti-HBe indica remisión de la replicación (excepto en los mutantes *precore*).

Tabla 1. Marcadores serológicos de la infección por VHB

	ADN	Anti-HBc	AgHBs	Anti-HBs	AgHBe	Anti-HBe
Hepatitis aguda	+	IgM	+	-	+	-
Hepatitis crónica (AgHBe positivo)	+	IgG	+	-	+	-
Hepatitis crónica (AgHBe negativo)	+	IgG	+	-	-	+
Portador inactivo	-	IgG	+	-	-	+
Hepatitis B curada	-	IgG	-	+	-	+
Vacunación	-	-	-	+	-	-

ADN: Ácido desoxirribonucleico; anti-HBc: Anticuerpos frente antígeno del core; AgHBs: Antígeno de superficie S; anti-HBs: Anticuerpos frente antígeno de superficie; AgHBe: Antígeno E; anti-HBe: Anticuerpos frente antígeno E.

Existe una variante denominada mutante de escape, que se caracteriza por presentar mutaciones en la región que codifica la síntesis del AgHBs evitando así la neutralización por anticuerpos generados en respuesta a la vacuna o la infección. La serología se caracteriza por la presencia de forma concomitante de AgHBs positivo y anti-HBs positivo.

Destaca otra variante llamada mutante *precore*, que surge por mutación en la región *precore* del genoma. Se trata del VHB que no expresan AgHBe, por lo que escapan al control inmunológico, progresando en el daño hepático y dando lugar a infecciones crónicas más agresivas. Su diagnóstico puede resultar complicado, presentando en la serología AgHBs positivo, AgHBe negativo y anti-HBe positivo. Se diferencia de los portadores inactivos por la positividad de ADN en suero.

Evolución y pronóstico

La historia natural de la infección aguda (Figura 2) es la resolución espontánea en el 90% de los casos. El 10% restante permanecerán como portadores crónicos, de los cuales, un 90% serán portadores sanos y un 10% evolucionarán a formas crónicas de hepatopatía y cirrosis hepática (Figura 3).

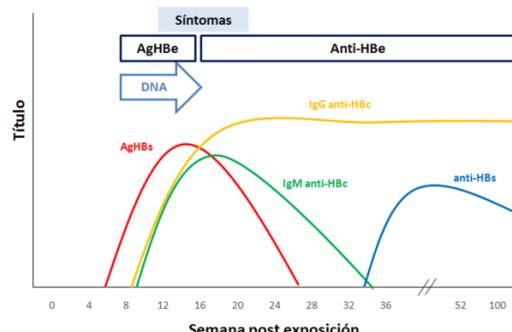


Figura 2. Serología asociada a infección aguda por VHB. AgHBs: Antígeno de superficie S; anti-HBs: Anticuerpos frente antígeno de superficie; anti-HBc: Anticuerpos frente antígeno del core; AgHBe: Antígeno E; anti-HBe: Anticuerpos frente antígeno E; DNA: Ácido desoxirribonucleico.

Su curso, en caso que no se resuelva espontáneamente, se caracteriza por reactivaciones alternadas con períodos de nula replicación, que conducen a la fibrosis progresiva hasta la cirrosis. Estas reactivaciones tendrán lugar en un 20-30% de los pacientes de forma espontánea. También tendrán lugar en pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico o con inmunomoduladores, por ello será obligatoria la serología de virus hepatotropos previa al inicio de dichos tratamientos.

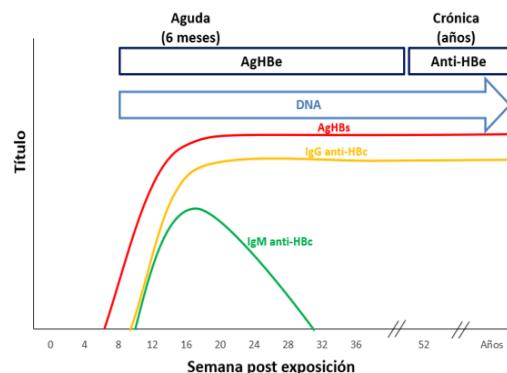


Figura 3. Serología asociada a infección crónica activa por VHB. AgHBs: Antígeno de superficie S; anti-HBc: Anticuerpos frente antígeno del core; AgHBe: Antígeno E; anti-HBe: Anticuerpos frente antígeno E; DNA: Ácido desoxirribonucleico.

La remisión de la infección crónica es poco frecuente (tasa de pérdida anual de AgHBs del 0,5%). El 70% se reconvierte a anti-HBe en un plazo de 10 años.

Tratamiento

El objetivo ideal es la curación, es decir, la pérdida de AgHBs y seroconversión a anti-HBs. El objetivo es difícil debido a las características del ciclo replicativo del VHB ya que su ADN se integra en el genoma del hepatocito, lo que dificulta su erradicación.

Por todo lo anterior, el objetivo terapéutico es evitar la progresión a cirrosis y desarrollo de CHC, que se consigue reduciendo el ADN viral a cifras indetectables, mantener cifras de transaminasas normales, seroconversión a anti-HBe y la mejoría histológica.

En el caso de la infección aguda, aproximadamente un 90% de los adultos con hepatitis aguda por VHB no requieren un tratamiento específico, ya que se resuelve de forma espontánea. Solo los casos de hepatitis severa (coagulopatía) o curso prolongado, deberían ser tratados con análogos de nucleósidos y considerados para TH.

En una infección crónica debemos tratar cuando ocurra alguna de las siguientes situaciones:

- ADN > 2.000 UI/mL, transaminasas elevadas o histología moderada-fibrosis.
- En todos los cirróticos con carga viral positiva.
- En todos los pacientes con infección por VHB con antecedentes familiares de hepatopatía grave (cirrosis o CHC).
- En todos los pacientes mayores de 30 años y con carga viral alta.

Los pacientes no tratados, se debe realizar una cuantificación periódica del AgHBs (si < 1000 cada 12 meses, > 1000 cada 6 meses). Además, deben seguir una monitorización con GPT y carga viral:

- Cada 3-6 meses a los pacientes con infección VHB crónica AgHBs positivo, menores de 30 años que no cumplen indicación de tratamiento.
- Cada 6-12 meses a los pacientes con infección crónica por VHB AgHBs negativo y ADN < 2000 UI/mL que no cumplen indicación terapéutica.

Los pacientes con infección crónica por VHB AgHBs negativo y ADN > 2000 que no cumplen con ninguna de las indicaciones de tratamiento anteriores deben seguirse cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses a partir de entonces.

El tratamiento de elección son los análogos de nucleótidos/nucleósidos, y entre ellos entecavir o tenofovir, ambos considerados de primera línea por su alta eficacia y bajas resistencias. Un estudio ha revelado que tenofovir reduce el riesgo de CHC en un futuro (con/sin cirrosis en el momento del diagnóstico) por lo que es de elección en el momento actual. Tenofovir se puede administrar en embarazadas y entecavir en insuficiencia renal.

El tratamiento se deberá suspender en las siguientes situaciones:

- Negativización del AgHBs.
- Hepatitis crónica por VHB AgHBs positivo sin cirrosis que logra una seroconversión a anti-HBc con ADN indetectable y tras 12 meses de tratamiento.
- Hepatitis crónica por VHB AgHBs negativo sin cirrosis que durante > 3 años tienen supresión virológica con nucleótidos, garantizando un correcto seguimiento posterior.

Como alternativa terapéutica inicial y único tratamiento previo a la aparición de los antirretrovirales está el interferón pegilado (peg-IFN), el cual se contraindica en caso de cirrosis hepática descompensada o citopenias, siendo de elección en caso de infección concomitante por VHD. Se recomienda una duración del tratamiento de 48 semanas, pudiéndose prolongar en casos seleccionados de hepatitis secundarias a VHB mutante *precore* (AgHBs negativo).

Prevención

Se basarán en medidas higiénicas tales como no compartir utensilios de aseo personal o usar preser-

vativos en relaciones sexuales con individuos infectados.

Adicionalmente se podrá realizar inmunoprofilaxis pasiva mediante la administración de inmunoglobulina específica anti-VHB (IgHB) intramuscular o inmunoprofilaxis activa con vacuna recombinante (3 dosis a los 0, 1 y 6 meses del nacimiento o contacto).

Diferenciaremos la presencia de contacto o no para el método de elección:

- Preexposición: vacunación en todos los recién nacidos vivos, así como en adultos de alto riesgo (inmunodeprimidos, hemodiálisis, riesgo laboral o convivientes infectados).
- Postexposición: se administrará vacunación e inmunoglobulina HB en recién nacidos de madre AgHBs positivo en las primeras 12 horas. En caso de contacto percutáneo se realizará profilaxis en función del estado de vacunación (Figura 4).

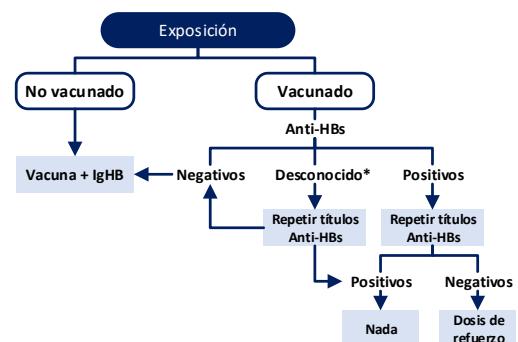


Figura 4. Indicación de profilaxis postexposición percutánea de infectados. Nota*: en caso de desconocimiento e imposibilidad de comprobación en las siguientes horas, se actuará asumiendo resultado negativo. Anti-HBs: Anticuerpos frente a antígeno de superficie de VHB; IgHB: Inmunoglobulina específica anti-VHB.

Tras la vacunación, estudios a largo plazo demuestran que la memoria inmunológica permanece al menos 12 años, brindando protección al sujeto, aunque los títulos sean bajos, por ello no se recomienda la dosis de recuerdo de forma rutinaria. Los individuos que hayan perdido los anticuerpos (anti-HBs < 10 mUI/mL), inmunocomprometidos o en personas inmunocompetentes con alto riesgo de infección (personal sanitario) se recomienda dosis de recuerdo.

VHD

El Virus hepatitis D (VHD) también conocido como virus delta, está estrechamente asociado con la infección por el VHB, ya que requiere la presencia simultánea de VHB para completar el ensamblaje y

la secreción del virus. Es por ello que se considera "un virus defectuoso".

El VHD comprende un genoma de ácido ribonucleico (ARN), un único antígeno y una envoltura de lipoproteína. El genoma es una pequeña molécula de ARN monocatenario.

Debido a su dependencia del VHB, la infección por VHD siempre ocurre en asociación con la infección por VHB. Los hallazgos clínicos y de laboratorio varían según el tipo de infección.

La coinfección o infección simultánea por VHB y VHD da como resultado una hepatitis B+D aguda. Esta entidad es clínicamente indistinguible de la hepatitis B aguda clásica y generalmente es transitoria y autolimitada. Sin embargo, se ha informado un discreto aumento del riesgo de hepatitis fulminante. La tasa de progresión a infección crónica es similar a la observada en caso de hepatitis B aguda clásica, curándose la mayor parte de los casos tras el cuadro agudo.

La sobreinfección o infección por VHD en un portador crónico de VHB (AgHBs positivo), puede presentarse como una hepatitis aguda grave o como una exacerbación de la hepatitis B crónica preexistente. La progresión a la infección crónica ocurre en casi todos los pacientes. Sin embargo, la replicación del VHB generalmente es suprimida por el VHD, como era el caso de nuestro paciente.

Historia natural del VHD

Las secuelas clínicas de la infección por VHD abarcan un espectro de manifestaciones desde la insuficiencia hepática aguda hasta el estado de portador asintomático. La gravedad del curso clínico está influenciada por varios factores y entre ellos, la replicación persistente o el genotipo viral.

Los genotipos de VHD parecen agruparse en distintas áreas geográficas. Sin embargo, puede producirse una sobreinfección o una infección mixta con diferentes genotipos, particularmente en pacientes con alto riesgo de exposición múltiple. En tales pacientes, predomina un genotipo único, y el genotipo menor representa solo aproximadamente el 10% de la población viral total.

- Genotipo 1. Es el predominante en el mundo occidental. La hepatitis D aguda tiene un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda en comparación con la hepatitis B aguda. Una vez que se establece la infección crónica por VHD, generalmente exacerbaba la enfermedad hepática preexistente debido al VHB. La progresión hacia

la cirrosis puede ser rápida. Aunque la enfermedad hepática crónica asociada al VHD también puede seguir un curso indolente y se han encontrado portadores asintomáticos.

- Genotipo 2. Es el genotipo predominante en Oriente. Presenta un riesgo reducido de insuficiencia hepática aguda.
- Genotipo 3. Se han reportado brotes severos de hepatitis D aguda con una alta incidencia de insuficiencia hepática aguda en zonas de Venezuela, Colombia, Perú y Brasil.

Epidemiología

En la hepatitis D aguda, el anticuerpo anti-VHD aparece muy tarde y puede pasarse por alto si no se realizan pruebas repetidas. Por lo tanto, la verdadera incidencia de la hepatitis D aguda puede subestimarse. Esto es especialmente cierto en individuos inmunodeprimidos, en quienes una respuesta de anticuerpos puede retrasarse o estar ausente. Además, después de la resolución de la hepatitis D aguda, el anticuerpo puede desaparecer con el tiempo. Por lo tanto, el reconocimiento de una infección previa por VHD puede ser imposible.

Los datos sobre la epidemiología se han recopilado principalmente en portadores del VHB sobreinfectados con VHD en quienes la infección por VHD ha progresado a cronicidad. El anti-VHD está presente en títulos altos en estos pacientes. Los datos disponibles sugieren que aproximadamente 15 a 20 millones de los 257 millones de portadores de VHB en todo el mundo pueden estar infectados con VHD. Sin embargo, la distribución geográfica de la infección por VHD no es paralela a la del VHB, ya que las áreas endémicas para el VHB pueden estar libres de VHD.

Se han producido cambios en las tendencias epidemiológicas del VHD en los últimos años. Las mejoras en las condiciones socioeconómicas, una mayor conciencia del riesgo de transmitir enfermedades infecciosas fomentadas por la política de prevención del VIH y las campañas de vacunación universal contra el VHB han contribuido a una disminución dramática en la incidencia de la infección por VHD y la propagación de la infección por VHD entre los jóvenes adultos en países como Italia, país clásicamente endémico para el VHD.

Sin embargo, esta disminución parece haberse detenido y se ha informado de cierto recrudecimiento de la prevalencia de VHD tanto en el área mediterránea como en Europa central. Se ha sugerido que la inmigración de países endémicos es la

causa de esta tendencia, pero no es la única razón, el uso de drogas intravenosas o las prácticas sexuales también pueden estar involucrados.

Diagnóstico

La presencia de AgHBs es necesaria para el diagnóstico de la infección por VHD. La presencia adicional de IgM anti-HBc es necesaria para el diagnóstico de coinfección por VHB-VHD y de tipo IgG en pacientes con sobreinfección.

El antígeno-VHD puede encontrarse durante un breve periodo de tiempo en la infección de aguda únicamente y nunca en estados crónicos. Por lo que para el diagnóstico debemos detectar en suero el ARN del VHD, mediante la técnica de PCR y el anticuerpo contra VHD (IgM e IgG).

El anticuerpo anti-VHD generalmente aparece pasadas cuatro semanas en la infección aguda, así como en la crónica. Como resultado, su valor clínico es limitado a menos que se realicen pruebas repetidas; una seroconversión de anti-VHD bien documentada puede ser la única forma de diagnosticar la infección aguda por VHD.

En la infección aguda son característicos títulos bajos de anticuerpos y predominantemente de tipo IgM. En la infección crónica se encontrarán en títulos altos, siendo tanto IgM (siempre que hay replicación activa) como IgG.

Tratamiento

En la infección crónica VHD, se recomienda tratamiento en pacientes con niveles elevados de ARN y enfermedad hepática activa (como lo demuestran los niveles elevados de transaminasas y/o hepatitis crónica en la biopsia hepática). Los portadores asintomáticos con niveles de GPT persistentemente normales no requieren terapia, pero deben controlarse cada 6 meses para detectar signos de enfermedad activa.

Para aquellos que requieren terapia, el interferón α -pegilado (peg-IFN α) es generalmente el tratamiento de elección y debe administrarse durante un año. Se puede usar peg-IFN α -2a (180 μ g/semana) o peg-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana).

El punto final primario del tratamiento es la supresión del ARN 24 semanas después de completar el tratamiento, acompañado de la normalización del nivel de GPT. Aunque la tasa de supresión virológica con IFN es baja, es más probable que se obtenga una respuesta en pacientes con una infección de menor duración.

No hay beneficio de agregar un análogo de nucleótidos o nucleósidos para el tratamiento de VHD. Sin embargo, se debe agregar tenofovir o entecavir si se justifica el tratamiento del VHB o si ya lo llevaba como en el caso presentado.

La erradicación de la infección por VHB con el desarrollo de anti-HBs protegerá al individuo de la reinfección con VHB y VHD. Los pacientes que han eliminado el VHD pero que siguen siendo positivos al AgHBs todavía están en riesgo de reinfección con VHD. Sin embargo, la reexposición al VHD parece causar solo una hepatitis leve y autolimitada.

Respecto a la hepatitis aguda por VHD no existe un tratamiento específico. Destacamos que en un informe, tres pacientes tratados con foscarnet para hepatitis fulminante se recuperaron. El foscarnet es un inhibidor de ADN polimerasas virales, pudiendo deberse su eficacia a la coinfección por VHB y VHD a la inhibición del VHB.

El caso que nos ocupa, es ejemplo de una sobreinfección crónica de VHD que empeoró la situación previa de una cirrosis hepática por VHB en tratamiento previo con entecavir. El tratamiento con peg-IFN deberá seguirlo durante un año para conseguir carga viral indetectable. El tratamiento con entecavir será indefinido y su seguimiento igual al de un monoinfectado por VHB.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the treatment of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [revista en Internet] 2017. [acceso 13 de marzo de 2020]; 67(2): 370-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- Ormeci N, Böyükbaş F, Erden E, Coban S. Pegylated interferon alfa-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 months. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58(110-111): 1648-53.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM. Uptodate on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-99.
- Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(1): 16-26.

Capítulo

36

Varón de 45 años con adicción a drogas vía parenteral y elevación de las transaminasas

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Gómez Lozano M, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 45 años con antecedentes de adicción a drogas vía parenteral y consumo crónico de alcohol, derivado desde Atención Primaria por presentar elevación de las transaminasas y positividad para anticuerpos anti-VHC, resto de serologías de virus hepatotropos (VHA, VHB, VIH, CMV, VEB, VHS-1) y autoinmunidad negativos.

Evaluado en consultas externas de Aparato Digestivo, el paciente refiere únicamente astenia de unos 7 meses de evolución no asociado a dolor abdominal, náuseas, vómitos, ictericia u otra sintomatología. En analítica destacan cifras de GOT 89 U/L, GPT 53 U/L, GGT 225 U/L y FA 100 U/L, BT 0,9 mg/dL, creatinina, albúmina, plaquetas y coagulación sin alteraciones. Para confirmar la infección por VHC se solicitó ARN-VHC, mediante PCR con una carga viral de 2.993289 UI/ml (log 10 UI/ml de 6.48) y un genotipo 1b.

La elastografía presentó una medida equivalente a grado de fibrosis F3-F4 del Fibroscan® y un FIB-4 score de 3.67 sugestiva de cirrosis, a pesar de que inicialmente el paciente no presentara ascitis, edemas distales, encefalopatía u otros signos o síntomas de hipertensión portal (HTP). Una ecografía solicitada informó de hígado aumentado de tamaño con hipertrofia del lóbulo caudado, sin lesiones ocupantes de espacio, vena porta permeable con flujo hepatopeto y esplenomegalia leve (14-15 cm de diámetro bipolar) sin líquido libre. Todo ello sugestivo de hepatopatía crónica. Finalmente se realizó esofagogastroskopía no objetivándose varices esofágicas.

Con el diagnóstico de cirrosis hepática Child-Pugh A5 secundaria a infección crónica VHC y consumo de

alcohol se le planteó al paciente la posibilidad de recibir tratamiento antiviral. Tras explicar los riesgos, realizar recomendaciones, educación del paciente y remitir a Psiquiatría para valoración y seguimiento en centro de atención a drogodependencias se inició tratamiento con sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg cada 24 horas durante 12 semanas.

Se suspendió durante este periodo, el omeprazol, que tomaba por episodios aislados de pirosis y recomendando en su lugar antiácidos a demanda, según interacciones de antivirales.

Durante el tratamiento, el paciente presentó buena tolerancia al mismo, sin presentar descompensación hidrópica ni alteración del perfil hepático en analítica de control a las 8 semanas. A los 5 meses de la finalización del tratamiento se solicitó nueva carga viral y perfil hepático obteniéndose valores indetectables de ARN-VHC y normalización enzimática, confirmándose la respuesta virológica y por tanto curación de la infección del VHC.

Finalmente, al tratarse de un paciente con cirrosis hepática con respuesta viral sostenida (RVS) deberá seguir revisiones cada 6 meses para realizar vigilancia del hepatocarcinoma (CHC) y de varices esofágicas, así como continuar sin consumir alcohol evitando prácticas de riesgo para la reinfección.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario de sentido positivo perteneciente a la familia *Flaviviridae* y único miembro del género *Hepacivirus*. Debido a su amplia variabilidad genética, existen seis genotipos distintos (denominados

con un número) y más de 70 subtipos (determinados con una letra minúscula). A nivel mundial el genotipo más frecuente es el 1, y en España el 1b.

La prevalencia global de la infección crónica por el VHC reflejada por la positividad del anticuerpo anti-VHC, es aproximadamente del 1-3%. Las áreas con mayor prevalencia son la región del Mediterráneo Oriental, África Occidental y Europa del Este. En España, la prevalencia se estima en un 0,22% siendo algo mayor (0,80%) en varones de entre 50 y 80 años.

Se han identificado múltiples factores de riesgo para la transmisión del VHC, que definen las poblaciones objetivo del cribado y las pruebas complementarias para su diagnóstico. No obstante, el grupo más importante de pacientes infectados por VHC no tiene ningún factor de riesgo conocido y se desconoce el mecanismo de transmisión.

Factores de riesgo para la transmisión del VHC

- Uso de drogas intravenosas
- Trasfusión de hemoderivados
- Trasplante de órganos de un donante con VHC
- Transmisión sexual (3%), particularmente en población homosexual con infección VIH
- Exposición perinatal a una madre con VHC (5%)
- Hemodiálisis
- Procedimientos como tatuajes, piercings, etc en lugares con control de infección subóptima

Infección aguda por VHC

Manifestaciones clínicas

El VHC es el responsable de un 20% de los casos de hepatitis aguda, aunque es infrecuente verlo en la clínica. La infección aguda VHC se refiere a la desarrollada dentro de los primeros 6 meses tras la presunta exposición. La mayoría de los pacientes están asintomáticos, aunque pueden experimentar de forma autolimitada ictericia, náuseas, coluria y dolor hipocondrión derecho, con un inicio medio de síntomas a las 7-8 semanas después de la infección.

Alteraciones analíticas y diagnóstico

Analíticamente, los pacientes con infección aguda por VHC suelen presentar elevaciones moderada-alta de aminotransferasas y un ARN-VHC detectable por reacción en cadena de la polimerasa junto a anticuerpos anti-VHC indetectables que positivizarán dentro de las 12 semanas. Alternativamente, un ARN-VHC detectable con anticuerpos anti-VHC y con documentación de pruebas negativas en los últimos

seis meses también sugiere infección aguda por VHC (Tabla 1).

Historia natural de la infección aguda

Aproximadamente del 14 al 50% de los pacientes con infección aguda por VHC eliminan el virus de forma espontánea dentro de las primeras 12 semanas, aunque se ha descrito la eliminación tardía, hasta dos años después; el resto desarrollará infección crónica.

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento antiviral durante la infección aguda, tan pronto como se detecte la viremia o tras documentar el ARN-VHC a las 12 semanas de la exposición, en lugar de esperar seis meses hasta que se establezca la infección crónica.

Los regímenes terapéuticos y duración recomendada son iguales que para la infección crónica, siendo uno de los esquemas pangénotípicos preferidos el sofosbuvir-velpatasvir cada 24 horas durante 12 semanas o el glecaprevir-pibrentasvir cada 8 horas durante 8 semanas. La respuesta virológica al tratamiento se evalúa verificando la carga viral a las 12 semanas después del cese de la terapia. Los pacientes que logran una eliminación viral espontánea o una respuesta virológica sostenida después del tratamiento deben ser conscientes de que continúan en riesgo de reinfección si vuelven a exponerse al VHC.

Infección crónica por VHC

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones agudas por VHC pasan de forma desapercibida y hasta en un 90% el virus consigue evadir la respuesta inmunitaria del huésped, de ahí que el desarrollo de síntomas sea más frecuente en pacientes con infección crónica.

Generalmente los síntomas son inespecíficos, incluso desarrollando cirrosis y no son claramente resultado de la infección por el VHC. Las quejas más frecuentes son la fatiga y los trastornos del sueño, aunque también pueden aparecer náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, mialgia, artralgia, debilidad y pérdida de peso. Los síntomas neuropsiquiátricos como la depresión y la ansiedad también son comunes.

Algunos pacientes también pueden presentar hallazgos extrahepáticos específicos de tipo hematológico (crioglobulinemia mixta esencial y linfoma), autoinmune (tiroiditis y diabetes mellitus), renal (glomeru-

lonefritis membranoproliferativa), o dermatológico (porfiria cutánea y liquen plano).

Alteraciones analíticas

Los hallazgos analíticos más relevantes en los pacientes con infección por VHC son la elevación de los niveles séricos de aminotransferasas. Hasta un tercio de los pacientes tienen niveles normales, el resto puede presentar variabilidad en las cifras de aminotransferasas, aunque tan solo un 25% presenta cifras superiores al doble de la normalidad. Ocasionalmente, pueden ocurrir aumentos agudos en las aminotransferasas séricas durante la infección crónica por el VHC sin una causa alternativa aparente. Diversos estudios no han podido establecer una correlación definida entre la histología hepática y las concentraciones séricas de transaminasas.

Los niveles de ARN-VHC generalmente permanecen constantes durante la infección crónica con <1 log de fluctuaciones. De forma similar a lo mencionado anteriormente, tampoco existe una correlación entre los niveles virales de VHC, los niveles séricos de aminotransferasas o la gravedad de la enfermedad hepática, sin embargo, la carga viral puede influir en la duración óptima del tratamiento. Aunque se desconocen las variables que pudieran alterar la carga viral, se sabe que la coinfección con VIH o VHB se asocia con una tasa más rápida de progresión a fibrosis.

El resto de alteraciones bioquímicas que pueden encontrarse, están en relación a las manifestaciones extrahepáticas del VHC. Algunos ejemplos son la plaquetopenia inmunomediada, el aumento del factor reumatoide reactivo, una mayor producción de autoanticuerpos y la proteinuria y/o hematuria microscópica secundaria a glomerulonefritis.

Screening y diagnóstico del VHC

La infección por el VHC es un problema de salud global por su historia natural hacia cirrosis y enfermedad hepática terminal. Como se ha comentado previamente, la mayoría de pacientes están asintomáticos, por lo que su detección y tratamiento es esencial.

De forma generalizada, se sugiere un examen de detección único para la infección por VHC en todos los adultos ≥ 18 años de edad en lugar de un examen selectivo. Esta recomendación está respaldada por el beneficio individual sustancial del tratamiento de la infección por VHC y los daños mínimos del cribado. La repetición del mismo estaría indicada en pacien-

tes con riesgo continuo de exposición (adictos a drogas vía parenteral, pacientes en hemodiálisis crónica, varones homosexuales con infección VIH, etc).

Las pruebas para detectar la infección por el VHC también están indicadas en personas con evidencia de enfermedad hepática o con afecciones extrahepáticas asociadas con el VHC.

La prueba diagnóstica inicial para la detección del VHC comienza con la detección de anticuerpos frente al virus mediante inmunoensayo. Si esta prueba es negativa, la infección crónica por el VHC es poco probable y el estudio puede detenerse. Una excepción son los pacientes en hemodiálisis, ya que pueden no tener anticuerpos anti-VHC detectables a pesar de la presencia de infección, necesitándose entonces la realización de una prueba de ARN cualitativa o cuantitativa. Cuando la detección de anticuerpos es positiva debe realizarse una prueba de ARN-VHC. La ausencia de ARN-VHC usando un ensayo sensible descarta la infección crónica por VHC. Las pruebas falsas negativas para ARN son inusuales. Una prueba de anticuerpos reactivos en este contexto generalmente es un falso positivo o un reflejo de una infección pasada y eliminada. Un resultado positivo de ARN-VHC es evidencia de infección por VHC. Por lo general, los pacientes que tienen tanto el anticuerpo anti-VHC reactivo como el ARN del VHC detectable tienen infección crónica, aunque estos también pueden observarse en algunos pacientes con infección aguda (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico serológico de la infección por VHC

Ac anti-VHC	ARN-VHC	Interpretación
-	-	Ausencia de infección
+	-	Curación o FP del test de cribado
-	+	Infección aguda precoz (antes de las 12 semanas desde exposición)
+	+	Infección crónica o aguda (ver clínica y tiempo desde exposición)

Ac anti-VHC: Anticuerpos anti-VHC. FP: Falso positivo.

Historia natural de la infección por VHC

Tras la adquisición del VHC, del 50 al 85% de los pacientes permanecen con infección crónica. De ellos, entre un 5-30% desarrollarán cirrosis en los siguientes 20 a 30 años, aunque se han descrito tasas más lentas y más rápidas de progresión a fibrosis. Finalmente, de éstos, un 3% anual presentará descompensaciones hidrópicas y un 1-4% anual desarrollará un CHC.

De entre los factores que podrían estar asociados negativamente a esta progresión se han descrito la edad avanzada, el sexo masculino, la raza blanca, las comorbilidades como la obesidad o la coinfección viral y el consumo de alcohol. El impacto de los factores virales como el genotipo es menos evidente.

Los pacientes que desarrollan cirrosis tienen un mayor riesgo de complicaciones (como hemorragia varicosa, ascitis y encefalopatía) y CHC, aunque muchos pacientes con cirrosis compensada permanecen estables durante años.

La supervivencia general disminuye en pacientes con infección crónica por el VHC, especialmente en aquellos con cirrosis.

Evaluación de los pacientes con infección VHC

Previo al tratamiento de los pacientes con infección por VHC es fundamental determinar si el paciente ha desarrollado o no cirrosis hepática y realizar una evaluación exhaustiva del mismo.

Para el cribado de cirrosis hepática en esta población de pacientes se recomienda el cálculo del FIB-4 score que mediante una fórmula matemática y usando las variables GOT, GPT, plaquetas y edad del paciente establece una puntuación asociada a un determinado grado de fibrosis (Tabla 2). Así en pacientes con FIB-4 score > 3.25 existe presunción de cirrosis hepática. Otros métodos pueden ser la realización de elastografía con *FibroScan* (> 12.5 kPa), test serológicos no invasivos sugestivos de cirrosis (*FibroSure*, *Enhaced Liver Fibrosis Test*, etc), o manifestaciones de HTP (hemorragia varicosa, plaquetopenia, ascitis o esplenomegalia); no siendo a priori necesaria la realización de una biopsia hepática.

Tabla 2. Grado de fibrosis

Grado de Fibrosis	Interpretación
F0	Ausencia de fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con pocos septos
F3	Numerosos septos sin cirrosis
F4	Cirrosis

En caso de detectarse cirrosis hepática por cualquiera de estos métodos sería necesario el cálculo de la puntuación Child-Turcotte-Pugh (ver en capítulo 32), considerándose que una puntuación ≥ 7 (grado B o C) presenta una cirrosis descompensada.

Además de lo anteriormente dicho, es importante establecer la extensión de la enfermedad hepática, evaluar otros factores virales y del huésped (incluido

el genotipo viral, antecedentes de tratamiento anti-viral previo, función renal y uso de medicamentos) informar de la selección antiviral óptima e identificar las comorbilidades asociadas con la infección por el VHC (incluidas las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC, así como la infección por VIH y VHB).

Evaluación del paciente NO cirrótico con infección VHC

- Calcular el FIB-4 score
- Recoger el tratamiento crónico del paciente, así como los productos de venta libre, de herboristería y los suplementos dietéticos
- Evaluar la potencial interacción farmacológica
- Educar al paciente sobre: medidas para disminuir la transmisión y la reinfección, factores asociados a la enfermedad hepática acelerada, incluido el consumo de alcohol o drogas, la obesidad y la resistencia a la insulina, así como sobre la correcta administración del tratamiento
- Realización de analítica:
 - Antes del tratamiento antiviral: Detección de la carga viral y del genotipo. Detección de VIH y VHB. Test de embarazo
 - Dentro de los 6 meses tras iniciar tratamiento antiviral: hemograma, perfil hepático y cálculo del filtrado glomerular

Evaluación del paciente cirrótico con infección VHC

- Se recomienda realizar los mismos estudios que en los pacientes no cirróticos añadiendo:
 - Cálculo de la puntuación Child-Pugh
 - Analítica dentro de los 3 meses tras iniciar tratamiento antiviral

Tratamiento de la infección por VHC

Todos los pacientes con evidencia virológica de infección crónica por VHC (es decir, carga viral detectable de VHC durante un período de seis meses) deben considerarse para el tratamiento antiviral. El objetivo es erradicar el ARN del VHC, que se asocia con una disminución de la mortalidad por todas las causas, muerte relacionada por hepatopatía, necesidad de TH y tasa de CHC.

El desarrollo de nuevos antivirales ha conseguido alcanzar tasas de curación mayores al 95%, pero el acceso a los mismos sigue siendo limitado en algunas zonas. No obstante, la OMS pretende alcanzar una cobertura terapéutica del 80% para 2030.

Antes de iniciar cualquier antiviral es importante consultar el tratamiento previo del paciente para investigar posibles interacciones, recomendándose utilizar la web de la universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).

De forma simplificada el tratamiento de los pacientes *naive* con infección por VHC se puede clasificar en función de si presentan o no cirrosis en el momento de iniciar el tratamiento. Para los subgrupos de pacientes con situaciones específicas que quedan fuera de los grupos que se exponen a continuación se recomienda consultar guías específicas.

Tratamiento simplificado de la infección por VHC en pacientes no cirróticos *naive*

Se consideran pacientes candidatos a recibir este tratamiento los adultos que presentan infección por VHC crónica (cualquier genotipo) que no presentan cirrosis y que no han recibido tratamiento antiviral previamente, es decir, pacientes *naive*. Quedan fuera de este grupo de pacientes aquellos con enfermedad renal crónica en estadio final (filtrado glomerular < 30 ml/min/m²), coinfección por VIH o VHB, presencia o sospecha de CHC, trasplante hepático previo o embarazo en curso.

En este grupo de pacientes se recomiendan 2 regímenes de tratamiento antiviral:

- Glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg cada 8 horas durante 8 semanas.
- Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg cada 24 horas durante 12 semanas.

Mientras dure el tratamiento se recomienda informar a los pacientes diabéticos que pueden presentar hipoglucemias, por lo que deben monitorizar su glucemia de forma periódica; y a los pacientes que toman warfarina que puede haber cambios en su estado anticoagulante, por lo que deben monitorizar su INR de forma estrecha. En estos pacientes no es necesario realizar analíticas seriadas. Debe ofrecerse finalmente asistencia presencial o telemática a todos los pacientes que reciban el tratamiento para resolver dudas y atender posibles efectos adversos.

Tratamiento simplificado de la infección por VHC en pacientes cirróticos *naive*

Se consideran pacientes candidatos a recibir este tratamiento los adultos que presenten infección crónica por HVC y cirrosis compensada (Child-Pugh A) que no hayan recibido tratamiento antiviral previo. Se excluyen de este grupo los pacientes con cirrosis descompensada, enfermedad renal terminal, coinfección VIH o VHB, presencia o sospecha de CHC, trasplante hepático previo o embarazo en curso.

En este grupo de pacientes se recomiendan 2 regímenes de tratamiento antiviral:

▪ Genotipos 1-6: Glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg cada 8 horas durante 8 semanas según la última actualización de la guía americana (2019). No obstante, la guía europea (2018) recomienda en cirróticos compensados tratar durante al menos 12 semanas.

▪ Genotipos 1, 2, 4, 5 o 6: Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg cada 24 horas durante 12 semanas. Los pacientes con genotipo 3 requieren estudio del NS5A, aquellos que no presenten Y93H pueden ser tratados con este régimen. Aquellos que presenten Y93H deben ser tratados de forma específica (consultar recomendaciones).

De igual forma que en el grupo de no cirróticos debe informarse debidamente a los pacientes diabéticos o en tratamiento con warfarina. Además, en esta población es importante realizar analíticas seriadas para valorar posibles alteraciones hepáticas y/o descompensaciones de su cirrosis, así como avisar de los posibles signos y síntomas de alarma para recibir ayuda médica especializada.

Comprobación de la curación y seguimiento

Una vez completado el tratamiento es fundamental determinar la respuesta al mismo. Para ello se recomienda la realización de una carga viral del VHC y un perfil hepático a las 12 semanas o más de la finalización del tratamiento, para comprobar la ausencia de ARN-VHC (cura virológica) y la normalización de las transaminasas. Se recomienda buscar otras causas de enfermedad hepática cuando a pesar de una respuesta viral sostenida (RVS) las transaminasas permanecen elevadas.

En el caso de que el paciente haya alcanzado la RVS se recomienda:

- Educar a aquellos pacientes con prácticas de riesgo para la reinfección, así como control con carga viral anual o en el momento en el que se detecte elevación de las transaminasas.
- Evitar el consumo de alcohol y otros tóxicos.
- En pacientes con cirrosis además se debe realizar ecografía abdominal cada 6 meses para vigilancia del CHC (con o sin Alfafetoproteína) y endoscopia digestiva alta para la vigilancia de varices esofágicas.

En el caso de que el paciente no haya alcanzado la RVS se recomienda:

- Evaluar la administración de un nuevo esquema terapéutico en concordancia con las guías de práctica clínica.

- En pacientes no candidatos a retratamiento se aconseja evaluar la progresión de la enfermedad cada 6-12 meses mediante analítica con perfil hepático, hemograma y coagulación.
- Evitar el consumo de alcohol, tóxicos y prácticas de riesgo.
- En pacientes con cirrosis además se debe realizar ecografía abdominal cada 6 meses para la vigilancia del CHC (con o sin alfafetoproteína) y endoscopia digestiva alta para el despistaje de varices esofágicas.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). HCV guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Virginia: The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2019.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol [revista en Internet] 2018. [acceso 13 de marzo de 2020]; 69(2): 461-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- UpToDate [sede Web]. Chopra S, Pockros P. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 12 de junio de 2020; acceso 15 de junio de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- UpToDate [sede Web]. Chopra S, Arora S. Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 13 de abril de 2020; acceso 15 de junio de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- UpToDate [sede Web]. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 26 de septiembre de 2019; acceso 15 de junio de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Capítulo

37

Mujer de 18 años con intento autolítico. Varón de 22 años con ictericia tras rinoplastia

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Jimenez Chuni D, Gómez Lozano M,
Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Mujer de 18 años en seguimiento por psiquiatría por consumo de tóxicos, trastorno de ansiedad fóbica y rasgos disfuncionales de personalidad de predominio inestable con mal seguimiento y abandono de la medicación, traída a urgencias por 061 por intento autolítico farmacológico con ingesta de benzodiacepinas, AINE (ibuprofeno y naproxeno) sin saber cuantificar el número de comprimidos y 20 g de paracetamol hace 24 horas. En domicilio, se inician medidas por sobreingesta polimedicationosa administrándose flumazenilo y omeprazol. A su llegada al hospital, refiere malestar general con náuseas, sin vómitos ni dolor abdominal. No cambios en el hábito intestinal. No disnea, dolor torácico u otra sintomatología en la anamnesis por aparatos.

A la exploración física, consciente y orientada, sin signos de encefalopatía y con Glasgow de 15 puntos. Resto de la exploración sin hallazgos de interés.

En analítica de sangre se evidencia función renal normal, GPT 1147 U/L, GOT 368 U/L, GGT 70 U/L, FA 115 U/L, LDH 476 U/L, Bilirrubina total 0,6 mg/dL, Hb de 14,1 gr/dL y actividad de protrombina del 65%. Gasometría venosa con pH 7,409 y bicarbonato de 19,3, lactato 1. Tóxicos en orina positivo para benzodiacepinas y tetrahidrocannabinoides. Niveles de paracetamol de 102,3 ug/mL. ECG y radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. Con el diagnóstico de gesto autolítico medicamentoso y hepatitis aguda por paracetamol se inicia perfusión de N-Acetilcisteína y fitomenadiona. Tras contactar con UCI y descartar insuficiencia hepática aguda (IHAG) grave se decide ingreso a cargo de Digestivo.

En planta, se amplía analítica con serologías de virus hepatotropos, con resultados negativos, y se realiza ecografía sin alteraciones significativas. La paciente evoluciona favorablemente, sin presentar deterioro del estado general o signos de encefalopatía, con descenso progresivo de las enzimas hepáticas hasta alcanzar rango de normalidad en una semana. Tras valoración y ajuste de medicación por parte de psiquiatría la paciente es dada de alta con seguimiento en consultas externas.

Caso 2

Varón de 22 años sin antecedentes médicos de interés ni alergias medicamentosas conocidas que acude a urgencias por molestia abdominal en hipocondrio derecho asociado a ictericia conjuntival, coluria, y prurito inicialmente palmar hasta hacerse posteriormente generalizado de 3 días de evolución. Afebril en todo momento. En la entrevista destaca intervención de rinoplastia hace un mes, en tratamiento por dicha operación, hasta hace dos semanas con dexketoprofeno 25 mg cada 8 horas y amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 horas durante 14 días. Niega relaciones sexuales de riesgo, consumo de alcohol, productos de herboristería u otros fármacos o viajes recientes al extranjero.

A la exploración física paciente consciente y orientado, sin signos de encefalopatía hepática, con buen estado general, normotensio y afebril. Destaca ictericia conjuntival sin otros hallazgos de interés.

Se solicita analítica urgente objetivándose perfil colestásico (GOT 57 U/L, GPT 76 U/L, FA 451 U/L y bilirrubina total de 14,7 mg/dL a expensas de directa) sin afectación renal o coagulopatía. En ecografía abdominal se evidencia hígado de tamaño

normal con bandas hiperecogénicas periportales sugestivas de hepatitis aguda.

Ante la sospecha de hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico sin signos de fallo hepático agudo se procede a ingreso a cargo de digestivo. En planta de hospitalización se completa estudio con serología y autoinmunidad negativa; ceruloplasmina y ferrocintética normales. Durante su estancia, el paciente evoluciona favorablemente por lo que es dado de alta.

Revisado a las cuatro semanas en consultas externas, el paciente refiere encontrarse asintomático presentando normalización enzimática.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

La lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) o DILI por su acrónimo inglés (*Drug Induced Liver Injury*) supone un reto diagnóstico para cualquier facultativo médico, sea o no especialista en Aparato Digestivo, debido al potencial hepatotóxico de fármacos, productos de herboristería y suplementos dietéticos utilizados ampliamente en la práctica habitual, con o sin prescripción médica, a su variedad fenotípica clínica y a la ausencia de marcadores bioquímicos específicos.

Tradicionalmente se describen dos tipos de daño hepático, el intrínseco (o directo) y el idiosincrásico (Tabla 1). Si bien la patogenia no es bien conocida, se sabe que ambos tipos están relacionados y que la liposolubilidad y dosis del fármaco, su capacidad para generar metabolitos reactivos, estrés y muerte celular (necrosis o apoptosis) y el sistema inmune del individuo juegan un papel fundamental.

A pesar de los datos aportados por los ensayos clínicos precomercialización y de la farmacovigilancia las cifras de incidencia varían desde 2,3 casos por 100.000 habitantes/año en estudios retrospectivos hasta 19 casos por 100.000 habitantes/año en estudios prospectivos, por lo que la verdadera prevalencia e incidencia de la hepatotoxicidad inducida por fármacos es desconocida, apuntando que únicamente se detecta "la punta del iceberg", de ahí su necesidad de sospecharlo y tenerlo como parte del diagnóstico diferencial de las afectaciones hepáticas.

Mientras que en Europa y EEUU las reacciones idiosincrásicas por medicamentos convencionales son las más frecuentes, en Asia, lo son los preparados de herboristería y plantas medicinales de la "medicina ayurveda" y los suplementos dietéticos.

Tabla 1. Tipo, características y ejemplos de daño hepático inducido por medicamentos

Intrínseco	Idiosincrásico
Dosis-dependiente	No dosis-dependiente
Frecuente	Raro
Predecible	Impredicible
Latencia corta (horas o días)	Latencia variable (días o semanas)
Paracetamol	Alopurinol
Amiodarona	Amiodarona
Esteroides anabólicos	Amoxicilina-clavulánico
Colestiramina	Bosentan
Ciclosporina	Diclofenaco
Ácido valproico	Fenofibrato
Heparina	Isoniazina
Terapia TARGA	Metildopa
Estatinas	Estatinas

Preparados herbales hepatotóxicos

- Alcaloides pirrolizidínicos: *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria*, *Sympytum*...
- Camaedrio o zamarrilla de los muros (*Teucrium chamaedrys*)
- *Atractylis gummifera*
- Aceite de Pennyroyal: *Mentha pulegium*, *Hedeoma pulegioides*
- Celidonia mayor (*chelidonium majus*)
- Kava-kava (*Piper methysticum*)
- Cimífuga (*Actaea racemosa*)
- Gobernadora (*Larrea tridentata*)
- Sen de Alejandría (*Cassia angustifolia*)
- Extractos de té verde y Herbalife®

Suplementos dietéticos hepatotóxicos

- Ácido úsnico con otros ingredientes: LipoKinetix®, UCP-1®, Oxy ELITE®
- Hydroxycut® (té verde, cafeína, carnitina, cromo)
- Ácido linoleico
- Plethoryl® (vitamina A y hormonas tiroideas)
- Esteroides anabólicos androgénicos ilícitos
- Cartílago de tiburón

De entre los factores de riesgo dependientes del individuo destacan la edad superior a los 55 años, aunque esto podría estar relacionado con un mayor uso de fármacos en la población senil más que con la edad *per se*; el sexo femenino; la raza o etnia según que fármacos; el consumo asociado de alcohol, sobre todo con isoniazida, metrotexato y halotano; y las enfermedades concomitantes como el síndrome metabólico en pacientes tratados con tamoxifeno y metrotexate y la hepatitis crónica B o C para el tratamiento anti-VIH y anti-TBC. De entre los factores dependientes del fármaco se incluyen la dosis diaria mayor a 100 mg sea cual sea el fármaco; el metabolismo predominante por el citocromo P450; la formación de metabolitos reactivos y la inhibición dual de la mitocondria y del transporte hepatobiliar.

El paracetamol es el ejemplo mejor estudiado de reacción directa dosis dependiente ya que es la causa más común de LHIF en la mayoría de los países y una causa importante de hepatitis fulminante dada su extendida prescripción, fácil adquisición y uso en gestos parasuicidas o autolíticos. El paracetamol es seguro en dosis de 1 a 4 g al día, siendo necesario entre 7 y 10 g para ocasionar lesiones hepáticas y más de 15 g para ocasionar mortalidad, no obstante, se ha reportado casos letales con dosis de 2-4 g en personas susceptibles (niños pequeños, ingesta crónica de alcohol o medicación concomitante con isoniacida o fenitonía y ayuno prolongado). El curso clínico se desarrolla a lo largo de 4 fases apareciendo los primeros síntomas inespecíficos (cuadro de hepatitis) y la elevación de las transaminasas a las 48-72 horas y aconteciendo la muerte entre los 4 y 18 días, generalmente por edema cerebral y septicemia, que complica una insuficiencia hepática y multiorgánica. Aun sin tratamiento, la mayoría de los pacientes se recuperan de forma espontánea, un 20% desarrolla lesión hepática grave y de entre estos un 20% fallece. Para el tratamiento es recomendable medir la concentración sanguínea de paracetamol a partir de las 4 horas postingesta y establecer el riesgo de lesión hepática por referencia al nomograma de Prescott. Las indicaciones para el tratamiento con N-acetilcisteína (ver más adelante) comprenden una anamnesis fiable de intoxicación importante (> 10 g), o concentraciones sanguíneas en las franjas de riesgo.

Por su parte, la amoxicilina-clavulánico responde a un mecanismo idiosincrásico bien conocido, con una incidencia entre 1-17/100.000 prescripciones. Entre los factores de riesgo se incluyen el sexo masculino, el consumo de alcohol o sustancias hepatotóxicas, la edad avanzada y el tratamiento prolongado. Clínicamente no difiere de otros fármacos que producen LHIF, pudiendo aparecer los síntomas en cualquier período después del fin del tratamiento. Analíticamente, predomina el fenotipo colestásico. La mayoría se resuelven de forma espontánea entre 1-4 meses tras la retirada del fármaco, pero hasta un 7% presenta evolución desfavorable con desarrollo de cirrosis, necesidad de trasplante por hepatitis fulminante o muerte.

Diagnóstico

El diagnóstico de la lesión hepática inducida por fármacos se basa en la relación temporal causa-efecto (escala CIOMS) y en la exclusión de otras etiologías (Figura 1).

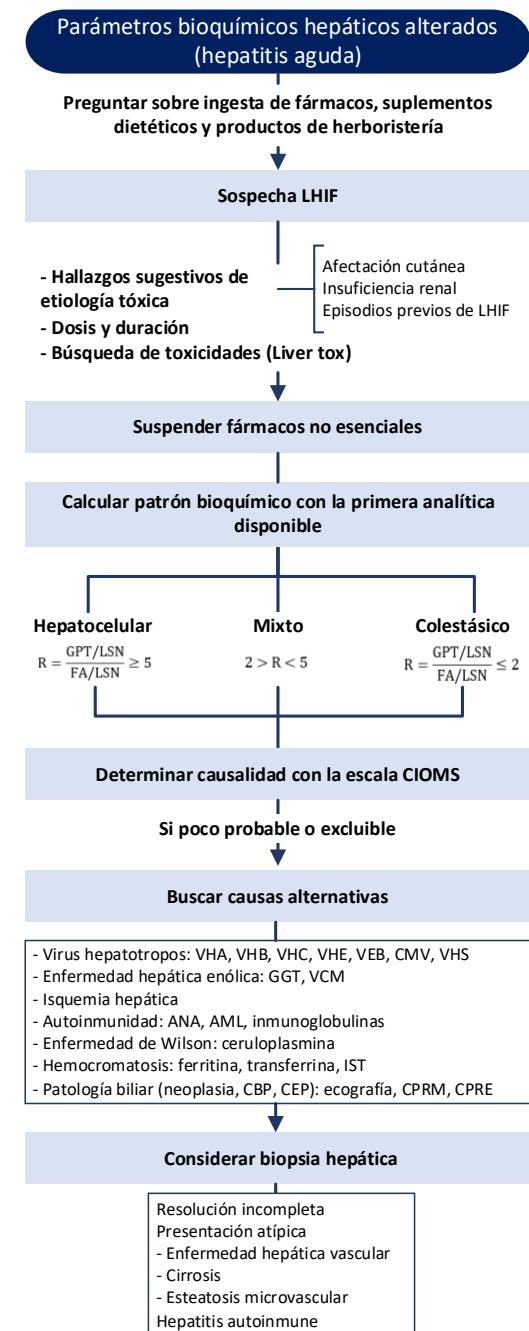


Figura 1. Algoritmo de aproximación diagnóstica a la lesión hepática inducida por fármacos (LHIF). GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica; FA: Fosfatasa Alcalina; R = Ratio = GPT/FA; LSN: Límite superior de la normalidad; VHA: Virus hepatitis A; VHB: Virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C; VHE: Virus hepatitis E; VEB: Virus de Epstein-Barr; CMV: Citomegalovirus; VHS: Virus herpes simple; GGT: Gamma glutamil-transferasa; VCM: Volumen corpuscular medio; ANA: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos anti músculo liso; IST: Índice de saturación de la transferrina; CBP: Colangitis biliar primaria; CEP: Colangitis esclerosante primaria.

Manifestaciones clínicas y fenotípicas

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos leves similares a las hepatitis víricas: astenia, anorexia, ictericia, coluria, acolia, prurito, náuseas, vómitos, fiebre o escalofríos, y molestia o dolor abdominal en hipocondrio derecho. El desarrollo de sangrado espontáneo por coagulopatía (epistaxis, gingivorragia, etc), ascitis o encefalopatía son datos de mal pronóstico pudiendo desembocar en un IHAG. No obstante, existen fenotipos específicos (Tabla 2).

Resultados analíticos

La hepatotoxicidad suele detectarse por la alteración de las enzimas hepáticas (GPT, FA, bilirrubina y

albúmina). Para confirmarse un caso de lesión hepática inducida por fármacos es necesario cumplir uno de los siguientes criterios:

- Elevación GPT $\geq 5 \times$ LSN.
- Elevación FA $\geq 2 \times$ LSN, sobre todo si se acompaña de elevación de GGT y no existe patología ósea.
- Elevación de GPT $\geq 3 \times$ LSN y BT $\geq 2 \times$ LSN.

Los valores individuales de GPT y FA, y su ratio ($R = GPT/FA$) obtenidos de la primera analítica relacionada con el evento clínico permiten clasificar el daño hepático en tres patrones:

- Hepatocelular: GPT $\geq 5 \times$ LSN o $R \geq 5$.
- Colestásico: FA $\geq 2 \times$ LSN o $R \leq 2$.
- Mixto: $2 > R < 5$.

Tabla 2. Definición, fenotipo y fármacos asociados a reacciones adversas hepáticas

Fenotipo de LHIF	Definición	Fármacos asociados
LHIF idiosincrásico	RAM inesperada, dosis-independiente y no relacionada con la acción farmacológica. Presenta 3 patrones: ▪ Hepatocelular: GPT $\geq 5 \times$ LSN o $R \geq 5$ ▪ Colestásico: FA $\geq 2 \times$ LSN o $R \leq 2$ ▪ Mixto: $2 > R < 5$ ▪ LHIF crónico: persistencia de alteración enzimática superior al año	Antimicrobianos: eritromicina, Amoxicilina-clavulánico, isoniazida, ketoconazol, minociclina, rifampicina... SNC: carbamacepina, clorpromacina, dantroleno, halotano, fenitoína, valproato. Cardiovascular: amiodarona, hidralazina, metildopa, quinina, estatinas Inmunomoduladores: infliximab, interferón beta, azatioprina/6-mercaptopurina, metrotexato Antineoplásicos: Busulfan, Reumatólogicos: Alopurinol, diclofenaco, ibuprofeno, sales de oro. Endocrino: esteroides androgénicos anabólicos, estrógenos/progestágenos, propiltiuracilo
Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos	La hipersensibilidad inducida por fármacos involucra múltiples órganos con manifestaciones sistémicas	Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, minociclina, alopurinol, abacavir y nevirapin
HAI inducida por fármacos	Presentación de LHIF aguda con marcadores serológicos o histológicos compatibles con HAI	Diclofenaco, halotano, indometacina, infliximab, metildopa, minociclina, nitrofurantoína y estatinas
Colangitis esclerosante secundaria	Presentación de LHIF con marcadores histológicos o colangiograma similar a la CEP	Amiodarona, atorvastatina, amoxicilina-clavulánico, gabapentina, infliximab, 6-mercaptopurina, sevofluorano, venlafaxina
Hepatitis granulomatosa	Presencia de granulomas en biopsia hepática atribuidos a fármacos	Alopurinol, carbamacepona, metildopa, fenitoína, quinidina, sulfonamida
Hígado graso agudo	Fallo hepático y multiorgánico rápido asociado con esteatosis microvesicular	Amiodarona, didanosina, valproato
Enfermedad por hígado graso medicamentoso	Hígado graso no alcohólico atribuido a la exposición a fármacos	Metrotexato, tamoxifeno, corticoides
Hiperplasia regenerativa nodular	Formación de nódulos difusos de regeneración	Azatioprina, ciclosfamida, clorambucil, doxorubicina
Síndrome ductopélico	Colestasis crónica asociada a pérdida de conductos biliares	Azatioprina, andrógenos, amoxicilina-clavulánico, carbamacepina, clorpromacina, eritromicina, estradiol, fenitoína, cotrimoxazol
Tumores hepáticos	Adenoma o carcinoma hepatocelular	Esteroides androgénicos anabólicos y anticonceptivos orales

CEP: Colangitis esclerosante primaria; FA: Fosfatasa alcalina; GPT: Transaminasa glutámico-piruvíca; GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética; HAI: Hepatitis autoinmune; LHIF: Lesión hepática inducida por fármacos; LSN: Límite superior de la normalidad; RAM: Reacción adversa medicamentosa; R = Ratio = GPT/FA.

El uso de otros biomarcadores como la CPK, la LDH, la GGT, la albúmina o la coagulación pueden ser útiles a la hora de determinar el diagnóstico y la gravedad del cuadro. Así mismo, es necesario solicitar serologías para descartar hepatitis víricas (VHA, VHB, VHC, HVE, CMV, VEB, VHS), pruebas de autoinmunidad (títulos ANA y ASMA e inmunoglobulinas totales), ceruloplasmina y perfil ferrocínético para descartar enfermedad de Wilson y hemocromatosis respectivamente.

Los parámetros analíticos deben ser monitorizados regularmente hasta su normalización, generalmente a las 4-16 semanas. Su persistencia debe hacernos sospechar de una hepatotoxicidad crónica.

Pruebas de imagen

Como estudio inicial se recomienda la realización de una ecografía abdominal para excluir lesiones hepáticas y obstrucción biliar. Aunque en la mayoría de las ocasiones es normal, pueden detectarse hallazgos inespecíficos sugestivos de hepatitis aguda. La realización de TC o CPRM dependerá del contexto clínico, pudiendo ser necesaria para excluir coledocolitiasis, tumores o esteatohepatitis no alcohólica.

Biopsia hepática

La biopsia hepática no suele ser necesaria, pero podría estar indicada en pacientes con sospecha de hepatotoxicidad farmacológica progresiva que no mejora tras la eliminación del agente causal, cuando la presentación es atípica o cuando se sospecha una posible hepatitis autoinmune (HAI).

Test genéticos y otros biomarcadores

Los test genéticos y la determinación del HLA podrían utilizarse en pacientes seleccionados para excluir el diagnóstico de LHIF o para excluir un fármaco específico cuando más de uno podría ser el responsable de la toxicidad hepática. También resulta útil para distinguir un LHIF de una HAI.

En la actualidad, se trabaja en el desarrollo de nuevos biomarcadores hepáticos que cumplan los estándares de sensibilidad, especificidad y predictibilidad.

Escalas de evaluación de causalidad

Existen varias escalas que permiten cuantificar de manera objetiva y sistemática la relación entre el daño hepático y un fármaco con seguridad. No obstante, la mayoría son complejas y tediosas por lo que no se suelen utilizar en la práctica clínica habitual.

De entre ellas destaca la escala CIOMS (*Council for International Organizations of medical Sciences*) que incluye 7 ítems a valorar y una puntuación que va desde -9 a +10, siendo la relación hepatotoxicidad-fármaco altamente probable (> 8), probable (6-8), posible (3-5), poco probable (1-2) y excluido (≤ 0). Tanto el patrón de daño hepático como la escala CIOMS pueden consultarse en la web: <https://www.rccc.eu/scores/RUCAM.html>

Reexposición y LHIF recurrente

La reexposición a un fármaco ante el que se ha desarrollado una hepatotoxicidad puede conferir un mayor riesgo de mortalidad o trasplante hepático que el episodio inicial. De ahí, que la administración deliberada de estos fármacos deba de evitarse salvo que el escenario clínico lo demande, un ejemplo podrían ser los fármacos oncológicos o la terapia anti-TBC.

El término LHIF recurrente hace referencia al desarrollo de un segundo episodio de hepatotoxicidad por un fármaco diferente, su prevalencia es del 1,21% y podría conllevar al desarrollo posterior de HAI.

Historia natural y escalas pronósticas

Escalas de gravedad

La gravedad de la hepatotoxicidad se mide de forma similar al de la IHAG, es decir, valorando sintomatología y parámetros analíticos (Tabla 3).

LHIF crónico

La mayoría de los pacientes presentan una remisión completa de la sintomatología y normalizan las enzimas hepáticas a las 4-16 semanas, no obstante, un reducido número de pacientes puede permanecer con alteraciones enzimáticas meses después de detener el fármaco responsable o desarrollar cirrosis hepática.

Tratamiento

Medidas generales

Ante la sospecha o confirmación de una lesión hepática inducida por fármacos, el paso más importante es suspender el agente implicado.

La mayoría de los pacientes se recuperará de forma espontánea sin necesidad de tratamientos o medidas específicas, siendo únicamente recomendable la monitorización, los controles analíticos y la administración de tratamiento sintomático.

Tratamiento específico

Diferentes estudios han puesto de manifiesto el uso de terapias específicas una vez conocido el agente responsable de la hepatotoxicidad.

- Colestiramina 4 g cada 6 horas durante 2 semanas, podría ser útil para la toxicidad por leflunomida o terbinafina.
- Carnitina 100 mg/kg iv cada 30 minutos (pero no más de 6 g), seguido de 15 mg/kg cada 4 horas hasta la mejoría clínica, como antídoto específico del valproato.
- N-acetilcisteína: 150 mg/kg en 250 mL de glucosa al 5% en 1 hora + 50 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% en 4 horas + 100 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% en 16 horas (total 21 horas). Se debe iniciar lo antes posible ante la sospecha de toxicidad por paracetamol ya que raramente se conoce la hora exacta de la ingesta. Se ha reportado disminución de la mortalidad administrado hasta 36 horas después de la ingesta, aunque lo ideal es hacerlo antes de las 16 horas según el normograma de Prescott.
- Corticosteroides: dados los estudios actuales, su uso rutinario no se recomienda.
- Ácido ursodesoxicólico: su eficacia no ha sido demostrada por lo que no se recomienda su uso.

La evolución tórpida, el desarrollo de complicaciones o de fallo hepático agudo requerirá hospitalización y la derivación al centro de referencia en trasplante hepático.

Prevención de la hepatotoxicidad inducida por fármacos

Como ocurre con otras enfermedades hepáticas, los síntomas asociados a la LHIF no aparecen hasta que el daño ya ha ocurrido, por lo que inicialmente el primer signo de lesión es la elevación de las transaminasas. El hecho de no haber un tratamiento específico en la mayoría de casos hace que ante la sospecha o la posibilidad de desarrollo al utilizar un fármaco con potencial hepatotóxico se deba ajustar la dosis, detener su administración o directamente indicar otro.

El único fármaco para el cual debe seguirse una serie de recomendaciones es con la isoniazida, mediante la monitorización de enzimas hepáticas cada 2 semanas durante las 8 primeras semanas y posteriormente cada 4 semanas hasta completar el tratamiento, sobre todo en pacientes con patología hepática basal (consumo de alcohol, cirrosis, hepatitis víricas, embarazadas o puérperas). Respecto a si existe o no efecto de clase con fármacos como los AINEs o determinados antibióticos la evidencia es controvertida, no obstante, se recomienda utilizar otras familias de fármacos siempre que sea posible.

La página web *LiverTox®* presenta de forma actualizada información sobre diagnóstico, frecuencia y patrones de hepatotoxicidad atribuida a fármacos, productos de herboristería y suplementos dietéticos por lo que su uso puede ser de gran ayuda ante la sospecha de LHIF.

Tabla 3. Clasificación según la severidad de la LHIF

Grado	Severidad	Descripción
US Drug-Induced Liver Injury Network		
1	Leve	Elevación de GPT y/o FA, pero BT < 2,5 mg/dL y INR < 1,5
2	Moderada	Elevación de GPT y/o FA y BT ≥ 2,5 mg/dL y INR ≥ 1,5
3	Moderada-severa	Elevación de GPT, FA, BT y/o INR y hospitalización o prolongación de la misma por LHIF
4	Severa	Elevación de GPT /o FA y BT ≥ 2,5 mg/dL y al menos 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">▪ Fallo hepático (INR > 1,5, ascitis o encefalopatía)▪ Fallo orgánico secundario a LHIF
5	Fatal	Muerte o necesidad de trasplante por LHIF
Internacional DILI Expert Working Group		
1	Leve	GPT ≥ 5 o FA ≥ 2 y BT < 2 x LSN
2	Moderada	GPT ≥ 5 o FA ≥ 2 y BT ≥ 2 x LSN
3	Severa	GPT ≥ 5 o FA ≥ 2 y BT ≥ 2 x LSN, o hepatitis sintomática con 1 de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none">▪ INR ≥ 1,5▪ Ascitis y/o encefalopatía, enfermedad < 26 semanas y ausencia de cirrosis basal▪ Fallo orgánico secundario a LHIF
4	Fatal/Trasplante	Muerte o necesidad de trasplante por LHIF

BT: Bilirrubina Total; INR: International Normalized Ratio; FA: Fosfatasa Alcalina; GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica; GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética; HAI: Hepatitis Autoinmune; LHIF: Lesión hepática inducida por fármacos; LSN: Límite Superior de la Normalidad

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Cornberg M, Tacke F, Karlsen TH, European Association of the Study of the Liver. Clinical practice guidelines of the European Association for the Study of the Liver - advancing methodology but preserving practicability. *J Hepatol* [revista en Internet] 2018. [acceso 13 de marzo de 2020]; 70(1): 5-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.011>
 - European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practices guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [revista en Internet] 2019. [acceso 13 de marzo de 2020]; 70(6): 1222-61. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30129-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30129-1/fulltext)
 - Noureddin N, Kaplowitz N. Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. En: Will Y Chen M, editor. *Drug-induced liver toxicity. Methods in pharmacology and toxicology*. New Jersey: Humana Press; 2018. p. 3-18.
 - Yue-Cheng Y, Yi-Min M, Cheng-Wei C, Jin-Jun C, Wen-Ming C, Yang D et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017; 11(3): 221-41.
-

Capítulo

38

Mujer de 32 años con indicación de biopsia hepática percutánea

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años sin antecedentes de interés vista en consulta externas de Aparato Digestivo por cansancio y elevación mantenida de transaminasas, hepatomegalia leve en ecografía y estudios serológicos y autoinmunes negativos. Ante la sospecha de hepatitis autoinmune (HAI) seronegativa, se solicita biopsia hepática percutánea.

Revisada a las 2 semanas en consulta, los resultados de la biopsia confirmaron el diagnóstico de HAI, iniciándose tratamiento con prednisona en pauta descendente y azatioprina 50 mg/día.

En controles posteriores, paciente asintomática con normalización de los niveles de transaminasas.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La biopsia hepática

La biopsia hepática es una técnica diagnóstica invasiva que consiste en la extracción de una pequeña muestra de tejido, 1/50.000 del total de masa del órgano, para su estudio histopatológico. Constituye un procedimiento diagnóstico definitivo para el estudio de hepatopatías autoinmunes, criptogenéticas, enfermedad por hígado graso y monitorización de la respuesta al nuevo injerto en el trasplante hepático.

El desarrollo de métodos de estudio hepático indirectos no invasivos (elastografía, Fibroscan, biomarcadores serológicos, etc) y la aparición de técnicas emergentes de biopsia hepática guiadas por ecoendoscopia o vía transjugular por radiología intervencionista bajo sedación profunda, hacen de la biopsia hepática percutánea, no exenta de

complicaciones graves, una técnica incómoda para el especialista de aparato digestivo y molesta para el paciente. Por este motivo y por falta de formación, su volumen ha disminuido en algunos hospitales y es realizada por otros servicios como Radiodiagnóstico, Medicina Interna o derivados a centros especializados en dicha técnica.

Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática

La biopsia hepática debe considerarse en pacientes con dudas diagnósticas por resultados no concluyentes en otras pruebas complementarias no invasivas, o en situaciones donde la información pronóstica sobre el estadio de fibrosis en una enfermedad hepática ya conocida puede guiar el tratamiento posterior. Ante la decisión de realizar una biopsia hepática deben considerarse los riesgos y beneficios del procedimiento.

Según las guías AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*), la biopsia hepática está indicada en las siguientes entidades:

- Estudio diagnóstico de:
 - Anormalidades focales o difusas en los estudios de imagen.
 - Enfermedad del parénquima hepático.
 - Pruebas hepáticas crónicas (mayores de seis meses) anormales de etiología desconocida después de una evaluación exhaustiva y no invasiva.
 - Fiebre de origen desconocido.
- Estadificación de la enfermedad hepática parenquimatosa conocida.
- Desarrollo de planes de tratamiento basados en análisis histológicos.

En la mayoría de las ocasiones, la vía preferida es la percutánea ya que es menos invasiva y más económica en comparación con otros enfoques.

Actualmente no existen contraindicaciones absolutas para su realización ya que la mayoría pueden ser corregidas previamente, así, la coagulopatía (INR > 1,6) puede corregirse con vitamina K, la plaquetopenia (< 50.000 plaquetas) con transfusión de pool de plaquetas, la ascitis a tensión mediante una paracentesis evacuadora previa o la sospecha de tumor vascular realizándola mediante ecografía con doppler. No obstante, todas estas situaciones deben ser valoradas individualmente, optándose en la mayoría de las ocasiones por la biopsia transjugular.

Una contraindicación clásica de la biopsia percutánea ha sido la falta de colaboración por parte del paciente, situación que en nuestra unidad no se presenta, al ser pionera en sedación profunda con propofol para dicha técnica.

Características de la muestra histológica

Se recomienda un cilindro hepático de al menos 2-3 cm de longitud y 16G que contenga 11 espacios porta completos, ya que el correcto diagnóstico, la clasificación y estadificación de la enfermedad hepática puede ser incorrecta debido a un tamaño muestral insuficiente.

Solicitud de la biopsia hepática percutánea

Paciente ambulatorio programado

Antes de realizar la solicitud de esta prueba, los pacientes deben ser cuidadosamente informados sobre el procedimiento en sí, incluidas las alternativas, los riesgos, los beneficios y las limitaciones.

Además, es importante explicar al paciente que la realización de dicha prueba en nuestro hospital se realiza bajo sedación profunda con propofol por parte del equipo de endoscopias por considerar mejores resultados de tolerancia y seguridad, basándonos en datos positivos de experiencia en sedación de otros procedimientos endoscópicos. En caso de conformidad, extiende firma en ambos consentimientos informados (biopsia y sedación), se realiza solicitud y se complementa documento de inclusión en lista de espera con ingreso programado en Digestivo o especialidad peticionario (generalmente Medicina Interna).

Los documentos se remiten a Admisión. Finalmente hay que tener en cuenta las medidas previas de preparación del paciente.

Paciente hospitalizado

En caso de que el paciente se encuentre hospitalizado, se cotejará con el médico peticionario responsable todos los datos anteriores y la idoneidad de la prueba de forma percutánea ya que a día de hoy existen otras alternativas como la biopsia transjugular o la biopsia guiada por USE.

Protocolo de biopsia hepática percutánea en el Hospital General Universitario Reina Sofía

Protocolo de cuidados y tratamiento prebiopsia hepática

Nuestro servicio cuenta con un protocolo prebiopsia hepática integrado dentro de los protocolos del Programa de Prescripción Electrónica Asistida MIRA® que incluye los siguientes cuidados y tratamiento farmacológico:

- Dieta absoluta tras la cena.
- Vía venosa heparinizada en brazo derecho y mantenimiento de la misma con suero glucosalino 500 mL iv a 21 ml/h.
- Monitorización de constantes vitales (FC, TA, saturación de O₂) cada 8 horas.
- Valoración individualizada para la suspensión de antiagregación y/o anticoagulación previa según protocolo. Generalmente se aconseja abandonar la medicación antiplaquetaria 10 días antes de la biopsia, la Warfarina 5 días antes y la heparina o derivados entre 12 y 24 horas.
- Avisar a internista de guardia para valoración de la medicación habitual y cursar analítica urgente con hemograma y coagulación si alteración en el último control.
- Lorazepam 1 mg vo en caso de insomnio y paracetamol 1 g iv si dolor.
- Conocimiento de ubicación del paciente en planta para ser reclamado y traslado del mismo en cama de hospitalización.
- Firma de consentimiento informado de sedación y biopsia por parte del paciente y/o familiar.

Procedimiento de biopsia hepática

La biopsia hepática se realiza en la sala de endoscopia terapéutica, equipada con los requisitos exigidos para la sedación profunda con propofol. En cuanto al personal, se lleva a cabo con un auxiliar de enfermería, un miembro del personal de enfermería y un endoscopista, ambos entrenados y cualificados con el certificado de sedación profunda en endoscopia avalado por la Sociedad Española de Endoscopia

Digestiva (SEED). El personal de enfermería siguiendo las indicaciones del endoscopista administra el propofol hasta obtener un nivel óptimo de sedación profunda.

El paciente, hospitalizado bajo protocolo de tratamiento y cuidados prebiopsia hepática, permanece en decúbito supino en cama de hospitalización para evitar intercambios tras la técnica. Se monitoriza con control de pulsioximetría, frecuencia cardíaca, tensión arterial y registro electrocardiográfico.

Se solicita al paciente que coloque la mano derecha bajo la cabeza y se procede bajo control ecográfico a señalar el punto de punción, habitualmente entre el sexto y octavo espacio intercostal en línea media axilar derecha (Figura 1).



Figura 1. Detección del punto de punción. A. Ecografía con visualización del parénquima hepático y medición de la pared abdominal. B. Marcaje del mismo.

Posteriormente se realiza inducción de sedación con propofol según esquema bolos y mantenimiento con bomba en caso necesario según protocolo de la unidad. Hay posibilidad de utilización de otros fármacos sedantes según alergias o adyuvante a sedación como midazolam o fentanilo. Generalmente en la unidad se utiliza premedicación con 75 microgramos de fentanilo antes del propofol.

Una vez que el paciente alcanza el estado de sedación profunda, y habiéndose comprobado que el kit de biopsia hepática está correcto (Figura 2) se infiltra el espacio intercostal sobre el borde superior de la costilla para evitar la lesión del paquete vasculonervioso intercostal con una solución tamponada de mepivacaina (8 mL) y bicarbonato 1M (2 mL). Posteriormente, se realiza disección con bisturí de aproximadamente 5 mm hasta alcanzar plano muscular y se efectúa punción con aguja mecánica tipo tru-cut 18G, previa comprobación externa de su correcto funcionamiento, bajo sedación con nivel de conciencia abolida y sin la advertencia al paciente de parada de respiración en la inspiración profunda según modelo tradicional, ya que los movimientos torácicos bajo sedación son imperceptibles. Tras la biopsia se coloca apósito sobre la incisión dándose por concluido el procedimiento.



Figura 2. Kit para realización de biopsia hepática percutánea.

Posteriormente, ya con el paciente despierto, pasa a sala de despertar para corroborar su perfecto estado antes de trasladarse a planta de hospitalización con protocolo de tratamiento y cuidados post-biopsia firmados por el médico responsable.

Protocolo de cuidados y tratamiento post-biopsia hepática

Una vez realizada la biopsia hepática es importante seguir una serie de cuidados, que también están debidamente protocolizados en el sistema MIRA®:

- Dieta absoluta en comida, con tolerancia a líquidos en merienda y dieta basal/normal en cena y desayuno.
- Monitorización de constantes vitales (FC, TA, saturación de O₂) cada 30 minutos las 2 primeras horas, cada 2 horas las 4 horas siguientes y posteriormente cada 8 horas.
- Permanecer en decúbito lateral derecho durante 2 horas. Posteriormente en decúbito supino durante 4 horas.
- Vía venosa heparinizada en brazo derecho y mantenimiento de la misma con suero glucosalino 1000 ml iv a 21 ml/h. Suspender si adecuada tolerancia oral.
- Sobrecarga de volumen con 500 mL de SSF en 30 minutos si hipotensión clínica.
- Paracetamol 1 g iv y/o Metamizol 2 g iv si dolor intenso.
- Lorazepam 1 mg vo en caso de insomnio.
- Avisar a médico responsable o internista de guardia en caso de hipotensión importante y dolor intenso. Descartar complicaciones.
- En caso de que la evolución en planta haya sido satisfactoria dar alta con recomendaciones.

Complicaciones de la biopsia hepática

La biopsia hepática es considerada una técnica segura, con una tasa de complicaciones graves alrededor del 1% y con una mortalidad inferior al 0,2%. Un 60% de las complicaciones acontece en las primeras dos horas post-procedimiento y hasta el 96% en las primeras 24 horas, de ahí que en nuestro servicio los pacientes permanezcan hospitalizados durante este periodo de tiempo.

Como factores asociados a las complicaciones se incluyen la biopsia de una lesión maligna, realizar más de dos pases de biopsia, un recuento plaquetario ≤ 50.000 por microlitro y el sexo femenino. La experiencia del operador (se considera experto a aquel que ha realizado más de 40 biopsias), también podría influir, de ahí que mantener esta técnica en los servicios de digestivo con formación reglada sea fundamental, en nuestro caso, este aprendizaje se podía ver favorecido por el uso de la sedación profunda.

De entre las complicaciones descritas destaca:

- Dolor (25%): en cuadrante superior derecho de abdomen con irradiación a hombro. Suele ser leve, sordo, empeorar con la inspiración y desaparece por completo en unas pocas horas. Pueden utilizarse analgésicos habituales para su control. El dolor persistente, moderado-intenso o la inestabilidad hemodinámica es poco frecuente. Estos pacientes deben evaluarse con pruebas de laboratorio e imágenes en busca de sangrado o peritonitis.
- Sangrado (0,01-0,5%): el sangrado generalmente se vuelve clínicamente evidente dentro de las tres o cuatro horas posteriores a la biopsia. La hipotensión y/o taquicardia asociada a dolor abdominal, generalmente se relacionan con hemorragia. Se han descrito tres tipos.
 - Hemorragia intraperitoneal: es la complicación grave más común. Puede ser resultado de una laceración hepática o de una lesión vascular (rama de la arteria hepática o la vena porta). Se reconoce por la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal en pruebas de imagen. Sin embargo, la presencia de pequeñas cantidades de líquido libre sin otras características clínicas de sangrado puede ser clínicamente insignificante. Ante la sospecha es necesario establecer medidas de estabilización hemodinámica y avisar al cirujano y al radiólogo intervencionista. El manejo posterior depende del tipo de sangrado y el curso clínico.
- Hematoma: los hematomas intrahepáticos y/o subcapsulares pequeños generalmente son asintomáticos, mientras que los hematomas grandes (0,023%) pueden causar dolor, taquicardia, hipotensión o una caída retardada de la hemoglobina. El tratamiento conservador suele ser suficiente, requiriendo rara vez de embolización.
- Hemobilia (0,006%), generalmente se presenta con la tríada clásica de sangrado gastrointestinal, dolor biliar e ictericia, bien de forma aguda después de la perforación simultánea de los conductos biliares intrahepáticos y los vasos sanguíneos, o, más comúnmente, de manera retardada por la erosión gradual de un hematoma o pseudoaneurisma inducido por biopsia en un conducto biliar. El intervalo medio desde el momento de la biopsia hasta el inicio de los síntomas es de aproximadamente cinco días. La hemobilia puede resolverse con cuidados de apoyo, pero el sangrado continuo o intermitente requiere embolización o cirugía.
- Bacteriemia transitoria (6-14%). Casi siempre es intrascendente, pero la septicemia y el shock pueden ocurrir en pacientes con obstrucción biliar y colangitis. No se ha recomendado el uso rutinario de antibióticos profilácticos.
- Peritonitis biliar: por perforación de la vía extrahepática o la vesícula biliar. Debe sospecharse en pacientes con signos de peritonitis (dolor abdominal, fiebre, leucocitosis, ileo e inestabilidad hemodinámica) pocos minutos después de la biopsia y confirmarse mediante TC. El tratamiento incluye líquidos intravenosos, antibióticos de amplio espectro, monitorización hospitalaria e intervención quirúrgica en pacientes con deterioro clínico.
- Lesión orgánica: el neumotórax (0,0078%) y el hemotórax (0,063%) a menudo se resuelven espontáneamente y rara vez requieren drenaje con tubo de tórax. La perforación involuntaria de otros órganos abdominales generalmente se tolera bien y no requiere tratamiento específico.
- Otras complicaciones: enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, neumoescroto, absceso subfrénico, crisis carcinoide, anafilaxia tras biopsia de quiste equinocólico y pancreatitis por hemobilia.

Consideraciones finales

La biopsia hepática es una técnica relativamente sencilla siempre y cuando se haga de forma protocolo-

lizada y por expertos, ya que no está exenta de riesgos potencialmente mortales.

Por ello, ha de ser meticulosamente cuidada en su procedimiento sin escatimar medidas de sedación, analgesia y protocolos de cuidados de enfermería y terapéuticos.

La experiencia y los buenos resultados obtenidos en sedación con propofol en procedimientos endoscópicos ha hecho que en nuestra unidad se utilice el propofol en la biopsia hepática.

Recientemente hemos publicado un artículo con casi 100 procedimientos bajo sedación profunda consiguiéndose un adecuado perfil de seguridad en sedación, el mantenimiento del éxito de la prueba y una buena tolerancia y satisfacción por parte del paciente al disminuir su malestar físico y psicológico.

Además, al igual que sucede con la docencia en endoscopia digestiva, este modelo de biopsia hepática bajo sedación profunda con propofol podría ser más recomendable para la formación en la biopsia hepática percutánea del médico interno residente.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5(8): 898-907.
- Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ et al. Biopsia hepática percutánea bajo sedación con propofol. Modelo de procedimiento seguro y eficaz. Rev Esp Enferm Digest. En prensa, 2020.
- Martín Ramos L, Irizubietta Coz P, Pons Romero F. Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática. Medicine. 2012; 11(10): 620-3.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology. 2009; 49(3): 1017-44.
- Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. N Engl J Med. 2017; 377(8): 756-68.

Capítulo

39

Prurito y colestasis en mujer de 35 años

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años remitida a Consultas Externas de Digestivo por clínica de prurito leve junto con una colestasis disociada en la analítica sanguínea, elevación de FA (310 U/L), GGT (101 U/L) y bilirrubina normal. La paciente niega consumo de fármacos y tampoco ha presentado ningún proceso infeccioso reciente.

En la analítica sanguínea de nuestra paciente destaca AMA > 1/40. En la ecografía de abdomen se descarta colelitiasis y se observa un hígado con parénquima y contornos normales, sin dilatación de vías biliares intra ni extrahepáticas.

La clínica junto con los datos de las pruebas complementarias nos permite realizar el diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP).

Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 15 mg/kg/día en dosis única, con buena tolerancia, y mejoría tanto del prurito como de las enzimas de colestasis que descienden hasta su normalización.

La paciente continúa con tratamiento de mantenimiento con dicho fármaco y seguimiento de la enfermedad.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Colestasis: estudio inicial

La colestasis se define como una obstrucción al flujo biliar y puede ser a nivel de las vías biliares extra o intrahepáticas (por afectación del hepatocito o de las vías biliares intrahepáticas) (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de colestasis

Extrahepática	Intrahepática (vía biliar)	Intrahepática (hepatocelular)
Coledocolitiasis	CBP	Hepatitis viral
Neoplasia de cabeza de páncreas	Tumores intrahepáticos (colangiocarcinoma, CHC, metástasis)	Esteatohepatitis
Colangiocarcinoma	Síndrome de overlap	Cirrosis hepática
CEP	Colangitis IgG4	Colestasis farmacológica
Pancreatitis	Ductopenia idiopática del adulto	Colestasis benigna del embarazo
Quistes de cóledoco	EICH	Sepsis
Parásitos	Granulomatosis	Crisis hemolítica
Hemobilia	Fibrosis quística	Tóxicos

CBP: Colangitis biliar primaria; CEP: Colangitis esclerosante primaria; CHC: Hepatocarcionoma; IgG4: Inmunoglobulina G tipo 4; EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Ante un paciente con patrón de colestasis, debemos realizar las siguientes pruebas complementarias para determinar la probable etiología del cuadro:

- Pruebas de imagen: ecografía, TC abdominopélvico y/o CPRM.
- Serología de virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, VHS y VVZ.
- Autoinmunidad: ANA, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, anti-LP, AMA, ANCAs.
- Ferritina e índice de saturación de la transferrina, para descartar hemocromatosis.

En casos en los que se sospeche, descartar enfermedad de Wilson (ceruloplasmina) y fibrosis quística (alfa-1-antitripsina).

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria o CBP (anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria) se caracteriza por un ataque mediado por linfocitos T a los pequeños conductos biliares intralobulares. Un asalto continuo a las células epiteliales de las vías biliares conduce a su destrucción gradual y eventual desaparición. La pérdida sostenida de los conductos biliares intralobulares causa los signos y síntomas de la colestasis y eventualmente resulta en cirrosis e insuficiencia hepática.

Etiología

La causa es desconocida, pero, como con otras enfermedades autoinmunes, está relacionada con la susceptibilidad genética y los factores ambientales. Se han implicado una serie de causas ambientales, incluidas varias bacterias, virus, toxinas y medicamentos. Algunas de las pruebas más convincentes para un factor ambiental se han derivado de estudios epidemiológicos, que han demostrado agrupación geográfica, agrupación de casos a lo largo del tiempo y variación estacional en el diagnóstico de CBP.

Se estima que la prevalencia de CBP en familias con un miembro afectado es 100 veces mayor que en la población general. Sin embargo, el trastorno no se hereda con ningún patrón simple recesivo o dominante. Además, los miembros de la familia no afectados son más propensos que los controles a tener una regulación alterada de las células T y un mayor número de autoanticuerpos circulantes. Sin embargo, no hay un aumento significativo en AMA, el marcador serológico de CBP, en miembros de la familia sanos.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente del 50 al 60% de los pacientes con CBP son asintomáticos en el momento del diagnóstico y se detectan debido a anomalías en las pruebas bioquímicas hepáticas obtenidas por otros motivos. Entre los pacientes con síntomas, la fatiga y el prurito son los más frecuentes. Además, los pacientes pueden presentar signos y síntomas debido a trastornos autoinmunes asociados o por complicaciones de CBP, como la cirrosis.

Otros signos y síntomas pueden ser, molestias en el cuadrante superior derecho, y en estadios avanzados, pueden desarrollar malabsorción y esteatorrea (hallazgos asociados con deficiencias de vitaminas liposolubles).

Diagnóstico

Debemos considerar la CBP en pacientes con una FA elevada sin obstrucción biliar extrahepática, y en mujeres con prurito, fatiga, ictericia o pérdida de peso inexplicable.

Los criterios de diagnóstico de CBP se establecen si no hay obstrucción biliar extrahepática, y al menos dos de los siguientes están presentes:

- Una FA al menos 1,5 veces el límite superior de lo normal.
- Presencia de AMA en un título de 1:40 o superior u otros autoanticuerpos específicos de CBP (sp100 o gp210) si los AMA son negativos.
- Evidencia histológica (colangitis destructiva no supurativa y destrucción de los conductos biliares interlobulares).

Así pues, podrá haber pacientes AMA positivos que no presenten la enfermedad, pero habrá que vigilarlos con una analítica sanguínea anual porque a los 5 años 1 de cada 6 desarrollará una CBP (Figura 1).

En el curso evolutivo de la enfermedad los AMA, son lo primero que aparece en la denominada fase silente.

Posteriormente se inicia la elevación de fosfatasa alcalina, en la fase sintomática. La hiperbilirrubinemia se detecta en fase tardía o sintomática de la enfermedad.

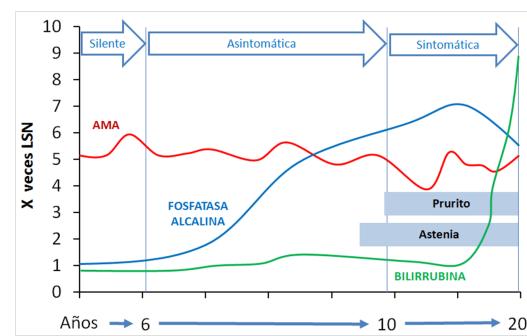


Figura 1. Cronología del diagnóstico de CBP. LSN: Límite superior de la normalidad; AMA: Anticuerpos antimitocondriales.

En el curso evolutivo de la enfermedad los AMA, son lo primero que aparece en la denominada fase silente.

Posteriormente se inicia la elevación de fosfatasa alcalina, en la fase sintomática. La hiperbilirrubinemia se detecta en fase tardía o sintomática de la enfermedad.

Tratamiento

El arsenal terapéutico que existe para el tratamiento es variado (Tabla 2), contando con fármacos con diferente mecanismo de acción como ácidos biliares, antiinflamatorios, inmunosupresores, antibióticos, etc. pero ninguno de ellos plenamente efectivo. El tratamiento irá enfocado a la prevención y tratamiento de complicaciones de la enfermedad. Ante sintomatología persistente a pesar de tratamiento o complicaciones derivadas de la hipertensión portal, estará indicado el trasplante hepático.

Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un secretagogo postprandial en hepatocitos y colangiocitos y estimula el transporte de bilis. Este mecanismo está deteriorado en la colestasis, de ahí su indicación. Además, ejerce efectos citoprotectores (antiapoptóticos) en hepatocitos y colangiocitos.

La dosis es de 13 a 15 mg/kg/día, que se puede administrar en dosis única o dosis divididas si la tolerabilidad es mala. Raros efectos adversos son el aumento de unos tres kilos de peso en el primer año, adelgazamiento del cabello y flatulencias y diarrea. Es seguro en el embarazo y lactancia.

El consenso internacional afirma que los dos parámetros más importantes para evaluar la respuesta a la AUDC son la FA y la bilirrubina total. Si hay mejoría, mantenemos el tratamiento y de lo contrario debemos descartar que se trate de una hepatitis autoinmune y si no es así, pasamos al tratamiento de 2º línea (ácido obeticólico).

Se ha demostrado evidencia de eficacia bioquímica del ácido obeticólico en pacientes con FA > 1,67 LSN y/o bilirrubina elevada < 2 LSN.

Ácido obeticólico

El ácido obeticólico supone un tratamiento de reciente aparición. Regula directamente los genes involucrados en la síntesis, secreción, transporte y absorción de ácidos biliares. Está indicado si:

- Si no hay respuesta a AUDC, se administran ambos juntos. En estos casos es eficaz en el 25-40%.
- Si intolerancia a AUDC se usa ácido obeticólico en monoterapia.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día (se puede subir a 10 mg a los seis meses si no hay respuesta).

En pacientes Child-Pugh B y C, comenzar con 5 mg/semana. Si no responde en 3 meses aumentar a 5 mg 2 veces por semana (se puede aumentar a un máximo de hasta 10 mg 2 veces en semana). El efecto adverso más común es el prurito. Este se puede minimizar, reduciendo la dosis a 5 mg a días alternos.

Colestiramina

La colestiramina es una resina de intercambio iónico, que secuestra la bilis y la elimina. Por su gran tamaño, tales resinas no son absorbidas, y los ácidos biliares ligados a ellas se excretan por las heces. Deben administrarse 2-4 horas antes o después de otros medicamentos (incluyendo AUDC y ácido obeticólico), ya que interfieren con la absorción intestinal. La dosis recomendada son 4 g cada 8 horas.

Rifampicina

A dosis de 150 mg-300 mg/día en caso de prurito. Se debe controlar con analítica el perfil hepático tras 6 y 12 semanas después del inicio del fármaco por sus efectos adversos (hepatotoxicidad y hemólisis).

Naltrexona

A dosis de 50 mg/día, indicada en caso de prurito resistente a los tratamientos previos.

Trasplante hepático

Indicado si prurito persistente a pesar de tratamiento médico, o complicaciones derivadas de la hipertensión portal con MELD > 15.

Consideraciones finales

Es importante tener en cuenta que la CBP se presenta inicialmente con pequeñas elevaciones de la FA y GGT e incluso GPT también elevada por la afectación hepatocitaria de vecindad.

Así pues, no es raro, encontrarnos en la práctica clínica una mujer de edad entre 35-50 años que derivan a la consulta desde Atención Primaria con hipertransaminasemia discreta a estudio y con pequeña elevación de FA. En este sentido estamos obligados a excluir una CBP pidiendo AMA e iniciando precozmente AUDC cambiando el curso de la enfermedad. Lo habitual es respuesta completa a tratamiento de primera línea y seguimiento con ecografía anual y perfil hepático sin complicación ni progresión de esta patología, como lo sucedido con la paciente del caso presentado.

Tabla 2. Tabla resumen de tratamiento de la CBP

Ácido ursodesoxicólico	Indicación: tratamiento inicial Dosis: 13-15 mg/kg/día en dosis única. Si mala tolerancia, dividir dosis (cada 12 horas)
Ácido obeticólico	Indicación: - Si ausencia de respuesta a AUDC: en combinación con AUDC - Si intolerancia a AUDC: en monoterapia Dosis: 5 mg/día. Si falta de respuesta a los 6 meses, subir a 10 mg/día *Si Child-Pugh B y C: dosis inicial 5 mg dos veces por semana
Colestiramina	Indicación: tratamiento inicial (prevención o tratamiento de prurito) Dosis: 4 g cada 8 horas
Rifampicina	Indicación: prurito persistente Dosis: 150-300 mg/día Toxicidad: hemólisis y hepatotoxicidad → Control analítico tras 6 y 12 semanas de tratamiento
Naltrexona	Indicación: prurito persistente Dosis: 50 mg/día
Trasplante hepático	Indicación: - Prurito intratable - Complicaciones derivadas de la hipertensión portal y MELD >15

CBP: Colangitis biliar primaria; AUDC: Ácido ursodesoxicólico.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to cholangitis”. Am J Gastroenterol. 2015; 110(4): 1536-38.
- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 1996; 335: 1570-80.
- Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau HA, Batts KP, Yawn BP et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. Gastroenterology. 2000; 119(6): 1631-6.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 The American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2019; 69(1): 394-419.
- Moebius U, Manns M, Hess G, Kober G, Mayer zumBüschelde KH. T cell receptor gene rearrangements of T lymphocytes infiltrating the liver in chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis (PBC): Oligoclonality of PBC-derived T cell clones. Eur J Immunol. 1990; 20(4): 889-96.

VÍA BILIAR

Capítulo

40

Varón de 48 años con patrón de colestasis y fiebre fluctuante

Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, Gallego Pérez B, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 48 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que ingresa para estudio de hipertransaminasemia fluctuante detectada en controles analíticos rutinarios. Además, asocia cuadros febriles recurrentes de unos 16 años de evolución, no previamente estudiados y sin otra clínica acompañante. En analítica general destaca perfil hepático alterado (GOT 658 U/L, GPT 544 U/L, GGT 212 U/L, FA 310 U/L, BT 1,19 mg/dL (BD 0,59 mg/dL), siendo el resto de parámetros normales. Se solicitó un TC abdominal con evidencia de dilatación de vía biliar intra y extrahepática con defectos de replección sugestivos de coledocolitiasis. Se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con extracción de litiasis, objetivándose en colangiografía vía biliar de aspecto arrosoarido compatible con colangitis esclerosante primaria (CEP) (Figura 1).



Figura 1. Aspecto arrosoarido clásico, con estenosis y dilataciones del árbol biliar en colangiograma por CPRE.

Se completó el estudio con inmunología (p-ANCA positivos), colangiopancreatografía por resonancia magnética y PET-TC. El paciente fue dado de alta asintomático, no obstante, a los 5 días comienza con dolor en hipocondrio derecho, ictericia, fiebre de 38° e hipotensión, por lo que ingresó en UCI, por shock séptico biliar con buena evolución clínica con tratamiento de soporte y antibioticoterapia.

Con el diagnóstico de CEP, con episodios de colangitis de repetición y shock séptico de origen biliar reciente, sin evidencia de cirrosis secundaria en el momento del diagnóstico, se decide realización de estudio pretrasplante (ecocardiografía con estudio shunt sin hallazgos patológicos, espirometría con difusión, función y volúmenes normales y grupo sanguíneo AB con Ac irregulares negativos). Se presenta el caso en el comité multidisciplinar de trasplante de hepático con inclusión en lista de espera.

Se realizó trasplante hepático con hepatectomía mediante técnica de Piggy-back, realizando anastomosis de patch de venas suprahepáticas del donante a vena cava inferior (VCI) del receptor; anastomosis porta-porta término-terminal, arteria hepática común del donante a patch de arteria hepática común-gastroduodenal del receptor; anastomosis biliar mediante realización de hepaticoyeyunostomía en Y de Roux sin tutor y realización de pie de asa mediante anastomosis yeyunoeyunal laterolateral.

Se inició tratamiento inmunosupresor (tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona). Tras evolución favorable en UCI y en planta de hospitalización, sin complicaciones y con analíticas y pruebas de imagen dentro de la normalidad el paciente es dado de alta.

Durante el seguimiento posteriormente en Consultas Externas, el paciente permanece asintomático y con normalización de enzimas hepáticas, no obstante, se evidencia en el explante hepático colangiocarcinoma intraductal infiltrante en hilio hepático tipo tumor de Klatskin (Figura 2), solicitándose TC para determinar existencia de recidiva actual y establecer la mejor actitud terapéutica.

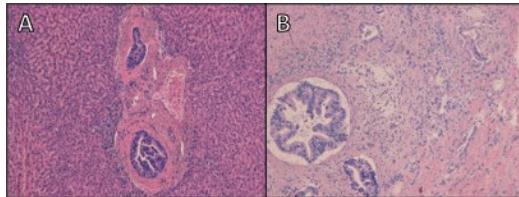


Figura 2. Histopatología del hígado en CEP. A. Conducto biliar rodeado por fibrosis concéntrica con aspecto de piel de cebolla junto con displasia (HE x10). B. Colangiocarcinoma (HE x10).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La CEP es un trastorno caracterizado por inflamación difusa, fibrosis y destrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos de forma crónica y progresiva pudiendo desembocar en cirrosis biliar e insuficiencia hepática, con complicaciones asociadas.

Epidemiología y etiopatogenia

La verdadera prevalencia e incidencia de la CEP es difícil de determinar, pero diversos estudios establecen valores de 8,5-16 por 100.000 habitantes y de 0,68-0,77 por 100.000 habitantes/año respectivamente. Es una entidad que afecta preferentemente a varones (70%), jóvenes (25 a 45 años), con media de edad de 41 años.

La relación entre CEP y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es conocida. El 90% de los pacientes con CEP tienen EII, pero tan solo el 5% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y el 3,4% de los que tienen Enfermedad de Crohn presentan CEP. Aunque ambas enfermedades evolucionan a menudo de forma independiente, los pacientes que presentan ambas entidades de forma concurrente podrían presentar un peor pronóstico.

Aunque la etiología y patogenia de la CEP no es bien conocida, se postula una reacción inmunológica desarrollada en personas genéticamente predisponentes que están expuestas a factores tóxicos, infecciosos o vasculares desencadenantes.

Evolución natural y modelos pronósticos

De forma típica, la evolución natural de la CEP cursa en cuatro fases:

1. Fase asintomática: en los pacientes pueden existir evidencias colangiográficas de CEP con valores bioquímicos hepáticos normales en el suero y ausencia de síntomas.
2. Fase bioquímica: los pacientes siguen asintomáticos, pero presentan alteraciones bioquímicas (elevación de fosfatasa alcalina y aumentos variables de transaminasas y bilirrubina).
3. Fase sintomática: se desarrollan síntomas de colestasis y/o lesión hepática.
4. Cirrosis descompensada: empeoramiento de los síntomas y aparición de complicaciones de hepatopatía (ascitis, encefalopatía, etc.).

En la actualidad, el modelo pronóstico multivariable a utilizar para predecir la supervivencia en pacientes CEP es el modelo de Mayo revisado, que mediante una compleja fórmula matemática utiliza la edad, los niveles de bilirrubina, AST y albúmina y los antecedentes de hemorragia digestiva alta (HDA) por varices como factores predictivos independientes de la supervivencia, que se establece en 10-12 años de media sin TH. Los scores MELD y Child-Pugh (ver en capítulo 32), son más sencillos y utilizados en la práctica clínica, pero, en el caso de la CEP son menos precisos que el modelo de Mayo revisado.

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP se basa en los hallazgos colangiográficos típicos y un conjunto de hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos compatibles, así como en la exclusión de causas secundarias de colangitis esclerosante.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Según la evolución natural de la CEP, hasta el 44% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Los síntomas de CEP son a menudo intermitentes; intercalándose episodios de cansancio, dolor abdominal, prurito, ictericia y fiebre con períodos asintomáticos de duración variable, como consecuencia de una obstrucción biliar intermitente provocada por microlitiasis y barro lo que posteriormente podría predisponer a la colestasis e inducción de una reacción inflamatoria aguda.

En cuanto a los hallazgos físicos, las más habituales son la ictericia, la hepatoesplenomegalia, la hiperpigmentación de la piel o las excoriaciones por raspado.

De entre las complicaciones asociadas a la CEP cabe destacar:

- La esteatorrea y el déficit de vitaminas liposolubles A, D, E y K como consecuencia del descenso de las concentraciones intestinales de ácidos biliares conjugados.
- La osteodistrofia hepática desarrollada en forma de osteoporosis de predominio axial, cuya etiología no es bien conocida.
- El desarrollo de colangitis y coledocolitiasis, está presente hasta en el 25% de estos pacientes.
- El desarrollo de cáncer hepatobiliar, destacando el colangiocarcinoma (riesgo del 10–15% de desarrollarlo) determina un deterioro clínico rápido con ictericia, pérdida de peso y dolor abdominal. El riesgo de cáncer de vesícula biliar, hepatocarcinoma secundario a la cirrosis y neoplasia colónica por CU también está aumentado.

Resultados analíticos

Es característica la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) de tres a cinco veces el valor normal, así como de las transaminasas y la bilirrubina directa de forma discreta. La disminución del valor sérico de albúmina o la prolongación del tiempo de protrombina pueden reflejar alteraciones hepáticas o problemas de malabsorción secundarios a la EI.

Otros hallazgos analíticos no específicos de la enfermedad son la hiperglobulinemia (30%), la elevación de los niveles de IgM (40–50%) y la presencia de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos o p-ANCA (30–80%). Otros anticuerpos como los antinucleares, los antimúsculo liso, los anticardiolipina, los tiroperoxidasa o el factor reumatoide pueden estar presentes, pero generalmente con significado clínico incierto. Ninguno de estos anticuerpos se relaciona con la severidad de la enfermedad, a excepción de los anticuerpos anticardiolipina (66%), que sí se correlacionan con el pronóstico. Es por ello, que la determinación de autoanticuerpos tiene un valor clínico limitado en la CEP.

Resultados de las pruebas de imagen

La colangiografía establece el diagnóstico y proporciona información relativa a la distribución y extensión de la enfermedad. En la actualidad, se prefiere CRM a la CPRE o al cateterismo transhepático

percutáneo (CTH), al ser ésta una técnica no invasiva y presentar unas sensibilidad y especificidad del 86 y 94% respectivamente.

Los hallazgos colangiográficos característicos incluyen alternancia de áreas normales con áreas de estenosis cortas y dilataciones postestenóticas generando el aspecto “arrosariado” clásico de las vías biliares. En ocasiones, es posible apreciar estenosis dominantes o imagen de vía biliar intrahepática en “ramas podadas”. Aproximadamente en el 75% de los casos los conductos intra y extrahepáticos están afectados. En torno al 20% de los casos solo lo hacen los intrahepáticos y en menos del 2% solo se altera la vía extrahepática. El conducto cístico y la vesícula biliar pueden estar afectados hasta en el 15% de los pacientes, aunque no se visualiza en la colangiografía rutinaria. La vía pancreática rara vez presenta irregularidades.

Anatomía patológica

Los pacientes con CEP presentan una amplia variedad de hallazgos inespecíficos en la biopsia hepática por lo que es rara vez diagnóstica, debiendo quedar reservada para aquellos casos con sospecha de CEP de conducto pequeño o en situaciones de posible síndrome de solapamiento (características de CEP y Hepatitis autoinmune (HAI)). No obstante, la lesión característica de los conductos biliares es un proceso fibroobliterante que puede provocar un aspecto “en piel de cebolla” de fibrosis concéntrica que rodea conductos biliares de tamaño mediano ($> 50\%$) y de colangitis fibroobliterante en los conductos septales e interlobulillares (5–10%). Otros hallazgos pueden incluir la proliferación de los conductos biliares, inflamación periductal y ductopenia.

La progresión histológica de la CEP puede dividirse en cuatro fases: I) portal, II) periportal, III) septal y IV) cirrosis.

Tratamiento

A excepción del TH, ningún otro tratamiento ha demostrado eficacia para tratar la CEP, por lo que en la actualidad no se recomienda el uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC), corticoides u otros inmunomoduladores. El resto de los tratamientos utilizados son útiles para el control de los síntomas y las complicaciones asociadas.

Tratamiento de los síntomas y complicaciones

- Prurito: colestiramina (4 g cada 6 horas), rifampicina (hasta 600 mg/día), naltrexona (hasta

50 mg/día), sertralina (hasta 100 mg/día). Es posible también añadir antihistamínicos.

- Carencias nutricionales: es posible administrar suplementos vía oral (Vitamina A, Vitamina D y calcio).
- Colangitis bacteriana: puede desarrollarse espontáneamente o tras manipulación de la vía biliar por lo que la profilaxis está siempre recomendada utilizando pautas de 5 a 7 días de fluorquinolona (ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas) o cefalosporinas (cefuroxima 500 mg cada 12 horas). En pacientes con colangitis recurrente la profilaxis con pautas largas en ciclos de 3-4 semanas con amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino o trimetoprim-sulfametoazol pueden ser útiles.
- Estenosis dominantes: el tratamiento endoscópico mediante la colocación de *stent* biliares de 10 Fr en el conducto extrahepático o de dos *stent* de 7 Fr en el conducto hepático izquierdo y derecho retirados en 1-2 semanas, o la dilatación con balón hidrostático han demostrado eficacia en el control de la ictericia, el prurito, la colangitis o el dolor abdominal.

Trasplante hepático

El TH es el único tratamiento que ha demostrado de forma concluyente mejorar la evolución natural de la CEP y la calidad de vida. La intervención se recomienda en pacientes con CEP en los que se desarrolla cirrosis descompensada y complicaciones de hipertensión portal, así como episodios graves de

colangitis recurrentes o prurito intenso refractario a tratamiento médico y endoscópico.

La supervivencia de estos pacientes es próxima al 70% a los 10 años y del 42% a los 5 años en caso de evidenciarse un colangiocarcinoma insospechado en el explante. El riesgo de CEP recurrente después del TH se sitúa entre el 5,7 y el 21,1%, aunque la supervivencia a los 5 años no parece verse comprometida.

Para cualquier paciente que vaya a ser sometido de forma programada a TH es necesario realizar un estudio previo (ver en capítulo 32 y en capítulo 34).

Seguimiento y vigilancia

Dado lo anteriormente dicho, es necesario que estos pacientes sigan una vigilancia para la detección temprana de neoplasias asociadas:

- Colangiocarcinoma: se recomienda CPRM y determinación de Ca 19.9 de forma anual o en el momento que aparezca empeoramiento rápido, pérdida de peso, aparición o aumento de una estenosis dominante.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: En estos pacientes, se recomienda realizar ileocolonoscopia con toma de biopsias seriadas en el momento del diagnóstico de la CEP por el riesgo asociado de ambas entidades. Si se documenta EII se deberá hacer colonoscopia anual. Si no, los controles deberán hacerse cada 5 años o en el momento que aparezca clínica compatible con EII.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Muri Boberg K, Schneider B, Gores GJ et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51(2): 660-78.
- Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GG, Rushbrook SM, Alexander G et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSG guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019; 68(8): 1356-78.
- European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical guideline. *J Hepatol*. 2017; 66(6): 1265-81.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009; 51(2): 237-67.

Capítulo

41

Masa hepática y síndrome constitucional en un varón joven sin hepatopatía crónica

Chuni Jiménez D, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Gómez Lozano M, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años que consulta en urgencias por dolor en hipocondrio y flanco derecho continuo y sin irradiación de 4 semanas de evolución, intensificado en los últimos días, acompañado de náuseas sin vómitos y pérdida de peso de 8 kg sin hiporexia. El paciente no había presentado fiebre, ictericia, coluria, prurito ni alteraciones en el hábito intestinal. Refería ingesta esporádica de alcohol sin hábito tabáquico. Operado de testículo en ascensor (7 años) y varicocele (40 años). Como antecedentes familiares presenta tía paterna con cáncer de mama y tía materna con tumor medular.

Meses antes había ingresado por contusiones múltiples tras un accidente de tráfico, detectándose como hallazgo incidental en TC abdominal 4 lesiones ocupantes de espacio (LOE) hepáticas, categorizadas como hemangiomas por RM (Figura 1). Una de estas lesiones dejaba alguna duda, por lo que se citó en un mes de forma preferente para control y estudio de esta lesión, sin embargo, el paciente no acudió.

En la exploración física destacaba leve hepatomegalia dolorosa y a nivel analítico, aumento de la ferritina, con colestasis disociada e hipercalcemia leve. Se realizó ecografía abdominal que informaba de una masa heterogénea hiperecogénica con bordes irregulares en lóbulo hepático derecho (LHD).

El TC informaba de la presencia de esta gran masa abigarrada de 10,3 cm en LHD, con realce periférico en fase arterial y fase retardada con atenuación de aspecto maligno que impresionaba de hepatocarcinoma (CHC) o metástasis, además de múltiples metástasis óseas líticas dorso-lumbares y en cadera derecha (Figura 2).

No siendo el paciente cirrótico, la probabilidad de CHC era muy baja por lo que se procedió a buscar una neoplasia oculta y que, por tanto, las lesiones pudieran corresponder a metástasis hepáticas de un tumor primario no evidenciado. Por esta razón, se solicitó estudio ecográfico (testicular, mamario, de cuello, tiroides y paratiroides y aparato urinario) y gastro-coleciónoscopia, resultado todas las pruebas normales.



Figura 1. A. RM T1: masa hipointensa de bordes irregulares. B. RM T2 TSE/SENSE corte transversal: Masa hiperintensa, con realce periférico, con zonas hipointensas centrales que corresponden a zonas de fibrosis o necrosis (flecha). C: RM T2: plano coronal con masa hiperintensa.

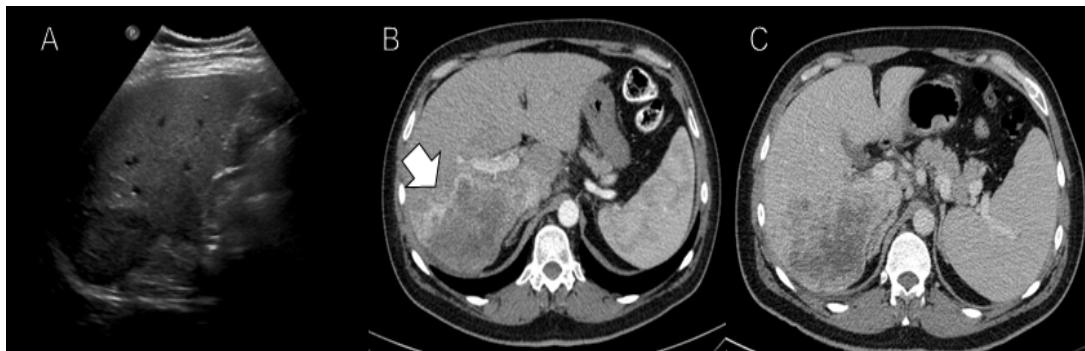


Figura 2. A. Ecografía: lesión hipoeocogénica de bordes irregulares. B. TC fase arterial con masa hipoeocogénica con realce periférico en anillo (flecha). C. TC fase venosa retardada con masa hipodensa heterogénea.

El TC de tórax también evidenció dos micronódulos en pulmón derecho compatibles con metástasis. Ante la falta de hallazgos de una lesión primaria se solicitaron marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9, Ca 125, PSA, BHCG, testosterona y Ca 15.3), siendo todos negativos salvo este último.

Se solicitó biopsia por punción percutánea guiada por TC de la lesión hepática. El estudio histológico informó de proliferación de células epiteliales atípicas en espacios porta que forman ductos embebidos en un estroma fibroso. Las células neoplásicas expresaban positividad para CK-7; CK-19 y EMA, siendo negativas para CK-20; CEA; CDX2; Ca 19.9; Hepatocite y Ca 125, todo ello compatible con colangiocarcinoma intrahepático (CCI).

Con el diagnóstico de CCI, fue derivado al servicio de Oncología en su hospital de referencia. Donde se le realizó un PET-TC con trazadores tumorales, que informó de una lesión que ocupa los segmentos VI y VII con centro metabólico y contornos mal definidos de unos 11 cm, presencia de adenopatías en hilio hepático, tronco celiaco y ganglios retroperitoneales, con afectación de partes blandas y posiblemente del canal medular en lamina izquierda de D3, cuerpo vertebral de L2, ilíaco derecho, región supracetabular derecha, ambas alas sacras y cabeza de fémur izquierdo.

Tras su estadaje, según la clasificación TNM, se cataloga como CCI estadio IV y se inicia tratamiento con quimioterapia con CAPOX (capecitabina y oxaliplatin) trisemanal, recibiendo cuatro ciclos. Tras la primera reevaluación se apreció disminución del tamaño del colangiocarcinoma, así como de los micronódulos pulmonares y adenopatías, pero aumento de las lesiones líticas óseas. El paciente clínicamente presentaba dolor óseo refractario a analgésicos, por lo que recibió radioterapia vertebral sobre la cadera derecha y se agregó denosumab (anticuerpo monoclo-

nal humano, que reduce la función de los osteoclastos) requiriendo parches de fentanilo y rescates de morfina de acción rápida (severedol).

Seis meses después del diagnóstico se encuentra con una enfermedad estable y en seguimiento estrecho por parte del servicio de Oncología.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los tumores sólidos hepáticos son un grupo heterogéneo de lesiones con características clínico-patológicas muy variadas cuyo correcto diagnóstico puede suponer un reto.

Actitud ante una lesión hepática

La lesión focal hepática se caracteriza por ser una formación de contenido sólido o líquido que no es parte de la anatomía normal del hígado (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio hepáticas según su contenido

Quística	
Benignos	- Quiste simple - Cistoadenoma - Quiste hidatídico - Absceso hepático - Otros: biloma, poliquistosis hepática...
Malignos	- Cistoadenocarcinoma
Sólidas	
Benignos	- Hemangioma - Hiperplasia nodular focal - Adenoma
Malignos	- Metástasis - Hepatocarcinoma - Colangiocarcinoma intrahepático

Es de naturaleza muy variada y comprende desde lesiones benignas de curso indolente como son los hemangiomas hepáticos o quistes simples hasta tumo-

res malignos de naturaleza agresiva como son los colangiocarcinomas (Tabla 2).

Tabla 2. Lesiones focales hepáticas

Tejido de origen	Tipo de tumor
Tumores Benignos	
Hepatocelulares	Hiperplasia nodular focal Adenoma hepatocelular
Biliares	Cistoadenoma biliar Hamartoma biliar
	Hemangioma cavernoso, lipoma, fibroma, angiomiolipoma, leiomioma, teratoma, tumor fibroso solitario, mielolipoma, mixoma
Otras lesiones	Infiltración grasa focal, Pseudotumor inflamatorio
Tumores malignos	
Primarios hepatocelulares	Carcinoma hepatocelular Hepatocolangiocarcinoma Hepatoblastoma
Biliares	Colangiocarcinoma Cistadenocarcinoma
Mesenquimales	Angiosarcoma, fibrosarcoma, hemangiopericitoma epitelioide, leiomyosarcoma, liposarcoma, sarcoma indiferenciado, carcinosarcoma, rhabdiosarcoma
Otros	Linfoma
Metástasis Adenocarcinoma	Colon, pulmón, mama, estómago, ovario, páncreas, próstata, tiroides, sistema urinario
Escamoso	Pulmón, esófago, laringe, perineales
Otros	Sarcomas, linfomas, melanomas, neuroendocrinos

La incidencia de la detección de LOE hepáticas han aumentado en los últimos años, gracias al uso de técnicas de imagen para el estudio de patología intraabdominal.

Los hallazgos clínicos, los análisis sanguíneos, las pruebas de imagen y con frecuencia, el estudio histológico, son fundamentales en la filiación diagnóstica de una lesión focal hepática. Una lesión incidental en un paciente asintomático, sin antecedentes neoplásicos ni de hepatopatía, suele ser benigna, siendo las más frecuentes en nuestro medio los quistes simples y/o los hemangiomas. En cambio, una lesión hepática en un paciente cirrótico obliga descartar el CHC.

Las características radiológicas de las lesiones en el contexto clínico adecuado, nos pueden orientar sobre su etiología (tumores benignos o malignos). Los estudios dinámicos como la TC multifase o la RM con contraste, nos pueden orientar al posible origen de las lesiones, sin embargo, el estudio anatomo-patológico es

a menudo, el único procedimiento que garantiza el diagnóstico definitivo. Es útil para filiar las características y el origen de las lesiones metastásicas y para distinguir las lesiones displásicas del CHC.

También puede ser fundamental el distinguir la hiperplasia nodular focal (HNF) del adenoma hepatocelular (AHC).

El primer paso es definir su naturaleza, si es sólida o líquida, ya que en muchos casos sí la lesión es líquida, de paredes finas y tamaño pequeño, con frecuencia corresponden a un quiste simple, sin necesidad de más estudios. Si en la ecografía se evidencia una lesión quística de pared más gruesa, tabicaciones y vesículas (quiste multiloculado), además de detritus hidrococénicos en su interior, y calcificaciones en su pared, es sugestivo de quiste hidatídico, que será confirmado con la serología (Figura 3). Este debe ser diferenciado del cistoadenoma biliar cuyo tratamiento es quirúrgico por su potencial de malignización en el 15% de estos pacientes.

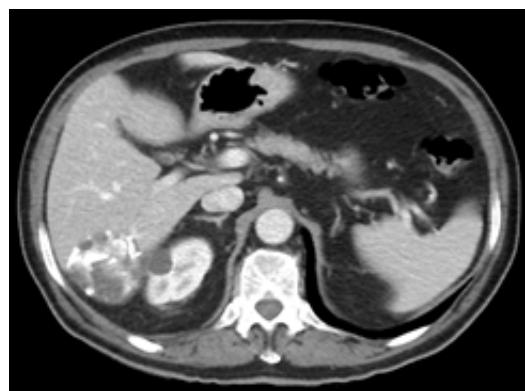


Figura 3. TC. Lesión redondeada bien definida en segmento VI-VII, heterogénea, con áreas quísticas y áreas de realce en su interior y con focos de calcificación periférica y centrales, compatible con quiste hidatídico.

En un paciente con mal estado general, fiebre, dolor abdominal, elevación de reactantes de fase aguda, y una imagen quística con un halo perilesional hipercaptante en un estudio dinámico y en ocasiones con gas en su interior es típico de un absceso hepático de origen piógeno, mientras que, si hay un antecedente de viajes a países endémicos de *Entamoeba histolytica*, se debe sospechar de absceso amebiano.

Hemangioma hepático

En pacientes con un hígado sano, una lesión hiperecogénica en una ecografía es muy probable que corresponda a un hemangioma hepático, con una prevalencia variable de 0,4% al 20%. Si las características

ecográficas son típicas (hiperecogénica homogénea, márgenes bien definidos, intensificación posterior y ausencia de signo de halo), y con un diámetro menor de 3 cm la ecografía es suficiente para establecer el diagnóstico. En los pacientes oncológicos o los que presentan una hepatopatía subyacente, son necesarias exploraciones dinámicas de imagen con contraste (ecografía con contraste o CEUS, TC o RM), y este se basa en un perfil vascular típico, caracterizado por una captación de contraste periférica y globular en la fase arterial, seguido de una captación central en fases tardías. La RM presenta signos adicionales, como la señal de la lesión en secuencias con ponderación T1 y T2 y las imágenes por difusión.

Cuando no sea posible establecer el diagnóstico con certeza por técnicas de imagen, puede ser necesaria una biopsia percutánea, siempre que haya un manguito de parénquima hepático normal interpuesto entre la cápsula y el margen del hemangioma, la biopsia tiene una exactitud global del 96%.

Su curso es benigno, por lo tanto, no es necesario un seguimiento. Si el paciente presenta un síndrome de Kasabach-Merrit, lesiones que aumentan de tamaño o que causan síntomas por compresión, debe considerarse la resección quirúrgica.

Hiperplasia nodular focal

En el contexto de una mujer joven sana, sin hepatopatía, con toma de anticonceptivos orales habría que descartar la hiperplasia nodular focal (HNF) y el AHC.

Las técnicas dinámicas (TC, RM, CEUS), permiten diagnosticar la HNF con una especificidad de casi un 100% cuando se observan de forma combinada las características típicas. La HNF es isodensa respecto al hígado en la TC, en la fase arterial tras la inyección de contraste, aparece un realce homogéneo intenso. Se pueden encontrar variaciones en la densidad o hallazgos de imagen atípicos en cerca del 50 % de los pacientes; siendo en estos casos, la RMN útil, ya que muestra una cicatriz central en el 78% de los casos, que característicamente se realza intensamente en T2 y mínimamente en T1. La CEUS tiene una máxima exactitud diagnóstica en HNF de menos de 3 cm.

La HNF es un tumor benigno habitualmente asintomático, por lo tanto, ante una HNF con características típicas, no es necesario un seguimiento, a menos que haya una hepatopatía. Si presenta una imagen atípica o el paciente tiene síntomas se debe considerar la biopsia percutánea y/o resección quirúrgica.

Adenoma hepatocelular

Una lesión hepática sólida menos frecuente lo constituyen los adenomas hepatocelulares (AHC), relacionado con la toma de anticonceptivos en mujeres y anabolizantes en hombres. Con frecuencia producen síntomas, principalmente dolor abdominal por el rápido crecimiento, hemorragia intratumoral o compresión de órganos vecinos. El riesgo de malignización es alto, detectándose en un 10% de las piezas de resección zonas de adenocarcinoma. La RMN es superior a otras pruebas de imagen para el diagnóstico, ya que tiene mayor sensibilidad en la detección de grasa y los espacios vasculares, y puede determinar el subtipo de AHC hasta en el 80% de los casos. Sin embargo, existe un considerable porcentaje, que no puede filiarse con seguridad. El AHC presenta un realce arterial menos intenso y ninguna cicatriz central. En la TC la mayoría son isodensos, aunque pueden tener diferentes densidades si presentan necrosis o hemorragia. Por RM en T1 suelen ser isointensos y moderadamente hiperintenso en T2. Si no es posible determinar la naturaleza de la lesión hepática, se recomienda la realización de biopsia hepática.

Tras el diagnóstico de un AHC, deben recomendarse cambios del estilo de vida como el abandono definitivo del uso de anticonceptivos orales y reducción del peso. Se recomienda la resección del AHC, independientemente de su tamaño, en los varones y en todos los casos con mutación de la b-catenina. En las mujeres, se recomienda un periodo de 6 meses de observación después del cambio de estilo de vida, y está indicada la resección en los tumores mayores o iguales a 5 cm y en los que continúan aumentando de tamaño. En las mujeres, las lesiones menores de 5 cm, se recomienda la revaloración al cabo de 1 año, y luego exploraciones de imagen a intervalos anuales. Un AHC con un sangrado con inestabilidad hemodinámica se debe considerar la embolización y la lesión viable residual constituye una indicación para la resección.

Metástasis Hepáticas

Las metástasis hepáticas representan el tumor hepático maligno más frecuente, ocurren hasta 20 veces con mayor frecuencia que los tumores primarios. Aproximadamente entre el 60 y 80% de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, carcinoma de páncreas, cáncer de mama y otros tumores como los neuroendocrinos desarrollan metástasis hepáticas, sobre todo como consecuencia de la circulación portal del hígado, siendo el órgano en el que más frecuentemente se localizan metástasis.

En la TC sin contraste las metástasis suelen ser iso o hipodensas respecto al resto de parénquima. En presencia de sangrado o calcificación intratumoral pueden ser hiperdensas. Las calcificaciones se pueden encontrar en metástasis originadas de tumores mucinosos del tracto gastrointestinal, tumores de mama, ovario, riñón, pulmón y tiroides. Las metástasis suelen tener el mismo comportamiento que el tumor de origen, por lo que pueden ser hipervasculares o hipervasculares.

Metástasis hipervasculares

- Tumores de colon
- Tumores de pulmón
- Adenocarcinoma de páncreas
- Tumores de vejiga y próstata

Metástasis hipervasculares

- Tumores primarios de tiroides
- Tumores neuroendocrinos (carcinoide, tumor de islotes pancreáticos, feocromocitoma)
- Melanoma
- Cáncer renal
- Coriocarcinoma
- Sarcomas

En los estudios de imagen podemos encontrar patrones de reforzamiento típicos de las metástasis, lo más frecuente es observar en fase arterial captación periférica y continua, metástasis con hipercaptación homogénea (típico de lesiones < 1,5 cm), metástasis heterogéneas por fibrosis y necrosis central (> 3 cm) o con mínima captación periférica (lesiones hipervasculares). En las fases portal y venosa tardía el patrón más frecuente es la captación progresiva incompleta.

En casos menos frecuentes, las lesiones se hacen iso-densas con el resto de parénquima o persistencia de una mínima captación periférica. Como hallazgo típico de metástasis se ha visto el fenómeno de lavado (*washout*) periférico, que se describe como la desaparición del contraste en la periferia de la lesión en fases retardadas, que suele ser más frecuente en las metástasis hipervasculares, especialmente en tumores neuroendocrinos.

La supervivencia de estos pacientes está supeditada a la posibilidad de extirpación quirúrgica. La resecabilidad de las metástasis hepáticas, dependen del número, localización, presencia o no enfermedad extrahepática y la naturaleza de la lesión.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta neoplasia maligna más frecuente en el mundo. El principal

factor de riesgo para su desarrollo es la cirrosis, especialmente relacionada con la cirrosis alcohólica y la hepatitis viral crónica por VHB (ver en capítulo 35) y VHC (ver en capítulo 36).

El CHC tiene vascularización predominantemente arterial, esto determina un patrón de comportamiento específico, que se puede evidenciar en el estudio de TC multicorte con técnica multifase, donde se identifica una lesión con un intenso reforzamiento en fase arterial, seguida de un lavado (*washout*) rápido en fase venosa portal. En ocasiones el carcinoma hepatocelular puede ser hipovascular y no mostrar reforzamiento intenso en la fase arterial, siendo en estos casos muy importantes las fases venosas portal y venosa tardía, en donde la lesión permanece hipodensa. El CHC puede manifestarse como una lesión única en la mitad de los casos, multifocal en 40% y con un patrón de crecimiento difuso en menos de 10%.

Es posible establecer un diagnóstico no invasivo de CHC en función del tamaño y comportamiento vascular de la lesión, consistente en si se objetiva un nódulo mayor a 1 cm en un hígado, con hepatopatía crónica o cirrosis y una imagen típica de intensa captación en fase arterial, con lavado venoso precoz en fase portal en una prueba dinámica.

Realizado el diagnóstico se procederá al tratamiento, clasificando en estadios según el grupo de *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) en: inicial, intermedio, avanzado y terminal. Esta clasificación tiene en cuenta el estadio según la escala CHILD, el estado basal del paciente, el tamaño y número de lesiones y la afectación vascular o extrahepática (ver en capítulo 32).

Colangiocarcinoma Intrahepático

El colangiocarcinoma intrahepático (CCI) es un tumor derivado del epitelio de la vía biliar intrahepática. Es el segundo tumor primario hepático más frecuente tras el CHC, representa el 10 al 15% de todos los colangiocarcinomas, el 3% de todas las neoplasias de tracto gastrointestinal y el 0,1 al 1% de todos los cánceres.

Presenta una gran variabilidad geográfica por grupos étnicos y razas, siendo mayor en hispanos y asiáticos. Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes al año, con un pico de incidencia entre los 50 a 70 años, afectando ligeramente más a hombres que a las mujeres con una relación 1,5-1.

Tipos histológicos

El 90% de los CCI son adenocarcinomas y el 10% restante son colangiocarcinomas de células escamosas.

Tienen un crecimiento lento con alta tasa de invasión local, invadiendo vainas perineuronales, con progresión nerviosa, siendo las metástasis a distancia poco frecuentes. A nivel macroscópico pueden ser nodulares bien delimitados, periductales infiltrativos e intraductales dentro del conducto biliar. Existe un tipo histológico mixto de hepatocitos y células de epitelio biliar llamados colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la colangitis esclerosante primaria (CEP), ya que hasta el 30-50% de los CCI se presentan en pacientes con este diagnóstico, con o sin colitis ulcerosa.

Factores de riesgo del CCI

- CEP
- La hepatolitiasis o colangitis piógena recurrente
- Quistes de coléodo
- Cirrosis
- Virus Hepatitis B
- Virus Hepatitis C
- *Clonorchissinensis, Opistorchis*
- Síndrome de Lynch
- Síndrome de predisposición al tumor BAP1
- Fibrosis quística
- Polipomatosis biliar
- Lesiones precursoras intraductales:
 - Neoplasia papilar intraductal del conducto biliar
 - Neoplasia tubulopapilar intraductal de las vías biliares
- Neoplasia intraepitelial biliar
- Tóxicos: Thorotраст
- VIH
- Obesidad o síndrome metabólico
- Diabetes
- Consumo excesivo de alcohol

Clasificación

Morfológicamente tanto los CCI como extrahepáticos se pueden dividir en tres subtipos:

- Esclerosante: es el tipo más frecuente. Se caracterizan por una reacción desmoplástica intensa, con fibrosis extensa, lo que hace que el diagnóstico preoperatorio por biopsia y citología sea más difícil. Este tipo de tumor tiende a invadir la pared de las vías biliares, por lo que tiene baja tasa de resección y por lo tanto de curación. La propagación intraductal puede simular una CEP en la colangiografía.
- Nodular: lesión anular con constricción del conducto biliar. Son altamente invasivos y la mayoría

de los pacientes tienen enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

- Papilar: Son el tipo más raro. Se presentan como masas voluminosas en el lumen común del conducto biliar, causando obstrucción biliar precoz y por esta razón, tienen las tasas más altas de curación.

Diagnóstico

Aunque se ha propuesto que el diagnóstico del CCI, se puede hacer en base a una combinación de presentación clínica, análisis de laboratorio y evaluación radiológica, se requiere el diagnóstico histológico para el diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes, particularmente en aquellos con cirrosis o lesiones pequeñas o que no tengan un patrón específico en pruebas de imagen, además de todos los que vayan a recibir radioterapia o quimioterapia en su manejo.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los CCI son inespecíficas y generalmente insuficientes para establecer el diagnóstico. En estadios tempranos son asintomáticos, mientras que en etapas más avanzadas el paciente puede presentar pérdida de peso, malestar general, molestias abdominales, ictericia, hepatomegalia o masa abdominal palpable. La obstrucción de la vía biliar es poco frecuente en los CCI. En raras ocasiones pueden ocurrir sudores nocturnos y la fiebre. Se debe considerar CCI en pacientes con hepatolitiasis o CEP con empeoramiento del estado general, pérdida de peso, ictericia o elevación desproporcionada del Ca 19.9 y masa o lesión hepática de nueva aparición.

Estudio por imagen

Los CCI pueden hallarse de forma incidental. Las características radiológicas pueden sugerir el diagnóstico.

En la ecografía abdominal son masas de variable ecogenicidad, que a diferencia de CHC no presentan halo hipoeocoico, mientras que el CCI puede presentar dilatación biliar periférica al tumor.

La TC multicorte es la que ofrece mayor información en cuanto a diseminación local, invasión vascular, afectación ganglionar y presencia de metástasis, por lo tanto, es la mejor prueba para determinar la resecabilidad, con una precisión mayor al 85%. En la TC en fase simple generalmente se evidenciará una masa hipodensa más o menos heterogénea, durante la fase arterial se puede observar un reforzamiento de la to-

talidad de la lesión (con respecto al resto del parénquima), más frecuente en nódulos de < 2 cm. También se puede identificar un realce periférico en anillo, frecuente en los > 3 cm. En la fase venosa o retardada presenta hiperatenuación. Sin embargo, algunos CCI pueden formar pequeñas masas con realce similar al CHC.

En la RM aparece hipointenso en imágenes ponderadas en T1 e hiperintenso en imágenes ponderadas de T2. En T2, también puede verse una hipointensidad central por fibrosis central. Las imágenes dinámicas muestran realce periférico en la fase arterial seguido de relleno progresivo y concéntrico del tumor con material de contraste.

La CPRM puede ser útil para determinar la extensión anatómica del tumor, al visualizar el sistema ductal y las estructuras vasculares.

La PET con fluorodesoxiglucosa puede detectar colangiocarcinomas tan pequeños como 1 cm, con una sensibilidad del 85-95%.

Los CCI pueden dar metástasis en otras ubicaciones intrahepáticas, en el peritoneo y posteriormente en los pulmones y la pleura.

Marcadores tumorales y pruebas de laboratorio

A pesar de que los marcadores tumorales no son específicos, se aconseja solicitar el CEA y Ca 19.9 a los pacientes con sospecha de colangiocarcinoma, a pesar de su baja sensibilidad (62%) y especificidad (63%) en la etapa temprana de la enfermedad. Generalmente los puntos de corte establecidos son > 100 U/mL para el Ca 19.9 y > 5,2 ng/mL para el CEA. Siendo útiles también para monitorizar el efecto del tratamiento y para detectar la recurrencia de la enfermedad. Debemos tener en consideración que del 5 al 10 % de la población general tiene un fenotipo Lewis negativo, y que estos pacientes tendrán Ca 19.9 negativo.

Se ha informado de otros marcadores como fragmentos de CK-19 en suero (CYFRA 21-1) y Ca 242, que tienen especificidad más alta que el Ca 19.9, sin embargo, no están disponibles para un uso rutinario. En cuanto a la analítica sanguínea se pueden observar niveles anormales de fosfatasa alcalina, mientras que los niveles bilirrubina sérica suelen ser normales o sólo ligeramente elevados. En raras ocasiones los pacientes con colangiocarcinoma tienen hallazgos asociados con hipercalcemia de neoplasia maligna (hipercalcemia, hipofosfatemia, niveles bajos de hormona paratiroides y de vitamina D).

Estudio Histológico

La toma de biopsias centrales para su estudio histológico por parte de patólogos expertos es fundamental para establecer el diagnóstico definitivo.

Se debe tener en cuenta que la apariencia histológica es similar a los adenocarcinomas metastásicos de intestino anterior como páncreas, esófago, estómago y pulmón por lo que la inmunohistoquímica puede ayudar a la diferenciación, al igual que los CCI de extirpe mixta. Así, mientras que la positividad de CK-19 no es específica, la CK-7 y CK-20 pueden servir para establecer el origen biliar.

Diagnóstico en pacientes con CEP

La incidencia anual de colangiocarcinoma en pacientes con CEP se estima entre 0,6 y 1,5% por año, con un riesgo de por vida del 5 a 15%.

En los pacientes con CEP el diagnóstico radiológico mediante colangiograma vía CPRM o CPRE de un colangiocarcinoma puede ser difícil debido a la presencia de estenosis dominantes. Los hallazgos de imágenes sugestivas son: la progresión de la estenosis biliar en las colangiografías seriales, una dilatación biliar marcada por encima de una estenosis dominante, y una masa ductal polipoide de ≥ 1 cm de diámetro.

La toma de biopsias se puede llevar a cabo mediante citología de cepillo por CPRE o bajo visión endoscópica directa con *SpyGlass®* de las estenosis dominantes o tejido anormal.

Si el diagnóstico sigue estando en duda, puede ser útil la realización de un PET. En caso de no ser concluyente, se aconseja repetir la CPRM en tres meses.

Estadiaje

La valoración de la resecabilidad se efectúa teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad mediante TC y RM, con objeto de determinar la presencia o ausencia de enfermedad metastásica intra y extrahepática y la invasión vascular.

Para una mejor valoración de los ganglios linfáticos extrarregionales o invasión de estructuras adyacentes, se recomienda la realización USE.

Tratamiento

El tratamiento del colangiocarcinoma depende fundamentalmente de dos aspectos, el estadiaje mediante el sistema TNM para el cáncer de vía biliar intrahepática, y la presencia o no de criterios de irresecabilidad (Tabla 2).

Tabla 2. Estadificación TNM para el cáncer de vía biliar intrahepática según la AJCC UICC 8^a edición (2017)

Tumor (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (tumor intraductal)
T1	
T1A	Tumor solitario ≤ 5 cm sin invasión vascular
T1B	Tumor solitario > 5 cm sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular intrahepático o tumores múltiples, con o sin invasión vascular
T3	Tumor que perfora el peritoneo visceral
T4	Tumor que involucra estructuras extrahepáticas locales por invasión directa
Ganglios (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales
Metástasis (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AJCC: Comité Estadounidense Conjunto sobre Cáncer; UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer.

Criterios tradicionales de resecabilidad del CCI:

- Ausencia de metástasis ganglionares retropancreáticas y paraceliacas o metástasis hepáticas distales
- Ausencia de invasión de la vena porta o la arteria hepática principal (aunque algunos centros apoyan la resección en bloque y reconstrucción vascular en tales casos)
- Ausencia de invasión extrahepática de órganos adyacentes
- Ausencia de enfermedad diseminada

El tratamiento de los CCI depende del estadio obtenido con el TNM (Tabla 3).

Tabla 3. Estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1A	N0	M0
IB	T1B	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Una vez establecido el estadio tumoral, se recomienda diferenciar entre tumores potencialmente resecables (estadios 0-II) e irresecables (estadios III-IV) para determinar el manejo más adecuado (Figura 4):

- Estadios potencialmente resecables (estadio I y II): Suponen el 40%. Resección quirúrgica con márgenes R0 y preservación de la función hepática en el remanente (supervivencia a los 5 años del 40%).
- En estadios potencialmente irresecables (60%):
 - Estadio IIIA y IIIB: terapia locorregional (radioterapia, quimioembolización arterial, radioembolización o ablación por radiofrecuencia).
 - Estadio IIIC y IV: Quimioterapia sistémica con gencitabina y cisplatino o capecitabina y oxaliplatin como alternativa, valorando posteriormente una terapia locorregional.

En los estadios potencialmente irresecables, la medida más eficaz con fines paliativos y que mejorar la calidad de vida es la descompresión de la vía biliar con una supervivencia media entre 1 a 8 meses tras el drenaje. En los colangiocarcinomas extrahepáticos que dilatan la vía biliar la inserción de una prótesis, mejor metálica que plástica mediante CPRE es la técnica de elección como medida paliativa no quirúrgica. Las técnicas paliativas quirúrgicas consisten en derivar el flujo biliar mediante una anastomosis colangio-entérica o mediante un drenaje transparietohepático, en ambos casos dejando el tumor irresecable *in situ* o tras haberlo resecado parcialmente.

El trasplante hepático podría considerarse en pacientes seleccionados con colangiocarcinoma en estadio temprano, en pacientes con CEP o para aquellos con colangiocarcinomas hiliares pequeños < 3 cm, pero no resecables en estadio temprano que han completado el estudio de estadificación y la terapia neoadyuvante y sólo debería llevarse a cabo después de una cuidadosa consideración en centros experimentados o en el contexto de ensayos clínicos.

Pronóstico

El pronóstico depende del estadiaje y la resecabilidad, pero en general tienen un pronóstico desfavorable con supervivencia de escasos meses.

La resección quirúrgica es el único tratamiento que mejora la supervivencia y sólo es posible en el 40% de los casos, con una supervivencia del 30 a 40% a los cinco años, optando por este tratamiento curativo en casos de márgenes libres de enfermedad y sin extensión ganglionar. La cirugía supone una mortalidad entre el 8 al 10% en los casos resecados, debiéndose estos malos resultados a la invasión vascular, la extensión ganglionar y a la presencia de nódulos satélites.

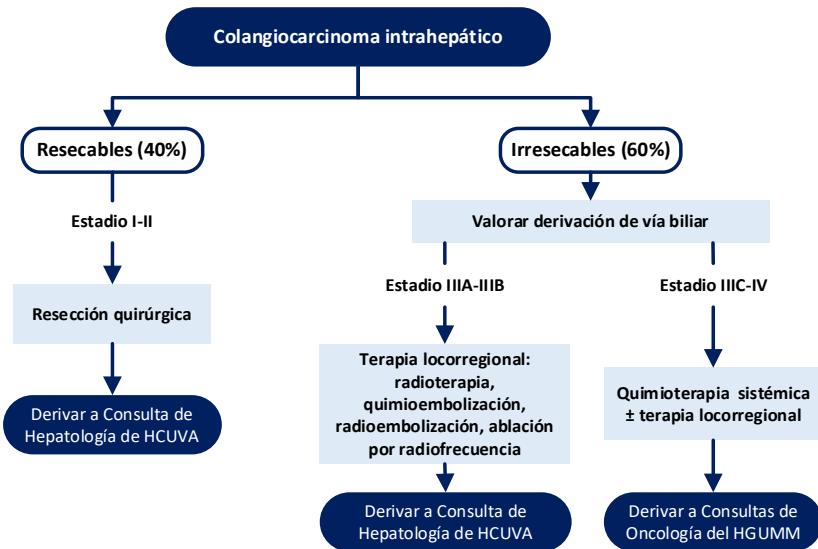


Figura 4. Manejo del colangiocarcinoma intrahepático (CCl) en el Hospital General Universitario Reina Sofía. *Nota:* Para derivar a otro hospital desde nuestro centro será necesario presentar en admisión informe clínico del paciente y anexo 1. HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. HGURSM: Hospital General Universitario Reina Sofía Murcia. HGUMM: Hospital General Universitario Morales Meseguer.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Bridgewater J, Galle GR. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014; 60(6): 1268-89.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Guías de práctica clínica de la EASL sobre el tratamiento de los tumores hepáticos benignos *J Hepatol.* 2016; 65: 386-98.
- Illescas Cardenas J, Rodriguez Nava P, Dena Espinosa E. Assessment of hepatic lesions by multiphase multislice tomography: proposal for structured reporting. *Ann Radiol Mex.* 2017; 16(2): 87-101.
- Pérez Navarro JV, Tello Barba IM, Anaya Prado R, Castellort Cervantes LF, Schadegg Peña D, Cantón Díaz A et al. Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo. *Cir Gen.* 2014; 36(1): 48-57.
- UpToDate [sede Web]. Lowe RC, Anderson CD, Kowdley KV. Clinical manifestations and diagnosis colangiocarcinoma. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 19 de abril de 2018; acceso 10 de mayo de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Capítulo

42

Mujer de 83 años con dolor abdominal y dilatación de vía biliar extrahepática

Chuni Jiménez D, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 83 años, con antecedentes de hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica estadio 3 y portadora de colostomía permanente tras cirugía por diverticulitis complicada.

Acude a urgencias por dolor abdominal en epigastrio con irradiación hacia hipocondrio derecho y espalda de tres días de evolución, acompañado de náuseas, vómitos alimentarios, ictericia y coluria. Al examen físico destaca tinte ictérico mucocutáneo, con dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, sin defensa ni irritación peritoneal, con un Murphy negativo y afebril. Analíticamente, elevación de GGT, FA y BT de 4,90 mg/dL a expensas de BD, con amilasa normal, sin leucocitosis ni reactantes de fase aguda elevados.

Con la sospecha clínica inicial de cólico biliar mantenido se realiza ecografía abdominal, informando de ectasia de la vía biliar intrahepática y dilatación de la vía extrahepática de aproximadamente 10 mm, con una vesícula distendida sin litiasis en su interior, de pared lisa y fina (Figura 1A). Para objetivar la causa de la dilatación extrahepática se solicita CPRM, evidenciándose stop “en pata de cangrejo” en tercio distal con defecto de repleción compatible con coledocolitiasis distal (Figura 1B). Con este diagnóstico se realiza CPRE. Tras varios intentos de canulación de vía biliar sin éxito y alojando guía cebra en conducto de Wirsung se realiza esfinterotomía traspancreática. Tras nuevo intento, se canula colédoco observándose en colangiograma litiasis distal de unos 8 mm, extraída con balón de Fogarty (Figura 2). Concluido el procedimiento se administra diclofenaco rectal como profilaxis de pancreatitis.

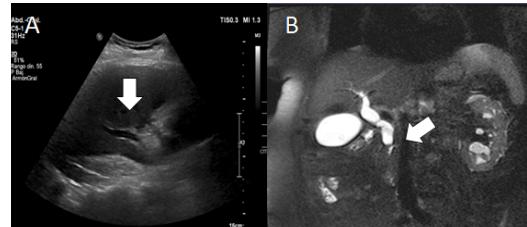


Figura 1. A. Ecografía. Dilatación de la vía extrahepática (flecha). B. CPRM. Stop en “pata de cangrejo” sugestivo de coledocolitiasis (flecha).



Figura 2. CPRE. A. Colangiograma con defecto de repleción compatible con coledocolitiasis distal (flecha). B. Litiasis extraída con arrastre de balón de Fogarty (catéter blanco).

En planta, la paciente presentó una evolución favorable tanto clínica como analítica pudiendo ser dada de alta con revisión en consulta.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Colelitiasis. Coledocolitiasis

La colelitiasis presenta una prevalencia de entre el 10-20% de la población occidental. El 80% son asintomáticas, el 20% restante, presenta síntomas en un plazo de 20 años tras el diagnóstico. Entre 1-4% presenta síntomas anuales y de estos 1-3% presenta complicaciones.

Se estima que entre el 5-20% de los pacientes tienen coledocolitiasis en el momento de una colecistectomía y la incidencia aumenta con la edad. La mayoría se origina por el paso de una litiasis desde la vesícula biliar (cálculos biliares secundarios) y en una minoría de casos por formación intrínseca en el conducto biliar favorecida por la estasis biliar (cálculos biliares primarios).

Factores de riesgo para la formación de coledocolitisiasis primaria

- Estasis biliar
 - Fibrosis quística
 - Divertículos periampulares
 - Colangitis piógena recurrente
- Conducto biliar grande
- Edad avanzada

Diagnóstico

El diagnóstico de coledocolitiasis se realiza por la combinación de clínica sugerente, alteraciones analíticas y pruebas de imagen compatibles.

Manifestaciones clínicas y exploración física

La coledocolitiasis se manifiesta como dolor cólico biliar sin fiebre. El dolor cólico biliar se caracteriza por ser un dolor de parición brusca, que se intensifica progresivamente hasta estabilizarse (Escala Análoga Visual > 5/10), sordo, localizado en el cuadrante superior derecho y epigastrio, irradiado a espalda y omóplato derecho y que no se modifica con los movimientos. A pesar de su nombre no es de tipo "cólico" sino que suele ser constante. Característicamente el dolor de origen "biliar", suele aparecer una hora tras las comidas, siendo típica a última hora de la tarde o por la noche. Puede interrumpir el sueño y suele tener una duración de más de 1 hora. El cólico biliar típico dura al menos 30 minutos y menos de 6 horas. Si se prolonga durante más de 5 horas, puede indicar una colecistitis aguda. Se puede acompañar de náuseas, vómitos, diaforesis, ictericia y coluria.

Hay casos de coledocolitiasis asintomáticas con alteración analítica como único hallazgo, descubrirse incidentalmente de forma intraoperatoria o en pruebas de imagen realizadas por otro motivo.

A diferencia de la colelitiasis, la coledocolitiasis es asintomática en solo el 5-12% de los pacientes y puede presentar complicaciones incluso graves en el 25%.

En el examen físico puede aparecer ictericia mucocutánea además de sensibilidad en el cuadrante superior derecho, sin signos de irritación peritoneal. Puede haber defensa voluntaria si el dolor es muy intenso. Se han visto casos con el signo de Courvoisier positivo (palpación de la vesícula biliar distendida), aunque este signo es más típico de obstrucciones malignas de la vía biliar.

Pruebas de laboratorio

Se debe solicitar una analítica completa que incluya reactante de fase aguda y leucocitos para descartar colangitis aguda y amilasa para descartar pancreatitis asociada. Generalmente, se suele evidenciar un patrón colestásico. La GOT y GPT se elevan de forma temprana en el curso obstructivo de la vía biliar, para posteriormente predominar el patrón colestásico típico (elevación BD, FA y GGT).

Pruebas de imagen

Las pruebas que se pueden emplear en el diagnóstico incluyen, la ecografía abdominal, la CPRM, la ecoendoscopia y por último la CPRE. El objetivo en la fase de diagnóstico es la utilización de pruebas poco invasivas, más rentable y más precisa, dependiendo de la sospecha clínica y la disponibilidad de las mismas en cada centro, así como las contraindicaciones y condiciones de cada paciente.

La primera prueba de imagen a realizar es la ecografía abdominal que tiene una sensibilidad entre el 20-90% y una especificidad del 91% para la detección de coledocolitiasis. La dilatación de la vía biliar es un signo indirecto de coledocolitiasis. Se considera dilatación de la vía biliar cuando esta es > de 6 mm, sin embargo, en aproximadamente el 13,4% de paciente con vía biliar < 6 mm tiene coledocolitiasis intraoperatoria. Un diámetro > 10 mm tiene una probabilidad del 50%.

Las pruebas más específicas y sensibles son la CPRM y la USE, con algunas diferencias (Figura 3, Tabla 1).

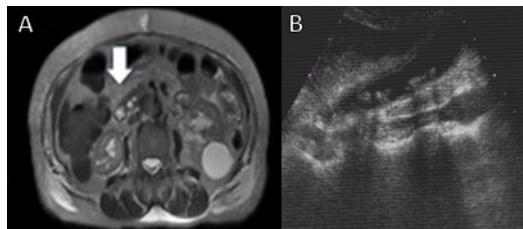


Figura 3. A. CPRM con coledocolitiasis. B. USE con vía biliar dilatada e imágenes hiperecogénicas con sombra acústica posterior compatibles con coledocolitiasis.

Tabla 1. Comparativa de pruebas de imagen para el diagnóstico de coledocolitiasis

Prueba	Ventajas	Inconvenientes
CPRM	<ul style="list-style-type: none"> - No es invasivo - Alta sensibilidad 93% - Alta especificidad 94% - Útil si anatomía alterada 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja la sensibilidad en litiasis < 6 mm - No detecta barro biliar en el colédoco - Contraindicado: Marcapasos, claustrofobia, bomba subcutánea, implante coclear, electroestimuladores, catéteres de Swan-Ganz o Bovriac, stents, expansores mamarios, filtros intravasculares, clips vasculares colocados hace menos de 3 meses, prótesis articulares
USE	<ul style="list-style-type: none"> - Invasivo - Alta sensibilidad 94-100% - Alta especificidad 95% - Mayor utilidad en sospecha de pancreatitis biliar (litiasis < 5 mm y barro biliar) 	<ul style="list-style-type: none"> - Detecta barro biliar - Requiere experiencia - Operador dependiente - No útil si alteración anatómica (p.ej. cirugía bariátrica previa)
CPRE	<ul style="list-style-type: none"> - Alta sensibilidad 80-93% - Alta especificidad 99-100% - Terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasivo - Requiere experiencia - Mayor tasa de complicaciones

CPMN: Colangiopancreatografía por resonancia magnética; USE: Ecoendoscopia; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Si no hay evidencia de cálculos biliares en las imágenes, y las pruebas realizadas son negativas para coledocolitiasis se debe considerar otros diagnósticos alternativos (Tabla 2).

Estadificación del riesgo

Utilizando los resultados de pruebas de laboratorio y de la ecografía abdominal es posible determinar factores predictivos y con ellos estimar el riesgo de tener coledocolitiasis, siendo útil su cálculo para establecer un tratamiento posterior.

Factores predictivos de coledocolitiasis

- Predictores muy fuertes:
 - Clínica de colangitis aguda
 - Bilirrubina total sérica > 4 mg/dL
 - Coledocolitiasis en prueba de imagen
- Predictores fuertes:
 - Bilirrubina total sérica entre 1,8 y 4 mg/dL
 - Coléodo dilatado en ecografía (> 6 mm en pacientes con vesícula in situ)
- Predictores moderados:
 - Edad mayor de 55 años
 - Clínica de pancreatitis litiasica
 - Pruebas de bioquímica hepática alteradas con bilirrubina total normal

Estadificación del riesgo de coledocolitiasis

- Alto riesgo: Al menos un predictor muy fuerte y/o ambos predictores fuertes. Probabilidad > 50% de tener coledocolitiasis.
- Riesgo intermedio: Un predictor fuerte y/o al menos un predictor moderado. Probabilidad del 10-50% de presentar coledocolitiasis.
- Bajo riesgo: Sin predictores. Probabilidad < 10% de presentar coledocolitiasis

Tratamiento

El manejo propuesto por las guías de la ASGE para el tratamiento de la coledocolitiasis, se basa en la presencia o ausencia de los factores predictivos antes mencionados (Figura 4, ver más adelante):

- Pacientes de alto riesgo: se recomienda realización de CPRE con extracción de cálculos (Figura 5), seguida de colecistectomía electiva.
- Pacientes de riesgo intermedio: se recomienda evaluación con pruebas de imagen (CPRM y USE) y extracción vía CPRE si identificación de las mismas con colecistectomía electiva si existe colelitiasis. Si estas pruebas son negativas, existe colelitiasis o barro biliar y persiste alta sospecha clínica se debe considerar la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria.
- Pacientes de bajo riesgo: Si hay colelitiasis o barro en la vesícula biliar y el paciente es buen candidato quirúrgico, está indicado realizar colecistectomía sin pruebas adicionales. Si el paciente no es buen candidato, se pueden considerar terapias alternativas, como la disolución médica de cálculos biliares.



Figura 5. CPRE. A. Realización de esfinterotomía amplia con papilotomo para facilitar la extracción. B. Arrastre con balón de Fogarty para extracción de coledocolitiasis.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de dolor en hipocondrio derecho

Colecistitis incipiente	Dolor en HCD de más de 6 horas acompañado de elevación de reactantes de fase aguda, sin elevación de enzimas de colestasis (FA y GGT)
Disfunción funcional del esfínter de Oddi	Dolor severo constante de al menos de 30 minutos en el HCD con intervalos libre de dolor, sin litiasis en pruebas de imagen
CEP	Sospechar en varón joven, con EII, especialmente CU, con cuadros recidivantes de colangitis aguda y colangiografía compatible (vía biliar arrostriada)
CBP	Sospechar en mujer joven con prurito, ictericia, colestasis y AMA positivos
Cirrosis biliar secundaria	Obstrucción crónica de la vía biliar de cualquier causa (litiasis, estenosis, CEP, FQ...)
Colangiocarcinoma distal	Síndrome constitucional, ictericia y dilatación de la vía biliar sin causa obstructiva
Ampuloma	Síndrome constitucional, anemia y heces blanquecinas con dilatación de la vía biliar intra y extrahepática
Parasitosis intrabiliar	Fasciola hepatica, áscaris lumbricoides, eosinofilia y/o abscesos hepáticos

HCD: Hipocondrio derecho; FA: Fosfatasa Alcalina; GGT: γ-glutamiltranspeptidasa; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; CU: Colitis Ulcerosa; AMA: Anticuerpos antimitocondriales. FQ: Fibrosis quística.

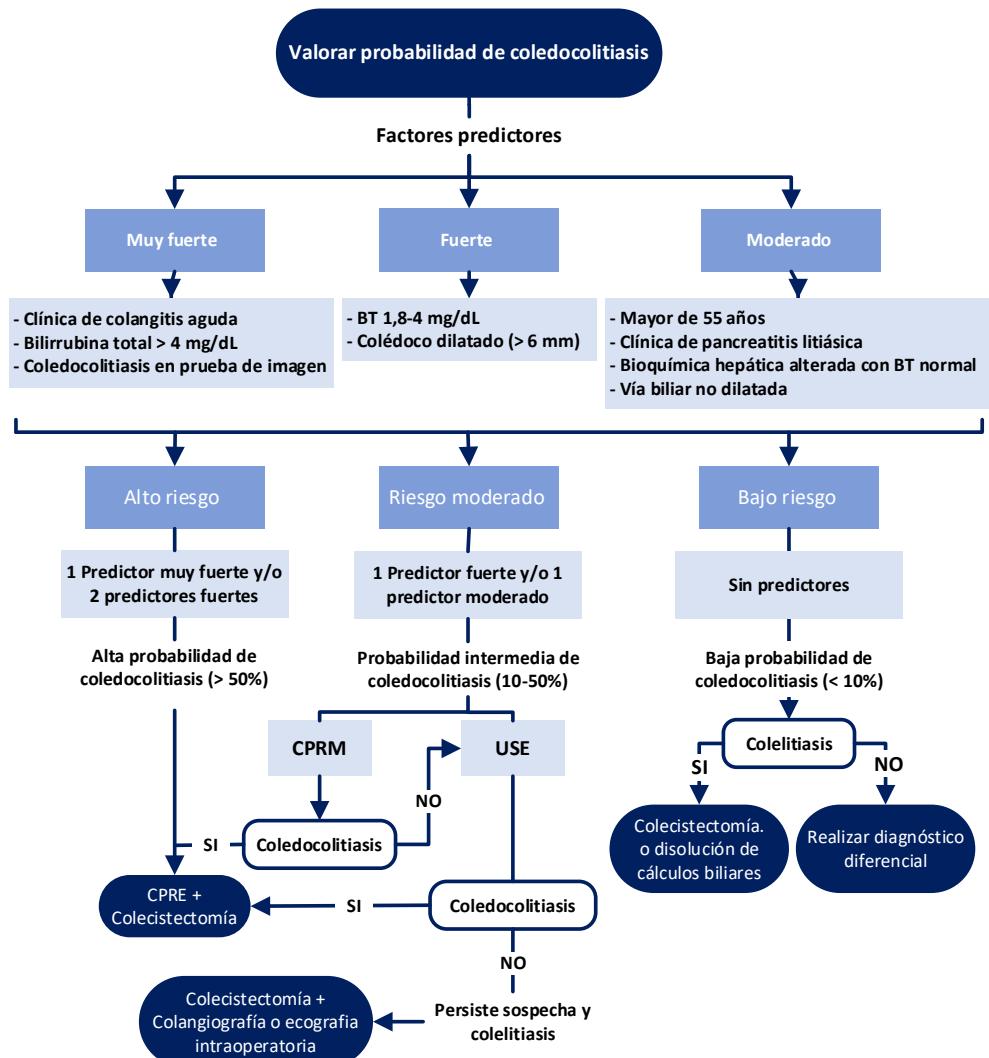


Figura 4. Algoritmo de manejo ante la sospecha de coledocolitiasis. CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética; USE: Ecoendoscopia; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; BT: Bilirrubina total.

Complicaciones de la coledocolitis

Las principales complicaciones asociadas con la coledocolitis son la pancreatitis (ver en capítulo 45) y la colangitis aguda (ver en capítulo 43).

Los pacientes con pancreatitis biliar asociada, suelen presentar náuseas, vómitos, elevaciones en la amilasa sérica y la lipasa (superior a tres veces el LSN) y pueden tener hallazgos por imágenes que sugieren pancreatitis aguda.

Los pacientes con colangitis aguda a menudo presentan fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia (tríada de Charcot) y leucocitosis. En casos graves, la bacteriemia y la sepsis pueden conducir a hipotensión y alteración del estado mental (Pentada de Reynolds).

Los pacientes con pancreatitis aguda y colangitis aguda deben someterse a una CPRE precoz, pero no está claro si los pacientes con pancreatitis aguda sin colangitis se benefician de esta.

La obstrucción biliar de larga duración causada por coledocolitis, menos frecuente pero importante, puede progresar a cirrosis (cirrosis biliar secundaria),

habiéndose demostrado que la resolución de la misma puede condicionar la regresión de la fibrosis.

Colecistectomía previa

Los pacientes con colecistectomía previa también pueden presentar coledocolitis. Este hecho puede ocurrir si un cálculo escapa de la vesícula biliar durante la colecistectomía o si hay formación de litiasis *de novo* dentro del conducto biliar común.

La dilatación de la vía biliar que se ve en la ecografía abdominal es menos valorable ya que puede ser el resultado de una litiasis del conducto biliar común, o puede ser el resultado de la colecistectomía, ya que, tras la misma, el conducto biliar común puede dilatarse hasta 10 mm sin que ello tenga un significado patológico. En estos pacientes, si la sospecha de coledocolitis es alta (clínica y analítica compatible) se recomienda realizar CPRM o USE para su confirmación. Si hay litiasis, se debe realizar una CPRE terapéutica; Si no, se puede considerar como diagnóstico alterativo la disfunción del esfínter de Oddi, pudiéndose considerar la realización de CPRE diagnóstica, teniendo en cuenta el mayor riesgo y la disminución del beneficio.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Buxbaum J, Abbas Fehmi S, Sultan S, Fishman D, Qumseya B, Cortessis V et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2019; 89(6): 1075-1105.e15.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016; 65(1): 146-81.
- Tringali A, Loperfido S, Costamagna G. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 5 de septiembre de 2018; acceso 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Tringali A, Loperfido S, Costamagna G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Indications, patient preparation, and complications. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 2 de abril de 2020; acceso 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Vezakis A, Fragulidis G, Polydorou A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Diagnosis and management. World J Gastrointest Endosc. 2015; 7(14): 1135-41.
- Zakk SF, Afshar NH. Approach to the management of gallstones. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 17 de julio de 2019; acceso 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

43

Fiebre, ictericia y malestar general en varón de 76 años

Marín Bernabé C, García Belmonte D, Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años con antecedentes de colelitiasis y colangitis por coledocolitiasis extraída mediante CPRE hace 30 días. Acude sobre las 22:00 horas de un miércoles al Servicio de Urgencias por malestar general y fiebre de hasta 39°C.

A la exploración se identifica ictericia conjuntival, abdomen no doloroso y TA de 76/42 mmHg. Se realiza analítica urgente destacando: creatinina 1,6 mg/dL, BT 4,60 mg/dL (BD 3,80 mg/dL), GGT 751 U/L, FA 675 U/L, GPT 71 U/L, procalcitonina 28,3 ng/mL, PCR < 0,5 mg/dL, ion lactato 3,6 mmol/L, leucocitos 13.800/uL e INR 1,55.

Con la sospecha de colangitis aguda se inicia sueroterapia con 1500 mL de cristaloïdes y se solicita la realización de Eco-TC urgente que muestra dilatación de vía biliar intra y extrahepática de hasta 21 mm secundaria a coledocolitiasis y barro biliar. También se observa un absceso de 23 mm en segmento VII hepático junto a otros pequeños focos de microabscesos (Figura 1).

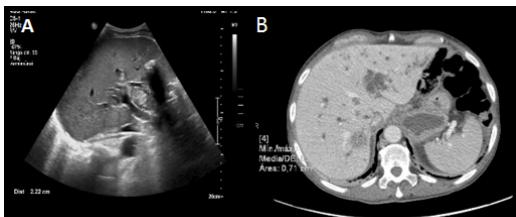


Figura 1. A. Ecografía con dilatación de vía biliar. B. Abscesos hepáticos múltiples en TC.

Ante la mala situación clínica del paciente, en oligoanuria y TAM de 50 mmHg, se procede a ingreso en UCI, iniciándose piperacilina-tazobactam

y noradrenalina para estabilización del estado hemodinámico.

A la mañana siguiente, con el diagnóstico de colangitis aguda grave de menos de 12 horas de evolución y empeoramiento analítico (leucocitos 22.000/uL y PCR 18,5 mg/dL) se contacta con Digestivo que plantea CPRE urgente durante esa misma mañana.

En la CPRE, se observa una papila duodenal con esfinterotomía previa, sobre la que se realiza esfinteroplastia con balón, que permite la extracción de barro biliar, litiasis y material purulento abundante, concluyendo el procedimiento con la colocación de dos prótesis biliares plásticas con adecuado drenaje biliar (Figura 2).

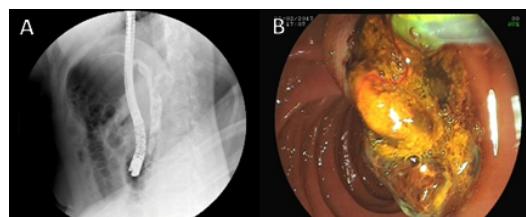


Figura 2. CPRE. A. Dilatación del coléodo con defectos de repleción en su interior, compatible con litiasis y barro biliar. B. Extracción de barro biliar y litiasis mediante balón de Fogarty.

El paciente permanece 48 horas más en UCI, con buena evolución hemodinámica y de la función renal, mejorando los parámetros inflamatorios, aunque con BT mantenida en torno a 1,6 mg/dL. En TC abdominal de control, persiste dilatación de vía biliar extrahepática y abscesos hepáticos, por lo que se completa estudio con una CPRM magnética que confirma la presencia de litiasis en radical biliar intrahepático derecho.

Se consulta con Cirugía y se decide tratamiento quirúrgico conjunto para colecistectomía y cirugía de la vía biliar. Al alta el paciente, se encuentra asintomático y sin fiebre, a la espera de intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La colangitis es una patología temida ya que si no se actúa con celeridad puede abocar en la muerte del paciente. Sin embargo, como describimos en este capítulo, la mayoría de los casos son leves y responden adecuadamente a terapia antibiótica y soporte intensivo. Desafortunadamente sólo en algún caso grave, que no responde a tratamiento médico, el drenaje biliar ha de ser urgente. En este sentido cobra importancia iniciar la escalada con métodos endoscópicos como CPRE o radiología intervencionista, dejando a la cirugía como última opción.

Etiopatogenia

La colangitis aguda es un cuadro clínico caracterizado por signos y síntomas de infección, secundaria a la obstrucción del conducto biliar con la consecuente proliferación bacteriana. Así, la colangitis puede progresar desde una infección local a un cuadro sistémico, desarrollándose complicaciones como abscesos hepáticos o sepsis. En estas situaciones, puede alcanzar una mortalidad del 10-30%, siendo el fallo orgánico y la ausencia de respuesta al tratamiento los principales factores relacionados.

Entre las causas de obstrucción biliar, la coledocolitiasis es la causa más frecuente, pero también puede precipitarse por estenosis benignas o malignas, colonización parasitaria, o como complicación de la manipulación endoscópica de la vía biliar por CPRE, sobre todo si se realiza con fines terapéuticos y no se logra un adecuado drenaje biliar.

Causa más frecuentes de obstrucción biliar

- Cálculos biliares (28-70%)
- Estenosis biliares benignas (5-28%)
- Malignas (10-30%)
- Complicaciones de una CPRE (0,5-2,4%)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la colangitis aguda se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho o epigastrio, ictericia y fiebre, conjunto de síntomas conocidos como tríada de Charcot (50-75% de los casos). Si a este cuadro se le suma confusión mental

y shock, constituyen la pentada de Reynolds (3,5-7,7%), que se asocia a una colangitis grave y a mayor mortalidad.

En ocasiones, la colangitis aguda puede presentarse de manera atípica, siendo muy difícil alcanzar el diagnóstico. Por ejemplo, en pacientes de edad avanzada, diabéticos o en tratamiento corticoideo, una hipotensión mantenida puede ser la única manifestación, siendo en estas situaciones de especial relevancia la sospecha clínica precoz, iniciando cuanto antes un tratamiento eficaz.

Manejo inicial y pruebas diagnósticas

El manejo inicial de pacientes con sospecha de colangitis aguda comienza con la medida de los signos vitales (TA, FC y FR) de manera que se pueda evaluar si la situación es urgente o no. Si el caso se considera urgente, debe iniciarse de manera inmediata un tratamiento de soporte adecuado sin esperar al diagnóstico definitivo.

En la historia clínica del paciente se deben recoger los antecedentes de enfermedades previas de patología biliar y comienzo de los síntomas. En la exploración física, se evalúa el nivel de conciencia, la presencia de ictericia, fiebre, dolor abdominal o el signo de Murphy, específico de la colecistitis que debe ser descartada.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio suelen mostrar un patrón mixto de elevación de enzimas de citolisis (GOT y GPT) y colestasis (FA y GGT). El aumento de bilirrubina se observa en el 60-70% de los casos y la elevación de la FA y GGT es prácticamente la norma, apareciendo en más del 90% de los pacientes.

También es habitual encontrar leucocitosis y aumento de PCR. Deberá realizarse estudio completo que incluya, recuento de plaquetas, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, tiempo de protrombina e INR, con el propósito de evaluar la gravedad.

Los niveles plasmáticos de amilasa pueden estar incrementados, en cuyo caso debe considerarse una pancreatitis aguda asociada. Si existe fiebre alta, se recogerán hemocultivos, que permitan orientar el tratamiento antibiótico.

Pruebas de imagen

La utilidad de las pruebas de imagen en la evaluación de la colangitis aguda, es la búsqueda de signos indirectos de inflamación, como es la dilatación del

conducto biliar y también la identificación de la causa subyacente de la obstrucción.

Las técnicas de imagen más útiles en el diagnóstico de la colangitis aguda son la ecografía, la TC y la CPRM. Tanto la ecografía abdominal como la TC son útiles para el diagnóstico inicial y al menos una de ellas debe realizarse a la llegada del paciente al servicio de urgencias.

La ecografía abdominal, es una prueba no invasiva y simple, con una alta especificidad, pero sensibilidad insuficiente, no siempre logrando detectar la dilatación biliar. A diferencia de esta, la TC, consigue identificar claramente la dilatación del conducto biliar y además puede dar un diagnóstico más exacto de la etiología, así como visualizar posibles complicaciones locales como abscesos o trombosis portal. Por ello, en el entorno clínico, cuando un paciente presenta dolor abdominal agudo, el TC a menudo se realiza antes que la ecografía o en combinación con esta.

La CPRM permite delinear el conducto biliar con una resolución de contraste superior a la ecografía y al TC, pero debido a la accesibilidad limitada, generalmente solo se usa cuando el diagnóstico resulta difícil con las anteriores técnicas de imagen.

La ecoendoscopia (USE) puede ser útil en casos de sospecha de colangitis por cálculos de pequeño tamaño o cuando no se logra el diagnóstico de la obstrucción biliar con las pruebas anteriores.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la colangitis se ha realizado tradicionalmente de acuerdo a la presencia de la triada de Charcot, aunque si bien tiene una alta especificidad, tiene una sensibilidad muy baja y por tanto no puede ser utilizada como criterio único.

La guía de Tokio 2018 (Tabla 1) recoge unos criterios diagnósticos apoyados en signos clínicos, biológicos y de pruebas de imagen que permiten establecer la presencia de colestasis e inflamación, característicos de la colangitis aguda:

- La colangitis se acompaña de inflamación sistémica manifestada por fiebre o, en ausencia de esta, cambios analíticos que reflejen la respuesta sistémica.
- La colestasis es una característica clínica clave de la colangitis aguda que puede manifestarse con ictericia o en ausencia de esta, determinarse por alteraciones en el perfil hepático.

Tabla 1. Criterios diagnósticos TG18/TG13 para la colangitis aguda

A. Inflamación sistémica

- A-1. Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) y / o escalofríos
- A-2. Datos de laboratorio: evidencia de respuesta inflamatoria (leucocitos < 4.000 o $> 10.000/\mu\text{L}$. PCR $\geq 1 \text{ mg/dL}$)

B. Colestasis

- B-1. Ictericia (Bilirrubina directa $\geq 2 \text{ mg/dL}$)
- B-2. Datos de laboratorio: pruebas de función hepática anormales (GOT, GPT, FA y GGT $\times 1,5 \text{ LSN}$)

C. Imágenes

- C-1. Dilatación biliar
- C-2. Evidencia de la etiología en las técnicas de imagen (estenosis, cálculos, stent, etc.)

Nota: Diagnóstico de sospecha: un elemento en A + un elemento en B ó C. Diagnóstico definitivo: un elemento en A, un elemento en B y un elemento en C. PCR: Proteína C reactiva; LSN: Límite superior de la normalidad.

Tratamiento

Una vez que se ha alcanzado un diagnóstico definitivo de colangitis aguda se inicia el tratamiento que será dirigido hacia dos escenarios, tratamiento de la infección y drenaje biliar, con tratamiento de la etiología de la obstrucción biliar en el mismo acto del drenaje o en un segundo tiempo.

Tratamiento de soporte

Incluye la infusión de líquidos y analgésicos, con un control cuidadoso de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen de orina.

Tratamiento antibiótico

El objetivo principal de la terapia antibiótica es limitar la respuesta séptica sistémica y la inflamación local. Si bien, el drenaje biliar se ha reconocido como el pilar del tratamiento en la colangitis aguda, los antibióticos son fundamentales para permitir que se pueda realizar de manera electiva y en las mejores condiciones para el paciente.

En general, se aconseja administrarla la terapia antibiótica dentro de las primeras 6 horas, teniendo en cuenta que, en aquellos pacientes con shock séptico, no deberá demorarse más allá de una hora tras el diagnóstico.

Las bacterias que se encuentran comúnmente en las infecciones del tracto biliar son bien conocidas (Tabla 2), aunque, el microrganismo aislado con mayor frecuencia en hemocultivos de pacientes con colangitis aguda sigue siendo *Escherichia coli*.

Tabla 2. Microorganismos aislados en hemocultivos en paciente con infecciones del tracto biliar

Gram-negativas	Infecciones en la comunidad	Infecciones nosocomiales
<i>Escherichia coli</i>	35-62%	23%
<i>Klebsiella spp</i>	12-28%	16%
<i>Pseudomonas spp</i>	4-14%	17%
<i>Enterobacter spp</i>	2-7%	7%
<i>Acinetobacter spp</i>	3%	7%
<i>Citrobacter spp</i>	2-6%	5%
Gram-positivos	Infecciones en la comunidad	Infecciones nosocomiales
<i>Enterococcus spp</i>	10-23%	20 %
<i>Streptococcus spp</i>	6-9%	5%
<i>Staphylococcus spp</i>	2%	4%
Anaerobios	1%	2%
Otros	17%	11%

En función del contexto y la gravedad de la infección es necesario establecer un determinado régimen antibiótico (Tabla 3).

Identificar el organismo u organismos causantes es un paso esencial para el tratamiento de la colangitis. Las tasas positivas de cultivos biliares varían del 28% al 93%, recomendándose en todos los casos, recoger muestra para cultivo al inicio de cualquier procedimiento de drenaje biliar.

Por otro lado, existen estudios recientes que indican que las tasas positivas de hemocultivos entre pacientes con colangitis aguda son menores de lo que se creía y, por lo tanto, sólo se recomiendan los

hemocultivos en infecciones de alta gravedad y cuando dichos resultados puedan implicar cambios en el tratamiento.

Al seleccionar agentes antimicrobianos, además del microorganismo causal, se deben tener en cuenta factores como las resistencias locales, la historia de uso previo de antibióticos, la función renal y hepática, antecedentes de alergias y otros eventos adversos.

Una vez que se controla la fuente de infección, se recomienda mantener los antibióticos durante 4 a 7 días salvo que se aíslen cocos gram-positivos como *Enterococcus spp.* y/o *Streptococcus spp.* en cuyo caso se recomienda una duración mínima de 2 semanas.

Criterios de gravedad

Junto con el tratamiento inicial, debe realizarse una evaluación de la gravedad que permita predecir el pronóstico y la estrategia de tratamiento.

Estos criterios van a servir especialmente para identificar a aquellos pacientes cuyo pronóstico puede mejorar significativamente gracias a un drenaje biliar temprano.

Los criterios en los que nos basaremos están establecidos en la guía de Tokio 2018 y van a dividir la colangitis aguda en tres tipos en función de la gravedad.

Tabla 3. Regímenes antibióticos de elección en infecciones de vía biliar en función de la gravedad y contexto de la infección

Infecciones biliares adquiridas en la comunidad		Infecciones biliares nosocomiales	
Grado I	Grado II	Grado III	
-	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam
Cefazolina ó Cefotiam ó Cefuroxima ó Ceftriaxona ó Cefotaxima ó ± Metronidazol Cefoperazona/sulbactam	Ceftriaxona ó Cefotaxima ó Cefepima ó Cefozopran ó Cefatazidima ± Metronidazol Cefoperazona/sulbactam	Cefepima ó Ceftazidima ó Cefozopram ó ± Metronidazol	Cefepima ó Ceftazidima ó Cefozopram ± Metronidazol
Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilastina Meropenem Ertapenem	Imipenem/cilastina Meropenem Ertapenem
Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino	Aztreonam ± metronidazol	Aztreonam ± metronidazol	Aztreonam ± metronidazol

Grado I (leve): no cumple ninguno de los criterios para colangitis moderada o grave

Grado II (moderada): asociada a dos de las siguientes condiciones:

- Leucocitos ($> 12.000/\mu\text{L}$, $< 4.000/\mu\text{L}$)
- Fiebre ($\geq 39^\circ\text{C}$)
- Edad (≥ 75 años)
- Hiperbilirrubinemia ($\text{BT} \geq 5 \text{ mg/dL}$)
- Hipoalbuminemia (menor al límite inferior de la normalidad $\times 0,73 \text{ g/dL}$)

Grado III (grave): asociada a la disfunción de al menos uno de los órganos o sistemas siguientes:

- Cardiovascular: hipotensión que requiere infusión de dopamina $\geq 5 \text{ mcg/kg/min}$, o noradrenalina
- Neurológica: alteración de la conciencia
- Respiratoria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300
- Renal: oliguria, creatinina sérica $> 2,0 \text{ mg/dL}$
- Hepática TP-INR $> 1,5$

Grado I (colangitis aguda leve)

Se define como una colangitis que no cumple con los criterios de evaluación de gravedad para la colangitis moderada o grave. En la mayoría de los casos, el tratamiento inicial que incluye antibióticos es suficiente y la mayoría de los pacientes no requieren drenaje biliar. Sin embargo, se debe considerar el drenaje biliar si un paciente no responde al tratamiento inicial. La esfinterotomía y extracción de coledocolitiasis, se pueden realizar al mismo tiempo que el drenaje biliar.

Grado II (colangitis aguda moderada)

Es una colangitis que sin ser grave requiere un drenaje biliar temprano. La colangitis se considera moderada si se cumplen al menos dos de los siguientes cinco criterios: leucocitos ≥ 12.000 o < 4.000 , temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$, edad ≥ 75 años, bilirrubina total $\geq 5 \text{ mg/dL}$, o albúmina menor al límite bajo de la normalidad $\times 0,73 \text{ g/dL}$.

Si la etiología subyacente requiere tratamiento, debe proporcionarse cuando el paciente haya mejorado, aunque si se debe a coledocolitiasis, la esfinterotomía y su extracción se pueden realizar junto con el drenaje biliar.

Grado III (colangitis aguda grave)

En la colangitis con daño orgánico inducido por sepsis, se considera como tal, si cumple alguno de los siguientes criterios: disfunción cardiovascular, disfunción neurológica, disfunción respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), disfunción renal (oliguria o creatinina

sérica $> 2,0 \text{ mg/dL}$), disfunción hepática (INR $> 1,5$) o trastorno de la coagulación (recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$).

Como la situación del paciente puede deteriorarse rápidamente, es esencial una respuesta rápida que incluya un manejo respiratorio y circulatorio apropiado en una unidad de cuidados intensivos.

El drenaje biliar, transparietohepático, endoscópico o quirúrgico, según disponibilidad debe realizarse lo antes posible una vez estabilizado el paciente. Si se requiere tratamiento para la etiología subyacente, incluso en caso de coledocolitiasis, se debe proporcionar después de que el estado general del paciente haya mejorado

Drenaje biliar

El drenaje biliar se puede realizar mediante CPRE, colangiografía transparietohepática (CTPH), drenaje guiado por USE o por cirugía abierta. El drenaje endoscópico se considera el método de elección y las mencionadas alternativas se considerarán en función de la cartera de servicios de cada hospital.

Los tiempos recomendados para el drenaje biliar en resumen son los siguientes:

- Grado III (grave): drenaje biliar tan pronto como sea posible, dentro de las primeras 12 horas en paciente con shock séptico.
- Grado II (moderada): drenaje biliar dentro de las 48-72 horas.
- Grado I (leve): drenaje biliar de manera electiva, generalmente.

Las otras alternativas a la CPRE, de segunda elección se podrán valorar según los siguientes supuestos:

- Fracaso técnico de CPRE.
- Hospital sin CPRE en cartera de servicios y si no fuera posible por fin de semana o festivo, o no es recomendable su traslado al hospital de referencia.
- Hospital con CPRE en cartera de servicios que carece de dicho recurso por ser fin de semana o festivo.

Consideraciones finales

Como se expone en este capítulo, la colangitis aguda es una patología frecuente, que, si bien la mayoría de los casos responden de forma adecuada tras instauración de tratamiento farmacológico, puede requerir de ingreso en UCI o cirugía en casos graves.

Respecto al drenaje de la vía biliar, en nuestro Hospital se realiza CPRE en ámbito programado, no demorar y urgencias durante el horario laboral (no en fines de semana o festivos), al igual que el resto de los Hospitales con CPRE de la Región de Murcia. Tampoco hay posibilidad de radiología intervencionista en festivo o fin de semana en nuestro hospital. Así pues, ante una situación de CPRE urgente no demorar en festivo o fin de semana, se debe plantear derivar al paciente para realización de CTPH en hospital de referencia de la Comunidad (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) o el tratamiento quirúrgico.

Finalmente, se realiza una propuesta de manejo inicial ante una colangitis aguda en hospitales de cuarto nivel con todos los recursos (Figura 3), de tal forma que lo normal, es que una colangitis responda favorablemente a la administración de antibioticoterapia y soporte hidroelectrolítico pudiendo esperar a una CPRE electiva o programada.

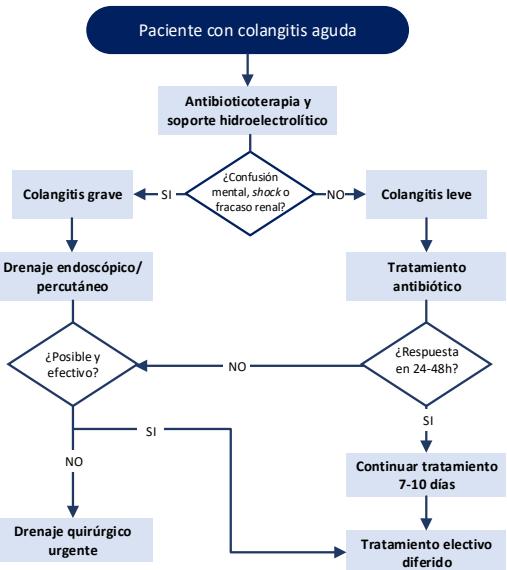


Figura 3. Manejo de paciente diagnosticados de colangitis aguda en hospitales de cuarto nivel.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM et al. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25(1): 3-16.
- Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Steven M. Strasberg SM, Pitt HA et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25(1): 17-30.
- Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HP et al. Tokyo guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25(1):31-40.

Capítulo

44

Dolor abdominal tras realización de CPRE

Ruiz Moreno M, Jiménez Sánchez J, Marín Bernabé C, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica endoscópica avanzada que en la actualidad solo tiene indicación terapéutica. Requiere una alta cualificación y capacitación para su dominio y una curva de aprendizaje alta para su realización. Aunque en buenas manos, es una técnica segura, no está exenta de complicaciones. Algunas de ellas, son las más graves de cualquier procedimiento de patología gastrointestinal y por el que hay mayor número de denuncias médicas. Por dicho motivo, sentar bien su indicación, además de realizar una técnica depurada y proporcionar todos los mecanismos de prevención de complicaciones, es una de las bases de su éxito. Como acuña uno de los "padres de la CPRE" Peter Cotton, "*CPRE mal indicada, CPRE complicada*". A continuación, exponemos dos casos de una de las complicaciones más temida, la perforación.

Caso 1

Mujer de 49 años, sin antecedentes de interés, que acude por cuadro de 10 días de evolución de dolor postpandrial en hipocondrio derecho intermitente, acompañado de tinte subictérico, coluria e hipoacolia. La paciente no había desarrollado fiebre ni otra sintomatología.

Ante la sospecha clínica de ocupación de vía biliar, se corrobora con una bilirrubina total 1,80 mg/dL a expensas de bilirrubina directa 1,50 mg/dL y se solicita ecografía abdominal que confirma la presencia de coledocolitiasis. Con este diagnóstico, se realiza CPRE con intención terapéutica en la que tras esfinterotomía se extraen litiasis de 10 mm y otras

microlitiasis con balón de Fogarty, sin complicaciones inmediatas.

En las siguientes 24 horas, la paciente comienza con empeoramiento clínico presentando fiebre, hipotensión y taquicardia compatible con colangitis post-CPRE iniciando antibioterapia con piperacilinatazobactam. Se realiza nueva CPRE a las 48 horas ante la persistencia de la clínica consiguiendo la extracción de material purulento abundante y procediendo a la colocación de prótesis biliar plástica de 5 Fr y 7 cm visualizando buen drenaje a su través. En las siguientes 12 horas la paciente presenta enfisema subcutáneo, objetivando en la exploración abdominal timpanismo y mínima distensión por lo que, ante la sospecha de perforación iatrogénica, se realiza TC urgente donde se observa el enfisema subcutáneo y la presencia de neumoperitoneo que confirma perforación (Figura 1A).

Dada la situación de estabilidad de la paciente y el tiempo de evolución transcurrido desde la CPRE se comenta el paciente con Cirugía y se decide tratamiento conservador. En planta permanece estable clínicamente, sin nuevos episodios de fiebre ni dolor abdominal. Se realiza TC de control con contraste oral sin salida del mismo del tracto digestivo y con neumoperitoneo y enfisema subcutáneo en remisión (Figura 1B) por lo que se inicia dieta con buena tolerancia y se decide alta quedando pendiente de realización de colecistectomía profiláctica.

La paciente permanece asintomática en Consultas Externas pasadas cuatro semanas y se realiza colecistectomía pasadas 8 semanas sin incidencias. Un año después continúa sin clínica y con controles analíticos normales.

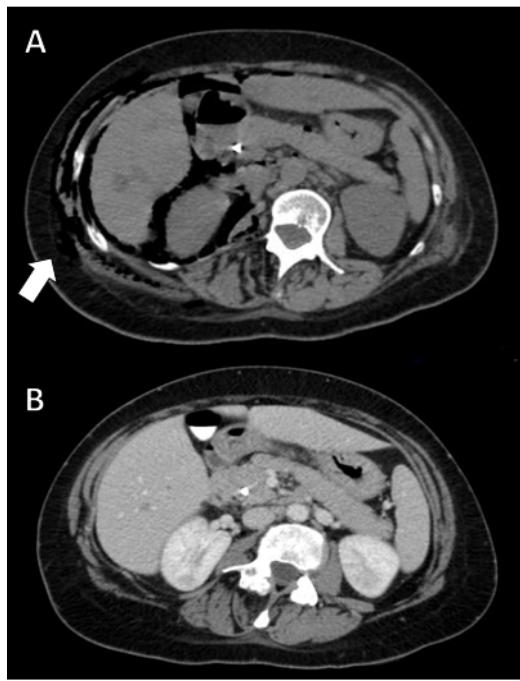


Figura 1. A. TC abdominal: se objetiva enfisema subcutáneo derecho (flecha) y neumoperitoneo más acentuado en hemiabdomen derecho. B. TC abdominal de control 15 días después con resolución casi total del enfisema y neumoperitoneo. El punto hiperintenso destelleante en cabeza pancreática es la prótesis.

Caso 2

Paciente varón de 71 años, alérgico a penicilina, fumador activo de más de 20 años de evolución y cirrosis etanólica con varios episodios de hemorragia digestiva por gastropatía hipertensiva. En una CPRM solicitada de forma ambulatoria por clínica sospechosa de patología biliar es diagnosticado de colecoledocolitiasis con mínima dilatación de vía biliar por lo que ingresa para realización de CPRE programada.

La duración previa a la visualización de la papila no excedió los cinco minutos. No hubo éxito técnico en la canulación y se suspendió la exploración para valoración de tratamiento quirúrgico de rescate.

El postprocedimiento inmediato transcurrió sin incidencias, iniciando el paciente dieta líquida por la tarde según protocolo. Doce horas después comienza con epigastralgia intensa y distensión abdominal. Ante la sospecha de pancreatitis postCPRE se instaura analgesia endovenosa. Con amilasemia normal y debido a la mala evolución clínica se realiza TC abdominal que pone de manifiesto la presencia de neumoperitoneo de probable origen iatrogénico (Figura 2).

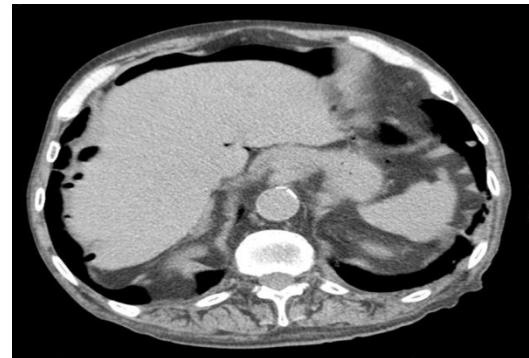


Figura 2. TC abdominal sin contraste urgente realizado ante la sospecha de perforación post-CPRE confirmada ante la presencia de neumoperitoneo y neumoretroperitoneo bilateral.

Con diagnóstico de perforación post-CPRE y dada la comorbilidad del paciente, se decide, previa consulta con Cirugía, tratamiento conservador. Se mantiene dieta absoluta y fluidoterapia y se inicia tratamiento antibiótico con aztreonam y metronidazol.

Al día siguiente el paciente comienza con fiebre y empeoramiento clínico con signos de irritación peritoneal a la exploración, por lo que es sometido a cirugía urgente, observando en el campo quirúrgico una peritonitis difusa purulenta secundaria a la salida de material fecaloideo a través de una perforación múltiple sobre el polo cecal, que presentaba morfología compatible con etiología isquémica. La exploración quirúrgica del área biliopancreática no mostraba signos de complicación. Se realizó hemicolectomía derecha, colecistectomía y coledocotomía con extracción de litiasis impactada de gran tamaño. El resultado anatomo-patológico de la pieza quirúrgica fue el de colitis isquémica.

El paciente precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por desarrollo de shock séptico, con evolución favorable, por lo que tras cuatro días pasó a planta de hospitalización de Cirugía, antes de su alta definitiva.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La CPRE es una técnica mixta (endoscópica y radiológica) de gran utilidad en el tratamiento de la patología biliopancreática. Mediante endoscopio de visión lateral (duodenoscopio) alcanzamos la segunda porción duodenal donde se visualiza la papila duodenal procediendo a la canulación del colédoco y/o el conducto pancreático principal o conducto de Wirsung (Figura 3) precisando, en ocasiones, intervenciones complejas como la esfinterotomía o la esfinteroplastia del esfínter de Oddi.

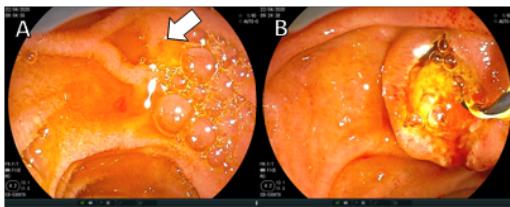


Figura 3. CPRE. **A.** Segunda porción duodenal donde se observa papila duodenal de pequeño tamaño (flecha). **B.** Esfinterotomía amplia con inserción de guía cebra en hepatocoléodocho.

Se trata de un procedimiento complejo, siendo una de las intervenciones más difíciles de la endoscopia digestiva. Esta técnica, no exenta de riesgos, conlleva la posibilidad de aparición de complicaciones. El precoz reconocimiento y manejo de las mismas, reduce la mortalidad asociada al procedimiento.

Las complicaciones se clasifican en indirectas y directas. Las indirectas aparecen en órganos alejados del lugar donde se realiza la técnica, con frecuencia en relación con la sedación (24,6%) y la patología de base del paciente. Las más frecuentes son la desaturación (saturación O₂ < 85%) y la hipotensión o hipertensión definidas como presión arterial < 90/50 y > 190/130 mmHg respectivamente. Las directas hacen referencia a las relacionadas con la técnica, que a su vez se dividen:

- Prematuras (las más frecuentes): pancreatitis aguda, colangitis/colecistitis, hemorragia post-esfinterotomía y perforación duodenal.
- Tardías: estenosis papilar post-esfinterotomía y colangitis por obstrucción de la prótesis.

En 1991 se establecieron unos criterios consensuados para definir las complicaciones directas más comunes de la CPRE, que han sido actualizados (Tabla 1). Se ha reducido la incidencia, así como la gravedad (mortalidad global post-CPRE 0,06%) de estas complicaciones, debido al desarrollo de la técnica y de la experiencia de los profesionales que la realizan.

La recurrencia de cálculos del conducto biliar después de la extracción endoscópica es un problema que se produce en el 11,3% de los pacientes en los siguientes 5 años. Además, después de una primera recurrencia una segunda y tercera recurrencia es aún más probable (23,4% y 33,4% respectivamente). Los factores de riesgo más importantes son la edad y la presencia de vesícula biliar, de ahí la importancia de realizar colecistectomía tras primera evidencia de colelitiasis o coledocolitiasis.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda post-CPRE (PAPC) sigue siendo la complicación más frecuente, en algunas series hasta el 10%, siendo la mitad de ellas leves y una mortalidad asociada menor al 0,7%. Se entiende como tal, al dolor abdominal característico sumado a una elevación del triple del límite superior de normalidad (LSN) de amilasemia. La elevación aislada menor del triple del LSN de la amilasemia es frecuente (75% pacientes post-CPRE) así como el dolor abdominal inespecífico.

Existen numerosos factores de riesgo para la PAPC relacionados con el paciente, siendo los más frecuentes la edad joven, el sexo femenino o el desarrollo previo de pancreatitis.

Los factores relacionados con el procedimiento estarán vinculados con la manipulación de la vía biliar que, en ocasiones, será inherente a la realización de la prueba. Uno de los más importantes es la canulación difícil de la papila, la cual definimos como, más de cinco intentos de canulación, intentos de canulación que superen los cinco minutos o la canulación no intencionada de la vía pancreática en dos o más ocasiones. A los anteriores se suma la experiencia del endoscopista.

Factores de riesgo de PAPC relacionados con el paciente

- Sexo femenino
- Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi
- Pancreatitis agudas previas
- PAPC previas
- Edad joven
- Ausencia de dilatación de vía biliar
- Bilirrubina sérica normal.

Factores de riesgo de PAPC relacionados con el procedimiento

- Dificultad de canulación
- Cable guía en vía pancreática
- Contraste en vía pancreática
- Esfinterotomía precorte
- Dilatación del esfínter con balón

Para la prevención de la pancreatitis aguda post-CPRE, se debe administrar de rutina por vía rectal 100 mg de diclofenaco o indometacina, inmediatamente antes de la CPRE en todos los pacientes sin contraindicaciones para la administración de AINE (alergia o gestación > 30 semanas).

Tabla 1. Complicaciones relacionadas con la CPRE descritas por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal

Complicación	Frec.	Mort.	Leve	Moderada	Grave
Pancreatitis	3,5-9,7%	< 0,7%	Dolor típico + ↑Amilasa x3 LSN tras 24h CPRE - Ingreso < 3 días - No FO - No complicaciones locales/sistémicas	Ingreso 4-10 días FO transitorio (< 48h) Complicación local o sistémica (sin FO persistente)	Ingreso > 10 días FO persistente (> 48h)
Sangrado	0,3-9,6%	0,04%	Hematemesis o melenas o ↓Hb > 2 g/dL - Aborto del procedimiento - Ingreso < 4 días - No precisa TSA	Cualquiera de los siguientes: - Precisa TSA - Ingreso > 4 días - Ingreso UCI < 1 día - Repetir endoscopia/ radiología intervencionista	Cualquiera de los siguientes: - Ingreso > 10 días - Ingreso UCI > 1 día - Precisa cirugía - Incapacidad permanente
Colangitis	0,5-3%	< 0,1%	Fiebre > 38 °C más de 48 horas + colestasis - Sin criterios colangitis moderada/grave	Cualquiera de los siguientes: - Leucocitos > 12 o < 4 x10 ³ /mm ³ - Fiebre ≥ 39 °C - Años ≥ 75 años - Bilirrubina total ≥ 5 mg/dL - Hipalbuminemia	Disfunción de cualquiera de los siguientes: - Cardiovascular - Neurológico - Respiratorio - Renal - Hepático - Hematológico
Colecistitis	0,5-5,2%	< 0,04%	Sin criterios de colecistitis moderada/grave	Cualquiera de las siguientes: - Leucocitos > 18 x10 ³ /mm ³ - Masa blanda palpable en hipocondrio derecho - Duración síntomas > 72h - Marcada inflamación local	Disfunción de cualquiera de los siguientes: - Cardiovascular - Neurológico - Respiratorio - Renal - Hepático - Hematológico
Perforación	0,06-0,6%	0,06%	Possible: leve fuga de contraste - Aborto del procedimiento - Ingreso < 4 días Tratamiento médico: fluidos, dieta absoluta, SNG/SNY < 3días	Confirmada con radiología - Ingreso > 4 días. Tratamiento médico 4-10 días - Ingreso UCI < 1 día - Repetir endoscopia/ radiología intervencionista	Cualquiera de los siguientes: - Ingreso > 10 días - Ingreso UCI > 1 día - Precisa cirugía - Incapacidad permanente

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica; Frec.: Frecuencia; Mort.: Mortalidad; LSN: Límite superior de la Normalidad; FO: Fallo Orgánico; Hb: Hemoglobina; TSA: Trasfusión de sangre alógena UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; SNY: Sonda Nasoyeyunal.

Cuando exista contraindicación para los AINE se deberá iniciar fluidoterapia intensa con suero salino isotónico (Ringer lactato a 3 mL/kg/h durante la CPRE, bolo de 20 mL/kg después de la CPRE, 3 mL/kg/h durante 8 horas después de la CPRE) siempre que no exista riesgo por la sobrecarga de líquidos o tenga el paciente ya un stent pancreático colocado. En pacientes con una contraindicación a los AINE o a una hidratación agresiva se recomienda la administración de 5 mg de trinitrato de glicerilo sublingual antes de la CPRE.

Se debe colocar un stent pancreático profiláctico de 5 Fr de diámetro y sin flap interno en pacientes en los que durante la CPRE se realiza inserción involuntaria del cable guía u opacificación del conducto pancreático o siempre que se realice la técnica de la doble

guía ya que existe un alto riesgo de PAPC. No precisan retirada ni control por imagen ya que se asume su caída espontánea en 2-7 días, con una tasa de complicaciones despreciable.

No se recomienda la combinación de AINE rectales junto a fluidoterapia intensa o trinitrato de glicerilo. Se puede combinar con el stent pancreático si estuviera indicado.

Medidas profilácticas para la PAPC

Deberán ser valoradas en cada paciente en base a sus factores de riesgo o alergias:

- Diclofenaco 100 mg vía rectal
- Fluidoterapia intensa con Ringer lactato durante y posterior a la CPRE
- Trinitrato de glicerilo 5 mg sublingual
- Stent pancreático

Hemorragia

La hemorragia o sangrado posterior a la realización de CPRE se define de forma clínica con la presencia de hematemesis o melenas o analíticamente con una caída de la Hb mayor de 2 mg/dL. Será la segunda en frecuencia con una tasa de sangrado global del 1,3% y solo el 30% de ellas de gravedad; la mortalidad asociada es menor del 0,05%.

El sangrado puede ser inmediato o intraprocedimiento que en la mayoría de los casos es autolimitado, o retardado, resultando evidente en las 7-10 horas posterior a la realización de la prueba.

La toma de fármacos antiagregantes y anticoagulantes son un factor de riesgo importante y su manejo previo a la realización de la prueba será crucial para evitar complicaciones, sobre todo en procedimientos en los que se prevea realización de técnicas de alto riesgo: esfinterotomía, esfinteroplastia o ampulectomía (Tabla 2). Los pacientes que experimenten un sangrado significativo intra-CPRE tienen un mayor riesgo de hemorragia retardada y por tanto debe valorarse retrasar la introducción de fármacos antiagregantes y anticoagulantes, así como la retirada de los mismos si no se ha realizado.

Otros factores relacionados con el paciente será la patología de base como cirrosis o enfermedad renal crónica en estadio avanzado que conlleven coagulopatía, así como recuento de plaquetas < 50.000/mm³. La realización de esfinterotomía y esfinteroplastia aumentarán el riesgo, que se multiplica si se objetiva sangrado intraprocedimiento, y por tanto deberemos evitar la realización de las mismas si el

paciente posee muchos factores de riesgo o utilizar la dilatación endoscópica de la papila como alternativa.

Como en todos los procedimientos intervencionistas, la experiencia del endoscopista será otro de los factores a tener en cuenta.

Factores de riesgo de hemorragia post-CPRE

- Fármacos antiagregantes y anticoagulantes
- Coagulopatía
- Plaquetas < 50.000/mm³
- Cirrosis avanzada
- Enfermedad renal crónica avanzada
- Esfinterotomía
- Dilatación con balón
- Sangrado intraprocedimiento
- Experiencia del endoscopista

El tratamiento será similar al de cualquier otra causa de hemorragia digestiva alta (HDA). Con medidas de soporte si precisara (ver en capítulo 10), inyección de adrenalina y el taponamiento con balón como tratamiento endoscópico de primera línea.

Como métodos endoscópicos alternativos podrá realizarse la colocación de clips o de prótesis metálicas recubiertas autoexpandibles en sangrados refractarios. Deberán evitarse las técnicas endoscópicas térmicas debido a la presencia de la salida de la vía biliopancreática que puede verse afectada. En caso de refractariedad al tratamiento endoscópico podría requerir embolización arterial o incluso cirugía.

No hay evidencia de que la administración IBP previa, durante y/o posterior al procedimiento disminuya el riesgo de sangrado post-CPRE.

Tabla 2. Directrices para el manejo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes en torno a realización de una CPRE

Fármaco	Procedimientos bajo riesgo	Procedimientos alto riesgo
Ácido acetil salicílico	Continuar terapia	Continuar terapia
Inhibidores P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	Continuar terapia	Suspender 5 días antes del procedimiento <ul style="list-style-type: none">- Suspender 5 días previos- Iniciar HBPM 2 días después- Última dosis HBPM > 24 horas previas al procedimiento- Asegurar INR < 1,5 antes del procedimiento- Iniciar Warfarina/Acenocumarol la noche del procedimiento a dosis habitual- Continuar HBPM hasta presentar INR en rango terapéutico- Suspender > 48 horas previas al procedimiento Si CICr < 50 mL/min suspender > 72 horas previas al procedimiento- Reintroducir 24-48h posteriores al procedimiento
Acenocumarol (Sintrom®) Warfarina (Aldocumar®)	Continuar terapia Comprobación INR en rango terapéutico	
Anticoagulantes orales directos (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	Omitir en el día del procedimiento	

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular (bemiparina, enoxaparina); INR: International Normalized Ratio; CICr: Aclaramiento renal de Creatinina.

Infecciones

Las infecciones de la vía biliar son infrecuentes, con una frecuencia del 1,4% siendo en su mayoría leves y con una mortalidad asociada menor del 0,11%. No se sabe con exactitud la frecuencia de cada una de ellas debido a que la metodología de los estudios es variable y no siempre existe separación, pero la más frecuente de ellas es la colangitis que será diagnosticada por la presencia de fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) durante más de 24 horas en combinación con colestasis posterior a la realización de CPRE. Posteriormente la colecistitis, que será diagnosticada mediante pruebas de imagen. Por último, se han descrito casos aislados de infecciones por bacterias multirresistentes asociadas a la desinfección insuficiente del endoscopio.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de colangitis serán la realización de colangoscopia, el acceso biliar fallido o drenaje incompleto de la vía biliar. Entre las causas de drenaje incompleto se incluyen la coledocolitiasis residual, colangitis esclerosante primaria (CEP), estenosis malignas, pseudoquistes, etc. Las colangitis diferidas serán mayormente secundarias a obstrucción o migración de prótesis biliares plásticas (Figura 4). La presencia de colelitiasis aumenta el riesgo de colecistitis.

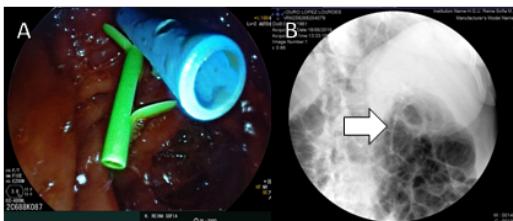


Figura 4. A. Prótesis pancreática plástica (verde) y biliar plástica (azul) a su salida a duodeno. B. Prótesis biliar normoposicionada (flecha) en control radiográfico posterior.

La utilización de antibioterapia previa a la CPRE como profilaxis de las infecciones no se debe realizar de forma rutinaria. Se recomienda en el caso de colangoscopia, sospecha de drenaje biliar incompleto, colangitis post-CPRE previas y pacientes gravemente inmunocomprometidos. El antibiótico utilizado debe ser activo contra las bacterias gram negativas y estar lo más adaptado a la epidemiología local: ciprofloxacino 400 mg iv cada 12 horas más metronidazol 500 mg iv cada 8 horas.

Se recomienda la evaluación mediante ecografía o TC y en ausencia de mejoría con tratamiento conservador (ver en capítulo 43), considerar repetición de CPRE, en la cual debe recogerse muestra de bilis para examen microbiológico.

Perforación

La perforación es una de las complicaciones más temidas y presenta un dilema diagnóstico y terapéutico en algunos escenarios clínicos. La perforación se define como la evidencia de gas (neumoperitoneo) o contenido luminal (fecaloideo, biliopancreático) fuera del tracto gastrointestinal objetivado en pruebas de imagen. Su frecuencia es baja teniendo lugar en menos del 0,6% de las CPRE y con una mortalidad del 0,06%.

Los factores de riesgo estarán relacionados con el paciente y con el procedimiento, así como con la experiencia del endoscopista. Se ha evidenciado que el uso de CO_2 insuflado para la realización de la prueba disminuye la tasa de perforaciones y por tanto actúa como factor protector.

Factores de riesgo de perforación durante la CPRE relacionados con el paciente

- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Alteraciones anatómicas y postquirúrgicas

Factores de riesgo de perforación durante la CPRE relacionados con el procedimiento

- Dificultad de canulación
- Inyección intramural de contraste
- Procedimiento de larga duración
- Precorte
- Dilatación de papila o dilatación de estenosis

Las perforaciones se clasifican según Stapfer en función de la zona de perforación y en orden decreciente de gravedad (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de perforación relacionados con la CPRE según Stapfer

Tipo	Frecuencia relativa	Descripción
I	18%	Perforación de pared duodenal por endoscopio
II	58%	Perforación periampular por esfinterotomía o precorte
III	13%	Perforación vía biliopancreática por intrumentación intraductal
IV	11%	Perforación retroperitoneal por excesiva insuflación

La más frecuente tiene lugar a nivel periampular posterior a la realización de esfinterotomía, pero, la dilatación con balón, las maniobras intraductales y la punta del endoscopio pueden ser también causas de perforación.

Diagnóstico

El primer síntoma sugestivo de perforación duodenal es el dolor epigástrico severo irradiado a espalda y que progresó a rigidez abdominal generalizada (peritonismo) en las 4-6 horas posteriores, cuando el contenido duodenal se extravasa a la cavidad abdominal. También, pueden aparecer enfisema subcutáneo, fiebre y taquicardia. La presencia de una respuesta inflamatoria sistémica a menudo está presente 12 horas después de la endoscopia.

Si se sospecha una perforación durante o después de la esfinterotomía, la inyección cuidadosa de una pequeña cantidad de material de contraste a través de la papila puede diagnosticar o excluir la extravasación y permitir la terapia proactiva. En ausencia de extravasación de material de contraste, diferenciar la perforación de la CPRE de la pancreatitis post-CPRE puede ser un desafío y puede causar un retraso en el diagnóstico que tiene implicaciones en la evolución del paciente. Por lo tanto, deberemos realizar una TC abdominal con contraste oral ante la sospecha del mismo. Es importante tener en cuenta que la cantidad de gas fugado del tracto gastrointestinal en las imágenes se correlaciona con el grado de insuflación durante el procedimiento y no con el tamaño de la perforación. Tampoco está relacionado con el pronóstico del paciente.

Tratamiento

Si se sospecha una perforación duodenal, se deben comenzar inmediatamente dieta absoluta y colocación de sonda nasogástrica/nasoyeyunal descompresiva, fluidoterapia intensa y antibioterapia intravenosa mientras se confirma el diagnóstico.

Después de la reanimación inicial y el establecimiento del diagnóstico, el primer paso será determinar si el paciente debe ser tratado médica o quirúrgicamente. Esto está determinado por la condición del paciente (presencia de signos peritoneales, respuesta inflamatoria sistémica), el mecanismo de la lesión, la ubicación anatómica y el grado de fuga. A pesar de las imágenes de alta calidad, puede ser imposible definir con precisión la ubicación de la perforación.

Si la perforación se identifica en el momento de la CPRE, el tratamiento endoscópico inicial puede ser apropiado. El tratamiento médico puede ser adecuado en pacientes con detección de la perforación de forma tardía (> 6 horas posterior a la realización de CPRE) si no existen signos de peritonismo ni síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Serán indicaciones quirúrgicas la presencia de signos peritoneales y una fuga continua en la imagen, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente que puede variar la idoneidad de la cirugía.

El tratamiento específico variará en función del tipo de perforación (Figura 5).

- Tipo I: indicación de cirugía inmediata si el cuadro lleva menos de 12 horas de duración. Debido a que la perforación iatrogénica tiene un menor riesgo de contaminación bacteriana con pacientes en ayunas, se comienza a realizar tratamientos endoscópicamente mediante endoclips y stents autoexpandibles como rescate a la cirugía. En caso de más de 12 horas se opta por tratamiento conservador.
- Tipo II: si se reconoce una perforación periumplar durante el procedimiento, se debe intentar la terapia endoscópica inmediata si es posible mediante endoclips y stents autoexpandibles para sellar la perforación y desviar el contenido biliar es un tratamiento de primera línea simple y efectivo. Se desconoce la duración óptima de la permanencia del stent, pero puede ser extraído de forma segura tras 2 semanas.
- Tipo III: tienden a ser pequeñas, contenidas y es probable que se curen espontáneamente y, por lo tanto, se manejan de forma conservadora. La colocación de stents biliares o pancreáticos permite la derivación adecuada del líquido fuera del área de perforación.
- Tipo IV: Los pacientes asintomáticos con gas libre retroperitoneal deben tratarse solo con observación.

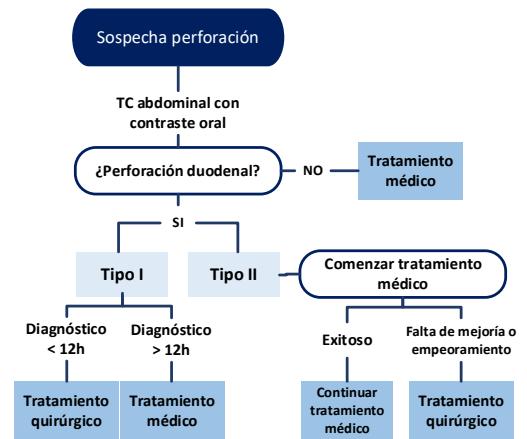


Figura 5. Algoritmo terapéutico según zona de perforación (basada en la clasificación de Stapfer).

En los últimos años se ha informado de perforación luminal después de la migración de stents plásticos y metálicos, sin evidenciarse mayor riesgo con ninguno de ellos.

El tratamiento para la perforación inducida por stent es la extracción endoscópica y el cierre endoscópico de la perforación si el paciente no tiene características clínicas de peritonitis. El tratamiento quirúrgico es apropiado para pacientes con peritonitis o una colección de líquido retroperitoneal.

Consideraciones finales

Para concluir, cabe destacar la importancia que tiene la aparición de dolor abdominal posterior a la realización de una CPRE. Aunque la sintomatología inicial pueda ser similar, no debemos asumir que, debido a su mayor incidencia, se trate exclusivamente de una pancreatitis aguda, y a pesar de su confirmación diagnóstica, se debe mantener una vigilancia estrecha y un alto índice de sospecha de perforación, ya que, en ocasiones, puede tratarse de una perforación que afecte a la vía biliopancreática con pancreatitis concomitante a la perforación. Es por ello, que ante la duda deba solicitarse un TC urgente.

A modo de resumen, las perforaciones tipo I requieren tratamiento quirúrgico inmediato y las tipo II, III y IV que no presenten signos de alarma la actitud inicial será conservadora.

Haciendo referencia a los casos expuestos al inicio del capítulo. El primero de ellos se trata de una perforación tipo III secundario a la manipulación de la vía biliopancreática que fue contenida con la inserción del stent biliar sin precisar tratamiento quirúrgico. El segundo de ellos se corresponde con un caso de perforación atípica, muy distal al área peripapilar durante una CPRE reglada que transcurrió sin incidencias. La perforación fue probablemente provocada por la insuflación excesiva sobre un área con patología isquémica no conocida a nivel de ciego. Se trata de un caso insólito de perforación posterior a CPRE, existiendo únicamente en la literatura dos casos de perforación de sigma en pacientes con enfermedad diverticular tras un procedimiento endoscópico alto prolongado. Por lo tanto, parece evidente que la distensión secundaria al aire insuflado en equipos de endoscopia que no cuentan con CO₂, actúa como factor precipitante sobre una mucosa previamente debilitada.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37(3): 383-93.
- Chandrasekhar V, Khashab M, Muthusamy V, Acosta R, Agrawal D, Bruining D et al. Adverse events associated with ERCP. Guidelines. *Gastroenterol Endoscopy*. 2017; 85(1): 32-47.
- Dumonceau J, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou I, Tringali A, Vanbiervliet G et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2020, 52(2): 127-49.
- Gallego-Rojo FJ, Gallardo-Sánchez G, Martínez-Cara JG. Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Identificación, prevención y manejo. RAPD online [revista en Internet]. 2010. [acceso 30 de mayo de 2020]; 33(1): 22-36. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2010/33/1/04>
- Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Stranberg SH, Pitt HA, Gabada T et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25(1): 17-30.
- Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, Boustiere C, Baglin T, Smith L et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. 2016; 65(3): 374-89.

PÁNCREAS

Capítulo

45

Dolor abdominal en paciente con alto riesgo quirúrgico y transcurso tórpido

Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 79 años, con antecedentes de HTA, DM tipo 2, dislipemia y cardiopatía isquémica crónica; como antecedentes quirúrgicos destaca una colecistectomía por colelitiasis sintomática.

Acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal epigástrico que irradia a hipocondrio derecho y espalda acompañado de náuseas y un vómito aislado. Ante la sospecha clínica de pancreatitis aguda (PA) se solicita analítica sanguínea donde se constata amilasa de 1244 U/L, que confirma el diagnóstico. Se realiza ecografía abdominal en la que se objetiva líquido peripancreático sin otros hallazgos.



Figura 1. TC de abdomen. Colección pancreática de 17 x 8 cm sin signos de sobreinfección (flechas).

Durante su estancia en planta persiste el dolor, a pesar de la perfusión de analgesia con metamizol y morfina, así como empeoramiento de los reactantes de fase aguda (PCR en 43,50 mg/L). En un TC con contraste solicitado a las 48 horas del diagnóstico, se aprecia colección aguda en celda pancreática sin signos de sobreinfección de 17 x 8 cm (Figura 1). Se decide tratamiento conservador, con medidas de

soporte, pero en el transcurso del mismo, el paciente comienza con fiebre (39,2°C), taquicardia y tendencia a la hipotensión. Se decide solicitar TC urgente, donde se aprecia burbujeo sugestivo de necrosis pancreática infectada iniciando tratamiento antibiótico con meropenem iv y medidas de soporte en la UCI.

Durante su estancia en la UCI se realiza en dos ocasiones drenaje percutáneo de la colección con salida de líquido purulento que es cultivado, objetivando *Acinetobacter baumanii* sensible a vancomicina. Se inicia dicho antibiótico asociado a meropenem y se aísla al paciente. En nuevo control de TC solicitado a las 6 semanas del ingreso, se aprecia disminución de la colección encapsulada con un tamaño de 7x2 cm, pero con persistencia de microburbujas sugestivas de infección persistente.

Ante la persistencia del cuadro, se contacta con Cirugía General para valorar drenaje quirúrgico, desestimándolo por el alto riesgo quirúrgico del paciente, por lo que se opta por quistogastrostomía endoscópica. Durante el procedimiento ecoendoscópico se realiza colocación de prótesis con migración de la misma intraprocedimiento hacia el interior del quiste.

En un segundo tiempo se programa para extracción endoscópica sin éxito, siendo sometido a cirugía del quiste con extracción de la prótesis en la misma intervención, que es exitosa. Tras 5 días del proceso el paciente es dado de alta de la UCI.

Trascurridos 11 semanas desde que acudió al Servicio de Urgencias, tras negativización en tres ocasiones de colonización por *Acinetobacter baumanii*, estabilidad hemodinámica y ausencia de dolor, se comienza con la tolerancia oral de forma progresiva,

por lo que se decide alta domiciliaria tras 14 semanas de ingreso.

Transcurridas 8 semanas del alta hospitalaria, se realiza TC de control en el que se objetiva resolución de la colección, pero presencia de signos de pancreatitis crónica (Figura 2). El paciente refiere mínima molestia a nivel epigástrico, así como digestiones mal toleradas con bioquímica de control en rango de normalidad. Ante la presencia de sintomatología e imágenes sugestivas de pancreatitis crónica, se inicia tratamiento con paracetamol y pregabalina e inicio de tratamiento enzimático sustitutivo (Kreon®) con buena respuesta a las 8 semanas.



Figura 2. TC abdominal con desaparición de colección pancreática. Páncreas con calcificaciones sugestivo de pancreatitis crónica (flecha).

Dos años después del episodio agudo, con revisiones periódicas en Consultas Externas, continúa asintomático y con controles analíticos normales. Este paciente no ha sufrido más procesos agudos de pancreatitis, asumiendo una etiología idiopática tras estudio inicial pero probablemente de origen biliar y concretamente microlitiásico.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La PA tiene una incidencia creciente en nuestro medio, siendo una de las enfermedades gastrointestinales que con más frecuencia requiere hospitalización. Su etiología más frecuente es la litiasis biliar y el alcohol. Más del 80% de las PA serán leves, describiéndose una mortalidad de un 5-10%.

Etiología

La causa litiásica o microlitiásica (litiasis < 3 mm) es la más frecuente (hasta un 40%), sobre todo en mujeres y con cálculos de mayor tamaño.

El alcohol es la segunda causa en frecuencia (hasta un 30%), subiendo al primer puesto en caso de reagudizaciones de pancreatitis crónicas. Existen otras causas menos frecuentes como tumorales, alteraciones anatómicas o metabólicas, genéticas, posterior a la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), etc. (ver en capítulo 46).

Etiología menos frecuente de pancreatitis aguda

- Tumores pancreatobiliares
- Hipercalcemia
- Hipertrigliceridemia
- Páncreas divisum
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Genéticas
- Pancreatitis autoinmune
- Vasculitis
- Posterior a CPRE
- Fármacos: ácido valproico, L-asparaginasa, azatioprina, bezafibrato, captoril, carbimazol, etc.

Cabe destacar que el consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente de PA y un factor acelerador de la progresión de la pancreatitis crónica.

Tal como se ha descrito, los fármacos también están involucrados y es importante hacer una valoración exhaustiva del tratamiento del paciente por si pudieran ser la causa en aquellos casos en los que es clasificada como idiopática tras el estudio inicial. La PA farmacogénica suele producirse a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y no se suelen asociar de signos clínicos o analíticos característicos de otras reacciones medicamentosas como exantema, adenopatías o eosinofilia, por tanto, será muy importante la sospecha clínica.

Diagnóstico

La PA se define en un paciente que presenta dos de los tres criterios siguientes: síntomas compatibles, amilasa sérica tres veces mayor del límite superior de la normalidad (LSN) o aumento de lipasa sérica y hallazgos compatibles en pruebas de imagen. La pancreatitis será clasificada como aguda, a menos que haya signos de imagen sugestivos de cronicidad (ver en capítulo 46), considerándose entonces una reagudización de la pancreatitis crónica.

En toda pancreatitis debe realizarse un estudio básico: anamnesis, exploración física, analítica sanguínea y prueba de imagen (TC y/o ecografía abdominal).

Clínica y exploración física

Las características clínicas y exploración física de esta patología, son similares a la de otras enfermedades abdominales agudas (cólico biliar, colecistitis aguda, isquemia mesentérica, etc.). Se caracteriza por un dolor epigástrico, que comienza tras la ingesta de alimentos graso en la mayoría de los casos, con un aumento de intensidad progresivo en las horas siguientes y que irradia a hipocondrio derecho (más frecuentemente) e izquierdo, comúnmente conocido como irradiación “en cinturón”, pudiendo también irradiarse a la espalda. Alrededor del 90% se acompaña de náuseas y vómitos.

Debido a la extravasación de líquido al tercer espacio e hipovolemia secundaria, la PA puede dar lugar a alteraciones de las constantes vitales como taquicardia ($FC > 100$ lpm) e hipotensión. Al principio la temperatura puede ser normal, pero en 1-3 días puede llegar a producir fiebre (> 38 °C) debido al intenso proceso inflamatorio y liberaciones de marcadores inflamatorios por el páncreas. La exploración abdominal puede variar según la intensidad de la crisis con un dolor a la palpación en hemiabdomen superior, que en ocasiones se acompañará de defensa muscular y distensión abdominal secundarias al dolor.

Exploraciones analíticas

Analíticamente, el diagnóstico de PA se basa en el aumento de tres veces mayor del LSN de la amilasa o lipasa séricas.

El páncreas es el responsable de la producción del 45% de la amilasa sérica total y las glándulas salivares del resto, por lo que niveles elevados de la misma pueden estar relacionados con patología glandular salivar. Las técnicas analíticas simples permiten separar la amilasa pancreática de la salivar. Esta enzima es tradicionalmente utilizada para su diagnóstico, siendo más económica y rápida que la determinación de lipasa. Aumenta a las 6-12 horas del inicio de los síntomas y desaparece con rapidez, por vía renal, por lo que niveles normales de amilasemia junto a niveles de amilasuria elevados pueden indicar PA en resolución. Debido a su eliminación renal, la insuficiencia renal crónica puede elevarla amilasa 4-5 veces el LSN sin ser diagnóstica de PA. Cabe destacar, que la amilasemia puede ser falsamente normal en la PA asociada a hipertrigliceridemia, ya que éstos activan un inhibidor de la amilasa.

La sensibilidad de la lipasa sérica es similar a la de la amilasa pancreática (>85%). Su aumento se produce desde el primer día del inicio de la clínica, permanece durante varios días elevada, por lo que se sospecha una mayor sensibilidad, sin evidencia clara al respecto. La especificidad en cambio, es superior a la de la amilasa, ya que esta es normal cuando la etiología del aumento de amilasa es por patología salivar, pero como hemos dicho anteriormente, la determinación analítica más comúnmente realizada es la determinación de amilasa pancreática. La determinación conjunta de amilasa y lipasa no mejora la precisión diagnóstica y aumenta el coste.

La cifra de leucocitos suele estar elevada habitualmente al inicio del cuadro, así como la PCR, cuya progresión durante el proceso nos podrá orientar sobre la evolución del paciente. También se pueden elevar transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina, sobre todo si el origen de la PA es biliar.

Deberemos estar atentos de la función renal ya que existe elevado riesgo de una insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a un bajo volumen efectivo debido a la creación de un tercer espacio. La hemoconcentración secundaria será un factor predictivo preciso de necrosis y fallo orgánico por lo que niveles de hematocrito y urea elevados al diagnóstico o en las primeras 24 horas, serán también sugestivos de deshidratación y por tanto un factor de mal pronóstico.

Otras determinaciones que serán factores de mal pronóstico son la hipocalcemia, ya que el descenso de albúmina a la que va unida para ser trasportada en sangre, será proporcional a la creación de un tercer espacio.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen en sus diversas modalidades, desempeñan un papel importante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

La radiografía simple aportará signos inespecíficos. La radiografía abdominal varía desde la normalidad en la enfermedad leve, hasta el íleo localizado de un segmento de delgado (“asa centinela” o “signo del colon amputado”) en casos graves, además, permite descartar otras causas de dolor abdominal como obstrucción intestinal o perforación. La radiografía de tórax varía de igual forma desde la normalidad hasta la presencia de elevación de hemidiafragmas o derrame pleural (predominantemente izquierdo o bilateral) que serán factores de mal pronóstico.

La ecografía abdominal será crucial en las primeras 24-48 horas, como ayuda en la confirmación diagnóstica, así como poder establecer una primera aproximación sobre la etiología de la PA (en caso de evidenciar colelitiasis). La presencia de líquido peripancreático, así como ascitis será frecuente. La presencia de signos de pancreatitis crónica (ver en capítulo 46) nos permitirá el diagnóstico de una reagudización de la pancreatitis crónica.

El TC es la prueba de imagen más importante para diagnosticar la presencia de complicaciones intraabdominales. Es posible que la necrosis aparezca a las 72 horas del inicio de la clínica como burbujas de gas en su interior, sin realce de material necrótico y realce de su pared por su actividad inflamatoria, por tanto, se recomienda su realización pasado este tiempo y únicamente se deberá realizar antes en casos de duda diagnóstica. Los criterios tomográficos clásicos descritos por Balthazar, clasifican las PA en cinco grados de menor a mayor gravedad (A-B-C-D-E) en función al tamaño, contorno, densidad y existencia de enfermedad inflamatoria peripancreática con o sin la presencia de una o más colecciones líquidas. El grado de Balthazar junto con el porcentaje de necrosis son puntuados de manera conjunta y sumatoria para establecer el Índice Tomográfico de Severidad, pudiendo ser leve, medio y alto.

La ecoendoscopia y la RM se utilizarán en situaciones clínica específicas como la alergia al contraste, valorar el drenaje de quistes, PA idiopática o PA recurrente.

Clasificación de gravedad

Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes se clasifican según la gravedad de la enfermedad en base a la clasificación de Atlanta (Tabla 1). La PA leve, forma más frecuente, hasta en un 80% de los casos, se define por la ausencia de fallo orgánico (FO) ni complicaciones. La PA moderadamente grave por la presencia de complicaciones locales o sistémicas y/o FO transitorio (< 48 horas). La PA grave se define por el FO persistente (> 48 horas).

Tabla 1. Revisión de la clasificación de Atlanta de la PA

	Leve	Moderadamente grave	Grave
Complicación local o sistémica	No	Si	Si/No
Fallo orgánico	No	Transitorio	Persistente

PA: Pancreatitis aguda.

Para definir el FO de forma sencilla y simplificada, nos centraremos en los tres órganos más importantes y nos basaremos en el sistema modificado de Marshall:

- Fallo circulatorio: TAS < 90 mmHg que no responde a fluidoterapia.
- Fallo respiratorio: PaO₂ < 60 mmHg sin oxigenoterapia o PaO₂/FiO₂ < 300.
- Fallo renal: se pueden dar tres situaciones:
 - Creatinina > 1,8 mg/dL.
 - Incremento de la creatinina basal x2.
 - Disminución del flujo urinario (oliguria): < 30 ml/h.

Se denomina FO transitorio si se resuelve en las primeras 48 horas, en caso de superarlas pasará a ser FO persistente.

Las colecciones son las complicaciones locales más frecuentes en la pancreatitis aguda. Las colecciones líquidas agudas peripancreáticas (CALP) son características de los estadios iniciales y se suelen resolver de forma espontánea en menos de 4 semanas. Pasado este tiempo, pueden encapsularse pasando a denominarse pseudoquistes. Las colecciones agudas necróticas (CAN) son las que aparecen desde las primeras 48 horas hasta las 4 semanas; si persisten más tiempo pasan a llamarse necrosis encapsuladas (Tabla 2).

Tabla 2. Colecciones como complicación local más frecuente según revisión de la clasificación de Atlanta

	< 4 semanas	> 4 semanas
Sin necrosis	CALP	Pseudoquiste
Con necrosis	CAN	Necrosis encapsulada

CALP: Colección líquida aguda peripancreática; CAN: Colección aguda necrótica.

Generalmente la necrosis del páncreas va acompañada de necrosis peripancreática (75%), pero puede aparecer únicamente a nivel peripancreático (20%) o exclusivamente pancreática (5%).

Cualquiera de las colecciones anteriormente descritas puede permanecer estéril o infectarse. Sospecharemos de infección ante un empeoramiento clínico, por la presencia de fiebre y/o por la presencia de gas en la colección; se debe realizar drenaje o punción con aguja fina (PAAF) para obtención del líquido y cultivo que confirme el diagnóstico.

Entenderemos como complicaciones sistémicas el empeoramiento o agravamiento de enfermedades crónicas que el paciente ya presentaba previamente, como por ejemplo coronariopatía o neumopatía.

Este apartado da lugar a confusión y es necesario diferenciarlo claramente de un fallo orgánico *de novo*, de cara a realizar una buena clasificación.

Predicción de gravedad

El nivel gravedad, según ha sido explicado anteriormente, únicamente se puede establecer una vez finalizado el episodio agudo, por tanto, precisaremos de escalas pronósticas con criterios clínicos y analíticos en fase inicial para poder predecir la evolución del paciente y así mejorar el tratamiento y evitar o disminuir el desarrollo de FO y complicaciones.

Cabe destacar que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones. Importante conocer que la elevación de amilasa y lipasa sérica no se correlaciona con la gravedad, únicamente son diagnósticas.

Tabla 3. Criterios de Ranson

0 horas	
Edad	> 55 años
Leucocitos	> 16.000/mm ³
Glucemia	> 200 mg/dL
LDH	> 350 U/L
AST	> 250 U/L
48 horas	
Hematocrito	Descenso ≥ 10%
BUN	Incremento ≥ 5mg/dL
Calcemia	< 8 mg/dL
PO ₂	< 60 mmHg
Déficit de bases	> 4 mEq/L
Secuestro de líquidos estimado	> 6.000 mL

LDH: Lactato deshidrogenasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BUN: Nitrógeno urémico; PO₂: Presión arterial de oxígeno

Existen gran variedad de escalas pronósticas para esta patología, como los criterios de Ranson, APACHE-II o la escala de BISAP. Las dos primeras son escalas complejas que precisan de 48 horas para establecer un pronóstico. En concreto, los criterios de Ranson (Tabla 3) consisten en 11 signos con relevancia pronóstica durante las primeras 48 horas. Una puntuación menor de 3, corresponde con PA leve asociando una mortalidad menor al 2,5%; una puntuación ≥ 3 determina una PA grave asociando mortalidad superior (si ≥ 6 mortalidad asociada del 40-50%).

Para disponer de un sistema de evaluación más simple, surge la escala de BISAP que únicamente precisará de las 12 primeras horas de ingreso para

establecer un pronóstico (Tabla 4). Se trata de un sistema de evaluación de la mortalidad intrahospitalaria que emplea cinco variables que deben ser evaluadas en el ingreso. Hasta un máximo de dos de los criterios descritos, se relaciona con un bajo riesgo, asociando mortalidad < 1,6%. Tres o más criterios asociarán un mayor riesgo de complicación y por tanto de mortalidad asociada debiendo establecer medidas terapéuticas preventivas.

Tabla 4. Escala de BISAP.

Parámetros	Criterios
BUN (Urea)	> 25 mg/dL (> 54 mg/dL)
Edad	> 60 años
SIRS (presencia de dos de ellos)	Frecuencia cardíaca > 90 lpm Temperatura > 38 o < 36 °C FR > 20 rpm o PaCO ₂ < 32 mmHg Leucocitos > 12 o < 4 x10 ³ /mm ³
Estado mental	Glasgow < 15
Derrame pleural	Derrame pleural radiológico

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FR: Frecuencia respiratoria; PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.

Tratamiento

Los pacientes con PA precisan de instauración de dieta absoluta, hidratación intensiva inmediata por vía intravenosa y una analgesia adecuada (Tabla 5).

Se debe realizar monitorización de constantes vitales y diuresis, así como control analítico para valoración de función renal, ionograma y reactantes de fase aguda y hemograma. Dado que la PA se asocia con frecuencia a secuestro de líquido en retroperitoneo, vasodilatación, vómitos e incremento de pérdidas insensibles, todo paciente (salvo aquellos con riesgo elevado de edema agudo de pulmón) debe recibir unos aportes diarios de fluidos superiores a los normales (3-4 L/día) siendo de elección los cristaloides (suero fisiológico o Ringer Lactato) con el objetivo de mantener una diuresis > 40-50 mL/h. Si presentara signos clínicos o analíticos de deshidratación (hematocrito > 44%, urea > 43 mg/dL) o la diuresis fuera menor de la indicada, se deberá aumentar el aporte de fluidos.

Otro de los pilares será la analgesia. En ausencia de estudios controlados que demuestren la superioridad de un fármaco frente al resto, se recomienda el uso de metamizol en primer lugar, añadiendo opioides menores o mayores si fuera necesario. Así pues, utilizaremos el metamizol cada 6-8 horas con rescates de petidina (50-100 mg) o morfina (3-5-10 mg) subcutáneas cada 4 horas (asociadas a metoclopramida como antiemético).

Tabla 5. Pilares de tratamiento médico para la PA

	Dietas absolutas
Dieta	No precisa soporte nutricional si < 72 horas en dieta absoluta. Si > 72 horas valorar SNG/SNY/NPT Reinicio de dieta vo (mejoría sintomática y analítica): dieta blanda/normal baja en grasas
Fluidoterapia	3-4 L/día de elección cristaloides (suero fisiológico, Ringer lactato) Aumentar fluidoterapia si presenta signos clínicos o analíticos de deshidratación: - Diuresis < 40-50 mL/h - Analíticos: hematocrito > 44%, urea > 43 mg/dL
Analgesia	Escala analgésica: 1. Metamizol 2 g iv cada 6-8 horas. Rescates de petidina (50-100 mg) o morfina (5-10 mg) subcutáneas cada 4 horas (asociar metoclopramida como antiemético) 2. Bomba de perfusión continua de metamizol 6-8 g en 500 cm ³ de suero fisiológico a 20 mL/h con rescates de petidina/morfina 3. Bomba de perfusión continua de metamizol 6-8 g asociando hasta un máximo de 300 mg de petidina o 30 mg de morfina. Asociar metoclopramida como antiemético 4. Analgesia epidural (contactar con Unidad del Dolor)

SNG: Sonda nasogástrica; SNY: Sonda nasoyeyunal; NPT: Nutrición parenteral total.

En el caso de que el paciente permanezca con dolor habría que aplicar analgesia mediante bomba de perfusión continua con metamizol (6-8 g) y petidina (hasta 300 mg) o morfina (hasta 30 mg), pudiendo asociar metoclopramida, en 500 cm³ de suero fisiológico para perfundir en 24 horas (velocidad de infusión a 20 mL/h). En caso de persistencia del dolor se deberán valorar opciones como la analgesia epidural, debiendo consultar con la Unidad del Dolor, así como plantearnos la realización de estudio de imagen ante la posibilidad de una complicación local.

En el momento del diagnóstico de PA se debe iniciar dieta absoluta. En el caso de PA con bajo riesgo de complicaciones no precisará de soporte nutricional adicional, debiendo comenzar dieta pobre en grasas (< 30% de calorías en lípidos) por vía oral tan pronto como sea posible (cuando disminuya el dolor y mejoren los parámetros inflamatorios).

En el caso que no pudiésemos cubrir las necesidades nutricionales en un periodo de 72 horas, como son las PA graves, deberíamos plantear medidas de soporte nutricional precoces. La suplementación por vía enteral, ya sea SNG o SNY es mejor que la vía parenteral total (NPT) ya que disminuye las infecciones sistémicas, el FO y las necesidades de intervención quirúrgica. La SNG ha demostrado recientemente que es una vía tan segura como la SNY y su colocación es más fácil; cuando la tolerancia no sea buena se prefiere la SNY. La NPT se reservará para casos de intolerancia a SNY o contraindicación de sondaje enteral (obstrucción intestinal, ileo paralítico).

Tratamiento de las complicaciones locales

Debemos sospechar la aparición de complicaciones ante la persistencia o empeoramiento del dolor y

parámetros analíticos a las 72 horas, así como la aparición de inestabilidad hemodinámica en cualquier momento, solicitando una TC para evaluación radiológica y detección de complicaciones locales, una vez estabilizado el paciente.

En caso de colección aguda peripancreática el tratamiento será conservador ya que la mayoría resuelven espontáneamente o persisten encapsuladas con tamaño reducido y asintomático.

El pseudoquiste será tributario de tratamiento conservador estando indicada la quistogastrostomía en caso de dolor, sintomatología obstructiva y/o comunicación con el Wirsung.

La necrosis estéril tampoco es tributaria de tratamiento intervencionista, siendo subsidiario de drenaje percutáneo guiado radiológicamente en caso de clínica obstructiva. El uso de antibiótico de forma empírica está justificado en paciente con FO y alta sospecha de infección, en espera de cultivos de tejido necrótico; en caso de cultivos negativos, se debe suspender.

Si el paciente presenta necrosis infectada se debe iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro que penetren adecuadamente en páncreas (carabapénemicos, quinolonas o metronidazol) debiendo orientar el tratamiento en función del resultado de los hemocultivos si fueran positivos. No está establecida la duración exacta del tratamiento antibiótico, debiendo adaptarla en función de la evolución clínica, analítica y radiológica.

El uso rutinario de antimicóticos no está recomendado, debiendo sospechar en sobreinfección micótica en caso de deterioro clínico con antibioterapia establecida.

Una mala evolución nos debe hacer valorar el drenaje de la colección vía percutánea dirigido radiológicamente o por vía endoscópica. Finalmente, si persiste el cuadro pasadas 4-6 semanas y la situación clínica del paciente lo permite, podría realizarse un desbridamiento quirúrgico más amplio.

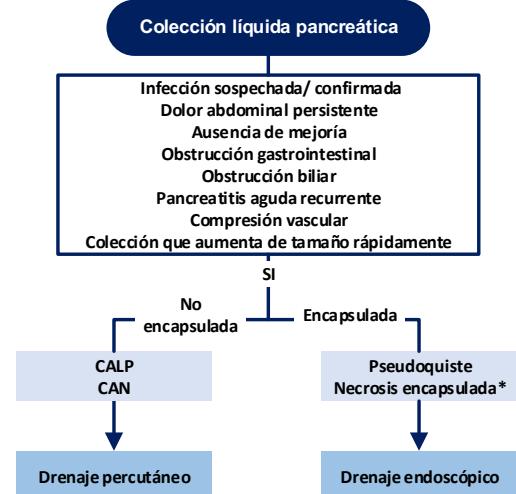


Figura 3. Abordaje de elección en caso de colecciones pancreáticas sintomáticas. *Nota: Necrosis encapsuladas: enfoque progresivo siendo de elección el abordaje endoscópico (drenaje endoscópico, necrosectomía endoscópica) y si no es exitoso abordaje quirúrgico; si la colección fuera de gran tamaño (pérvica, goteras paracálicas) se optaría por abordaje conjunto percutáneo y endoscópico; de elección percutáneo si inaccesible vía endoscópica.
CALP: Colección líquida aguda peripancreática; CAN: Colección aguda necrótica.

Existen tres modalidades de drenaje, percutáneo guiado radiológicamente, endoscópico y quirúrgico (Figura 3). En caso de colecciones agudas que presenten sintomatología será de elección el drenaje percutáneo. Si se trata de una colección crónica y por tanto encapsulada, es de elección el drenaje endoscópico, ya que estudios recientes reflejan una mejor tolerabilidad, disminución de necesidad quirúrgica, así como de la estancia hospitalaria, además evita una complicación característica del drenaje percutáneo como es la fistula pancreatocutánea. Si la colección fuera inaccesible o hay falta de experiencia se realizará drenaje percutáneo y si la evolución fuera desfavorable estaría indicada la intervención quirúrgica. En caso de necrosis encapsulada se optaría por el drenaje quirúrgico posterior al fallo endoscópico.

En las PA graves, sobre todo cuando hay necrosis pancreática, puede tener lugar la rotura o disruptión del Wirsung, siendo diagnosticada por TC o colangio resonancia (CPRM), con mayor sensibilidad. La

colocación de una prótesis pancreática de corta longitud que salve la disruptión debe valorarse frente al tratamiento quirúrgico.

Drenaje endoscópico

El drenaje endoscópico de colecciones encapsuladas a cavidad gástrica, también denominada quistogastrostomía es una posibilidad terapéutica que es exitosa hasta en el 85% de los casos. Existen dos enfoques: transpapilar (vía CPRE) y transmural también llamado quistogastrostomía, siendo ésta última de elección en la mayoría de los casos. Consiste en la creación de una fistula iatrogénica entre la cavidad gástrica y la colección, colocando un stent para mantener la fistula permeable y permitir su vaciado progresivo. Existen diversos tipos de stent: plásticos, metálicos autoexpandibles o los últimos en aparecer, tipo "AXIOS". Los stent plásticos fueron los primeros en utilizarse, pero su complejidad técnica en la colocación y su estrecho diámetro (7-10 Fr) aumentan el riesgo de obstrucción del mismo y por tanto de éxito, de ahí que se encuentre en desuso. La desventaja de los stent metálicos autoexpandible (10, 15 o 25 Fr) es su falta de anclaje aumentando el riesgo de migración del mismo. Los últimos en aparecer y de elección en el momento actual al solucionar los problemas descritos anteriormente, son los tipos AXIOS/Hot y AXIOS. El stent AXIOS es un tipo de stent metálico autoexpandible totalmente recubierto formado con dos bridas de anclaje bilaterales con un sillín en el medio que permite crear un conducto transluminal entre la cavidad gástrica y la colección encapsulada con bajo riesgo de migración. El Hot AXIOS es un dispositivo de mayor coste, diseñado específicamente para USE intervencionista, que combina en un mismo instrumento y un solo paso, un cistotomo con diatermia para penetrar por el tubo digestivo y una prótesis metálica (stent AXIOS) de aposición luminal.

Para la fistula con pared gástrica, se requiere una cercanía < 1 cm y que la colección tenga una cápsula madura y por tanto que hayan transcurrido mínimo 4 semanas de la aparición de dicha colección. Previa a la realización de la intervención endoscópica se debe realizar prueba de imagen, siendo la TC con contraste de elección, para descartar pseudoaneurisma de la arteria esplénica, neoplasia, quiste de duplicación, etc. que aumentan la tasa de complicaciones y disminuyen la probabilidad de éxito. El drenaje endoscópico es un procedimiento de alto riesgo hemorrágico por lo que se recomienda suspender tratamiento antiagregante (a excepción de AAS) y anticoagulante (INR < 1,5) previo a su realización.

Si la colección no está infectada en el momento del drenaje se recomienda profilaxis antibiótica (ciprofloxacino iv).

Protocolo de realización: quistogastrostomía

Material necesario para la realización de drenaje endoscópico transmural de colección pancreática

- USE lineal/terapéutico o gastroduodenoscopio axial terapéutico
- Aguja tipo punción 19 G
- Guía 0,035
- Cistostomo o esfinterotomo tipo precorte, (*needle knife*)
- Balón dilatación tipo *hurricane*
- Sistema premontado de prótesis metálica tipo AXIOS (aposición luminal)

Los pasos a seguir para la realización son:

- Localizar el pseudoquiste o necrosis encapsulada por USE, corroborando una distancia menor de 1 cm entre pared gástrica y la colección.
- Punción del quiste con aguja de ecoendoscopia 19 G y pasar guía a través de la aguja.
- Una vez comprobada radiológicamente la correcta posición de la guía se retira el ecoendoscopio y la aguja, dejando la guía.
- Se realiza cistostomía a través del gastroscopio con dilatación previa de la misma con balón tipo *hurrican*.
- Finalmente insertaremos la prótesis, en nuestro caso de aposición luminal o axios clásica, permitiendo así el drenaje de la colección y por tanto desaparición de la misma (Figura 4).

Se trata de una técnica segura, pero no exenta de complicaciones, siendo más frecuentes en caso de colecciones necróticas.

La hemorragia es una de las complicaciones más comunes, que se puede producir hasta 3 semanas tras la realización del procedimiento.

La perforación será más probable cuando más precozmente se realice el procedimiento (pared poco formada) o cuando la distancia hasta la luz gástrica sea mayor de 1 cm. Se prefiere insuflación con CO₂ para reducir el riesgo de embolismo gaseoso y perforación.

Otras posibles complicaciones relacionadas con el stent serán la migración y oclusión (sobre todo en caso de sobreinfección) del mismo.

La necrosectomía endoscópica, consiste en extirpar restos necróticos usando diferentes dispositivos como trampas de polipectomía o cestas. Se realizará en caso de fallo del drenaje endoscópico en las colecciones necróticas.

Prevención secundaria

En caso de PA origen biliar y presencia de vesícula, está indicada la colecistectomía profiláctica de forma precoz y deberemos derivar al paciente a Consultas Externas de Cirugía. Si el origen es tóxico por alcohol, es indispensable conseguir la abstinencia para prevenir recaídas. Se debe recomendar el abandono del hábito tabáquico.

Insuficiencia pancreática exocrina y endocrina

Después de una PA, independientemente de la causa, puede verse afectada la funcionalidad pancreática, desarrollándose clínica sugestiva de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (ver en capítulo 46).

Sobre todo, si existe necrosis pancreática con o sin necrosectomía quirúrgica y si hay obstrucción ductal puede darse una insuficiencia pancreática exocrina que puede mejorar con el tiempo o vía CPRE (si la causa es obstructiva), pero puede precisar temporalmente o indefinidamente tratamiento enzimático sustitutivo (ver en capítulo 46).



Figura 4. A. TC abdominal a las 4 horas de la colocación quistogastrostomía con prótesis metálica tipo Axios (flecha)en un caso de la Sección. B. TC abdominal a las 24 horas de la colocación de la prótesis metálica (flecha) con disminución notable del pseudoquiste. C. TC abdominal a las 6 semanas de la colocación de prótesis metálica con desaparición de pseudoquiste y extraída la prótesis.

La disfunción endocrina es poco frecuente y parece no estar relacionada con la gravedad. Se recomienda medir el nivel de glucemia basal y de hemoglobina

glicosilada periódicamente, así como hacer más estudios si procede.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, Garcia-Borobia F et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestología, Societat Catalana de Cirugía y Societat Catalana de Pàncrees, Gastroenterología y Hepatología. 2015; 38(2):82-96.
- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult. 10º ed. Madrid: Elsevier; 2017.
- García García de Paredes A, López-Durán S, Foruny Olcina J, Albillos A, Vázquez-Sequeiros E. Manejo de colecciones pancreáticas: una actualización. Rev Esp Enferm Dig. 2020; 112(6): 483-90.
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick W et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg. 2019; 14: 1-20.
- Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.
- Portelli M, Jones C. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017; 16(2): 155-59.
- Swaroop Vege S. Management of acute pancreatitis. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 9 de marzo de 2020; acceso 10 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

46

Varón de mediana edad con numerosos episodios de pancreatitis aguda

Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 66 años, hipertenso, diabético tipo 2 de más de 30 años de evolución con poliartralgias bilaterales simétricas en estudio por Reumatología y hasta siete episodios de pancreatitis aguda. El primero fue hace 16 años realizándose colecistectomía por sospecha de microlitiasis de vesícula y desde entonces en tratamiento con ácido ursodeoxicólico 500 mg cada 12 horas, así como insulina, antidiabéticos orales y antihipertensivos.

Acude a Urgencias por dolor epigástrico irradiado a ambos hipocondrios y espalda de 48 horas de evolución, iniciado tras la comida, con sensación nauseosa y un vómito alimenticio en el día de su consulta. No refiere alteraciones del ritmo intestinal, coluria, acolia o fiebre. Niega consumo de alcohol, así como de otros tóxicos.

A la exploración física, el paciente se encuentra estable hemodinámicamente (TA 125/83 mmHg y 87 lpm). Abdomen con ruidos hidroáreos presentes, blando y depresible, doloroso a la palpación de epigastrio y ambos hipocondrios, sin reacción peritoneal, sin objetivarse masas ni organomegalias y puño-percusión renal bilateral negativo.

Una analítica sanguínea demuestra una función renal e ionograma normales, amilasa total 633 UI/L, lipasa 5815 U/L, PCR 5,54 mg/dL, con resto de los parámetros bioquímicos normales así como hemograma y coagulación con valores dentro del rango de normalidad.

Así pues, nos encontramos ante un nuevo episodio de pancreatitis aguda. Se inicia tratamiento analgésico oral hasta quedar asintomático y fluidoterapia con buena evolución y tolerancia oral.

Se realiza TC abdominal a las 72 horas, que informa de páncreas de tamaño discretamente aumentado y densitometría normal, sin dilatación del conducto de Wirsung ni signos sugestivos de complicación.

Al tratarse del 7º episodio de pancreatitis aguda de etiología no filiada, con imagen compatible con pancreatitis aguda en proceso de resolución sin complicaciones objetivadas (episodio leve), se decide completar estudio con una CPRM, en la cual se descartan signos de pancreatitis crónica y de coledocolitiasis, así como alteraciones anatómicas pancreáticas. En el estudio inmunológico destaca la presencia de anticuerpos anti-nucleares a título 1/160, con IgG4 y resto de parámetros inmunológicos en rango de normalidad.

Se solicita ecoendoscopia como estudio de imagen avanzado, informando de glándula pancreática con discreto aumento de tamaño en cuerpo y cola, de aspecto heterogéneo y Wirsung filiforme sin criterios de pancreatitis crónica (PC). Se realiza punción guiada por USE con aguja tipo *Sharkcore* obteniendo cilindro para estudio histológico. Los resultados de la muestra confirman la presencia de pancreatitis autoinmune (PAI) crónica con signos de actividad aguda y estudio inmunohistoquímico negativo para IgG4 que la categoriza como PAI tipo 2 (Figura 1).

Establecido el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, se inicia tratamiento corticoideo con pulsos de metilprednisolona de 125 mg/día durante 3 días y se asocia azatioprina de forma precoz a dosis bajas (25 mg/día). Ante la mejoría clínica, el paciente es dado de alta y remitido a Consultas de Digestivo, con 30 mg/día de prednisona en dosis decreciente de 5 mg cada 4 semanas, manteniéndose conjuntamente los 25 mg de azatioprina.

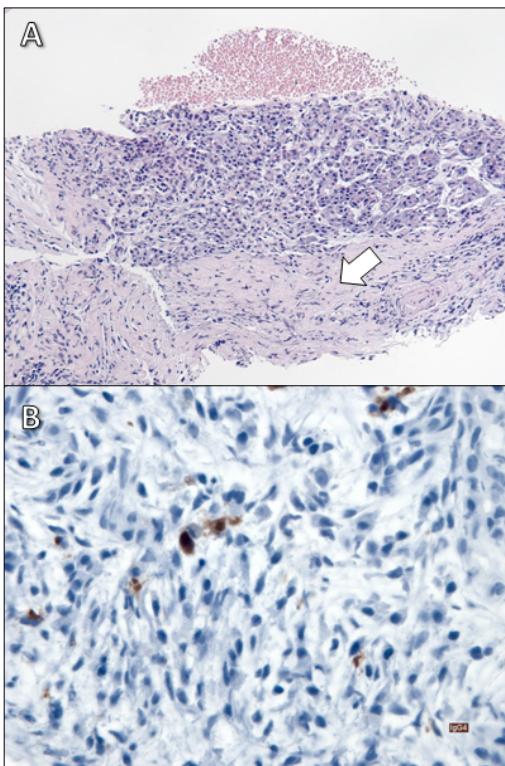


Figura 1. A. Imagen a microscopio óptico a gran aumento en la que se observa parénquima pancreático con infiltrado inflamatorio afectando acinos exocrinos con islotes pancreáticos endocrinos ausentes, todo ello acompañado de tejido fibrotico. B. Estudio inmunohistoquímico con abundantes células plasmáticas, de las cuales secretoras de IgG4 (marrón) no suponen más del 5%.

Se realiza nueva USE a las 4 semanas, que informa de parénquima heterogéneo, pero sin evidencia de criterios mayores parenquimatosos ni ductales sugestivos de pancreatitis crónica. Conducto pancreático principal no dilatado. Vía biliar no dilatada ni con presencia de contenido. Ante la normalización del parénquima y habiendo descendido la dosis de corticoides a 20 mg/día se decide control con nueva cita en Consultas de Digestivo.

A los 3-4 meses aproximadamente del último alta hospitalaria, y con dosis de corticoides de 10 mg/día y azatioprina en 25 mg/día, el paciente comienza de nuevo con dolor en hemiabdomen superior, similar a episodios previos. Tras analítica anodina con amilasa discretamente elevada (250 UI/L) y ecografía normal, se interpreta el cuadro como un nuevo brote en el contexto del descenso progresivo de corticoides (corticodependencia).

En este caso, se maneja el paciente de forma ambulatoria, aumentando dosis de prednisona a 20 mg/día y de azatioprina a 50 mg/día, dado que se

mantenia a dosis infraterapéuticas. Con alta sospecha de que el paciente va a precisar tratamiento de mantenimiento de por vida, se realiza nuevo control en consulta en 1 mes encontrándose el paciente nuevamente asintomático, por lo que se decide mantener azatioprina a dosis de 50 mg/ día y continuar con el descenso lento de corticoides, así como vigilancia estrecha.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Pancreatitis aguda recurrente

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda (PA) en un paciente sin PC documentada en estudios de imagen.

La PA presenta una elevada incidencia que ronda los 15-45 casos por 100.000 habitantes/año, asociando una importante morbilidad y mortalidad de hasta el 5% en algunas series. El riesgo será mayor en función del cuadro y del número de episodios. Se han documentado tasas de recurrencia entre 27 y 31% a 4 años. El principal factor predictor de recurrencia es el número de episodios previos, por ello, resulta fundamental investigar la etiología de cada uno de los episodios.

Existen múltiples patologías que pueden causar ataques recurrentes de PA, siendo la etiología biliar y el alcohol las principales, sin embargo, un 30% no se diagnostica con una evaluación de rutina (anamnesis detallada, analítica, ecografía abdominal, TC abdominal) e inicialmente son catalogadas como PAR idiopáticas (Tabla 1).

Tabla 1. Causas más frecuentes de PAR en pacientes colecistectomizados tras evaluación inicial

Causa	Frecuencia
Alcohol	40-70%
Litiásis biliar	23-40 %
Idiopática	30 %

Nota: Datos en pacientes colecistectomizados tras primer episodio de PA litiasica. PA: Pancreatitis aguda; PAR: Pancreatitis aguda recurrente.

El estudio inicial nos permite descartar causas metabólicas como la hipercalcemia o hipertrigliceridemia, así como tumores de vía biliar y litiasis de mayor tamaño. Mediante USE y CPRM podremos descartar microlitiasis (> 3mm), tumores de vía biliar de menor tamaño (neoplasia mucinosa papilar intraductal como más frecuente) así como alteraciones anatómicas (siendo el páncreas *divisum* la más frecuente de ellas).

Existen numerosas patologías que pueden pasar inadvertidas tras un estudio inicial (PAR idiopáticas), debiéndose valorar la realización USE y CPRM una vez pasado el episodio agudo de pancreatitis que nos determinará el diagnóstico etiológico hasta en el 60% de los casos. Posteriormente se podrán realizar estudios avanzados (Figura 2) como CPRE con aspiración biliar con/sin análisis al microscopio óptico para objetivar microlitiasis < 3 mm, manometría del esfínter de Oddi para descartar su disfunción (valorar esfinterotomía del esfínter de Oddi como tratamiento empírico).

Por último, antes de caracterizarlas como idiopáticas puede realizarse, según la situación clínica del paciente, estudio de autoinmunidad y/o genético.

Tabla 2. Causas más frecuentes de PAR idiopática en pacientes colecistectomizados tras estudio avanzado

Causa	Frecuencia
Microlitiasis (< 5 mm)	40-60%
SOD	20-35 %
Alteraciones anatómicas	10-20 %
Tumores de vía biliar	5-8 %
Hipercalcemia	1,5-7 %
Hipertrigliceridemia	1-4 %
Otras (PAI, genéticas)	< 1 %
Idiopática	5-10 %

PAR: Pancreatitis Aguda Recurrente; SOD: Disfunción del Esfínter de Oddi; PAI: Pancreatitis Autoinmune.

El estudio genético debe ser valorado en aquellos pacientes con una sospecha elevada de causa hereditaria, es decir, pacientes jóvenes (< 30 años) con episodios recurrentes de pancreatitis aguda documentada en la infancia sin etiología identificada y antecedentes familiares de pancreatopatía.

Las mutaciones en el gen *PRSS1*, que codifica el tripsinógeno catiónico, desempeñan un papel causal en la pancreatitis hereditaria. Se ha demostrado que las mutaciones en *PRSS1* aumentan la conversión autocatalítica de tripsinógeno en tripsina activa y, por lo tanto, probablemente causan una activación prematura de tripsinógeno intrapancreático que altera el equilibrio intrapancreático de las proteasas y sus inhibidores. Se ha encontrado que otros genes, como el tripsinógeno aniónico (*PRSS2*), el inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1 (*SPINK1*) y el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) se asocian con pancreatopatía (idiopática y hereditaria). Recientemente, se ha encontrado que las mutaciones en el gen codificador del senso receptor del calcio (*CASR*) y del quimiotripsinógeno C (*CTRC*), relacionados con pancreatitis de etiología metabólica.

De cualquier manera, la etiología genética representa menos del 1% del 30% de las PAI con causa conocida y mucho menos de las verdaderamente idiopáticas que son hasta el 10% de este 30% que quedan al excluir con todos los test todas las posibles causas.

En nuestro hospital, será necesaria muestra de sangre recogida en tubo EDTA junto a un informe del paciente, el anexo 1 y la solicitud del laboratorio siendo enviadas a su sede en la comunidad de Madrid en menos de 72 horas para ser analizadas.

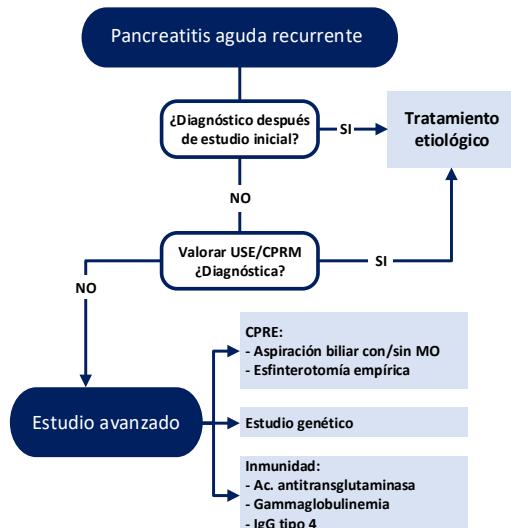


Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto para el diagnóstico etiológico de pancreatitis aguda recurrente de etiología idiopática. USE: Ecoendoscopia; CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; MO: microscopía óptica.

La mayoría de las causas de PA pueden conducir a enfermedad recurrente si no se corrige el factor subyacente, e incluso puede progresar hacia PC. Si se corrige la causa, el páncreas podría llegar a una mejoría completa, pero, una vez que llega a PC, el objetivo del tratamiento es detener la progresión del daño y de la enfermedad.

Pancreatitis crónica

La PC se define como una enfermedad inflamatoria crónica del páncreas, con fibrosis del parénquima y pérdida de tejido funcional que comporta en fases avanzadas insuficiencia exocrina y endocrina de la glándula. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada debido a que puede permanecer asintomática durante años, no teniéndose datos reales de incidencia y prevalencia.

Etiología

Se conocen distintos factores predisponentes para el desarrollo de PC. Según la clasificación actual TIGAR-O, éstos pueden ser divididos en tóxico-metabólicos, idiopáticos, genéticos, autoinmunes, pancreatitis aguda grave o recurrente y obstructivos.

Clasificación etiológica de TIGAR-O para la pancreatitis crónica

- Tóxico-metabólica: alcohol, tabaco, insuficiencia renal crónica, hipercalcemia, etc.
- Idiopática
- Genética: mutaciones *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, etc.
- Autoinmune
- PA grave o PAR
- Obstructiva

El alcohol es la causa del 50-70% de los casos de PC en países desarrollados. Otra etiología a tener en cuenta por su frecuencia es la pancreatitis aguda grave o tras episodios de pancreatitis aguda recidivante, comentada y anteriormente en este capítulo que pueden conducir a la aparición de fibrosis pancreática, fenómenos obstructivos y de atrofia glandular, factores que determinan la progresión hacia PC. Cualquier obstrucción del conducto pancreático puede favorecer el desarrollo de atrofia glandular en los segmentos proximales.

Clásicamente se considera la PC como una lesión irreversible, que persiste e incluso progresa a pesar de eliminar el factor etiológico primario. No obstante, el conocimiento más profundo de la enfermedad, sobre todo de sus distintas etiologías, obliga a aceptar la posibilidad de reversibilidad del proceso en determinados casos, con la aplicación de las medidas terapéuticas oportunas. El ejemplo más claro en este sentido lo constituye la PC autoinmune, cuyas lesiones pueden mejorar e incluso desaparecer con el tratamiento esteroideo y la PC obstructiva, que puede mejorar tras el tratamiento de la obstrucción del conducto pancreático.

Diagnóstico

El diagnóstico de la PC debe llegarse por el conjunto de datos clínicos, analíticos, métodos de imagen y/o pruebas funcionales que demuestren los cambios morfológicos y/o funcionales que son consecuencia de las lesiones histológicas.

Clínica y analítica

El diagnóstico de la PC se ve limitado por lo inespecífico de sus síntomas y un bajo índice de sospecha

clínica en ausencia de alcoholismo crónico. La PC se asocia a alteraciones de la motilidad gastrointestinal, causa de síntomas dispépticos, de predominio postprandial, siendo frecuentes la hinchazón abdominal y el meteorismo. Los anteriores pueden ser la carta de presentación que frecuentemente no serán relacionados con esta patología.

El dolor abdominal es el síntoma más característico localizándose en epigastrio e irradiando a la espalda o al hipocondrio izquierdo. Es muy frecuente que el dolor no guarde una clara relación con la ingesta ya que la causa más frecuente de dolor es la infiltración inflamatoria de los nervios intrapancreáticos. Cuando el dolor es de predominio postprandial, debe sospecharse un proceso obstructivo ductal pancreático. El dolor secundario a PC puede ser más o menos continuo, pero frecuentemente aparece de forma de crisis.

La insuficiencia pancreática endocrina se manifiesta en forma de hiperglucemia y diabetes mellitus insulinodependiente que será clasificada como diabetes tipo 3c. Así pues, cualquier diabetes de difícil control, en paciente con factores de riesgo, debe hacer sospechar la presencia de esta enfermedad. La presencia de diarrea crónica con esteatorrea es una manifestación tardía de la enfermedad, y requiere de la pérdida de más de un 90% de la función exocrina pancreática, sin embargo, no es raro encontrarla debido al retraso diagnóstico de muchos pacientes.

Analíticamente se característico una elevación enzimática de 2-3 veces el LSN de amilasa o lipasa. En procesos evolucionados se encontrarán disminuidas, incluso en reagudizaciones (sobre todo la amilasa).

Pruebas de imagen

Los cambios morfológicos de la glándula suelen ser muy evidentes en sus fases avanzadas, pero difíciles de detectar en los estadios iniciales. La ecografía abdominal no se encuentra indicada para el estudio de la PC debido a su baja sensibilidad. La TC y RM abdominal puede detectar calcificaciones, atrofia parenquimatosa, así como dilataciones del conducto pancreático. La CPRM con/sin administración de secretina (CPRMs) proporciona una mejor visualización del conducto pancreático evidenciando dilataciones irregulares de aspecto arrosariado, siendo la técnica no endoscópica con mayor sensibilidad.

La USE (Figura 3) es el método de imagen más sensible (sin contar la CPRE no indicada como método diagnóstico) y permite la obtención de muestras de forma dirigida en caso de que se precisara.



Figura 3. Diferentes ejemplos de signos ecoendoscópicos que sugieren pancreatitis crónica. **A.** Imagen pancreática con puntos hiperecogénicos sin sombra acústica y márgenes hiperecogénicos del conducto de Wirsung. **B.** Imagen pancreática con parénquima con puntos hiperecogénicos y lobularidad. **C.** Imagen pancreática con conducto de Wirsung dilatado y contorno irregular o “arrosariado”.

Se han definido unos criterios que caracterizan la enfermedad, dividiéndolos en criterios parenquimatosos y ductales (Tabla 3), siendo necesarios en la práctica clínica habitual un punto de corte de 4 criterios para establecer el diagnóstico. Con la hipótesis de que no todos los criterios tienen la misma relevancia se ha propuesto la clasificación del Rosemont (Tabla 4).

Tabla 3. Criterios USE de pancreatitis crónica

Parenquimatosos	Ductales
Puntos hiperecogénicos con sobre acústica	Cálculos en el CPP
Puntos hiperecogénicos sin sobre acústica	Contorno irregular CPP
Lobularidad con/sin patrón en panal de abeja	Dilatación del CPP
Quistes	Dilatación de ramas colaterales
Bandas hiperecogénicas	Márgenes hiperecogénicos del CPP

CPP: Conducto pancreático principal; USE: Ecoendoscopia.

Existen varios métodos diagnósticos de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) siendo más utilizados los indirectos ya que no requieren invasividad: elastasa fecal, grasa fecal o test del aliento en triglicéridos marcados con C13. En caso de realización de CPRMs debe valorarse la CPRMs ya que nos aportara información añadida acerca de la función exocrina

El más utilizado de ellos y el de elección en la actualidad es la cuantificación en heces de elastasa fecal mediante ELISA que posee una alta correlación con los test directos y una mayor viabilidad en su realización. Este test mide la elastasa fecal específica humana, no viéndose influida por aportes exógenos, por lo que no es necesario suspender ninguna medicación. Los valores < 200 µg/g serán diagnósticos de IPE y, valores < 50 µg/g indicarán IPE severa.

Destacar que, a mayor número de criterios ecoendoscópicos mayor IPE, así pues, los hallazgos ecoen-

doscópicos predicen la probabilidad de IPE en estos pacientes y por tanto la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo de forma precoz. Para la detección de la insuficiencia pancreática endocrina, se recomiendan controles periódicos de la glucemia capilar en ayunas y la hemoglobina glucosilada para realizar un diagnóstico e iniciar tratamiento precozmente, evitando complicaciones secundarias.

En la práctica clínica, en caso de sospecha elevada, el primer método diagnóstico a aplicar es la TC o RM, ya que son pruebas poco invasivas y con elevada sensibilidad. En el caso de que no fueran concluyentes estaría indicada la realización de USE o CPRMs (que nos aportará información añadida acerca de la IPE) que poseen una mayor precisión diagnóstica.

La elastografía, utilizada para determinación del nivel de fibrosis en pacientes cirróticos, se está comenzando a utilizar para el diagnóstico de la PC, aunque en el momento actual no existe evidencia sólida para su utilización sistemática.

Tratamiento

Tratamiento del dolor

El dolor es el síntoma más frecuente y debilitante asociado a la PC, así como el que más a menudo requiere atención médica. El primer paso para el tratamiento farmacológico del dolor es paracetamol que, únicamente en caso de dolor agudo, puede asociarse a AINE incluyendo el metamizol. En caso de dolor crónico podemos asociar la pregabalina o gabapentina combinada con paracetamol. Si el dolor persiste se propone el tramadol como segundo escalón y cuando no sea adecuada la respuesta, el tercer escalón correspondería al uso de opioides mayores, siendo el fentanilo y la morfina los más utilizados, en formas de liberación sostenida como los parches transdérmicos (Durogesic®).

Tabla 4. Criterios de Rosemont para el diagnóstico ecoendoscópico de pancreatitis crónica

Criterios mayores	Criterios menores	Combinaciones diagnósticas
Focos hiperecogénicos con sombra (A)	Focos hiperecogénicos sin sombra	Consistente para PC: - 1 mayor A + ≥ 3 menores - 1 mayor A + 1 mayor B - 2 mayores A
Cálculos en el CPP (A)	Lobulación sin panal de abeja	
Lobulación en panal de abeja (B)	Quistes	Sugestivo para PC: - 1 mayor A + < 3 menores - 1 mayor B + ≥ 3 menores - ≥ 5 menores
	Contorno irregular del CPP	
	Dilatación del CPP	Indeterminado para PC: - 3 ó 4 menores - 1 mayores B ± < 3 menores
	Dilatación de ramas colaterales	
	Márgenes hiperecogénicos del CPP	Normal: ≤ 2 menores

CPP: Conducto pancreático principal.

Los parches transdérmicos se deben iniciar a dosis bajas y valorar la respuesta al tratamiento tras 24 horas. Si fuera necesario se puede aumentar la dosis gradualmente hasta la dosis mínima eficaz, siendo recomendable la valoración por la Unidad del Dolor.

El empleo de enzimas pancreáticas (Kreon®) no ha mostrado un claro efecto sobre el dolor, no obstante, dada su baja toxicidad, se podría plantear un tratamiento de prueba durante dos meses.

El tratamiento endoscópico descompresivo mediante CPRE puede ser útil en pacientes con etiología obstructiva (litiasis y estenosis del conducto pancreático) mediante la eliminación de cálculos intraductales o la colocación de prótesis pancreáticas. Se debe valorar el uso de tratamientos invasivos del dolor, como la neurolisis del plexo celiaco mediante ecoendoscopia (ver más adelante), si la administración de opiáceos mayores se extiende más de 3 meses, en casos de efectos adversos o si no tiene un claro beneficio. El último escalón para el control del dolor corresponderá a terapias quirúrgicas.

Opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica

- Paracetamol
- AINE (solo en episodios agudo)
- Pregabalina/gabapentina
- Enzimas pancreáticas (Kreon®)
- Tramadol
- Fentanilo (formas liberación mantenida)
- Tratamiento endoscópico descompresivo
- Neurolisis del plexo celiaco
- Métodos quirúrgicos

Tratamiento de la IPE

El tratamiento de la IPE se basa en la administración de preparados enzimáticos con cubierta entérica (Kreon®), con el fin de evitar la inactivación de la lipasa mediada por el ácido gástrico. Se recomienda

la ingesta de estos preparados en las comidas. La dosis inicial debe ser de 50.000 Eur.Ph. de lipasa en cada comida principal y 25.000 Eur.Ph. en comidas menores tipo *snack* (almuerzo y merienda).

La dosis de enzima pancreática suele ser suficiente para normalizar la digestión, pero en caso de respuesta insuficiente, la asociación de un IBP a dosis doble (antes de desayuno y cena) mejora la digestión. En caso de persistencia, se recomienda aumentar la dosis enzimática de forma progresiva mediante la combinación de preparados, existiendo de 10.000, 25.000 y 35.000 Eur.Ph., esta última recientemente comercializada. En el caso de ausencia de mejoría o incluso empeoramiento de los síntomas, deberemos excluir etiología concomitantes o precipitantes agudos del empeoramiento, y una vez corregidos o excluidos valorar la necesidad de ajuste (Figura 4).

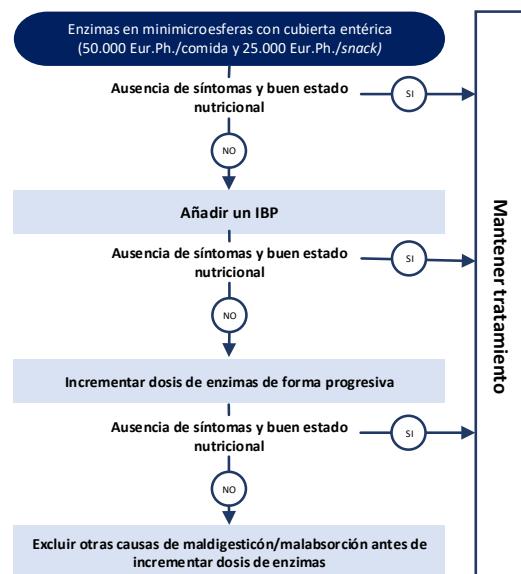


Figura 4. Tratamiento enzimático sustitutivo en la insuficiencia pancreática exocrina según la 5^a edición del Programa Pancreatics.

Neurosis del plexo celiaco guiado por USE

Según el protocolo de neurosis/bloqueo del plexo celiaco guiado por ecoendoscopia de nuestro hospital, precisaremos del propio ecoendoscopio lateral, material propio de sedación (ver en capítulo 52) fármacos anestésicos y fluidoterapia.

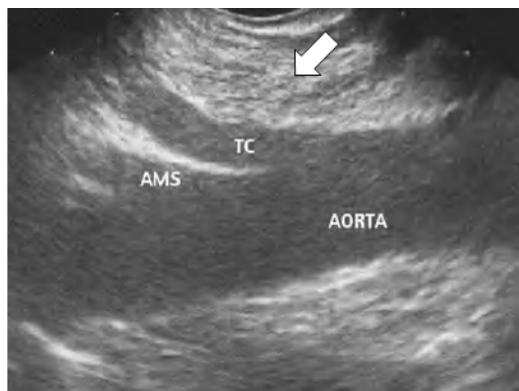


Figura 5. Corte longitudinal USE objetivando la salida del tronco celiaco de la arteria aorta y el área a tratar (flecha).

Deberemos localizar la salida del tronco celiaco de la aorta a unos 45 cm de arcada dentaria en un corte longitudinal. Deberemos realizar la punción con aguja 22 G en región anterior a dicho vaso (Figura 5) con la precaución de no introducirse en él (se puede colocar modo Doppler como ayuda) y realizar inyección única de 10 mL de bupivacaína al 0,25% seguidos de triamcinolona 80 mg (6 cc) o mitad de dosis si se hace en ambos lados.

En todo momento el paciente se deberá mantener monitorizado y con vía periférica con inyección de suero fisiológico para prevención de la hipotensión. Posteriormente se deberá mantener durante 2 horas con tomas de TA en bipedestación y decúbito. Como posibles complicaciones pueden surgir la hipotensión, diarrea o aumento del dolor.

Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune (PAI) hace referencia a una enfermedad crónica inflamatoria y fibrosante del páncreas que puede aparecer en el contexto de otras enfermedades autoinmunes. Se trata de una enfermedad más frecuente en el continente oriental y en el género masculino (2:1) y que se caracteriza por su heterogeneidad clínica, radiológica e histológica, así como su respuesta a corticoides.

Clínica

La presentación inicial más común de PAI es la ictericia obstructiva indolora debido a la obstrucción

del conducto biliar intrapancreático. La ictericia puede producirse por la compresión del conducto biliar por el páncreas agrandado o mediante infiltración del árbol biliar por el proceso inflamatorio crónico. Una presentación inicial menos frecuente es la pancreatitis aguda, especialmente en los pacientes con el variante tipo 2. Aunque la PAR es una de las presentaciones más frecuentes de PAI, recordemos que ante una PAR es infrecuente que sea una PAI (< 1%).

Presentaciones clínico-radiológicas más frecuentes de la PAI

- Aumento de tamaño pancreático difuso/focal
- Dolor abdominal epigástrico leve
- Pancreatitis aguda recurrente
- Ictericia obstructiva
- Afectación de otros órganos (con/sin asociación a IgG4)

Diagnóstico

Existen dos clases bien diferenciadas presentando la heterogeneidad mencionada extra e intraclasé, respetando las principales diferencias descritas (Tabla 5).

Únicamente la PAI tipo 1 se relaciona con las concentraciones elevadas de IgG4 características de esta enfermedad. Hay que tener en cuenta que este parámetro inmunológico no es específico para PAI ya que valores superiores a los rangos de normalidad establecidos, pueden objetivarse en otras patologías pancreáticas como el adenocarcinoma de páncreas, por lo que es muy importante realizar diagnóstico diferencial con esta patología.

El diagnóstico se puede llevar a cabo de forma histopatológica, pero existen otros criterios que nos permiten llegar al diagnóstico sin tener que tomar muestra del páncreas evitando los riesgos que ello conlleva. Los más utilizados son los criterios HISORt establecidos por la Clínica Mayo (Tabla 6).

Cabe señalar, que, aunque la PAI de tipo 1 puede ser diagnosticada con una precisión razonable sin una biopsia pancreática según los criterios anteriores, el diagnóstico de PAI de tipo 2 casi siempre necesita una biopsia o resección pancreática.

El tratamiento corticoideo suele producir una mejoría bastante drástica con una resolución rápida de los síntomas y de las anomalías radiológicas. No hay recomendaciones claras sobre la dosificación de glucocorticoides, aunque se ha indicado 0,6-1 mg/kg/día. Una dosis inicial frecuente es la de prednisona 40 mg/día.

Tabla 5. Características diferenciales de las variantes tipo 1 y tipo 2 de la pancreatitis autoinmune

Características	Tipo 1	Tipo 2
Epidemiología	80-90% en oriente 60-70 años Predomina en hombres (2:1)	30-40% en occidente 40-50 años. Puede aparecer en niños Sin predominio
Clínica	Ictericia obstructiva (75%) Pancreatitis aguda (15%)	Ictericia obstructiva (50%) Pancreatitis aguda (33%)
Técnica de imagen	Aumento de tamaño difuso del páncreas (40%) Aumento de tamaño focal del páncreas (60%)	Aumento de tamaño difuso del páncreas (15%) Aumento de tamaño focal del páncreas (85%)
IgG4	Concentración sérica elevada <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado linfocitario T-B periductal denso sin daño del epitelio ductal - Células positivas para IgG4 abundantes (> 10 células/CGA) - El proceso fibroinflamatorio puede extenderse a la región peripancreática 	No se asocia <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado linfocitario B-T y neutrófilo periductal con destrucción del epitelio ductal por neutrófilos - Sin células positivas para IgG4 - Sin afectación peripancreática.
Histología	Estenosis biliares Linfoadenopatías hiliares	No se asocia
Afectación de otros órganos	Sialoadenitis esclerosante Fibrosis retroperitoneal Nefritis tubulointersticial Otras	
Asociaciones	Véase más arriba (afectación de otros órganos)	EII (15%-30%, más frecuente CU)
Recidiva	Recidivas frecuentes	Recidivas infrecuentes/ausentes

CGA: Campo de gran aumento; IgG4: Inmunoglobulina G tipo 4; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; CU: Colitis ulcerosa.

Es recomendable repetir la técnica de imagen pancreática utilizada para su diagnóstico a las 2-4 semanas para la evaluación de la respuesta clínica y radiológica. Una vez que la respuesta es clara (en general a las 4 semanas), lo normal es proceder a la disminución de la dosis de prednisona a una velocidad de 5-10 mg/semana o más lento, hasta una duración total del tratamiento de 10-12 semanas, pero que puede extenderse si aparece corticodependencia.

El tratamiento con glucocorticoides puede mejorar no solamente las anomalías estructurales del páncreas, sino también la función pancreática exocrina y endocrina. La mejoría de la función es variable, en

función del grado de fibrosis y atrofia ya establecido cuando se inicia el tratamiento.

Los pacientes con PAI de tipo 2 recaen de forma infrecuente, si es que lo hacen. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con PAI de tipo 1 experimentan una recaída después del tratamiento con glucocorticoides. La recaída puede controlarse mediante un ciclo repetido de glucocorticoides, seguido del mantenimiento en una dosis baja de prednisona (por ejemplo, 5-10 mg/día). Los inmunodepresores, como la azatioprina, se han utilizado con éxito en pacientes dependientes de glucocorticoides y estos pueden disminuirse y suspenderse.

Tabla 6. Criterios HISORT diagnósticos de la pancreatitis autoinmune (Clínica Mayo)

Grupo A. Histología pancreática diagnóstica	Presencia de uno o ambos de los criterios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Resección pancreática/biopsia mostrando aspectos característicos 2. > 10 células IgG4 positivas/campo en tejido pancreático
Grupo B. Imagen típica y serología	Presencia de todos los criterios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. TC o CPRM con aumento difuso del páncreas y glándula con halo periférico de hiponeuación 2. Conducto pancreático principal irregular en pancreatograma 3. Aumento de IgG4 sérica
Grupo C. Respuesta a esteroideos.	Presencia de todos los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad pancreática inexplicada después de la búsqueda de otros diagnósticos etiológicos 2. Aumento IgG4 sérica y/o células IgG4 en otros órganos 3. Resolución/mejoría importante de las manifestaciones pancreáticas o extrapancreáticas con el tratamiento esteroideo

IgG4: Inmunoglobulina G tipo 4; TC: Tomografía computarizada; CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Chandrasekara V, Chathadi K, Acosta R. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. ASGE standards of practice committee. 2020.
- Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch M, Mayerle J. Chronic pancreatitis. Lancet. 2020; 396(10249): 499-512.
- Greenberger NJ. Autoimmune pancreatitis. En: Greeberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, hepatology & endoscopy. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2011.
- Sánchez Rodríguez E, García de Paredes A, Albillas A. Manejo actual de la pancreatitis aguda idiopática y la pancreatitis aguda recurrente. Rev Clin Esp. 2019; 219(5): 266-74.
- UpToDate [sede Web]. Whitcomb DC. Autoimmune pancreatitis. Waltham [MA]: Uptodate. [actualizado 24 de febrero de 2020; acceso 10 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Capítulo

47

Causa infrecuente de dolor abdominal en una mujer de 78 años

Serrano Díaz L, Ruiz Moreno M, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años ingresada por vómitos de repetición con intolerancia oral progresiva de meses de evolución. Entre sus antecedentes personales destaca una lesión de páncreas diagnosticada hace más de 20 años, aunque ni la paciente ni sus familiares conocían la etiología, tampoco había recibido seguimiento posterior.

En un TC de abdomen inicial se observa a nivel de cuerpo y cola de páncreas una lesión quística con pequeña porción más sólida o sólido-quística de tamaño global 11 x 6,6 cm, constituida por múltiples quistes de diversos tamaños, con tabiques finos que realzan tras la administración de contraste, apreciándose en uno de ellos un nódulo mural. La porción sólida muestra una cicatriz central con calcificaciones groseras que condiciona efecto masa sobre el estómago, desplazándolo anterior y cranealmente y que justificaría la clínica de la paciente (Figura 1).

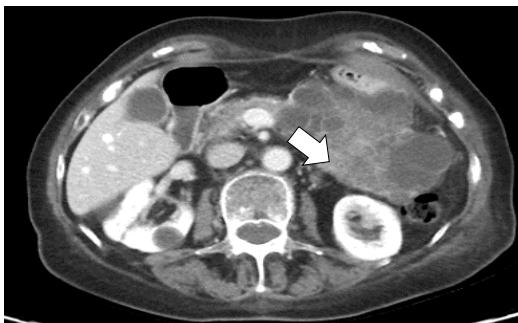


Figura 1. TC de abdomen con contraste iv. Lesión sólido-quística de gran tamaño a nivel de cuerpo-cola de páncreas (flecha).

Se completa el estudio con ecoendoscopia, observando una lesión quística compleja y multitabicada, de bordes irregulares, con aspecto de "panel de

abeja" en esa localización pancreática, con un conducto pancreático principal (CPP) no dilatado que sugiere no tener relación con la lesión (Figura 2).

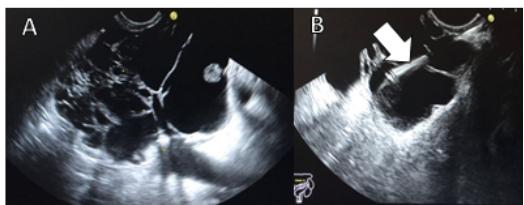


Figura 2. A. USE con lesión multiquística de gran tamaño en cuerpo-cola de páncreas. B. Punción (flecha) de la lesión guiada por USE.

Tras la valoración de los antecedentes personales de la paciente, el tiempo de evolución de la lesión, las pruebas de imagen (TC y USE), así como del estudio bioquímico y citológico de la lesión tras punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por USE (amilasa 30 U/L, CEA 10 ng/mL y citología negativa para malignidad) sugieren que se trata de una lesión benigna tipo quiste seroso, pero dado el tamaño de la misma y los síntomas compresivos que provoca, tiene indicación quirúrgica, decidiéndose pancreatectomía distal, con postoperatorio sin incidencias y siendo alta 11 días después.

La pieza de resección confirma la sospecha diagnóstica inicial, al tratarse de un cistoadenoma seroso sin atipia, no precisa seguimiento tras la extirpación.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los quistes pancreáticos se diagnostican con una frecuencia cada vez mayor, debido al uso generalizado de técnicas de imagen y a la mayor sensibilidad de las mismas. Pueden detectarse incidentalmente en más del 2% de los pacientes que se someten TC o RM de abdomen.

Es importante la categorización precisa del quiste en neoplásico o no neoplásico, ya que algunas de las neoplasias quísticas pancreáticas tienen un potencial maligno significativo y deben resecarse. Sin embargo, los no neoplásicos requieren cirugía únicamente si son sintomáticos. En nuestro caso se trata de un quiste seroso, el cual no sufre transformación maligna o muy rara vez, por lo que su extirpación obedece a compromiso de vecindad o compresión de estructuras adyacentes que originen sintomatología.

Pueden ser un hallazgo aislado o asociarse con un trastorno subyacente, como la enfermedad de Von Hippel-Lindau o la enfermedad renal poliquística.

Clasificación

Las lesiones quísticas pancreáticas se pueden dividir en colecciones de líquido inflamatorio, quistes pancreáticos no neoplásicos y quistes pancreáticos neoplásicos. Será muy importante para diferenciarlos la presencia y características de la pared, su contenido, así como su presentación ecoendoscópica.

Clasificación general de lesiones quísticas de páncreas

Colecciones de líquido inflamatorio:

- Colecciones agudas de líquido peripancreático
- Pseudoquistes
- Colecciones necróticas

Quistes pancreáticos no neoplásicos:

- Quistes verdaderos
- Quistes de retención
- Quistes mucinosos no neoplásicos
- Quistes linfoepiteliales

Quistes pancreáticos neoplásicos

- Neoplasia quística serosa (12%)
- Neoplasia quística mucinosa (23%)
- Tumor mucinoso papilar intraductal (29-38%)
- Tumor quístico neuroendocrino
- Tumor sólido pseudopapilar (3-5%)
- Teratoma o quiste dermoide
- Carcinoma ductal/acinar
- Otros

Colecciones de líquido inflamatorio

No son quistes epiteliales verdaderos y generalmente representan complicaciones locales tras una pancreatitis aguda. Es importante recordar que las neoplasias quísticas de páncreas a veces pueden causar pancreatitis aguda aisladas o de repetición por lo que, aunque sea lo más frecuente, no se puede asumir que todos los quistes descubiertos en

el momento de la pancreatitis aguda sean consecuencia y no causa del proceso.

Colecciones agudas de líquido peripancreático

Se pueden formar en el contexto de una pancreatitis aguda intersticial, dentro de las primeras cuatro semanas. Lo más frecuente es una localización extra-pancreática y no tienen una pared definida (ver en capítulo 45). No contienen material sólido ni necrosis en su interior.

Pseudoquistes

Colecciones de líquido más maduras, que se desarrollan tras maduración de colecciones agudas pasadas cuatro semanas y que por tanto también se suelen localizar peripancreáticas. Su pared está bien definida y no presentan tampoco material sólido ni necrótico en su interior.

Colecciones necróticas

Se producen en el contexto de la pancreatitis necrosante pudiendo estar adyacentes o involucrar al páncreas. No tienen una pared definida y pueden contener tanto material líquido como sólido.

Quistes pancreáticos no neoplásicos

Incluyen una variedad de quistes poco frecuentes que a menudo son asintomáticos y no requieren cirugía. La resección se recomienda en casos sintomáticos. Por lo general, se diagnostican después de la resección quirúrgica de una lesión que se pensaba que era una neoplasia quística.

Quistes verdaderos

Presentan un revestimiento epitelial cuboidal. Tienen una historia natural poco clara.

Quistes de retención

Pequeñas dilataciones de ramas laterales del CPP que surgen secundarias a una obstrucción.

Quistes mucinosos no neoplásicos

Se han descrito recientemente y son extremadamente difíciles de diferenciar de las neoplasias quísticas, pues al igual que estas, están cubiertas con un revestimiento mucinoso, pero carecen de características neoplásicas (por ejemplo, atipia) o comunicación ductal. Estas lesiones tienen una historia natural poco clara.

Quistes linfoepiteliales

Son raros, benignos y suelen ser asintomáticos. Están recubiertas por un epitelio escamoso rodeado por una capa de tejido linfoide.

Quistes pancreáticos neoplásicos

También conocidos como neoplasias quísticas pancreáticas. Existen múltiples presentaciones con potencial de malignización variable. A continuación, se comentan brevemente las más frecuentes.

Neoplasia quística serosa

Son en su mayoría cistadenomas serosos, neoplasias benignas recubiertas por células cúbicas ricas en glucógeno que se originan en las células pancreáticas del centro acinar. Estas lesiones pueden surgir en cualquier parte del páncreas y se diagnostican con mayor frecuencia en mujeres mayores de 60 años.

Clasificación de la OMS para las neoplasias quísticas serosas pancreáticas

- Cistadenoma seroso microquístico
- Cistadenoma seroso macroquístico (oligoquístico)
- Adenoma seroso sólido
- Neoplasia quística serosa asociada al VHL
- Neoplasia quística serosa neuroendocrina

Para hacer más sencillo su manejo y manteniendo al margen los asociados a VHL, se subdividen en cistadenomas serosos microquístico (múltiples espacios quísticos pequeños) y los cistadenomas serosos oligoquísticos (menor número de quistes de mayor tamaño).

Estos pueden seguirse de forma conservadora ya que la degeneración maligna es extremadamente rara. Se recomienda extirpación quirúrgica en caso de presentar sintomatología asociado.

Neoplasia quística mucinosa

Presentan atipia celular sobre un estroma de tipo ovárico (diferencia respecto al tumor papilar noso intraductal) y secretan mucina. Se producen casi exclusivamente en mujeres mayores de 40 años y típicamente en la cola o cuerpo pancreático sin presentar comunicación con el conducto pancreático.

Debido al riesgo de desarrollar malignidad, se recomienda la resección quirúrgica. Sin embargo, en ausencia de nódulos murales, la malignidad rara vez se encuentra en quistes < 4 cm de tamaño, pudiendo optar por actitud expectante. La edad y el estado de salud del paciente deben tenerse en cuenta, a la hora de adoptar actitud de vigilancia o cirugía.

Tumor mucinoso papilar intraductal

El tumor mucinoso papilarintraductal (TPMI) es un tumor productor de mucina que presenta atipia celular variable y causa la dilatación de los conduc-

tos pancreáticos. Afecta por igual a ambos性, con una incidencia máxima en la quinta década de la vida.

Pueden involucrar el conducto pancreático principal (TPMI de rama principal) sus ramas laterales (TPMI de rama lateral) o ambos (TPMI de tipo mixto), causando la dilatación difusa o segmentaria del conducto, sin originar estenosis.

El manejo implica una combinación de vigilancia y resección, dependiendo del riesgo de malignidad y factores relacionados con el paciente.

Neoplasias sólidas pseudopapilares

Se trata de neoplasias raras, que se presentan típicamente en mujeres jóvenes menores de 35 años de edad. Se encuentran con mayor frecuencia en el cuerpo o la cola del páncreas y pueden contener material sólido, quístico y calcificaciones ocasionales. Debido al riesgo de malignización, se recomienda cirugía.

Se ha descrito degeneración quística maligna en la mayoría de los tumores pancreáticos sólidos, incluidos los tumores neuroendocrinos, teratoma, el carcinoma ductal y de células acinares. Estas lesiones se manejan de manera similar a los tumores malignos de los que surgen.

Clínica y diagnóstico

Muchos pacientes con quistes pancreáticos se encuentran asintomáticos. Cuando los síntomas están presentes, a menudo son inespecíficos (dolor abdominal, náuseas, vómitos o pérdida de peso). Característicamente el TPMI se puede presentar como pancreatitis aguda recurrente.

Los niveles séricos elevados del antígeno carbohidratado 19.9 (Ca 19.9) serán indicativos de invasividad.

La TC es una adecuada técnica diagnóstica inicial, permitiendo una primera aproximación sobre el tipo de quiste, así como de sus características benignas o malignas; está indicada para la realización del estudio de extensión en caso de sospecha de malignidad.

La RM o USE son pruebas de segunda línea, que permiten una mejor caracterización de las lesiones, informando con mayor precisión sobre características murales, calibre y comunicación de la lesión con el CPP. La RM será el estudio de elección para el seguimiento de este tipo de lesiones debido a su mayor precisión y la ausencia de radiación e invasividad.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las principales lesiones quísticas neoplásicas de páncreas

	Neoplasia quística serosa	Neoplasia quística mucinosa	TPMI	Neoplasia sólida pseudopapilar	Neoplasia quística endocrina
Sexo	Más frecuente en mujeres	Mujeres	Igual	Más frecuente en mujeres	Igual
Edad	50-70 años	40-60 años	50-70 años	20-30 años	50-70 años
Clínica	Hallazgo incidental, en ocasiones dolor abdominal o masa palpable	Hallazgo incidental, en ocasiones dolor abdominal o masa palpable	Hallazgo incidental, antecedentes de pancreatitis aguda	Hallazgo incidental, en raras ocasiones dolor abdominal	Asociados a producción neuroendocrina
USE	Microquistes en panal de abeja Calcificación central ocasional	Quiste unilocular o septado en cuerpocola, Calcificaciones periféricas occasionales	Quiste en ocasiones con contenido sólido Dilatación y comunicación del CPP	Quiste con componente sólido Calcificaciones occasionales	Quiste unilocular
Contenido	Líquido claro o serohemático	Viscoso y claro	Viscoso y claro	Sangre y detritus	Líquido claro
Bioquímica*	Amilasa baja CEA bajo Glucosa alta	Amilasa baja CEA alto Glucosa baja	Amilasa alta CEA alto Glucosa baja	Variable	Variable
Citología	Epitelio cuboidal positivo para glucógeno	Células columnares con atipia variable. Mucina.	Células columnares con atipia variable. Mucina	Positiva para vimentina y α -antitripsina	Positiva para cromogranina y sinaptofisina
Malignidad	Muy raro	Si	Si	Si	Si

Nota*: Amilasa baja < 250 U/L, amilasa alta > 250 U/L, CEA bajo < 192 ng/mL, CEA alto > 192 ng/mL, glucosa alta > 50 mg/dL, glucosa baja < 50 mg/dL. TPMI: Tumor mucinoso papilar intraductal; USE: ecoendoscopia; CPP: Conducto pancreático principal; CEA: Antígeno carcinoembrionario.

La USE tiene una sensibilidad del 56% y una especificidad del 45% para identificar el tipo de quiste en función de sus características ecográficas.

La PAAF guiada por USE aumenta la precisión diagnóstica respecto a la RM, al permitir realizar estudio bioquímico y citológico del quiste pancreático (Tabla 1).

Indicaciones de PAAF guiada por USE de lesión quística pancreática

- Tamaño > 3 cm
- Nódulo mural
- CPP dilatado
- Lesión sospechosa de malignidad

No existe clara indicación de PAAF

- Pacientes con elevado riesgo quirúrgico (la aproximación diagnóstica no cambia la actitud)
- Lesiones asintomáticas sin potencial maligno (p. ej.: pseudoquistes)

A pesar de las indicaciones detalladas, la práctica clínica real hace que, aunque la rentabilidad diagnóstica de la punción no sea definitiva, se llegue a puncionar la mayoría de los quistes siempre y cuando no haya dificultad técnica.

Se recomienda puncionar con agujas de 22-25 G, obteniendo material para estudio bioquímico y citológico. Siempre que sea posible, se recomienda el colapso completo de la lesión quística puncionada. El número óptimo de pases que se deben realizar para maximizar la posibilidad de lograr un diagnóstico correcto es incierto, aunque se estima que se necesitan al menos 3-4 pases.

En todo quiste de páncreas en el que se realiza punción debemos solicitar:

- Amilasa: cuando es < 250 U/L permite excluir la conexión con el CPP. Los niveles elevados orientaran a TPMI. También pueden verse elevado en el pseudoquiste permitiéndonos el CEA diferenciarlos (pseudoquiste bajo, TPMI alto).
- Antígeno carcinoembrionario (CEA): con un corte óptimo de 192 ng/mL para diferenciar quiste mucinoso de no mucinoso (sensibilidad de 63% y especificidad de 88%).
- Glucosa: permite diferenciar las lesiones mucinosas de las no mucinosas.
- Citología: la presencia de determinadas características celulares permite la aproximación diagnóstica. La presencia de atipia celular orientará hacia la malignidad.

El análisis del contenido siempre es otro dato más a añadir al desconcierto, a veces total, de toda la diversidad de estas lesiones, por lo que deberemos valorar la necesidad de la PAAF ya que se trata de una técnica no exenta de riesgos. Se producen efectos adversos en un 2-5% de los casos, siendo los más frecuentes: dolor abdominal, pancreatitis, hemorragia intraquística e infección del quiste. Para minimizarlos es recomendable:

- Retirada de fármacos antiagregantes y anticoagulantes. No existe aumento del riesgo hemorrágico por Adiro® por lo que puede mantenerse si se considera necesario.
- Profilaxis antibiótica con ciprofloxacino iv 400 mg (30-60 minutos previos a PAAF) y continuar ciprofloxacino vo 500 mg/día durante 3 días.

Criterios indicadores de alto riesgo de malignidad:

- Ictericia secundaria
- Pancreatitis aguda secundaria
- Ca 19.9 aumentado
- Componente sólido
- Nódulo mural
- Dilatación del CPP > 5 mm
- Quiste > 3 cm o aumento > 3 mm/año
- Citología con displasia de alto grado

Riesgo de malignidad inherente al diagnóstico:

- TPMI: riesgo alto si es de rama principal y moderado-bajo si es de rama secundaria
- Neoplasia quística mucinosa: riesgo moderado
- Neoplasia quística endocrina: riesgo bajo-moderado
- Neoplasia sólida pseudopapilar: riesgo moderado-alto

Si se presenta alguno de estos criterios anteriores, se recomienda debatir el caso en un Comité Multidisciplinar para decidir actitud a seguir.

Protocolo de punción de quiste de páncreas

El paciente deberá realizar ayunas de 8 horas. Previo al inicio de la técnica deberemos comprobar la correcta retirada de medicación antiagregante y anticoagulante, así como administrar profilaxis antibiótica (ciprofloxacino iv 400 mg 60 minutos antes del procedimiento y 500 vo mg/día durante 3 días). Posteriormente se podrá iniciar la técnica:

1. Detectar la lesión quística con el USE lineal en el trayecto más corto posible. Obtener imagen con Doppler para asegurarnos que no hay grandes vasos que interfieran en la punción.

2. Retirar el tapón de goma del canal de trabajo. Comprobar que los "rotores" de la vaina y de la aguja están fijos. Insertar la aguja de citología en el canal de trabajo y fijarla bien al mango del endoscopio. Retirar el fiador 5 mm dentro de la aguja e introducir la aguja en la lesión. Se realiza la PAAF con aguja de calibre 22 o 25 G.
3. Se coloca una jeringa de 10 mL con presión negativa al extremo superior de la aguja, para el aspirado del contenido del quiste. Se debe abrir la aspiración antes de la punción y cerrar la aspiración antes de retirar la aguja del interior de la lesión, para evitar la contaminación de la muestra.
4. Se realizan al menos 3-4 pases de la aguja sobre la lesión. Se debe intentar recorrer todo el espesor de la lesión, visualizando la aguja en todo el recorrido, así como de aspirar hasta colapsar todo el contenido del quiste si es posible. El "método fanning o efecto abanico" punctionando en varios ángulos es más apropiado en lesiones sólidas para mejorar la extracción de la muestra.
5. Se envía una muestra para bioquímica que es procesada en frasco seco y una muestra para citología procesada en un frasco preparado para citología líquida.
6. Se cierra la aguja de la aspiración y se retira todo el material (aguja y jeringa en bloque).

Tratamiento y seguimiento

Los quistes asintomáticos y sin potencial maligno (pseudoquistes y neoplasias quísticas serosas) no requieren tratamiento ni seguimiento.

Otras lesiones quísticas pancreática, en particular los TPMI (TPMI de rama lateral son los más frecuentes), son un problema de manejo frecuente, a los que nos enfrentamos los Digestivos debido a la evidencia limitada en la que se basan las recomendaciones sobre el manejo de los quistes pancreáticos basándose la tomad de decisiones en revisiones de literatura y recomendaciones de expertos sin abordar todos los escenarios clínicos posibles y por lo tanto, siendo necesario individualizar el tratamiento.

En espera de estudios con mayor evidencia para el seguimiento, seguimos las recomendaciones del *American Clinical Guideline (ACG)* (Figura 3) y del Consenso Internacional de Fukuoka para el manejo de los TPMI de páncreas (Figura 4). En el caso de las lesiones con riesgo de malignidad, su tratamiento depende de la existencia o no de criterios de alto riesgo y de su tamaño.

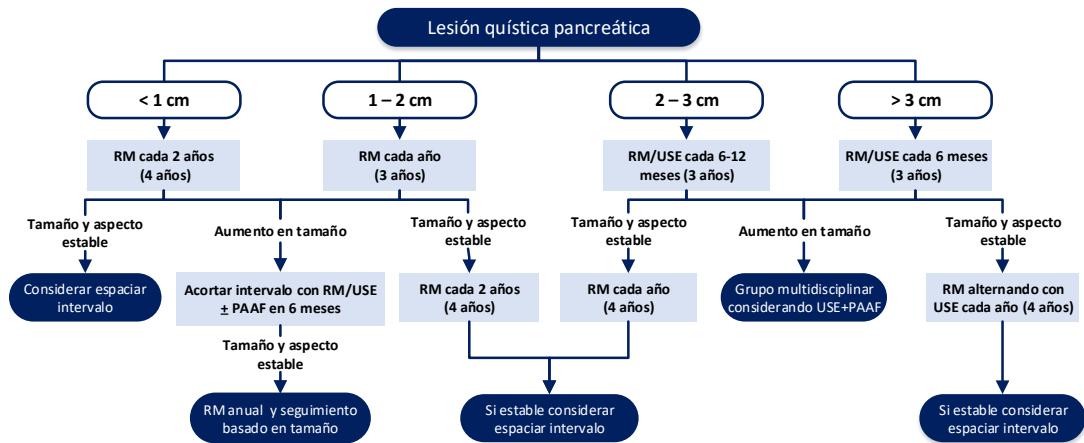


Figura 3. Manejo de las lesiones quísticas de páncreas según la *American Clinical Guideline*. RM: Resonancia magnética; USE: Ecoendoscopia; PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

Criterios de resecabilidad para lesiones tipo TPMI

Indicación de tratamiento quirúrgico TPMI rama principal (signos de alto riesgo de malignidad):

- Ictericia obstructiva
- Dilatación del CPP > 10 mm
- Nódulo mural (no está claro tamaño)

Indicación de tratamiento quirúrgico TPMI rama secundaria:

- Citología con DAG
- Nódulos murales > 5 mm
- Ca 19.9 > 37 U/L
- Tamaño: por sí solo, no es un criterio

En ausencia de signos de alto riesgo de malignidad, que motiven la cirugía, se debe atender a la presencia de signos de riesgo intermedio de malignidad (Figura 4), cuya presencia nos derivará a realizar USE y su ausencia nos conducirá a guiar el seguimiento en función del tamaño. El seguimiento recomendado en función del tamaño de la lesión será el siguiente:

- < 1 cm: RM cada 2 años.
- 1-2 cm: RM anual durante 3 años. Si tras este tiempo la lesión no aumenta de tamaño, realizar seguimiento con RM cada 2 años.
- 2-3 cm: USE o RM cada 3-6 meses. Valorar cirugía en pacientes jóvenes. Si no hay aumento de tamaño, vigilar después anualmente.
- > 3 cm: USE o RM en 3-6 meses y presentar en Comité Multidisciplinario. Valorar cirugía en pacientes jóvenes. Si no aumenta de tamaño, realizar vigilancia anual.

En lesiones < 2 cm, si durante el seguimiento existe un aumento del tamaño, debe realizar USE-PAAF. Si cumple criterios quirúrgicos derivar a Cirugía, si no, se debe estrechar el seguimiento cada 6 meses al

menos durante 1 año. Si sigue estable, después debemos continuar la vigilancia adecuada en función al tamaño que tenga la lesión.

En lesiones > 2 cm, si durante el seguimiento hay aumento de tamaño, se debe realizar USE-PAAF y presentar en Comité Multidisciplinario.

La vigilancia debe suspenderse si un paciente ya no es candidato a cirugía. Se debe considerar un abordaje individualizado para personas entre 76 y 85 años, que incluya una discusión informada sobre la cirugía. La *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) recomienda suspender la vigilancia después de 5 años si no hay características de alto riesgo y el tamaño del quiste es estable, aunque actualmente no hay suficiente evidencia para apoyar la interrupción de la vigilancia en pacientes que todavía son quirúrgicos.

En el caso de los pacientes operados, el seguimiento depende del tipo de quiste. Los quistes serosos y el pseudoquiste no requieren seguimiento. La neoplasia quística mucinosa resecada por evidencia de displasia no precisa seguimiento, pero los que tuvieron un cáncer invasivo si deberían continuar con controles rutinarios (riesgo de recurrencia del 25%), aunque no están claros los tiempos de seguimiento.

Todos los TPMI resecados requieren vigilancia postoperatoria si tuvieron DAG, mediante RM o USE cada 6 meses y en los casos de displasia moderada o bajo grado mediante RM o USE cada 24 meses.

Existe una necesidad urgente de estudios que proporcionen evidencia para guiar las futuras directrices de seguimiento y tratamiento de estas lesiones

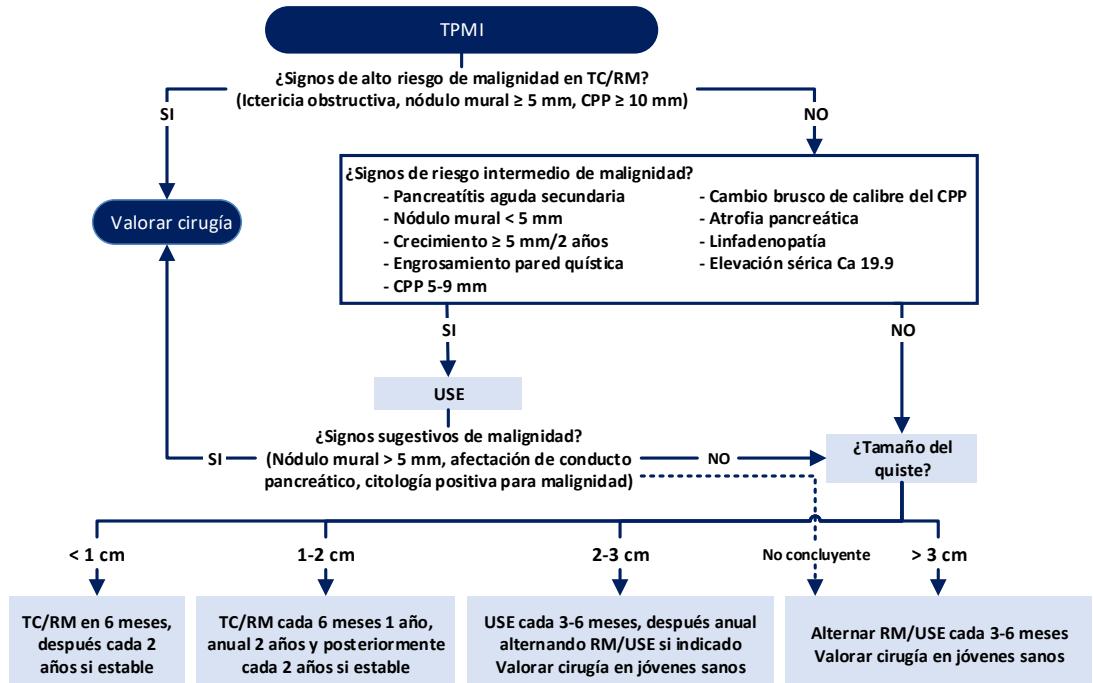


Figura 4. Manejo del TPMI según el Consenso Internacional de Fukuoka. TPMI: Tumor mucinoso papilar intraductal; TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; CPP: Conducto pancreático principal; USE: Ecoendoscopia.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- 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 cystic pancreatic neoplasms. *GastrointestEndosc.* 2016; 84(1): 1-9.
- Basar O, Brugge WR. Pancreatic cyst guidelines: Which one to live by?. *GastrointestEndosc.* 2017; 85(5): 1032-35.
- Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(3): 1236-45.
- Dumonceau JM, Deprez PH, Janssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017; 49(7): 695-714.

Capítulo

48

Ictericia y síndrome constitucional en varón de 62 años

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años que ingresa por un cuadro clínico de astenia, pérdida de peso (15 kg en los últimos 7 meses) e hiporexia de meses de evolución, a lo que se añade en los últimos 4 días ictericia conjuntival, coluria y acolia. Además, 6 meses antes había sido diagnosticado de DM tipo II y desde entonces, difícil control glucémico.

A la exploración física destaca ictericia cutáneomucosa con abdomen blando y depresible, no doloroso, sin palparse masas ni organomegalías.

Se realiza analítica sanguínea en la que como hallazgos patológicos encontramos patrón de colestasis marcado con BT 8,30 mg/dL, (BD 7,10 mg/dL), GGT 481 U/L y FA 1026 U/L. Inicialmente como prueba de imagen se realiza una ecografía, en la que se observa una distensión de la vesícula con sus paredes con grosor normal y Murphy ecográfico negativo. La vía biliar intrahepática está dilatada, y también la extrahepática (coléodo de 12 mm), sin objetivarse una causa obstructiva, no siendo el páncreas valorable por interposición de gas.

Se completa el estudio con una TC abdominopélvico, donde se observa una lesión sólida en la unión de cabeza-cuerpo pancreático, de 4 x 3,3 cm que dilata la vía biliar y el Wirsung e infiltra la porción proximal de la vena porta, la vena mesentérica superior y la arteria mesentérica superior (Figura 1).

Se completó estudio de extensión con TC de tórax, sin apreciar afectación a este nivel; y con USE para obtener muestra histológica y conocer la estirpe tumoral. En la USE se identificó lesión en cabeza pancreática, heterogénea, mal definida, de 22 x 35

mm, realizando una punción con aguja Sharkcore de 22 G, con citología compatible con adenocarcinoma ductal de páncreas (Figura 2).



Figura 1. TC con contraste intravenoso con lesión sólida heterogénea de 4 x 3.3 cm en cabeza de páncreas (flecha).



Figura 2. USE con lesión de bordes mal definidos en cabeza pancreática, la cual se está procediendo a puncionar con aguja Sharkcore 22 G (flecha).

Se presentó el caso en el Comité Multidisciplinario, decidiéndose, dada la afectación vascular, iniciar tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (Gemcitabina + Folfirinox) y posteriormente evaluar la respuesta y valorar una posible cirugía. Previa a la quimioterapia y por la hiperbilirrubinemia asociada a la obstrucción biliar, se realizó un drenaje biliar radiológico, colocando una endoprótesis metálica autoexpandible de 10 mm de diámetro por 7 cm de longitud transpapilar

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Epidemiología y etiopatogenia

El 90% de las neoplasias de páncreas corresponden al adenocarcinoma ductal, que representa la tercera causa de muerte por cáncer y tiene una tasa de supervivencia global del 3-4% a los 5 años.

El 90% de los adenocarcinomas de páncreas son esporádicos. De entre los factores de riesgo asociados se han propuesto los antecedentes de pancreatitis crónica, el tabaco, la diabetes mellitus, el uso de antidiabéticos diferentes a la metformina, la obesidad, la infección por VHB, el grupo sanguíneo diferente al O o consumo excesivo de alcohol. Como factores protectores destacan el consumo elevado de frutas y folatos en la dieta, el ejercicio físico, el uso de metformina y los niveles elevados de adiponectina.

El 5-10% restante de los casos están asociados a factores hereditarios como el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (mutaciones en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB*), el síndrome del melanoma múltiple (mutaciones en *p16/CDKN2A*), el síndrome de Peutz-Jeghers (mutaciones en *STK11/LKB1*), el síndrome de Lynch (mutaciones en *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*), la PAF (mutaciones en *APC*), el síndrome de Li Fraumeni (mutaciones en *TP53*), el síndrome de ataxia telangiectasia (mutaciones en *ATM*) o la pancreatitis crónica hereditaria (mutaciones en el gen *PRSS1*).

Aproximadamente una de cada diez lesiones pancreáticas sólidas no será un adenocarcinoma ductal de páncreas, de ahí la importancia de conocer el diagnóstico diferencial y de filiar correctamente su etiología, para adecuar el tratamiento. En este porcentaje de lesiones destacamos las más frecuentes, que son: lesión inflamatoria, tumor neuroendocrino, linfoma o metástasis.

Nos centraremos inicialmente en la entidad predominante, que es el adenocarcinoma.

Manifestaciones clínicas

Los adenocarcinomas suelen localizarse el 60% en cabeza, 15% en cuerpo, 10% en cola y 20 % de forma difusa. Clínicamente se presenta como un síndrome constitucional y si la localización es cefálica con ictericia indolora.

Los síntomas más comunes presentados por los pacientes con adenocarcinoma de páncreas son la astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, coluria, e ictericia. También es frecuente asociada a esta clínica, un debut diabético reciente.

Aquellos que se localizan en la cabeza pancreática se diagnostican más precozmente, debido a la ictericia que originan por la obstrucción del conducto biliar. Por su parte, los localizados en cuerpo-cola presentan una clínica más insidiosa lo que origina su diagnóstico más tardío.

Diagnóstico

Como en la mayoría de los tumores del tracto gastrointestinal, la sospecha diagnóstica determina la solicitud de pruebas de imagen que esclarecerán el diagnóstico, para finalmente obtener la confirmación histopatológica mediante la toma de biopsias.

Pruebas de imagen

En el caso de las lesiones pancreáticas, la ecografía es una técnica con baja sensibilidad y especificidad ya que en un porcentaje elevado de ocasiones la visualización del páncreas será parcial por mala ventana acústica o interposición de gas. Es por ello que generalmente se prefiere utilizar la TC, RM o la ecoendoscopia.

La TC es la técnica de elección para la estadificación de estos tumores y la valoración de la resecabilidad. La sensibilidad es mayor que la RM para el diagnóstico de lesiones sólidas del páncreas, aunque disminuye para tumores menores de 2 cm. El adenocarcinoma se observa como una lesión hipodensa en fase arterial y de bordes mal definidos.

La RM tiene la misma sensibilidad y especificidad que la TC, pero menor disponibilidad. Podría ser útil en casos que ofrezcan dudas y se necesite un mejor estudio de la vía biliar.

La ecoendoscopia que tiene un alto valor predictivo negativo, permite detectar lesiones pequeñas (2-3 mm), aunque tiene baja especificidad si asocia cambios inflamatorios. Además, tiene la posibilidad

de punción de la lesión, por ello está indicada en casos dudosos y que precisen de análisis histológico de la lesión.

Estudio histológico

En el caso de los adenocarcinomas de páncreas, se recomienda la biopsia en dos supuestos:

- Lesión irresecable que va a recibir tratamiento adyuvante (para tener la estirpe histológica).
- Tumor resecable con dudas sobre su etiología.

De forma generalizada se aconseja obtener las biopsias mediante USE-PAAF en tumores limitados al páncreas, pero no resecables, y la punción guiada por TC de la lesión más accesible en tumores con presencia de metástasis. Así mismo, valorar de forma individualizada cada paciente comentando el caso en Comité Multidisciplinar.

Protocolo para la punción de una lesión sólida pancreática

Cuando se opta por la toma de biopsia mediante la punción guiada por ecoendoscopia, es importante llevar a cabo una serie de pasos, tal y como dicta el siguiente protocolo:

1. Ayunas de 8 horas.
2. Comprobar la correcta retirada de fármacos antiagregantes y anticoagulantes.
3. Con el USE lineal detectar la lesión. Antes de proceder a la punción de la misma, obtener una imagen con Doppler para asegurarnos que no hay grandes vasos que interfieran en la punción. Se intenta localizar el trayecto más corto.
4. Insertar la aguja en el canal de trabajo y fijarla bien al mango del endoscopio. Previamente a de retirarse el tapón de goma del canal de trabajo. Comprobar que los "rotores" de la vaina y de la aguja están fijos.
5. Retirar el fiador 5 mm dentro de la aguja e introducir la aguja en la lesión. Se realiza la punción con aguja de biopsia de 22G o 25 G.
6. Se realizan al menos 3-4 pasos de la aguja sobre la lesión. Se debe intentar recorrer todo el espesor de la lesión, visualizando la aguja en todo el recorrido.
7. Se envía una muestra para bioquímica donde se determina CEA y amilasa, que se procesada en frasco seco y una muestra para histología procesada en un frasco preparado con formol.
8. Se retira todo el material (endoscopio + aguja).

Parámetros analíticos

Desde el punto de vista analítico es posible observar elevación de las enzimas de colestasis, así como alteración de las cifras glucémicas si el paciente ha desarrollado una diabetes.

En cuanto al marcador tumoral Ca 19.9, su bajo valor predictivo positivo hace que no sea un buen parámetro como test de cribado. Su principal utilidad, previa a la cirugía, es en pacientes con enfermedad resecable y valores > 100 U/mL ya que predice la presencia de una enfermedad metastásica oculta. También se recomienda en el seguimiento.

Diagnóstico diferencial

Como se ha comentado previamente, dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas hay que tener en cuenta, además del adenocarcinoma, la presencia de tumores neuroendocrinos, linfomas, metástasis y lesiones inflamatorias. Desde el punto de vista ecoendoscópico cada uno va a presentar unas características particulares.

El adenocarcinoma se presenta generalmente como una masa sólida heterogénea, hipovascular, de bordes irregulares, que puede dilatar la vía biliar y el conducto de Wirsung. (Figura 3):



Figura 3. USE con lesión sólido-quística en cuerpo-cola de páncreas de 6 cm de diámetro. Se realiza punción con aguja Sharkcore de 22 G obteniendo un material marronáceo-achocolatado, con CEA > 1000 ng/mL e histología de adenocarcinoma ductal de páncreas.

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de tumores, que se originan en las células neuroendocrinas con capacidad para secretar hormonas y en función de ellas, deriva su sintomatología. Tienen múltiples localizaciones en el tubo digestivo, aunque aproximadamente dos tercios son de origen gastrointestinal o pancreático.

La edad media al diagnóstico está en la quinta década de vida. Por USE se observa lesión sólida bien delimitada e hipoeoica respecto al parénquima pancreático (Figura 4, Tabla 1).

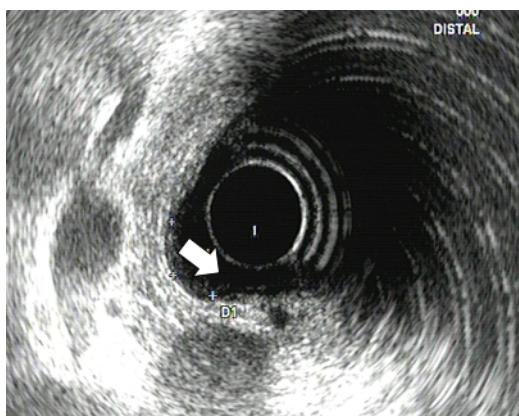


Figura 4. USE en bulbo duodenal, observando lesión hipoeogénica (flecha), redondeada, de 1 cm de diámetro mayor, que asienta en la submucosa, respetando la muscular propia. Se realiza punción de la misma, siendo compatible con tumor carcinoide (Ki-67 < 2%).

Tabla 1. Diferencias USE entre un tumor neuroendocrino de páncreas y un adenocarcinoma

Tumor neuroendocrino	Adenocarcinoma
Hipervasicular	Hipovasicular
Heterogéneo, con áreas quísticas y calcificaciones	Heterogéneo, con áreas quísticas y calcificaciones
Crecimiento expansivo	Crecimiento infiltrativo
No dilata Wirsung ni coléodo	Dilatación de Wirsung y/o coléodo.
Compresión de órganos adyacentes	Invasión de órganos adyacentes

El linfoma representa alrededor del 0,5% de los tumores pancreáticos. Aunque se trata de una entidad rara, el diagnóstico preciso es fundamental, dado que el manejo terapéutico y el pronóstico es radicalmente diferente al de otros tumores pancreáticos. El diagnóstico de esta entidad constituye un verdadero reto. La presentación clínica más frecuente son síntomas inespecíficos como dolor abdominal o pérdida de peso. En la USE se observa una masa sólida hipoeoica mal delimitada, que puede dilatar la vía biliar o el conducto de Wirsung.

Las metástasis pancreáticas son raras y el origen más frecuente es el melanoma, carcinoma renal, pulmón y mama. Se identifican en las pruebas de imagen como una masa hipodensa con necrosis central.

Finalmente, las lesiones inflamatorias pueden presentarse como lesiones pseudotumorales. Son más frecuentes que los tumores y pueden solaparse tanto los datos clínicos como los radiológicos ya que

las pancreatitis focales pueden simular un adenocarcinoma, por su parte, el adenocarcinoma de páncreas se puede presentar como una pancreatitis aguda y pacientes con pancreatitis crónicas pueden desarrollar adenocarcinoma de páncreas. En las pruebas por imagen las lesiones inflamatorias se identifican como un aumento difuso o focal de tamaño, homogéneo e isodenso-isointenso respecto al parénquima (Figura 5).

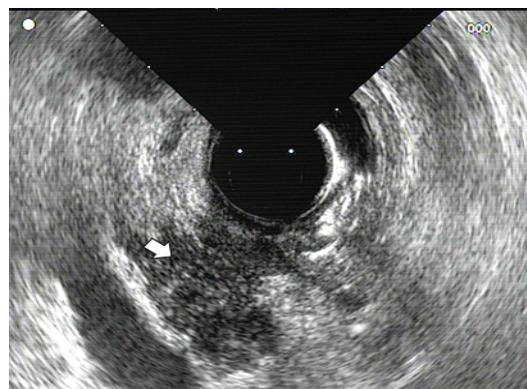


Figura 5. Glándula pancreática no homogénea a nivel de cuerpo y cola con tructos y puntos hiperecogénicos en su interior y bordes lobulares, todo ello sugestivo de pancreatitis crónica. A nivel de proceso uncinado se identifica una lesión sólido-quística de 15,9 x 13 mm probablemente relacionada con el proceso de pancreatitis crónica. Conducto de Wirsung de calibre normal.

Tratamiento

El tratamiento del adenocarcinoma de páncreas va a depender de si la lesión cumple o no criterios de resecabilidad.

Criterios resecabilidad del adenocarcinoma

- Ausencia de contacto tumoral con tronco celiaco, arteria mesentérica superior o arteria hepática común
- Ausencia de contacto o contacto < 180° con vena porta o vena mesentérica superior

Criterios de Irresecabilidad del adenocarcinoma

- Metástasis a distancia (incluidas adenopatías en territorios no regionales)
- En los localizados en cabeza proceso uncinado:
 - Contacto con arteria mesentérica superior o tronco celiaco > 180°
 - Contacto con primera rama yeyunal de la arteria mesentérica superior
 - Infiltración tumoral o trombosis de la vena mesentérica superior o vena porta que no permite su reconstrucción
 - Contacto con la vena yeyunal más proximal que drena en la vena mesentérica superior
- En los localizados en cuerpo o cola:
 - Contacto con arteria mesentérica superior o tronco celiaco > 180°

- Contacto con tronco celiaco o infiltración de la aorta
- Infiltración tumoral o trombosis de la vena mesentérica superior o vena porta que no permite su reconstrucción

Casos borderline

- El contacto con vena mesentérica superior o vena porta > 180° o < 180° con irregularidades en el contorno
- Trombosis venosa, pero con adecuado flujo proximal y distal de modo que se pueda realizar una resección y reconstrucción seguras
- Contacto con la vena cava inferior
- En los localizados en cabeza proceso uncinado:
 - Contacto con la arteria hepática común sin extensión al tronco celiaco o bifurcación de la arteria hepática, que permite la resección y una completa y segura reconstrucción
 - Contacto con A. mesentérica superior < 180°
- En los localizados en cuerpo o cola:
 - Contacto con el tronco celiaco < 180°
 - Contacto con tronco celiaco > 180° sin envolver A. aorta y con la A. gastroduodenal intacta

Para los tumores resecables, si se localizan en cabeza se recomienda una intervención de Whipple (duodeno-pancreatectomía céfálica) y si lo hacen en cuerpo o cola, se recomienda una pancreatectomía distal.

En el caso de tumores clasificados como borderline se recomienda inicialmente neoadyuvancia con quimioterapia en esquema Gemcitabina/Paclitaxel, Folfirinox y/o radioterapia previa a la cirugía. Para ello, es imprescindible disponer de la anatomía patológica del tumor y de un adecuado drenaje de la vía biliar. El tratamiento debe administrarse durante 3-4 meses, realizándose una reevaluación posterior multidisciplinar con nuevo TC y Ca 19.9:

- En el caso de que presente mejoría radiológica o descenso del Ca 19.9 se opta por cirugía y adyuvancia posterior.

■ En los casos en los que se sospeche progresión por elevación de Ca 19.9 sin cambios radiológicos se recomienda realizar un PET-TC para descartar pequeños implantes peritoneales o metástasis hepáticas no visibles en TC. Si hay enfermedad diseminada no apta para cirugía, se deriva para tratamiento oncológico (quimioterapia ± radioterapia), pero si no hay diseminación se recomienda cirugía y posterior adyuvancia.

- En los casos de progresión metastásica con elevación de Ca 19.9 y cambios radiológicos se descarta la cirugía y se indica el tratamiento oncológico (quimioterapia ± radioterapia).

Finalmente, en el caso de los tumores irresecables al diagnóstico, el tratamiento depende de la situación basal del paciente. Las opciones son quimioterapia o tratamiento paliativo. Si hay obstrucción biliar se deberá intentar un drenaje endoscópico si es posible, o en caso contrario radiológico (Figura 3). Así mismo, si existe obstrucción duodenal se recomienda la colocación endoscópica de prótesis metálicas autoexpandibles o la realización de una gastroeyunostomía quirúrgica.

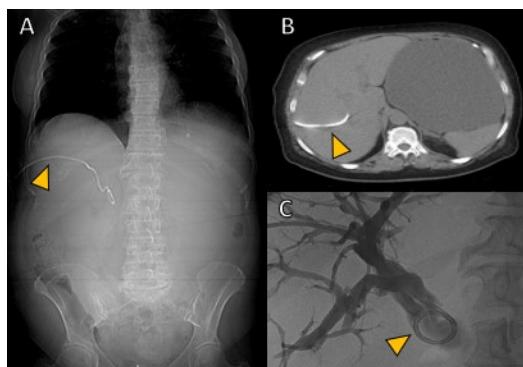


Figura 3. Drenaje biliar externo transparietohepático (punta de flecha). A. Imagen radiológica. B. Imagen del catéter de drenaje en su recorrido intrahepático. C. Colangiografía transparietohepática con dilatación de vía biliar y catéter de derivación externa multiperforado de 8 Fr con extremo distal en *pigtail* en duodeno.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018; X. Cui, Y. Xie, M. Chen, J. Li, X. Liao, J. Shen, et al. Statin use and risk for pancreatic cancer: a metaanalysis. Cancer Causes Control, 23 (2012), pp. 1099-1111.
- J. Hallet, C.H. Law, M. Cukier, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes Cancer, 121 (2015), pp. 589-97.
- Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, de Juan C, Feliu J, Fernández-Cruz L, Ginés A, Girela E, Rodríguez R, Sabate L. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I). Med Clin 2010;134:643-55.

MISCELÁNEA

Gastrostomía endoscópica percutánea. Descripción de dos complicaciones

Martínez Crespo JJ, Jiménez Sánchez J, Serrano Díaz L, García Belmonte D, Marín Bernabé C.

CASO CLÍNICO

Presentamos dos casos de complicaciones en pacientes portadores de sonda de gastrostomía percutánea endoscópica (o PEG por sus siglas en inglés) por imposibilidad de alimentación enteral normal.

Caso 1

Varón de 77 años portador de PEG, indicada por disfagia y broncoaspiraciones frecuentes secundarias a ictus isquémico extenso, en tratamiento con antiocoagulantes por fibrilación auricular crónica. El paciente ingresa en la Unidad de Corta Estancia (UCE) con diagnóstico de infección respiratoria, sin clínica gastrointestinal asociada.

Al reintroducir medicación y alimentación por sonda comienza con dolor abdominal intenso y caída progresiva de hemoglobina (Hb) de 12 a 6,3 mg/dL en 48 horas, sin deposiciones melénicas. Se realiza endoscopia digestiva alta urgente visualizando restos hemáticos recientes y coágulo adherido en cara posterior de cuerpo gástrico, en pared frente al botón de gastrostomía. Tras lavado y movilización con pinza de biopsia, se evidencia ulceración, probablemente relacionada con el decúbito del botón, con sangrado babeante, precisando la colocación de dos clips y esclerosis con adrenalina diluida hasta conseguir una correcta hemostasia (Figura 1). Dado de alta tras evolución favorable sin nuevos signos de sangrado activo y recuperación de cifras de Hb.

En control endoscópico a la semana, se observa clip metálico residual sobre úlcera por decúbito en proceso de cicatrización.



Figura 1. A. Coágulo y restos hemáticos (flecha) en frente del botón.
B. Control endoscópico con hemostasia y clip residual.

Caso 2

Mujer de 87 años con alzhéimer avanzado traída a urgencias por disfunción de la PEG con imposibilidad de paso del alimento y reflujo por sonda de 24 horas de evolución.

Valorada en unidad de endoscopia digestiva se comprueba la imposibilidad de paso de agua a través de la sonda, la piel circundante mostraba buen aspecto, pero la sonda no obedecía a las maniobras circulares de *push and pull*. Se realiza endoscopia objetivándose incarceración del tope distal de la sonda en la pared gástrica o *buried bumper syndrome* en terminología anglosajona (Figura 2). Bajo visión directa endoscópica se desimpacta con la aplicación del esfinterotomo de precorte (*needle knife*) haciendo unos cortes para aliviar la tensión mucosa y con ligeros movimientos de *push and pull*, se extrae el botón o extremo distal de la sonda, ejerciendo una tracción externa firme y progresiva.

Cerrado el orificio o estoma residual a las 48 horas y estando el paciente hospitalizado se decidió la colocación de una nueva PEG obviando dicha área con nuevo orificio.



Figura 2. A. Tope interno de sonda “enterrado” en pared gástrica. B. Efecto masa en cavidad gástrica de tope incarcorado puesto en evidencia con maniobra *push*.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La PEG es una técnica endoscópica que crea una fistula o comunicación entre el estómago y el exterior a través de la piel del paciente, con el fin de asegurar la nutrición, hidratación y administración de medicación directamente a estómago, de forma provisional o permanente, cuando no se pueda utilizar la vía oral.

En general, es una técnica segura. Presenta una baja tasa de complicaciones, siendo éstas de poca relevancia clínica y de fácil tratamiento. Es importante llevar a cabo un protocolo de profilaxis antibiótica y limpieza local antes del procedimiento, así como medidas de higiene de mantenimiento, ya que la mayoría de las complicaciones vienen derivadas de la infección del sitio de inserción, tales como infección o celulitis del estoma.

También se han descrito otras complicaciones como la incarceración del extremo intragástrico de la sonda dentro de la pared o *buried bumper syndrome*, fistulas, fugas peritubo y otras más severas como peritonitis (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones de la PEG

Neumonía por broncoaspiración
Peritonitis, punción de órganos abdominales
Fistula gastro-cólica
Hemorragias (punción de un vaso)
Infecciones de la herida, fascitis necrotizante
Falsa vía a peritoneo, arrancamiento o migración distal
Incarceración
Fuga perisonda de alimento

La hemorragia digestiva en paciente portador de PEG suele deberse a casos de esofagitis previa, úlcera péptica concomitante, fistulas, punciones iatrogénicas de vasos de la pared y como la de nuestro caso, por presión o secundaria al decúbito del tubo insertado que apoya sobre la mucosa, cuya presentación es infrecuente. En términos globales el sangrado en portador de PEG tiene una incidencia en torno al 2,5%.

La complicación del primer paciente tiene como mecanismo patológico el daño mecánico por contacto directo del cabezal del tubo de la PEG sobre la mucosa contralateral. También se han descrito complicaciones en forma de ulceraciones o decubitos en cara anterior debido a la presión y la necrosis subsecuente sobre la mucosa del tope anclado en la pared gástrica de la PEG y en bulbo duodenal por migración distal ante un mal anclaje del fijador externo.

El síndrome de *buried bumper* que presentó nuestro segundo paciente, es una complicación grave de la PEG. El tope interno de la sonda se desplaza hacia la profundidad de la pared gástrica. La causa por la que se desarrolla sería la excesiva presión ejercida entre los topes de la sonda produciéndose una isquemia y necrosis del tejido seguido de un proceso inflamatorio. Entre los factores que influyen en su aparición figuran, la posición de la fijación externa en el momento de su colocación, situación clínica del paciente, material utilizado y manejo del dispositivo. Las presentaciones más habituales de este síndrome van a ser fugas de contenido, imposibilidad de movilización de la sonda, dolor e imposibilidad para la administración de la alimentación por obstrucción del tubo. Puede manifestarse sin síntomas o de forma avanzada complicada con cuadros de peritonitis o abscesos. La forma de extracción de estas sondas atrapadas o “enterradas” suele ser por tracción externa, a sabiendas que puede requerir técnica y paciencia.

Definiciones y consideraciones previas

Tenemos que tener en cuenta tres posibles escenarios y diferentes modalidades de sondas.

Sonda de Gastrostomía o sonda de PEG. Técnica de colocación

Es la primera sonda que se coloca al enfermo y es la colocación de PEG propiamente dicha. En nuestro centro, se realiza en quirófano con sedación por anestesista. La casa comercial presenta todo el material necesario en un kit completo (Figura 3).



Figura 3. Kit completo primera PEG.

Para su realización se introduce el endoscopio hasta la cavidad gástrica enfocando la cara anterior, en el punto "rojo" de máxima transiluminación, a máxima insuflación y con oscurecimiento de la sala, se señala la zona en la piel del abdomen donde se va a colocar la PEG. Una vez encontrado, se presiona desde fuera para ver que se corresponde a un área correcta de la cavidad gástrica comprobado mediante endoscopia.

Tras ello, de forma estéril, se desinfecta la piel y se aplica anestésico local en zona, se realiza una pequeña incisión con el bisturí que permita el paso vía retrógrada de la sonda. Se introduce un trocar por la incisión hasta la cavidad gástrica, retirándose el mismo y dejándose el catéter plástico, a su través se introduce un hilo-guía que es capturado con un asa de polipectomía, transportándola al unísono con el endoscopio en retirada hasta el exterior.

Una vez fuera el hilo-guía se enlaza con el extremo de la PEG permitiendo su colocación al traccionar del hilo-guía, desde fuera, hasta que la punta cónica de la sonda choque con la pared abdominal, en este momento es necesario extraer el catéter para evitar que la guía se deshilache, se continúa traccionado sin realizar movimientos de cizallamiento hasta que la sonda se frene al quedar anclada a la pared gástrica por el tope interno o base.

Posteriormente se vuelve a introducir endoscopio para comprobar su correcta colocación y adecuado movimiento del anclaje interno de la PEG al girar la sonda desde fuera (Figura 4). Se aconseja ver video explicativo en redes.

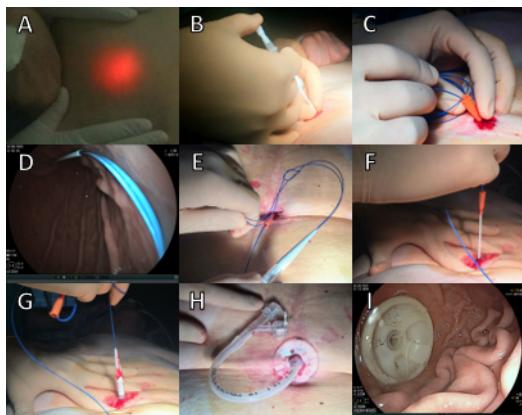


Figura 4. Primera colocación PEG. A. Punto "rojo" de máxima transiluminación. B. Introducción del trocar. C. Extracción del trocar y pase del hilo guía a través del catéter. D. Catéter plástico con hilo-guía a su través para ser capturado con asa de polipectomía. E. Nudo entre el hilo guía y el extremo cónico de la PEG. F y G. Tracción del hilo-guía hasta la salida del extremo cónico. H e I. PEG normopositionada desde fuera y con visión endoscópica.

Primer recambio (inserción de botón)

Las sondas PEG han de cambiarse periódicamente, siendo la vida media de 6 meses, aunque si se cuidan adecuadamente (sonda y estoma) puede prolongarse de 12 a 18 meses. Se sustituye la sonda de PEG por una más corta y cómoda llamada botón o botón de PEG, que se realiza en la Unidad de Endoscopias. Este cambio podrá realizarse manualmente con maniobra de *pulling* o pequeño tirón seco si la fístula gastrocutánea está madura y la parte intragástrica de la sonda no se ha endurecido demasiado por haberse prolongado su vida. En su lugar se inserta un botón mediante sistema de globo o tipo alcachofa con sistema de fiador (Figura 5).

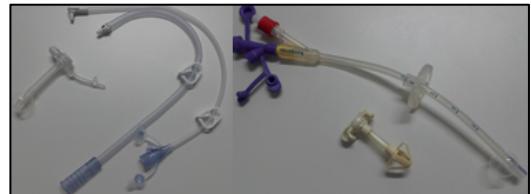


Figura 5. A. Botón PEG con diferentes alargaderas. B. Diferentes terminaciones de botones: globo, "alcachofa".

Si no es posible su extracción con tracción externa se procederá a su extracción endoscópica mediante técnica *cut and take out* (cortar y extraer) (Figura 6). O mediante el método de extracción *cut and push* (cortar y empujar), es decir cortar desde fuera la sonda y empujar el extremo gástrico para ser expulsado por vía anal. A pesar de que estudios clínicos concluyen que es eficaz y la sonda puede ser expulsada sin complicaciones se recomienda extraer el fragmento interno endoscópicamente, ya que se han publicado casos de ileos y necesidad de extracción quirúrgica. El balón de la sonda debe hincharse con 5 ml de suero salino fisiológico.



Figura 6. A. PEG inicial a los 6 meses de su colocación y previo a su recambio mediante técnica *cut and take out*. B. Primer recambio de botón, colocándose uno tipo balón.

Recambios sucesivos (sustitución de botón)

Se sustituye un botón por otro. Técnica muy sencilla, según marcas comerciales, ayudada de un pequeño fiador. Se realizaba históricamente en la Unidad de Endoscopias, pero en la actualidad se realiza en

domicilio gracias a la Unidad de Hospitalización Domiciliaria de Medicina Interna (UHD), evitando el traslado de los pacientes al hospital, salvo en caso de complicación, imposibilidad de realización en domicilio o que requiera asistencia endoscópica.

Gastrostomía radiológica

Las gastrostomías radiológicas son aquellas colocadas por el servicio de Radiología Intervencionista, bien por contraindicación endoscópica (estenosis esofágicas, patologías del área ORL que impiden la intubación esofágica y otras descritas más adelante) o por falta de quirófanos en nuestro centro, ante aumento puntual de la demanda de gastrostomías.

En el caso de que haya una complicación o necesidad de recambio de este tipo de gastrostomías, puesto que tiene un trayecto diferente, generalmente mayor al endoscópico, y la sonda inicial es de tipo "*pig tail*", diferente a la PEG endoscópica (Figura 7), será competencia a priori del Servicio de Radiodiagnóstico. Aunque como se comenta más adelante en determinadas ocasiones los pacientes pueden beneficiarse de una colaboración conjunta.

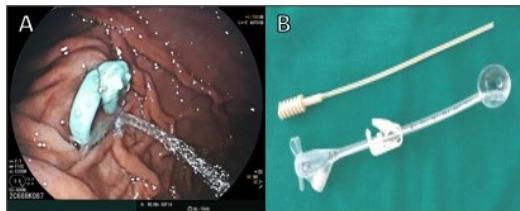


Figura 7. A. Gastrostomía radiológica tipo *pig tail* en visión endoscópica. B. Recambio de gastrostomía radiológica de tipo balón (abajo) con fiador (arriba).

Candidatos a PEG

De todos es sabido que cualquier paciente con imposibilidad de deglutar en presencia de un tracto gastrointestinal indemne como sucede en enfermedades neurodegenerativas, demencias y ACV, es susceptible portador de PEG.

Las contraindicaciones para algunos autores sólo serían relativas, mientras que para otros sería una contraindicación absoluta la imposibilidad de unir la cara anterior del estómago con la pared abdominal como ocurre en casos de hepatomegalia, ascitis masiva, interposición de colon, obesidad mórbida o alteraciones anatómicas por malformaciones o cirugía gástrica previa. También hay que tener en cuenta las alteraciones de coagulación y la suspensión de fármacos antiagregantes y anticoagulantes como en todos los procedimientos invasivos.

Solicitud de una PEG

Paciente ambulatorio programado

Se comprueba solicitud, medidas previas de preparación del paciente (ver más adelante) y se hace documento de inclusión en lista de espera para que estos documentos lleguen a área de Admisión. Se cita en quirófano programado (habitualmente primer lunes de cada mes) para lo que deberá ser ingresado previamente en Digestivo, aunque es posible en otras Secciones como UCE, Medicina Interna o Neurología que son también peticionarios.

Paciente hospitalizado

En caso de que el enfermo ya este ingresado se cotejará con médico peticionario responsable todos los datos anteriores.

En el caso de urgencia o de que el médico peticionario estime mayor celeridad en su colocación se contactará con Anestesia a instancias de la dirección médica para valorar su realización en quirófano de urgencias cualquier día disponible a primera hora de programación.

Hay que tener presente, como ya se ha comentado, que el procedimiento de colocación de PEG no es exclusivo de la Sección de Digestivo y puede realizarse por radiología intervencionista. Así pues, ante una solicitud fuera de nuestra programación hay que ofrecer al paciente esta alternativa.

PEG: preparación del paciente

Habrá que tener algunas consideraciones a la hora de preparar el paciente para una primera colocación de una PEG:

- Dieta absoluta desde las 12 de la noche del día previo.
- Vía venosa en brazo derecho y mantenimiento de la misma.
- Suspensión de antiagregación/anticoagulación previa según protocolo.
- Administración de profilaxis antibiótica media hora antes del procedimiento: cefazolina 1 g o vancomicina 1 g si alergia a penicilinas.
- Conocimiento de ubicación del paciente en planta para ser reclamado y traslado del mismo en cama de hospitalización.
- Firma de consentimiento informado por parte del paciente y/o familiar.

PEG: cuidados tras procedimiento

Es necesario contactar con la unidad de Nutrición (vía interconsulta previa o de forma telefónica) para iniciar nutrición enteral. Mientras, hay que seguir unas recomendaciones:

- PEG conectada a bolsa.
- Ayuno 12 horas tras la inserción de la PEG.
- Sueroterapia intravenosa hasta inicio de líquidos por PEG.
- Inicio de líquidos por PEG transcurrido ese periodo.
- Si el estoma no está enrojecido a la semana puede ducharse.

Cuidados de la sonda, estoma y administración de medicamentos

Es muy importante que la enfermería dedique un tiempo en explicar los cuidados de la sonda, de manera que el cuidador los lleve a cabo en domicilio y evite cualquier eventualidad previniendo una complicación mayor (Tabla 2). Las manos y la superficie de trabajo se laven con agua caliente y jabón, o con una solución antiséptica.

Es necesario cuidar la higiene bucal del paciente cepillándole los dientes y la lengua con pasta dentífrica 2 veces al día como mínimo, intentando no tragar agua y efectuar enjuagues con agua o con una solución antiséptica.

Alta tras PEG

Tras 24 horas de observación comprobando ausencia de complicaciones, el facultativo responsable de su alta dejará constancia mediante una petición del futuro recambio de la sonda en un plazo de unos 6 meses. Debe ser comunicada a unidad de Nutrición para que puedan informar al paciente o cuidadores principales de los requerimientos nutricionales y de la correcta administración de comida, agua o alimentos a través de la sonda.

Extracción accidental de PEG

En el caso de extracción involuntaria de la PEG, se aconseja acudir lo antes posible al Servicio de Urgencias más próximo donde se intentará mantener permeable la fistula gastro-cutánea con la inserción de sonda vesical tipo Foley o cualquier otro dispositivo tubular. Posteriormente, tras verificar que la

colocación ha sido endoscópica y no radiológica, será remitido a su Unidad de Endoscopias de referencia donde se le insertará un nuevo botón o se dará la solución más adecuada.

En determinadas ocasiones, es posible realizar rescates endoscópicos en pacientes que han perdido de forma accidental la gastrostomía radiológica, teniendo en cuenta que debe contarse con el personal del servicio de Radiología Intervencionista utilizarse sistemas de guías y recambios con balón de tipo radiológico, de mayor longitud que los recambios endoscópicos (Figura 8).

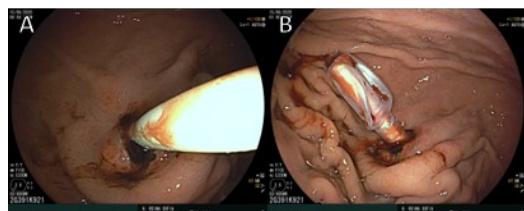


Figura 8. Rescate endoscópico de gastrostomía radiológica extraída accidentalmente. **A.** Mantenimiento de la fistula gastro-cutánea mediante sonda Foley. **B.** Colocación de recambio PEG radiológico bajo visión endoscópica para asegurar su correcta colocación.

Consideraciones finales

Como se ha comentado previamente, la solicitud de sondas PEG, sobre todo, de forma permanente en pacientes con disfagia por demencia avanzada en fases terminales de la enfermedad, es cada vez más frecuente. Esta y otras indicaciones, en ocasiones cuestionables, abre el debate a la ética médica.

Generalmente se trata de pacientes frágiles en los que aliviar su malestar debe ser la actitud prioritaria sin perder la perspectiva ética y la razón que todo procedimiento médico exige para adoptar la mejor decisión para cada paciente, con las herramientas disponibles.

Estos aspectos son importantes, pues con el continuo desarrollo de técnicas, los médicos del siglo XXI, y seguramente, los del futuro, nos encontraremos en la disyuntiva entre el “encarnizamiento terapéutico” y la “eutanasia por omisión”, siendo prioritario respetar la opinión del paciente, que podría recogerse en las voluntades anticipadas.

Es por ello, que en todo paciente en el que la indicación de colocación de PEG sea controvertida debiéramos apoyarnos en los Comités de Ética para la toma de decisiones.

Tabla 2. Cuidados de la sonda PEG, del estoma y administración de fármacos

Cuidados de la sonda PEG

Limpiar diariamente la parte externa de la sonda con una torunda, agua tibia y jabón suave. Aclarar bien y secar
Infundir 50 ml de agua tras cada administración de cada toma o cada 4-6 horas en caso de nutrición continua
Antes de cada toma deberá comprobar la posición correcta de la sonda
Girar diariamente la sonda al menos una vuelta completa para evitar que quede adherida a la piel
Comprobar todos los días que el soporte externo no oprima la piel del paciente. En caso de que así sea aumentar mínimamente la distancia entre él y el estoma
Cambiar diariamente la cinta adhesiva y el lugar de la sujeción de la sonda de PEG
Cerrar los tapones de la sonda cuando no se usen

Cuidados del estoma

Comprobar diariamente que no existe irritación cutánea, inflamación o secreción gástrica alrededor del estoma
Limpiar la zona con una gasa, agua y jabón haciendo movimientos en círculo desde la sonda hacia fuera sin apretar. Aplicar una solución antiséptica
El soporte externo puede levantarse o girarse ligeramente para poder limpiar mejor, pero nunca hay que tirar de él

Administración de medicamentos

Nunca mezclar la medicación con el alimento ni mezclar varios medicamentos en la jeringa
Administrarlos por la misma entrada que el alimento. Debe pasarle 20-30 mL de agua después de cada medicamento
Sólo se utilizarán medicamentos líquidos y los comprimidos triturados hasta convertirlos en un polvo fino

PEG: Gastrostomía endoscópica percutánea.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Agaba AE, Sarmah SS, Victor Babu BA, Agaba PO, Ajayi O, Fayaz M, Ramanand B. Small bowel obstruction caused by intraluminal migration of retained percutaneous endoscopic gastrostomy internal bumper. Ann R Coll Surg Engl. 2007; 89(6): W1-W5.
- Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattson F, Lagergren P. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. Scand J Gastroenterol. 2012; 47(6): 737-42.
- Cyran J, Rejchrt S, Kopacova M, Jan B. Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. World J Gastroenterol. 2016; 22(2): 618-27.
- Hsu YC, Tsai JJ, Perng CL, Lin HJ. Massive gastrointestinal bleeding associated with contralateral mucosal abrasion by percutaneous endoscopic gastrostomy tube. Endoscopy. 2009; 41(Suppl 2): E144.

Capítulo

50

Causa infrecuente de dolor abdominal en una mujer de 59 años

Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, García Belmonte D, Martínez Crespo JJ.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años sin antecedentes patológicos de interés que acude a Urgencias por un cuadro de dolor abdominal de una semana de evolución.

A la exploración física destaca dolor en flanco derecho, pero sin signos de irritación peritoneal, analítica sanguínea con bioquímica, hemograma y coagulación normales. Se completó el estudio con una ecografía de abdomen que fue normal, por lo que se decidió alta hospitalaria. Se derivó a Consultas de Digestivo donde se solicitó una colonoscopia ambulatoria con carácter preferente ante la duda diagnóstica de que dicho dolor abdominal fuera de origen isquémico, diverticular y para descartar neoplasia.

El estudio endoscópico evidenció en sigma un cuerpo extraño delgado puntiagudo tipo astilla, de unos 5-6 cm aproximadamente, que parecía corresponderse con un palillo o mondadientes. Uno de sus extremos se encontraba alojado y fijamente adherido, penetrando la pared del colon sigmoide. Se atrapó el cuerpo extraño con un asa de polipectomía, observando mucosa circunscrita al cuerpo extraño edematosa, con discreto sangrado autolimitado y restos de fibrina (Figura 1).

Posteriormente a la extracción del mismo, se realizó un TC de abdomen, dado el riesgo que supone un cuerpo extraño enclavado, con la posibilidad de perforación y peritonitis secundaria. En nuestro caso, el estudio por imagen descartó signos de perforación, y la paciente fue dada de alta ese mismo día, con mejoría progresiva de los síntomas, quedando asintomática 4 días después.

Ante la duda de cómo llegó ese cuerpo extraño allí, se rehistórió a la paciente quedando como opción

más probable la ingesta accidental del mismo, bien camuflado en un montadito de carne.

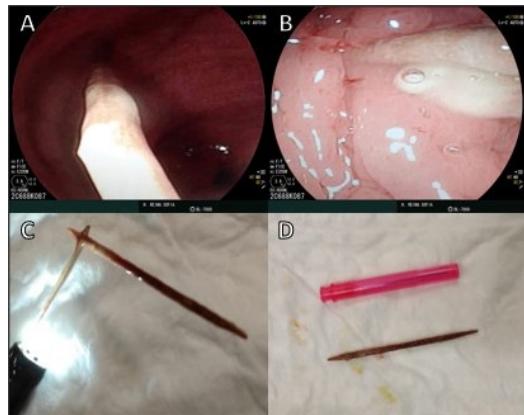


Figura 1. A. Detalle del cuerpo extraño (palillo) enclavado en pared colónica (flecha). B. Mucosa colónica edematoso, con restos de fibrina en área de cuerpo extraño enclavado. C. Palillo atrapado con asa de polipectomía saliendo por el canal del trabajo del externo distal del endoscopio. D. Tamaño del palillo en relación a aguja de punta roma de 1,2 x 40 mm.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Consideraciones iniciales

La ingesta de cuerpos extraños y la impactación alimentaria es una situación frecuente por lo que su correcto diagnóstico y manejo resulta fundamental para los especialistas de Aparato Digestivo.

En adultos, la impactación del bolo alimenticio (típicamente carne) por encima de una estenosis o anillo esofágico preexistente es la causa más frecuente de obstrucción esofágica.

Por otro lado, la ingesta de cuerpos extraños no alimenticios, es en el 95% de forma accidental y está

relacionada con alimentos siendo más habitual en población pediátrica y senil. La ingesta voluntaria es más frecuente en pacientes con patología psiquiátrica, retraso mental o intoxicación etílica, en relación al tráfico de drogas y en prisioneros que buscan ganancias secundarias.

Aunque los cuerpos extraños se pueden encontrar a lo largo de todo el trayecto gastrointestinal, el esófago es el sitio más frecuente y a menudo se presentan en sitios de estrechamiento luminal fisiológico (esfínter esofágico superior, a nivel del arco aórtico y en el hiato diafragmático) o patológico (divertículos, anillos, estenosis, achalasia, tumores o esofagitis eosinofílica subyacente).

Aunque el 80–90% se resuelve espontáneamente, hasta un 20% requiere endoscopia urgente (entre 2–6 horas de forma habitual, y no superior a 24 horas) y 1% cirugía.

Manifestaciones clínicas

Cuando la impactación es a nivel esofágico, la clínica típica es la presentación aguda de disfagia asociada o no a hipersalivación, negativa a comer, plenitud retroesternal o intolerancia oral con regurgitación de alimentos no digeridos, sibilancias y saliva manchada de sangre. Cuando la impactación es a otro nivel se presentará con dolor abdominal y/o clínica sugestiva de obstrucción.

Las complicaciones son raras, pero es necesario detectarlas a tiempo para establecer el mejor tratamiento:

- Perforación esofágica: se manifiesta con dolor de cuello o retroesternal, disfagia, disfonía, taquipnea, disnea, cianosis, fiebre... asociada a dolor y crepitación a la palpación del músculo esternocleidomastoideo debido a la presencia de enfisema cervical subcutáneo.
- Perforación intraabdominal: estos pacientes a menudo informan de dolor epigástrico con irradiación hacia hombro o espalda o presentar un abdomen agudo con defensa, irritación peritoneal, taquicardia, hipotensión y fiebre.
- Obstrucción: manifestándose con náuseas, vómitos, calambres, dolor abdominal y estreñimiento.
- Fístula: la impactación esofágica puede causar ulceración por necrosis y posteriormente provocar la formación de una fistula aortoesofágica con sangrado gastrointestinal o traqueoesofágica con tos, cianosis, disfagia, asfixia y vómitos.

En ausencia de estas complicaciones, la mayoría de los pacientes quedan asintomáticos una vez resuelto, pero la sensación de cuerpo extraño, con disfagia, puede persistir durante varias horas y, por lo tanto, puede imitar un cuerpo extraño persistente.

Diagnóstico

En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se basará en una adecuada anamnesis, ya que la instauración de la clínica estará asociada a la ingesta del alimento o cuerpo extraño en cuestión. Por tanto, la historia clínica y la exploración física serán fundamentales para establecer el tipo y la localización del mismo, descartar complicaciones (haciendo uso de pruebas de imagen cuando se sospechen) y para determinar la actitud terapéutica.

Pruebas de imagen

El estudio radiográfico con radiografías de tórax y abdomen se recomienda para determinar la presencia, localización, configuración y número de cuerpos extraños radiopacos ingeridos o si se desconoce el objeto en cuestión. Hay que tener en cuenta que no se apreciarán los cuerpos extraños más frecuentes (huesos de pescado o pollo, madera, plástico, vidrio, objetos metálicos delgados y los alimentos).

Estudio endoscópico

El diagnóstico de certeza se realizará de forma endoscópica al evidenciar el cuerpo extraño en algún tramo del tracto gastrointestinal. De ahí, que generalmente, ante cualquier cuerpo extraño en el tubo digestivo se debe avisar al endoscopista para que valore la necesidad de extracción por su parte.

Tratamiento

El modo de proceder va a depender de la localización y del tipo de cuerpo extraño retenido.

Cuando se encuentra en esófago, se recomienda la realización de endoscopia en las primeras 24 horas, salvo que exista obstrucción completa o se trate de pilas de botón o cuerpos punzantes, donde la endoscopia debe ser en las primeras 6 horas.

Cuando el cuerpo extraño está ya a nivel gástrico se establece su extracción en menos de 24 horas cuando se trata de objetos punzantes, pilas de botón o de más de 5 cm de longitud; y de menos de 72 horas cuando los objetos son mayores de 2 cm de diámetro. El resto no requerirá de endoscopia ya que podrán ser eliminados por las heces.

En ambos casos (esófago y estómago) optamos por el empleo de un esofagoscopio flexible, que permite la recuperación de más del 90% de cuerpos extraños. La maniobra debe realizarse con distensión esofágica mediante la insuflación de aire. Una vez localizamos el cuerpo extraño y en función de su naturaleza, podemos optar por extraerlo con distintivo instrumental endoscópico (Tabla 1), utilizándose mayoritariamente pinzas con dientes (cocodrilo o ratón), asa de polipectomía o cesta de Roth (Figuras 2 y 3).

Tabla 1. Instrumental endoscópico recomendado para la extracción de cuerpos extraños

Tipo de cuerpo extraño	Tipo de material
Moneda	Pinza de ratón o cocodrilo
Bolo alimentario	Asa de polipectomía
Pilas de botón	Cesta de Roth

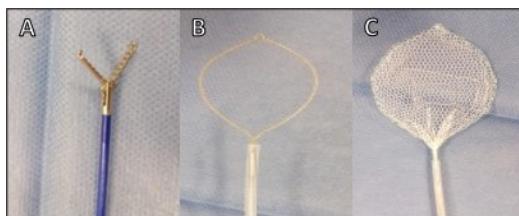


Figura 2. A. Pinza de cocodrilo abierta con un diámetro de apertura de 18 mm. B. Asa de polipectomía con dimensiones 25 x 35 mm. C. Cesta de Roth con dimensiones de 70 x 35 mm.

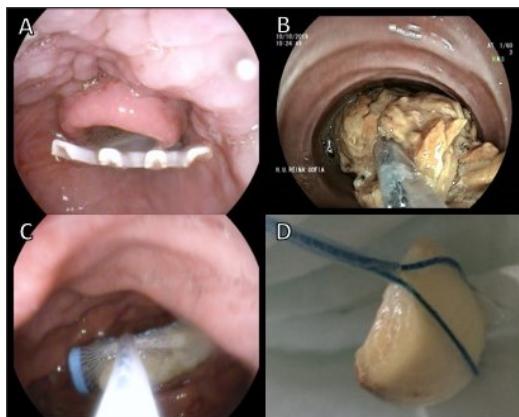


Figura 3. A. Tenedor de plástico bajo epiglote no impactado en esófago que se extrae con asa de polipectomía. B. Bolo alimenticio en tercio esofágico distal extraído con asa. C. Pila en estómago que se extrae con cesta de Roth. D. Diente de ajo impactado en esófago extraído con cesta de Roth.

En caso de cuerpos extraños afilados o punzantes, con objeto de proteger la mucosa esofágica y evitar la aspiración, es posible utilizar dispositivos de protección como el sobretubo o la campana colocados en el extremo del endoscopio (Figura 4).

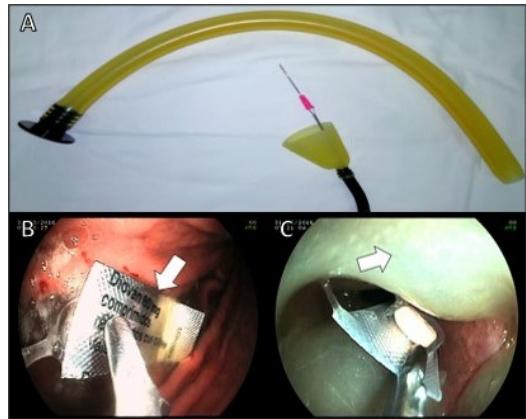


Figura 4. A. Sobretubo (arriba) y campana de silicona colocada sobre punta del endoscopio, aguja atrapada con pinza de tres patas a modo de simulación (abajo). B. Blíster de aluminio (flecha) a nivel gástrico como hallazgo incidental. C. Retirada del cuerpo extraño mediante una pinza de cocodrilo, envuelto en campana de silicona de seguridad (flecha).

Cuando el cuerpo extraño se encuentra a nivel colónico, se recomienda su extracción endoscópica en menos de 6 horas cuando se trate de objetos punzantes (palillo, hueso o espina), bezoar, pilas de botón o malla de las cirugías de hernias abdominales migradas (Figura 5).

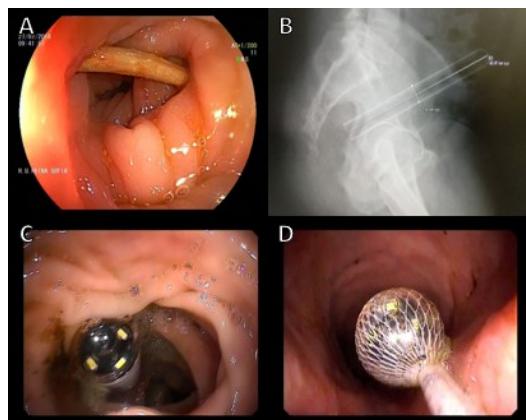


Figura 5. A. Hueso de conejo impactado a nivel colónico. B. Radiografía lateral de pelvis con evidencia de envoltura de cristal de un puro alojado a nivel rectal y que requirió de extracción quirúrgica. C y D. Cápsula endoscópica retenida a nivel colónico extraída mediante cesta de Roth.

¿Qué hacer si no se consigue la extracción del cuerpo extraño?

Los objetos impactados que no se pueden capturar en el esófago, bien por su morfología o disposición y siempre que no sean punzantes, se podrían avanzar hacia el estómago (previa comprobación de que no hay una obstrucción al paso, mediante el avance del

endoscopio alrededor del bolo, para visualizar la parte del esófago que queda distal al cuerpo extraño), donde pueden ser más fáciles de capturar o incluso dejar como sucede con la impactación en molde del bolo alimenticio. Cuando se trata de alimentos, su extracción fragmentada con lazo o cesta resulta a veces infructuosa y se decide el avance suave y comedido empujando el bolo desde su región central hacia el estómago, sin evidencia de la más mínima resistencia (técnica de *push*). Si se realiza bajo las condiciones de seguridad indicadas, no se observa aumento del riesgo de perforación.

No obstante, si no se consiguen extraer se requiere una vigilancia tanto por parte del paciente (vigilancia de las deposiciones), como por parte del médico (control mediante radiografía de abdomen semanalmente). Si no se consigue la expulsión en 4 semanas o aparece sintomatología digestiva antes de ese plazo, se debe realizar una esofagogastroskopía, colonoscopia o enteroscopia según precise por localización. Si no se recupera se debe valorar la cirugía.

Si tras la desimpactación observamos una estenosis esofágica ¿qué actitud adoptar?

En estos casos, la dilatación debe realizarse durante la misma sesión, siempre que no exista inflamación significativa de la mucosa y siempre que se pueda descartar esofagitis eosinofílica (EEo), ya que hasta la mitad de los pacientes que presentan impactación alimentaria tienen dicha entidad, en la cual existe un mayor riesgo de perforación. Si no se puede determinar, se aconseja resolver el problema agudo, tomar biopsias diagnósticas y dilatar en un segundo tiempo o en función de la clínica.

Tras la extracción endoscópica, ¿Qué tratamiento recomendamos?

En general, los pacientes serán dados de alta tras la extracción, excepto si hay ingestión de cuerpos extraños con un alto riesgo de complicaciones, es decir, objetos puntiagudos, baterías, imanes, u objetos mayores a 5 cm o si hay lesiones extensas de la

mucosa que deberán quedar en observación hospitalaria.

En algunos casos es recomendable una esofagogastroskopía de control, ya que en un 10-20% de los casos se puede producir la recurrencia, por ello debemos revisar a los pacientes con lesión mucosa extensa en la endoscopia inicial y evaluar si hay curación de la mucosa, toma de biopsias de esófago si hay sospecha de EEo, dilatación endoscópica en los pacientes con estenosis esofágica susceptible de dilatación no realizada en la endoscopia inicial, así como en pacientes sin anomalías estructurales, para descartar trastornos de la motilidad esofágica.

Desde el punto de vista farmacológico el uso de protectores de la mucosa esofágica puede ser útil en presencia de lesiones esofágicas agudas; o ante una imagen endoscópica muy sugestiva de EEo iniciar tratamiento con IBP a la espera del diagnóstico histológico definitivo.

Antes de la esofagogastroskopía ¿se recomienda emplear glucagón?

Se puede administrar glucagón (1 mg intravenoso) antes de la endoscopia, con el objetivo de relajar el esófago y promover espontáneamente el paso del bolo a cámara gástrica. Los estudios con glucagón en este contexto han tenido resultados variables, no obstante, dado que es relativamente seguro se considera una actitud inicial útil y recomendable, principalmente en aquellos hospitales que no cuenten con endoscopista de guardia.

Comentarios finales

Este caso clínico demuestra un caso atípico de dolor abdominal, cuyo diagnóstico es difícil, sobre todo cuando la ingestión del cuerpo extraño ha pasado inadvertida por el paciente como fue este caso y además, clínicamente la sintomatología es inespecífica, pudiendo confundir con un cuadro de diverticulitis, una hemorragia digestiva o incluso en ocasiones, puede producir una fistula entero-vascular con un desenlace fatal.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- ASGE Practice Standards Committee, Ikenberry SO, Jue TL, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T et al. Management of ingested foreign bodies and food impacts. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(6): 1085-91.
 - Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartman D, Hassam C et al. Extraction of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: Clinical guide of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy.* 2016; 48(5): 489-96.
 - Guelfguat M, Kaplinskiy V, Reddy SH, DiPoce J. Clinical guidelines for obtaining images and reporting ingested foreign bodies. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 203(1): 37-53.
 - Tonkic A, Kulic D, Peric M, Tonkic M, Bogdanovic Z. Bacteremia caused by a swallowed stick impacted on the gastric mucosa. *Case Rep Gastroenterol.* 2011; 5(1): 227-31.
-

Capítulo

51

Manejo de la anemia y de la ferropenia en la hemorragia gastrointestinal aguda y crónica

Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M, Serrano Díaz L, Chuni Jiménez D, Martínez Crespo JJ.

INTRODUCCIÓN

En diversos capítulos de este libro se han expuesto casos clínicos representativos de las distintas etiologías y formas de presentación de la hemorragia gastrointestinal junto con su manejo global y específico: Mallory-Weiss (ver en capítulo 5), varices esofágicas (ver en capítulo 6), úlceras pépticas (ver en capítulo 10), angiodisplasias gastrointestinales (ver en capítulo 17), colitis isquémica (ver en capítulo 18), enfermedad inflamatoria intestinal (ver en capítulos 20 y 21), enfermedad diverticular (ver en capítulo 22) cáncer colorrectal (ver en capítulo 25) y patología anal (ver en capítulo 24).

En este capítulo, nos centramos en el manejo y corrección de la anemia y de la ferropenia secundaria a la hemorragia gastrointestinal.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La hemorragia gastrointestinal aguda o crónica supone uno de los problemas más frecuentes y relevantes de nuestra práctica clínica habitual, requiriendo en ocasiones de la colaboración multidisciplinar.

Consideraciones iniciales

La anemia es definida como el descenso de las cifras de hemoglobina por debajo de 12 g/dL en la mujer y por debajo de 13 g/dL en el varón.

La hemorragia digestiva aguda es una situación potencialmente mortal por exanguinación, de ahí que clásicamente la transfusión de sangre alogénica (TSA) haya sido uno de los tratamientos fundamentales para la misma, siendo necesario establecer

recomendaciones y criterios para encontrar un equilibrio entre el uso óptimo e individualizado de este recurso y su sobreutilización, pues no hay que olvidar que su obtención depende del altruismo de los donantes.

Por su parte, la anemia crónica secundaria a estas pérdidas digestivas debe ser restaurada mediante la administración de TSA y de hierro oral o intravenoso, teniendo en consideración, que un concentrado de hematíes proporciona una cantidad de hierro equivalente a la que aportan 200 mg de hierro iv.

A la hora de valorar la anemia, hay que recordar que las cifras iniciales de Hb en el momento agudo pueden no reflejar las pérdidas reales de sangre (p. ej., hemodilución por sobrehidratación) por lo que deberían monitorizarse repetidamente los niveles de Hb en hemorragias potencialmente graves. La mayoría de los estudios de anemia (metabolismo férrico, B₁₂ y ácido fólico, PCR, haptoglobina, etc) se realizan en muestras postrasfusionales alterándose los valores analíticos por lo que debería valorarse la opción de solicitar el estudio a posteriori de la muestra pretransfusional.

Manejo de la anemia aguda poshemorrágica

La estrategia PBM (*Patient Blood management* o Gestión del Paciente Sangrante) determina qué, a quién y cuándo transfundir a un paciente basándose en el impacto hemodinámico de la hemorragia, los datos aportados por la historia clínica, las pruebas de laboratorio y de los estudios endoscópicos o radiológicos. En la actualidad y con el fin de reducir la tasa de transfusiones evitables o inapropiadas se aboga por un modelo restrictivo de transfusión de concentrados de hematíes (Hb < 7 g/dL) y de “uno”

en "uno" frente al clásico modelo liberal ($Hb < 9$ g/dL) y de "dos" en "dos". El objetivo es transfundir la cantidad mínima necesaria para revertir o prevenir los síntomas o signos de hipoxia consiguiéndose disminuir así el riesgo de efectos adversos y de costes (350 € por unidad).

En líneas generales mientras persista activa la hemorragia se recomienda mantener un nivel de $Hb > 7$ g/dL y alrededor de 8 g/dL y en pacientes con patología cardiopulmonar alrededor de 9 g/dL. Se recomienda valorar suspender tratamiento anticoagulante y antiagregante.

Recomendaciones para la TSA en la anemia aguda

- $Hb < 7$ g/dL: TSA siempre, aunque en pacientes sin comorbilidad, asintomáticos y con hemorragia inactiva y bajo riesgo de recidiva, puede mantenerse conducta expectante
- $Hb < 8$ gr/dL: TSA únicamente en pacientes con FRCV (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias graves, EPOC, DM o HTA) para mantener niveles de Hb entre 8 y 9 g/dL
- $Hb < 9$ g/dL: TSA únicamente en presencia de disfunción de órganos (cerebral, pulmonar, cardíaca o renal)

Anemia crónica secundaria a pérdidas digestivas

El tratamiento de la anemia crónica por pérdidas de origen gastrointestinal conlleva la administración de transfusión de sangre alogénica con unos criterios más restrictivos que en la anemia aguda posthemorrágica (ver indicaciones) y la terapia con hierro oral o intravenoso para corregir el déficit del mismo secundario.

Tratamiento con TSA

La TSA en la anemia ferropénica crónica es distinta a la establecida en el sangrado agudo.

Recomendaciones para la TSA en la anemia crónica

- $Hb < 5$ g/dL: Considerar TSA
- $Hb < 6$ g/dL: TSA en presencia de síntomas de alarma (disnea, dolor torácico, taquicardia o hipotensión)
- $Hb < 7$ g/dL: TSA en presencia de FRCV (insuficiencia cardiopulmonar, cardiopatía isquémica...)
- $Hb < 8$ g/dL sin síntomas de alarma ni factores de riesgo: observación y corrección del déficit de hierro

Tratamiento de la ferropenia

La hemorragia gastrointestinal supone la pérdida de masa eritrocitaria. Su regeneración posterior por

parte de los precursores hematopoyéticos conlleva al desarrollo de un déficit de hierro (DH) que debe ser corregido tan pronto como se detecte para evitar la anemia ferropénica.

El DH se define por la presencia de ferritina $< 30-100$ mcg/L, transferrina $> 300-350$ mg/dL y saturación de la transferrina $< 20\%$, generalmente acompañada de VCM < 81 fL (microcitosis), HCM < 28 pg (hematíes hipocromos) y ADE/RDW $> 15\%$.

Es importante destacar, que el déficit de hierro es responsable en sí mismo de la aparición de síntomas como fatiga, debilidad, falta de tolerancia al ejercicio, etc incluso en ausencia de anemia, por lo que se debe conocer su diagnóstico y las entidades digestivas que pueden conducir a su aparición (úlcera péptica gastrointestinal, angiodisplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia diverticular, neoplasias gastrointestinales, celiaquía, cirugía bariátrica, etc.).

La administración de hierro puede ser oral o endovenosa y su elección depende de la intensidad y la velocidad con la que se ha producido la anemia, la tolerancia oral del paciente o la existencia de factores limitantes (Tabla 1).

Indicaciones del hierro endovenoso durante la hospitalización

- Necesidad de corrección rápida de la anemia
- Estado inflamatorio ($PCR > 5$ mg/dL) por disminución de la eficiencia del hierro oral
- Expectativa de cirugía < 30 días con estimación de sangrado perioperatorio $> 1-1,5$ L
- Necesidad de procedimiento invasivo con riesgo de sangrado significativo
- Necesidad de nutrición artificial

Indicaciones del hierro endovenoso tras el alta

- Fracaso por vía oral: falta de adherencia, efectos secundarios, incrementos mensuales < 1 g/dL o refractariedad (empleo de IBP, reducción de la superficie anatómica de absorción, enteropatía por gluten, EI, etc)
- Refractariedad

Entre los criterios de exclusión para la administración de hierro endovenoso se recogen la hemorragia activa no controlada o con inestabilidad hemodinámica, la urgencia o emergencia hipertensiva, la bacteriemia en curso, las reacciones alérgicas graves a preparados parenterales que contengan hierro, la saturación de la transferrina $> 25\%$ o ferritina > 300 μ g/L y la hemocromatosis, hemosiderosis y porfiria cutánea tardía.

Tabla 1. Características de la terapia sustitutiva con hierro oral o intravenoso

	Hierro oral	Hierro endovenoso
Dosis	80 mg/día en dosis única o 40 mg cada 12 horas Para mejorar su absorción se recomienda: - Asociar ácido ascórbico (250-300 mg) o zumo de naranja - Separar al menos 1 hora antes o 2 horas después de la toma de alimentos o los siguientes fármacos: IBP, antiácidos, Anti-H ₂ , suplementos de calcio, quinolonas o tetraciclinas	En función de la preparación (Tabla 2) En nuestro centro la preparación disponible es Ferinject® (Figura 1)
Duración	De 6 a 8 semanas para mejorar la anemia y hasta 6 meses para repleccionar las reservas de hierro	En función de la preparación (Tabla 2)
Eficacia	Eficacia en la mayoría de pacientes con ascenso de Hb > 2 g/dL en 3-4 semanas con mejoría clínica	Efectivo en la mayoría de los casos con corrección más rápida
Ventajas	- Reacciones adversas graves casi inexistente - Coste inicial muy bajo	- Mejor adherencia - Sin molestias gastrointestinales
Limitaciones	- Adherencia baja por molestias gastrointestinales (70%): sabor metálico dispepsia, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea y estreñimiento, heces oscuras o alquitranadas - Inadecuados para reposición en casos de hemorragias graves o pérdidas continuas de sangre oculta - Su tratamiento puede requerir varios meses - Para reducir los efectos secundarios y mejorar la tolerancia se recomienda: disminución o fraccionar la dosis, administrarlo tras la cena, cambiar de formulación o presentación	- Su administración requiere control y monitorización - Posibilidad de reacciones adversas graves - Su coste inicial es más alto

Tabla 2. Características de los hierros endovenosos disponibles en España

Marca comercial	Venofer®, Feriv® Hierro sacarosa	CosmoFer® Hierro dextro-	Ferinject® Carboximaltosa de hierro
Máxima dosis de hierro en infusión	200 mg	20 mg/kg	1000 mg
Tiempo de administración en infusión	30 min	4 – 6 horas	15 min
Nº de visitas hospitalarias para administrar 1000 mg	5	5	1
Uso en < 14 años / embarazadas	No / No	No / No	No / Si

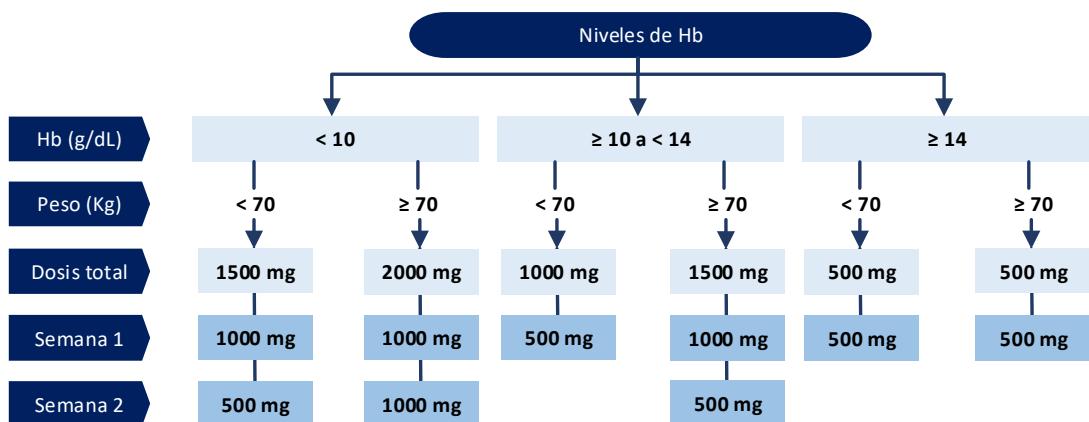


Figura 1. Dosificación de Carboximaltosa de hierro (Ferinject®) según niveles de hemoglobina (g/dl) y peso del paciente.

La anemia ferropénica en el paciente con EII

La anemia es la complicación más frecuente en los pacientes con EII, apareciendo hasta en un 21% de los casos, tanto en pacientes con actividad como los que se encuentran en remisión clínica. En España,

estas cifras aumentan hasta el 41,2%, siendo más frecuente en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa.

La anemia merma la calidad de vida del paciente, de ahí que su prevención, detección y tratamiento

precoz sean fundamentales. Aunque en la mayoría de ocasiones la anemia es multifactorial, destaca la anemia ferropénica y la anemia por trastornos crónicos. En base a lo comentado, se recomienda el tratamiento con hierro a todo paciente con EII y anemia por déficit de hierro, pues se ha demostrado que mejora la calidad de vida independientemente de la actividad clínica de la enfermedad. La vía de administración y su formulación (oral, iv o eritropoyetina) dependerá de las cifras de hemoglobina del paciente, la tolerancia y respuesta (Figura 2).

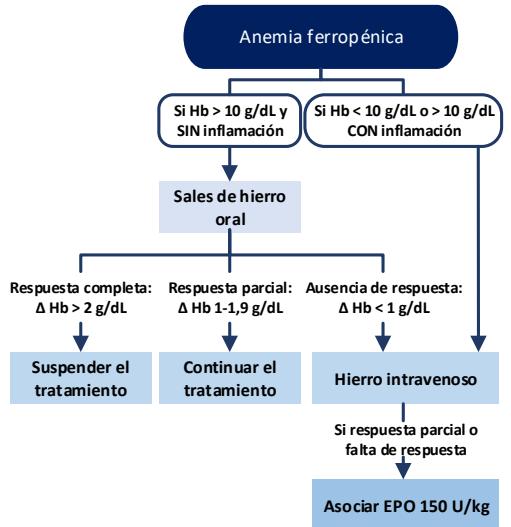


Figura 2. Esquema terapéutico para la anemia ferropénica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Hb: Hemoglobina.

Reacciones adversas

La TSA no está exenta de riesgos, habiéndose descrito reacciones postransfusionales agudas y retardadas (Tabla 3). Por eso, su administración debe realizarse bajo prescripción médica y tras la firma del correspondiente consentimiento informado, siempre que sea posible.

Aunque la realización de “pruebas cruzadas” o la “reserva” de unidades no es obligatoria, sino que depende de los medios y la política del Servicio de Hematología es fundamental determinar el grupo sanguíneo, Rh y los anticuerpos irregulares y verificar la identidad del receptor antes de iniciar la transfusión. A pesar de la costumbre, no hay evidencia que apoye la administración universal de premedicación ni la administración de furosemida tras la TSA, por lo que esta práctica debe de ser individualizada.

Así mismo, aunque infrecuentes, también se han descrito efectos adversos relacionados con la infusión de hierro intravenoso (Tabla 3).

De forma generalizada, la TSA o la infusión de hierro endovenoso debe realizarse de forma independiente y siempre en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad. Es necesario investigar antecedentes alérgicos o posibilidad de embarazo. Registrar las constantes vitales antes y al final (TA, FC y temperatura) y avisar al médico responsable ante la alteración de alguna de ellas o la presencia de molestias o reacción durante la transfusión o infusión. Mantener al paciente en observación durante al menos 30 minutos.

Pacientes en régimen de transfusiones periódicas en Hospital de Día Médico

En nuestro centro, los pacientes con pérdidas digestivas crónicas candidatos a administraciones periódicas de concentrados de hematíes o hierro intravenoso son incluidos en el Hospital de Día Médico (HDM) según el siguiente protocolo:

- Rellenar hoja de solicitud e inclusión en HDM.
- Adjuntar historia clínica del paciente, hoja de tratamiento y analítica con hemograma.
- Acudir en ayunas el día de la cita al HDM (bloque de consultas externas de la tercera planta de nuestro hospital).
- Extracción de hemograma urgente.
- La enfermería del HDM se pondrá en contacto vía telefónica con los facultativos de Digestivo una vez estén los resultados analíticos.
- En función de los resultados se decidirá actitud según protocolo.
 - Si TSA: se rellena hoja de solicitud para transfusión de hemoderivados y se extienden consentimiento informado.
 - Si administración de hierro intravenoso se pautará dosis según peso y Hb.
 - Si los niveles de Hb son óptimos puede optarse por actitud expectante.
- En caso de desarrollar algún tipo de reacción adversa durante el procedimiento se avisará al facultativo a cargo y se actuará en consecuencia.
- Concluido el procedimiento, se extenderá una nueva cita al paciente (generalmente entre uno y dos meses).

Tabla 3. Reacciones adversas tras la TSA o la administración de hierro intravenoso

Reacciones adversas tras la transfusión de sangre alógena	
Aguda	Reacción inmunológica: urticaria (1/50-100), fiebre no hemolítica (1/300), EAP no cardiogénico (1/1.000-5.000), hemólisis aguda (1/6.000), anafilaxia (1/20.000-50.000), etc.
	Reacción no inmunológica: sobrecarga circulatoria (1/100-500), contaminación bacteriana (1/5.000.000), hipotensión, hemólisis no inmune, hipocalcemia, hipopotasemia, hipotermia, hiperglucemias, etc.
Reacción inmunológica: aloinmunización (1/5-100), hemólisis retardada, EICH, TRIM, púrpura postransfusión	
Crónica	Reacción no inmunológica: Infecciones transmitidas por transfusión (VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, CMV; VEB, malaria...), hemosiderosis postransfusional, etc.
Reacciones adversas tras la administración de hierro intravenoso y actuación frente a las mismas	
Efectos adversos	Náuseas, cefalea, mareo, hipertensión, rash cutáneo, reacciones en el punto de inyección, hipofosfatemia, aumento de ALT y reacciones de hipersensibilidad <ul style="list-style-type: none"> - Leve: suspender perfusión hasta remisión de síntomas y reiniciar a una velocidad más lenta
Actuación	<ul style="list-style-type: none"> - Moderada: suspender perfusión y administrar 1 mg/kg de metilprednisolona iv. Observación hospitalaria - Grave: suspender perfusión y administrar 1.000 mL de SSF, 0,5 mg de adrenalina im y 200 mg de hidrocortisona iv. Valorar ingreso

EAP: Edema agudo de pulmón; EICH: Enfermedad de injerto contra huésped; TRIM: Inmunomodulación relacionada con la transfusión; VHA: Virus hepatitis A; VHB: Virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C; VHE: Virus hepatitis E; VEB: Virus de Epstein-Barr; CMV: Citomegalovirus; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; ALT: Alanina aminotransferasa; SSF: Suero salino fisiológico.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Balaquer F, director. Manejo de la anemia y de la ferropenia en la hemorragia digestiva. Proyecto PRODIGEST. Protocolos asistenciales para mejorar la gestión interdisciplinar de las enfermedades digestivas en el ámbito hospitalario. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2017.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CSP et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017; 92(10): 1068-78.
- Desborough MJR, Colman KS, Prick BW, Duvekot JJ, Sweeney C, Odutayo A et al. Effect of restrictive versus liberal red cell transfusion strategies on haemostasis: systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2017; 117(5): 889-98.
- Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltosa in the treatment of iron defincencyanemia in patients with gastrointestinal disease. Therap Adv Gastroenterol. 2016; 9(1): 76-85.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guideline NG24: Blood transfusion. Niza: NICE; 2015.

Capítulo

52

Sedación endoscópica. A propósito de varios casos

Martínez Crespo JJ, Serrano Díaz L, Jiménez Sánchez J, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C.

CASO CLÍNICO

La sedación durante los procedimientos endoscópicos digestivos se ha convertido en algo inseparable de los mismos, de manera que actualmente es obligado ofrecerla a todos los pacientes antes de someterlos a exploraciones de endoscopia, explicándoles las ventajas, riesgos, inconvenientes y alternativas de la misma.

El objetivo que se persigue sedando a los pacientes es doble: por un lado, conseguir una buena calidad percibida, gracias a la supresión del dolor y por otro, evitar que movimientos intempestivos puedan comprometer la eficacia y seguridad del procedimiento.

Presentamos varios casos reales de sedación de procedimientos endoscópicos por la Unidad de endoscopias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS) como ejemplo de diferentes modalidades según el perfil de paciente y dejando patente que no hay uniformidad en el arte de la sedación.

Caso 1

Mujer de 56 años a la que se le realiza colonoscopia por SOH positiva dentro del programa de cribado de CCR. Antecedentes de HTA bien controlada con amlodipino e hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. No es fumadora ni consume otro tipo de tóxicos. No alergias alimentarias o a fármacos conocidas. 82 kg de peso. Grado ASA II.

Parámetros preprocedimiento: TA 125/81 mmHg, FC 95 lpm y SatO₂ 98%. Se decide infusión de propofol con bomba en plan de sedación, necesitando dosis de inducción de 120 mg para sedación profunda.

La dosis total con el mantenimiento y cuatro bolos adicionales es de 270 mg. La exploración es difícil por sigma móvil y contracturado, además de que se extirpan dos pólipos que hacen prolongar la exploración a 42 minutos. No se advierte ningún evento destacable ni hipoxemia secundaria a la sedación. Constantes intraprocedimiento estables: TA 111/74 mmHg, FC 72 lpm y SatO₂ 100%.

Alta, tras sala de recuperación con TA 119/85 mmHg, FC 72 y SatO₂ 99%. Recuperación rápida en menos de 5 minutos respuesta a órdenes verbales. Se viste, cambia y deambula a los 20 minutos de parada de bomba. Sin necesidad de sueroterapia iv.

Ejemplo de una exploración diagnóstica-terapéutica de media duración en paciente sin riesgo e infusión de propofol mediante bomba con buena tolerancia y sin complicaciones derivadas de la sedación.

Caso 2

Varón de 15 años sin antecedentes médicos de interés, al que se le realiza una esofagogastroskopía por epigastralgia de varios meses y pérdida de peso. No antecedentes médicos de interés. No consumo de tóxicos ni alergias conocidas. 48 kg de peso. Grado ASA I.

Parámetros preprocedimiento: TA 122/79 mmHg, FC 105 lpm y SatO₂ 99%. Se decide premedicación con midazolam 1 mg. Dosis de inducción-mantenimiento con esquema bolos. Se administran 50 mg de propofol en dosis de inducción, posteriormente dosis de mantenimiento a los 2 minutos de 30 mg y otros 30 mg a los 4 minutos. En total, dosis de 1 mg de midazolam y 110 mg de propofol. Duración de exploración 5 minutos con toma de biopsia sin complicaciones.

ciones. Parámetros intraprocedimiento: TA 90/71 mmHg, FC 81 lpm y SatO₂ 97%. Despertar medio a los 8 minutos. Constantes normales.

Ejemplo de exploración rápida diagnóstica con toma de biopsia en paciente joven con ansiedad. En estos casos aconsejamos premedicación con 1 o 2 mg de midazolam por dos motivos: disminuir la ansiedad y los requerimientos de propofol. No es de extrañar que para profundizar en sedación a pacientes jóvenes nerviosos y con hiperactividad se precisen dosis altas de propofol, así como que su despertar sea más lento, sin que, por dicho motivo, nos preocupe esta situación.

Una de las pistas por las que sabemos que el paciente entra en grados profundos de sedación es la disminución de la FC, ya que está anormalmente elevada previamente, por su estado. También esta taquicardia nos ayuda a comprender su situación y hace que adicionemos inicialmente midazolam.

Caso 3

Varón de 85 años con EPOC tipo enfisematoso portador de oxígeno domiciliario, FA anticoagulada y antecedente de cardiopatía isquémica con FEVI de 49%, patologías que limitan sus actividades diarias, que ingresa por rectorragia y anemización, por lo que se solicita endoscopia digestiva baja. Sin alergias referidas. 79 kg de peso. Paciente de alto riesgo, grado ASA IV.

Una vez en sala de endoscopia y preprocedimiento, presenta, TA 88/54 mmHg, FC 46 lpm y SatO₂ 96%, por lo que, en el plan de sedación decidimos realizar sedación balanceada.

La sedación balanceada, como se expresa más adelante en el capítulo, es de elección en pacientes de alto riesgo en donde no vamos a profundizarlos. Es decir, es una sedación consciente con midazolam y fentanilo a bajas dosis de premedicación (2 mg y 75 µg respectivamente) y propofol a dosis bajas, infundiéndo dosis total en bolo en torno a 30-40 mg.

Tras la premedicación con midazolam y fentanilo el paciente poco a poco precisó 50 mg de propofol con una sedación semiconsciente y muy bien tolerada sin efectos adversos y realizando la colonoscopia completa cuyo diagnóstico fue de diverticulosis hemorrágica autolimitada. Las constantes durante la misma fueron estables y, fue alta de la Unidad con TA 98/68 mmHg, FC 42 lpm y SatO₂ 96%, con un despertar de 4 minutos. Al finalizar la exploración, no hay recuerdo de la misma por parte del paciente.

Ejemplo de sedación balanceada tipo consciente en paciente complejo de alto riesgo. En estos casos donde nos encontramos pacientes ASA IV procedentes de planta sabemos perfectamente que debemos tener a personal solo y exclusivamente pendiente de la sedación. En este caso una enfermera de la Unidad, en otras, personal médico adicional exclusivo con capacitación en su empleo.

Hay más variantes de sedación, siguiendo esquemas con midazolam y fentanilo en combinación, con posterior antídoto o sin ellos, sin propofol o con propofol a dosis mínimas, o como este caso de combinación triple o balanceada, con muy buenos resultados en todos los casos en los que la hemos empleado y siempre controlando el nivel de conciencia, el cual no debe llevarse a zonas de sedación profunda por el riesgo de complicaciones.

Caso 4

Varón de 48 años con disfagia y síndrome constitucional (pérdida de 10 kg de peso en 2 meses), que precisa esofagogastroskopía, coincidiendo con la reciente pandemia por COVID-19, por lo que, dado el riesgo de propagación por aerosolización, decidimos realizarla mediante el empleo de una mascarilla endoscópica, que actuó como barrera de secreciones (Figura 1). Fumador habitual de más de 20 cigarrillos diarios. Sin alergias. Peso de 58 kg. Grado ASA III.

Parámetros preprocedimiento: TA 120/75 mmHg, FC 82 lpm y SatO₂ 100%. En el esquema-plan inicial decidimos propofol bolos pensando exploración corta. Dosis de inducción de 70 mg de propofol.

Al iniciar la endoscopia se observa estenosis esofágica inferior infranqueable subsidiaria de dilatación endoscópica, lo que nos lleva a cambiar la estrategia de sedación. Se inicia bomba de propofol a 5 mg/kg/h y se añaden 75 µg de fentanilo para control del dolor. Tras dilatación endoscópica con balón hidrostático efectiva se consigue franquear la estenosis evidenciándose neoformación de cardias, tomándose biopsias. Al finalizar la exploración se han infundido 90 mg adicionales de propofol, en total, 160 mg.

Tras administración de 200 mL de suero salino fisiológico por TA 70/50 mmHg, con despertar medio a los 6 minutos y ausencia de otras complicaciones, el paciente pudo ser dado de alta de la Unidad con los siguientes parámetros: TA 105/65 mmHg, FC 59 lpm, satO₂ 99%. Ejemplo de endoscopia inicialmente sencilla en paciente de riesgo medio que se prolonga y hace cambiar de actitud. Se pasa de bolos a

esquema bomba y adición de fentanilo como premedicación para evitar el dolor posterior a la prueba, habida cuenta que tras sedación el propofol al no ser analgésico no alivia el dolor postdilatación.

En otros procedimientos complejos, como en sedación de biopsia hepática, o endoscopias supuestamente más dolorosas o terapéuticas, indicamos la adición de fentanilo como premedicación al esquema de sedación habitual con propofol.



Figura 1. Mascarilla endoscópica utilizada por la Unidad para evitar aerosoles en pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La Sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS), pionera desde hace diez años en sedación profunda, dada su experiencia de más de 40.000 procedimientos endoscópicos realizados, tiene el interés de realizar una revisión detallada, en este campo, aprovechando este capítulo de casos clínicos de sedación.

Consta en primer lugar, de una descripción por apartados de los aspectos relacionados con la sedación. Posteriormente se incluyen tablas-esquemas aclaratorios del proceso de la sedación (ver más adelante) junto con un esquema de funcionamiento de la de bomba de infusión utilizada actualmente en la Unidad de endoscopias del Hospital (Anexo 1). La Figura 2 (al final del capítulo) es un ejemplo de sala de recuperación, la de nuestra Unidad, de vital importancia para la remodelación o reubicación de las Unidades actuales de endoscopia digestiva que carezcan de ella o cuyo espacio sea insuficiente e incorporación de esta, en las Unidades futuras de nueva creación.

Los inicios

En los últimos veinticinco años se han publicado una enorme cantidad de trabajos que demuestran que personal médico no anestesista y personal de enfermería debidamente entrenado, puede hacerse cargo de la administración de los fármacos sedantes y analgésicos, así como de la monitorización del paciente durante las endoscopias, con eficacia, seguridad y eficiencia.

El estudio de Douglas Rex publicado en Gastroenterology en el año 2009 recoge 646.000 casos de sedación con propofol controlada por el equipo de endoscopias sin complicaciones graves. Este estudio puede considerarse como la confirmación documentada y científica sobre las ventajas en cuanto a eficacia, seguridad y coste-efectividad de la sedación con propofol en endoscopia digestiva administrado bajo la responsabilidad directa del mismo equipo de endoscopias, sin la necesidad de un anestesista.

Además, las principales sociedades científicas relacionadas con la Endoscopia Digestiva de ámbito internacional, han publicado guías de práctica clínica en las que establecen recomendaciones al respecto. La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) no ha sido una excepción y su guía actualizada, refleja los conocimientos necesarios para llevar a cabo la sedación en endoscopia digestiva, establece las normas generales para su administración y aborda pormenorizadamente los aspectos de formación en sedación para endoscopistas. También la Sociedad Murciana de Aparato Digestivo ha incorporado cursos monográficos o precongreso sobre sedación profunda con propofol en dos de sus ediciones durante los últimos diez años, mostrando su incondicional apoyo.

El Propofol en las Unidades de Endoscopia Digestiva

El fármaco más idóneo a las necesidades de sedación en endoscopia digestiva por su inmediatez, potencia, seguridad y velocidad de recuperación es el propofol. Ha sustituido a la sedación clásica con benzodiazepinas y opiáceos, porque el tiempo de inducción y de recuperación de la sedación para endoscopia tanto básica como avanzada es más corto. Suele utilizarse como fármaco único, pero también puede asociarse a estos últimos para incrementar el efecto ansiolítico o analgésico respectivamente. Además, es de reseñar que su carácter antiemético y la ausencia de efectos indeseables frecuentes en otros fármacos hacen que el despertar sea muy placentero y rápido,

aportando una extraordinaria sensación de confort para el paciente. El perfil de seguridad de su uso por endoscopistas o personal de enfermería entrenado ha sido reiteradamente comprobado en ensayos clínicos, habiendo demostrado una frecuencia de complicaciones igual o menor que la sedación tradicional.

Por el contrario, su principal inconveniente es que su ventana terapéutica es muy estrecha, obligando a un ajuste preciso de la dosis. Además, su farmacocinética se ve influenciada por multitud de factores: el consumo de fármacos, tabaco, alcohol, la edad, la obesidad y otras circunstancias pueden influir en la respuesta del paciente al propofol. Por todo ello es imprescindible administrar las dosis de forma individualizada y ajustándose siempre a la respuesta clínica observada. También, y dado que este fármaco puede producir alteraciones hemodinámicas de importancia, se aconseja su utilización bajo supervisión estrecha de personal sanitario entrenado y con monitorización adecuada, que incluye al menos saturación arterial de O₂, ritmo cardíaco, frecuencia respiratoria y tensión arterial.

El uso de propofol está contraindicado en pacientes alérgicos al mismo, así como en pacientes cardiópatas con fracción de eyección baja o en condiciones de riesgo de broncoaspiración. La presencia en la emulsión de componente de huevo y soja lo hicieron inicialmente desaconsejable para su uso en pacientes con antecedentes de alergias a estos alimentos. No obstante, en la actualidad existe evidencia de la utilización segura del propofol en casos de alergia al huevo, siempre y cuando no se haya producido anafilaxia. Sin embargo, parece prudente valorar estos casos de forma individualizada y considerar el empleo de medicación alternativa.

La preparación del propofol para su administración por vía venosa requiere un cuidado especial, por ser un fármaco lipófilo con elevado riesgo de contaminación bacteriana o micótica. Su estricta manipulación incluye: abrir una ampolla para cada paciente inmediatamente antes de su administración, desechar el sobrante de ampollas y bombas de infusión y recambiar las conexiones, alargaderas y jeringas para cada nuevo caso.

¿Quién puede hacer uso del propofol? Requerimientos legales

El marco legal en el que se ubica esta práctica de sedación no resulta exclusivo a profesionales médicos especialistas en anestesiología, existiendo un

acuerdo general en la comunidad científica que los médicos y enfermeros responsables de la administración y control de los fármacos sedantes deben poseer una formación adecuada.

En el sentido apuntado, cabría señalar la regulación existente en nuestro país en relación con la ordenación de las profesiones sanitarias, por parte de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, que en sus artículos 2 y 6 describe las profesiones sanitarias tituladas, ciñéndose en el último precepto citado las referidas a los licenciados sanitarios, relativa a las funciones que le atribuye en razón de su titulación y competencia específica. Llegándose a regular el carácter interdisciplinar de la actividad sanitaria en el artículo 9 de la citada Ley 44/2003, que señala:

“3. Cuando una actuación sanitaria se realice por un equipo de profesionales, se articulará de forma jerarquizada o colegiada, en su caso, atendiendo a los criterios de conocimientos y competencia, y en su caso al de titulación, de los profesionales que integran el equipo, en función de la actividad concreta a desarrollar, de la confianza y conocimiento recíproco de las capacidades de sus miembros, y de los principios de accesibilidad y continuidad asistencial de las personas atendidas.

4. Dentro de un equipo de profesionales, será posible la delegación de actuaciones, siempre y cuando estén previamente establecidas dentro del equipo las condiciones conforme a las cuales dicha delegación o distribución de actuaciones pueda producirse. Condición necesaria para la delegación o distribución del trabajo es la capacidad para realizarlo por parte de quien recibe la delegación, capacidad que deberá ser objetivable, siempre que fuere posible, con la oportunua acreditación.

5. Los equipos de profesionales, una vez constituidos y aprobados en el seno de organizaciones o instituciones sanitarias serán reconocidos y apoyados y sus actuaciones facilitadas, por los órganos directivos y gestores de las mismas. Los centros e instituciones serán responsables de la capacidad de los profesionales para realizar una correcta actuación en las tareas y funciones que les sean encomendadas en el proceso de distribución del trabajo en equipo.”

Sobre la capacitación profesional en relación con determinadas actuaciones sanitarias (como pueda ser la de sedación objeto del presente documento), viene a incidirse en el artículo 36 de la referida Ley 44/2003 al regular la figura de los “Diplomas de Acreditación” y “Diplomas de Acreditación Avanzada”, estableciendo:

"1. Las Administraciones sanitarias públicas podrán expedir Diplomas de Acreditación y Diplomas de Acreditación Avanzada, para certificar el nivel de formación alcanzado por un profesional en un área funcional específica de una determinada profesión o especialidad, en función de las actividades de formación continuada acreditada desarrolladas por el interesado en el área funcional correspondiente."

Dicho extremo es objeto de regulación específica en el Real Decreto 138/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada, en cuyo artículo 1. 1, a) señala que el objeto de la referida norma es "la de Regular los Diplomas de Acreditación y los Diplomas de Acreditación Avanzada como instrumentos para certificar el nivel de formación alcanzado por un profesional sanitario en un área funcional específica de una determinada profesión o especialidad, en atención a las actividades de formación continuada acreditadas que haya desarrollado el interesado en el área funcional correspondiente."

Además, en su artículo 2 delimita conceptualmente los "Diplomas de Acreditación" y los "Diplomas de Acreditación Avanzada", así como las denominadas "Áreas funcionales", describiendo esta última como:

"Área funcional: Espacio organizativo profesional que surge de la agrupación de puestos de naturaleza común en cuanto al objetivo de trabajo que desarrollan, la especialización de las funciones que tienen atribuidas y las características de las actividades profesionales que se asumen."

Por consiguiente, cabría deducir del marco legal referido, que la práctica de sedación, por parte de personal con titulación sanitaria de graduado universitario y con la pertinente acreditación en virtud de Diplomas de competencia y habilidad profesional en dicha técnica sanitaria, resultaría título habilitante para su práctica en el ámbito hospitalario dentro del área funcional de las endoscopias digestivas; llevándonos a la consideración de que esa área funcional - como otras en el ámbito sanitario- por su carácter multidisciplinar, puede llevarse a cabo por profesionales debidamente capacitados con la pertinente acreditación profesional, y en unas condiciones asistenciales que reúnan los requerimientos señalados por las sociedades científicas para este tipo de práctica en condiciones de seguridad y rigor clínico.

En consecuencia, habría que descartar cualquier tipo de reproche de intrusismo profesional (que no se

daría ni en el ámbito administrativo de la ordenación de las profesiones sanitarias y sus correspondientes especialidades y menos aún en el ámbito penal). No existe intrusismo entre especialidades médicas, ya que las delimitaciones funcionales de especialidades médicas también tienen ámbitos comunes a diversas especialidades médicas (en las referidas áreas funcionales afines a algunas especialidades médicas, que no resultan exclusivas ni excluyentes, sino que son compartidas en esos ámbitos, como en el caso que nos ocupa de la sedación en las endoscopias digestivas). Y como en toda actuación médica habrá de estar a la *lex artis* de los protocolos médicos y recomendaciones científicas para ajustar la praxis médica a dichos cánones científicos, con la prudencia y el rigor que la situación concreta del paciente demande.

Por todo ello, hemos de concluir que las obligaciones del médico no anestesiólogo para realizar la sedación serán:

- Estar en posesión del título de Medicina con seguro de responsabilidad civil.
- Informar al paciente de que la sedación no la realiza un anestesiólogo (consentimiento informado específico para sedación).
- Actuar según la *lex artis ad hoc*, es decir, aplicar la mejor práctica con los medios necesarios en cada caso.
- Estar en posesión de la correspondiente acreditación de la competencia necesaria y conocimiento de los límites, demostrando de forma efectiva sus habilidades y conocimientos profesionales de dicha técnica.
- Contar con el aval profesional del jefe de la Unidad clínica del área funcional en la que se incorpora, para llevar a cabo dicha técnica.

La competencia puede demostrarse mediante la experiencia profesional, cursos de formación continua (sedación en endoscopia y reanimación cardiopulmonar), registro en historia clínica, actuación en el marco de protocolos y acreditación de las Unidades de endoscopia digestiva.

Personal responsable de la sedación. Medios humanos

El personal que realice la sedación y los miembros de la Unidad de Endoscopia en la que se utilice propofol debe tener los conocimientos, experiencia y entrenamiento en el uso de este fármaco. Ha de ser capaz de adquirir las habilidades suficientes para reconocer los efectos adversos y poder rescatar al

paciente de niveles de sedación más profunda de los que se pretendían.

Todo el personal debe estar cualificado en soporte vital básico y al menos un miembro del equipo debe poseer certificación en soporte vital avanzado o en su defecto, disponer de un anestesiólogo o un intensivista en un plazo inferior a 5 minutos.

Se han publicado estudios sobre sedación en endoscopia con propofol administrado por: anestesiólogos; endoscopista más un médico entrenado no anestesiólogo (NAAP, non *anesthesiologist administrator propofol*); endoscopista más una enfermera especialmente entrenada (NAPS, *nurse-assisted propofol sedation*), o bien simplemente por el endoscopista y la enfermera ayudante. Existiendo suficiente evidencia en la bibliografía que demuestre que la sedación con propofol por profesionales sanitarios no anestesiólogos es segura, efectiva y superior a la combinación de opiáceos y benzodiazepinas en términos de satisfacción del paciente, parámetros de recuperación y coste.

Las características de la exploración y las condiciones de riesgo del paciente deben considerarse para la administración del fármaco. Las exploraciones diagnósticas no complejas ni invasivas, en pacientes ASA I a III y sin condiciones de riesgo pueden realizarse con eficacia y seguridad sin necesidad de personal exclusivo para la sedación y sin incrementar el número de personas habitual en la sala.

En los procedimientos terapéuticos complejos y/o realizados en pacientes con grados de ASA avanzados ($>$ III) o condiciones de riesgo para la sedación (cuello corto, apnea del sueño, enfermedades crónicas graves descompensadas, alteración de la vía aérea por variantes anatómicos, o intolerancia a sedación previamente), los efectos adversos debidos a la sedación son más frecuentes, siendo muy recomendable disponer de una persona cualificada adicional responsable de la sedación según la experiencia y competencia de cada Centro. En estas situaciones es recomendable contar con el concurso de un anestesiólogo, un intensivista, un endoscopista acreditado o exclusivo o una enfermera cualificada (NAPS).

La evidencia actual muestra que la sedación en endoscopia dirigida por los propios endoscopistas, con formación y entrenamiento previo, es segura, eficaz y costo-efectiva. Incluso en situaciones complejas como la CPRE, puede realizarse en condiciones aceptables con riesgos no superiores a los que se producen cuando la sedación la dirigen los anestesiólogos.

Por tanto, los datos actuales indican tres escenarios posibles:

- La endoscopia estándar en pacientes de riesgo bajo-moderado (ASA I-III) la sedación solo con propofol o con propofol más pequeñas dosis de benzodiacepinas y/u opiáceos, para conseguir grados de sedación moderada-profunda, puede realizarse por personal entrenado en su administración (acreditado), sin la necesidad de un anestesiólogo presente en la sala de endoscopias (fuerte grado de recomendación; alto nivel de evidencia).
- En procedimientos terapéuticos complejos es recomendable disponer de una persona cualificada adicional, responsable de la sedación, que en los centros con gran experiencia en sedación, competencia y acreditación podrá ser otro médico o enfermera de la Unidad con capacitación para la sedación. (bajo nivel de evidencia).
- En procedimientos realizados en pacientes con grados de ASA avanzados ($>$ III) o condiciones de riesgo, la presencia de un anestesiólogo o intensivista es recomendable, sobre todo en Unidades con poca experiencia en sedación (baja nivel de evidencia).

Recientemente la ASGE ha publicado unas directrices sobre la dotación mínima de personal en las salas de endoscopia para el desempeño seguro y eficiente de la endoscopia digestiva.

En procedimientos rutinarios (gastro y colonoscopia con toma de biopsia, polipectomía, hemostasia, inyección de puntos de tatuaje, etc.) se recomienda:

- Sin sedación: un miembro del personal de endoscopia (enfermería o auxiliar de endoscopia).
- Sedación moderada dirigida por endoscopista: mínimo de una enfermera capacitada, que pueda ayudar en las tareas técnicas de la endoscopia siempre que puedan ser interrumpidas.
- Sedación profunda dirigida por endoscopista: mínimo de una enfermera capacitada en sala y que un segundo miembro del personal de endoscopia (otra enfermera o auxiliar de endoscopia) esté presente durante cualquier periodo de la intervención.
- Endoscopia con anestesiólogo: mínimo un miembro de personal de endoscopia (enfermera o auxiliar de endoscopia).

En procedimientos avanzados (USE con o sin PAAF, REM, DES, PEG, colocación de prótesis, etc.) difiere de lo anterior, no contemplando la ausencia de sedación y estableciendo que para la sedación mo-

derada dirigida por endoscopista también se requiere de otro miembro del personal de endoscopia (enfermera o auxiliar) además de la enfermera capacitada en sedación profunda.

Formas de administración de la sedación

¿Cómo sedamos?

La sedación de procedimientos de endoscopia digestiva es considerada un “arte” y no hay una pauta general para todos los casos.

El conocimiento de la sedación y los niveles de la misma hacen que cualquier integrante del equipo de una Unidad con formación en sedación, adquiera la capacitación necesaria para enfrentarse al “plan de sedación” y establecer lo que se llama un “*time out*” o pausa antes de la misma. Esto es, el equipo médico enfermería (NAPS-NAAP) individualiza cada caso según la historia clínica y las condiciones de riesgo, ASA, etc. y administra la pauta adecuada de sedación. Las formas de administración, por tanto, dependen de la duración de la exploración, de la complejidad de la misma, del tipo de paciente, del personal con el que cuente la Unidad y, en algunas ocasiones, de sus preferencias.

En general, para exploraciones cortas y poco complejas (fundamentalmente la gastroscopia diagnóstica) se aconseja inducir la sedación del paciente mediante la administración de bolos repetidos cada 20-30 segundos. El bolo inicial variará dependiendo de las características, peso y edad del paciente; así, en un paciente joven y sano, ASA I, podremos iniciar la sedación con un bolo de 40 a 60 mg, mientras que en un paciente anciano y debilitado recomendaremos dosis iniciales más bajas (10-20 mg); posteriormente iremos administrando dosis sucesivas de 10-20 mg hasta conseguir que el paciente presente cierre espontáneo de ojos y ausencia de respuesta a estímulos verbales. Habitualmente con esta inducción no se precisarán dosis adicionales para una exploración diagnóstica de corta duración.

En el caso de exploraciones más largas (colonoscopias, gastroscopias terapéuticas) se recomienda que haya una persona dedicada a administrar bolos de recuerdo o se administre el propofol con una bomba de infusión. El ritmo de infusión variará entre 2 y 5 mg/kg/h, dependiendo de la respuesta individual al fármaco, así como de las molestias propias de la exploración.

De la misma manera, no va a ser lo mismo sedar a un paciente joven, que se le va a practicar una gastroscopia que, con bolos de propofol en jeringa

hasta conseguir su sedación (100-120 mg) será probablemente suficiente sin más mantenimiento, que a un paciente aoso y frágil y con alguna condición de riesgo moderado o ASA avanzado que precisemos una sedación consciente y utilicemos sedación con midazolam o fentanilo. También podemos asociar a este combinado propofol a bajas dosis (hasta 20-30 mg). Este es el concepto de sedación balanceada que es una sedación consciente que emplea midazolam con fentanilo y propofol y puede ser muy útil en pacientes debilitados y sobre todo en cardiopatías con deterioro de la fracción de eyección.

Costes de la sedación. Análisis coste-efectividad. Eficiencia de la sedación

Antes de iniciar un programa de sedación en endoscopia debemos analizar adecuadamente las características de nuestra Unidad y de la población a la que atendemos, para decidir cuál de las estrategias de sedación se adapta de forma más adecuada a nuestras necesidades y posibilidades.

Los indudables beneficios obtenidos con la sedación se pueden ver lastrados por un aumento en los costes de la exploración y una consiguiente disminución de la eficiencia de la Unidad de endoscopia. El uso de sedación aumenta el coste al producir un aumento del gasto farmacéutico (fármacos y fluidos endovenosos) y de material, tanto fungible (catéteres de acceso venoso, sistemas de suero, sistemas de administración de O₂, etc.), como no fungible (sistemas de monitorización).

Pero más importante que este aumento del coste de las exploraciones, es la influencia que la implementación de la sedación puede tener sobre el periodo de tiempo necesario para la realización de cada exploración.

Al realizar endoscopias bajo sedación se consume un tiempo adicional para canalizar una vía de acceso venoso, así como para inducir la sedación antes de iniciar la endoscopia. Por otro lado, al completar la exploración necesitaremos controlar al paciente hasta que esté en condiciones de ser dado de alta de la Unidad. Este mayor consumo de tiempo es el factor que más significativamente puede influir en la eficiencia de la Unidad. Por otra parte, el uso de sedación nos obligará a contar con personal adecuadamente formado para controlar al paciente durante la sedación y la posterior recuperación; además en algunos casos, este personal deberá ser un anestesiista, con el consiguiente aumento todavía mayor del coste.

Siguiendo la medicina basada en la evidencia y la corriente actual de *right care*, que evita las prácticas clínicas de escaso valor o inapropiadas, no resulta coste efectiva la administración rutinaria de propofol por un anestesista en endoscopia en pacientes sanos de bajo riesgo anestésico (ASA < III) (grado fuerte de recomendación y alta calidad de evidencia)

En la última guía sobre sedación y anestesia en procedimientos endoscópicos de la Sociedad Americana, publicada en 2018, se pone de manifiesto que la sedación administrada por anestesista es más cara y no mejora la seguridad cuando se compara con el endoscopista para procedimientos ambulatorios de gastro y colonoscopia.

Recientemente hemos vivido una situación de pandemia en la que hay que ahorrar quirófanos y recursos de anestesia, siendo aun si cabe, más eficientes, y apoyando más a la economía del hospital, con sedación por parte del equipo de endoscopias.

Medios materiales. Requisitos de una Unidad de Endoscopia para sedación con propofol

La Unidad deberá disponer de todos los medios necesarios para la sedación. Así mismo, cada sala de endoscopia contará con doble sistema de aspiración (para endoscopio y para aspirar secreciones) y oxígeno (para suplementar el oxígeno y para respirador manual con balón autohinchable).

Es también de obligado cumplimiento disponer de camillas y sistemas de transporte adecuados, con amplitud que permita realizar los procedimientos y maniobras de recuperación, protección para las caídas y adaptación ergonómica.

La Unidad deberá disponer de una sala de recuperación, reanimación, post-sedación o despertar (Figura 2, final del capítulo). El uso progresivo de propofol, que induce sedación profunda y una recuperación rápida, requiere disponer de medios de reanimación hasta que el paciente recupere completamente su nivel de conciencia y el estado de salud que tenía al acceder a la Unidad. La sedación no termina hasta que el paciente es dado de alta de la Unidad.

Para conseguir la mayor eficiencia en el funcionamiento de la Unidad se considera necesario disponer de una sala de reanimación con 1,5 a 2 boxes de recuperación por cada sala de endoscopia en funcionamiento. Dicha sala dispondrá de personal de enfermería, material de soporte cardiopulmonar, sistemas de monitorización, camillas, barras técnicas, salidas de oxígeno y de aspiración.

Requisitos necesarios para la sedación en una unidad de endoscopia digestiva

- Fármacos sedantes y sus antagonistas
- Sistemas de administración intravenosa de fármacos y bombas de infusión
- Monitores de oximetría, ECG, presión arterial automatizada
- Equipo de resucitación y reanimación con carro de parada completo y revisado:
 - Desfibrilador
 - Equipo básico y avanzado de manejo respiratorio
 - Fármacos necesarios para la reanimación cardiopulmonar
- Doble sistema de aspiración
- Métodos de oxigenación
- Camillas con barandillas y sistemas de transporte adecuados
- Sala de recuperación

Esto hay que cuidarlo con especial interés, no ha de concebirse a partir de ahora la apertura de una nueva Unidad de endoscopia sin estos requisitos, contando además como se ha dicho con una sala anexa amplia de recuperación con control de enfermería y sus diferentes boxes o cubículos mirando a este, al estilo de la arquitectura de un hospital de día médico o quirúrgico, que salvaguarde en todo momento la seguridad de los pacientes durante el despertar.

Métodos de oxigenación

Dado que una de las potenciales complicaciones de la sedación es la desaturación, es indispensable revisar de forma pormenorizada los distintos métodos de oxigenación que todo equipo de sedación debe conocer (gafas nasales, mascarilla simple, mascarilla Venturi, mascarilla reservorio, etc.).

En todos los casos es imprescindible disponer de una vía venosa y pre-oxigenar al paciente durante 5 minutos antes de iniciar la administración de los sedantes, en general con sistemas de bajo flujo o cánula nasal estándar a 3 L/min. Recordemos que la concentración del O₂ en aire ambiente es del 21%.

El capnógrafo o medición del CO₂ que predice la depresión respiratoria adelantándose a la hipoxemia es opcional ya que es sabido que hipoxemias transitorias no provocan alteraciones cardio-respiratorias importantes. Por tanto, la capnografía no mejora la seguridad del paciente en sedación moderada y ASA < III, pudiendo tener su utilidad en sedación profunda y si no se detectan con facilidad las excursiones respiratorias de cada paciente.

Gafas nasales

Es considerado un sistema de bajo flujo, aportando a unos 3 L/min una FiO₂ del 28-33% y a flujos mayores, como mucho una de 35-40%. El aumento de los L/min en las gafas nasales y otros sistemas de bajo flujo, implican una mayor oxigenación del paciente, pero proporcionando una FiO₂ variable. Para aumentar la oxigenación de un paciente con gafas nasales, aumentaremos el flujo (L/min).

Es la forma más habitual de oxigenación en sedación profunda, generalmente se conecta a 3 L/min y si desaturación se sube el caudalímetro a tope a sabinadas de que por encima de 5 L/min no aumenta la oxigenación.

Mascarilla simple

Dispositivo tipo cono con dos orificios nasales. Supone también un sistema de bajo flujo con FiO₂ inestable, y como mucho del 40-60% con flujos de 5-6 L/min. Por encima de 8 L/min no aumenta la oxigenación. No aporta nada en sedación con respecto a gafas nasales en sedación profunda.

Mascarilla Venturi (Ventimask®)

Proporciona una FiO₂ muy estable. Viene determinada por la apertura regulable de la mascarilla, aportando entre un 24-50%, que, aprovechando su efecto al pasar por una superficie estrecha sale en forma de jet de flujo alto. No confundir esta apertura con los dos orificios para la inspiración. Se necesitan altos flujos para llegar a 50%. El flujo para activar el sistema Venturi viene determinado por la casa comercial (Tabla 1) consiguiéndose una mayor oxigenación al aumentar el flujo y con ello la FiO₂.

Este sistema puede estar indicado en pacientes que para sedar hay que oxigenar más y pueden haber presentado patología previa de insuficiencia respiratoria hipoxemia (no retenedores de CO₂) como asma, enfermedad tromboembólica pulmonar, infecciones respiratorias condensantes o enfermedad pulmonar difusa.

Tabla 1. Flujo orientativo necesario para activar FiO₂ fija en mascarilla tipo Venturi (según fabricante)

Flujo (L/min)	FiO ₂ (%)
3	24
3	26
3-6	28
6	31
6	35
9	40
12-15	50

Mascarilla reservorio

Se utilizan en pacientes que precisan altas concentraciones de oxígeno. Acopla en el circuito de entrada del aire una bolsa reservorio que acumula oxígeno para conseguir una FiO₂ entre el 60% u el 100%. La bolsa reservorio debe permanecer inflada por lo que se precisa flujo de oxígeno en torno a 10-15 L/min.

No se suele utilizar en sedación, a menos que queramos sedar una colonoscopia a un paciente de planta con hipoxemia no hipercapnia y cuya indicación no se pueda demorar. Esta modalidad estaría contraindicada en patología respiratoria retenedora o hipercápnica como los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAHS o presencia de bronquiectasias.

Mascarillas Venturi para orificio de traqueostomía y oxígeno en T para cánulas de traqueostomizados

Este tipo de mascarillas no deben faltar en el área de almacén de farmacia de la Unidad de endoscopias.

Mascarillas tipo endoscópicas

Son parecidas al cono terminal del ambú y presentan un orificio central para la inserción del endoscopio, que casi se acopla herméticamente y una entrada de oxígeno que con flujo de 10-15 L/min puede conseguir FiO₂ de hasta 65%. Empleada en endoscopias en quirófano en pacientes hipoxémicos.

En nuestro caso dada la particularidad de que no cuentan con orificios laterales y debido a su cierre estanco, la estamos utilizando para evitar aerosolización como se describe en el caso 4. La conocemos popularmente como *mascarilla covid*. No presenta salida de CO₂, pero el tiempo de realización de una gastroscopia es insuficiente como para provocar secundariamente una hipercapnia.

La principal y más peligrosa complicación de la administración externa de O₂, es la hipercapnia secundaria. Es consecuencia de la inhibición del estímulo ventilatorio (disminución de la actividad muscular respiratoria) que generan los niveles altos de oxígeno. Por este motivo, resulta fundamental individualizar el aporte de O₂ externo según las características del individuo. Así, dividiremos los pacientes en:

- Jóvenes, no obesos y sin patologías crónicas respiratorias: Se pretenden SaO₂ de 94-98%.
- Potenciales retenedores de CO₂ por estímulo hipóxico (obesos, ancianos o con enfermedades respiratorias crónicas evolucionadas): El objetivo

- es reducir los niveles de O₂ al mínimo necesario: SaO₂ 92-95%.
- Retenedores de CO₂ conocidos o bien potenciales retenedores que presentan somnolencia o disminución del nivel de conciencia: Objetivo SaO₂ entre el 88 y 92%.

Con esto, hay que clarificar que en los retenedores no hay que empeñarse en sedación alcanzar saturaciones cercanas a 100% y no asustarse si tienen leves hipoxemias controladas.

Recordemos que gracias a la peculiar curva sigmoidal o en S de la disociación de la hemoglobina con el oxígeno en la que su porción más alta es horizontal, disminuciones relativamente importantes de la presión parcial de oxígeno no repercuten sobre la concentración de este con la hemoglobina o su saturación, es decir del oxígeno que pasa a la sangre.

Adquisición de la competencia y capacitación: formación de sedación en Endoscopia Digestiva con propofol

Todas las sociedades científicas coinciden en la necesidad de un entrenamiento específico del personal implicado en la sedación, así como la posesión de un título reconocido oficialmente de soporte vital básico. En las Unidades de endoscopias donde se aplica sedación, debe haber al menos una persona titulada en recuperación cardiopulmonar avanzada. Los conocimientos teóricos y prácticos de sedación en endoscopias deberían estar incluidos en el programa de formación de la especialidad.

Disponemos de numerosas guías de práctica clínica con las recomendaciones para la sedación en endoscopia digestiva, pero no ha sido hasta esta última década cuando se han establecido por diversas sociedades en Europa y EE.UU. las normas específicas para el entrenamiento en sedación.

La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva viene realizando desde hace diez años cursos de capacitación en sedación profunda para endoscopistas. Estos cursos han permitido difundir la utilización de la sedación, principalmente mediante el uso de propofol en Unidades de endoscopias donde hasta ese momento no se venía utilizando. En la actualidad, se han realizado más de cien cursos de capacitación, distribuidos por todo el territorio nacional, siendo pioneros los hospitales de Palencia, Alicante, Gerona y Lugo. Debido al gran éxito de asistencia y de utilidad para los asistentes en su práctica diaria de la sedación en sus Unidades de endoscopia, surge la necesidad de unificar los contenidos teóricos de

estos cursos y de realizar un curso de soporte vital inmediato (SVI) homogéneo en todas las sedes.

Los objetivos de los cursos de sedación son:

- Formar a los profesionales sanitarios (médicos y enfermeras) en la capacitación para la realización con autonomía de las técnicas de sedación profunda durante los procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos, tanto de carácter ambulatorio como en los pacientes hospitalizados.
- Avalar desde la SEED a las Unidades de endoscopia en las que se realicen sedación profunda dirigida por endoscopistas para el empleo de la misma. De modo, que se garantice la calidad de la sedación y el cumplimiento de los requisitos necesarios para que ésta se realice con la máxima eficacia y el mínimo riesgo. El aval se conseguirá cuando se cumplan los criterios expuestos en el documento de acreditación de las Unidades de endoscopia (Nivel A y B) disponible en la web de la SEED. Nivel A o Unidad avalada para la administración de sedación profunda con propofol y Nivel B o Unidad avalada para docencia en sedación profunda con propofol.

Actualmente hay 17 sedes docentes acreditadas y propuestas para acreditación docente en todo el ámbito nacional. El Área VII está acreditada para docencia como único Centro en la región y viene organizando cursos de sedación desde hace cuatro años sin necesidad de profesorado externo. Tiene una experiencia acumulada de 10 años en sedación con propofol con más de 40.000 exploraciones durante este periodo. Es miembro del grupo español de sedación y ha sido requerida para formación en otras sedes adquiriendo la competencia a través de los requisitos de acreditación de la SEED Nivel B (compromiso de realización un curso de sedación al año, currículum de publicaciones y estudios sobre sedación profunda por no anestesiistas, curso de sedación obtenido por todos los miembros, más de 5000 exploraciones con sedación profunda en los últimos tres años y más del 80% de procedimientos de sedación profunda con propofol por el equipo médico-enfermería sin anestesista).

Los miembros de las Unidades de endoscopias deben cumplir una serie de normas generales para la sedación entre las que caben destacar:

- Conocer las necesidades mínimas de dotación para la sedación de las que debe disponer una Unidad de endoscopia.

- Tener elaborado un protocolo de sedación adaptado a las características de la Unidad, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.
- Conocer las características de los fármacos que se emplearán en la sedación.
- Reconocer los distintos niveles de sedación y saber rescatar a los pacientes en cualquier momento desde un nivel superior hasta el deseado.
- Poseer las habilidades necesarias para el manejo de la vía aérea y disponer de un certificado de soporte vital básico, que se renovará cada tres años.

La formación en sedación para endoscopistas debe tener contenidos tanto teóricos como prácticos. La formación teórica debe incluir la enseñanza de los siguientes aspectos:

- Documentación necesaria: consentimiento informado específico para la sedación. Historia clínica. Registro de la sedación. Bases de datos.
- Material y medios necesarios en la Unidad de endoscopia: sala de exploración, sala de preparación y recuperación. Aprendizaje del manejo de los instrumentos de monitorización, interpretación de sus datos y conocimiento de las limitaciones de los mismos.

- Valoración previa del paciente: esto incluye el formulario de historia clínica dirigida a la sedación (Tabla 2), la clasificación ASA de riesgo anestésico (Tabla 3) y las condiciones de riesgo asociado (Tabla 4), la escala de Mallampati para predecir la facilidad de intubación (Tabla 5), así como el reconocimiento de las situaciones que aconsejan la presencia de un anestesiólogo.
- Conocimiento de los fármacos utilizados en la sedación (Tabla 6), es decir, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, pautas de administración, dosis, sinergias, interacciones y efectos secundarios. Preparación y modo de administración de los fármacos (bolos y bombas de perfusión, ver anexo 1 y figura 3 al final de capítulo).
- Conocimiento de los distintos niveles de sedación (Tabla 7) y de las escalas de valoración de conciencia (Tabla 8)
- Reconocimiento y tratamiento de las complicaciones. Manejo de la vía aérea.
- Sedación durante el embarazo y la lactancia.
- Traslado del paciente a la sala de recuperación: Vigilancia post-sedación, criterios de alta de la Unidad (Tabla 9) y recomendaciones.
- Conocimiento de las guías de práctica clínica de las distintas sociedades y sus recomendaciones.
- Aspectos legales de la sedación.

Tabla 2. Evaluación del paciente previo, durante y tras la sedación en endoscopia digestiva

Evaluación previa a la sedación
Anamnesis detallada para determinar condiciones de riesgo para la sedación
Monitorización de la TA, FC, SatO ₂ , ECG
Firma del consentimiento informado de sedación
Asegurar presencia de persona acompañante del paciente en sala de espera (en caso de sedación profunda)
Asegurar ayuno de 2 horas para líquidos y 6 horas para sólidos
Evaluación durante la sedación
Monitorización de constantes en la sala de endoscopias
Evaluación del riesgo anestésico: Clasificación del riesgo anestésico ASA (Tabla 4), condiciones de riesgo asociadas (Tabla 4) y escala de Mallampati para predecir la facilidad de intubación (Tabla 5)
Posición inicial del paciente en decúbito lateral izquierdo
Administración de fármacos sedantes (Tabla 6)
Personal entrenado a cargo de la sedación (endoscopista y enfermería) <ul style="list-style-type: none"> ▪ En exploraciones sencillas y de corta duración (ASA I-II): No se precisa personal adicional ▪ En exploraciones complejas con fines terapéuticos o pacientes con patología de riesgo (ASA > III): Recomendable personal adicional y exclusivo y/o anestesista
Evaluación tras la sedación
Monitorización en la sala de despertar
Control del dolor
Entrega de informe de la endoscopia realizada y recomendaciones si precisa
Alta de la Unidad de endoscopias digestiva tras valoración con escala de Aldrete modificada (Tabla 9)

Nota: Los datos anteriormente citados serán recogidos en la Hoja de registro de Enfermería específica para sedación. TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; SatO₂: Saturación de oxígeno; ECG: Electrocardiograma; ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tabla 3. Clasificación del riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists)

Grado	Características
ASA I	Paciente sano. No presenta ninguna alteración fisiológica, bioquímica ni psiquiátrica El proceso patológico que motiva la intervención quirúrgica está localizado y no tiene repercusiones sistémicas
ASA II	Afectación sistémica leve o moderada secundaria a la enfermedad que motiva la intervención quirúrgica o a cualquier proceso fisiopatológico (p. ej. hipertensión arterial controlada o diabetes sin secuelas sistémicas) Los niños pequeños y anciano se incluyen en este grupo, aunque no tengan ninguna enfermedad sistémica Se incluyen pacientes obesos y con bronquitis crónica
ASA III	Paciente con enfermedad sistémica moderada o severa que no limita sus actividades (p. ej. angina estable o diabetes con secuelas sistémicas)
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica severa que amenaza su vida (p. ej. Insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal terminal)
ASA V	Paciente moribundo con pocas posibilidades de supervivencia que requiere una intervención quirúrgica desesperada. En la mayoría de los casos la intervención quirúrgica se puede considerar una medida de reanimación y se realiza con anestesia mínima o nula

Tabla 4. Condiciones de riesgo para la sedación

Riesgo anestésico: ASA
Historia previa de alergia (alimentos, fármacos)
Antecedentes patológicos:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apnea del sueño ▪ Dificultad de vaciamiento gástrico ▪ Riesgo de broncoaspiración
Limitaciones físicas para la intubación:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala de Mallampati ▪ Cuello corto o estrecho ▪ Incapacidad para abrir la boca ▪ Historia de intubación previa difícil
Contraindicaciones absolutas para sedación profunda o anestesia general

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tabla 5. Escala Mallampati. Facilidad de intubación

Clase	Características
I	Visibilidad total de las amígdalas, úvula y paladar duro y blando
II	Visibilidad del paladar duro y blando, parte superior amigdalalar y úvula
III	Visibilidad del paladar duro y blando y la base de la úvula
IV	Sólo es visible el paladar duro



Tabla 6. Fármacos y antagonistas utilizados en la sedación en endoscopia digestiva

	Midazolam	Flumazenilo	Fentanilo	Naloxona	Propofol
Objetivo	Sedación superficial	Antagonista BZN	Analgesia	Antagonista opiáceo	Sedación profunda
Ampolla	5 mg / 5 mL	0,5 mg / 5 mL	0,15 mg / 3mL = 150 µg / 3mL	0,4 mg/mL	200 mg / 20 mL
Modo de administración:					Bolo: Bolo inicial de 40-50 mg + bolo de 10-20 mg de mantenimiento. Perfusión: Bolos de 0,25 mg/kg + perfusión a 2-5 mg/kg/h
Dosis inicial	1-2 mg	0,2 mg en 30 seg	50 – 100 µg	0,1-0,2 mg	Ajuste de dosis según peso y comorbilidad
Dosis adicional	0,5-1 mg cada 2 min	0,2 mg cada 60 seg hasta máximo 1 mg	25 µg cada 2-5 min hasta revertir efecto	0,2 mg cada 2-3 min	< 50 años 2mg/kg 50-80 años 1mg/kg > 80 años 0,5mg/kg
Inicio de acción	1-2 min	1-2 min	1-2 min	1-2 min	30-40 seg
Efecto máximo	3-4 min	3 min	3-5 min	5 min	4-5 min
Duración efecto	15-80 min		30-60 min	30-45 min	

BZN: Benzodiacepinas; min: minutos; seg: segundos.

Nota: Si se administran conjuntamente Midazolam y Fentanilo y se desarrolla depresión respiratoria, es preferible administrar en primer lugar Naloxona para contrarrestar el efecto, por su mayor efecto sobre la depresión respiratoria.

Sedación balanceada: Premedicación con Midazolam + Propofol. Indicado en paciente cardiópatas con fracción de eyeción baja, toxicómanos y paciente jóvenes.

Tabla 7. Niveles de sedación según respuesta, vía aérea, ventilación espontánea y función cardiovascular

Condiciones valoradas	Mínima (ansiolisis)	Moderada (sedación consciente)	Profunda	Anestesia
Respuesta	Verbal	Verbales/táctiles	Dolor	No
Vía aérea	Normal	Normal	Puede ser necesario intervenir	Intervención
Ventilación espontánea	Normal	Adecuada	Puede ser insuficiente	Insuficiente
Función cardiovascular	Normal	Normal	Se mantiene	Puede estar alterada

Tabla 8. Escala Ramsay de nivel de conciencia

Respuesta	Puntuación
Agitado	6
Responde rápidamente cuando se le llama por su nombre	5
Responde lentamente cuando se le llama por su nombre	4
Responde solo cuando se le llama en voz alta y repetidamente	3
Responde solo después de agitarlo o empujarlo suavemente	2
No responde después de agitarlo o empujarlo suavemente	1
No responde a ningún estímulo	0

Tabla 9. Escala de Aldrete modificada

Parámetro	Respuesta	Puntos
Actividad	Mueve 4 extremidades	2
	Mueve 2 extremidades	1
	No mueve las extremidades	0
Respiración	Respira profundamente y tose	2
	Disnea/limitación respiratoria	1
	Apnea	0
Circulación (Presión arterial)	< 20% del valor preanestésico	2
	20-49% valor preanestésico	1
	> 50% del valor preanestésico	0
Consciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
SatO ₂	> 90% con aire ambiente	2
	> 90% con O ₂ suplementario	1
	< 90% con O ₂ suplementario	0

El paciente puede ser dado de alta de la Unidad de Endoscopia Digestiva tras haber permanecido un tiempo apropiado en la Sala de Despertar tras la exploración y habiendo obtenido una puntuación ≥ 9.

Los conocimientos prácticos se deben adquirir en Unidades de Endoscopias acreditadas, e incluirán los siguientes objetivos:

- Realizar la historia clínica del paciente, previa a la sedación y valorar los riesgos.
- Indicar y administrar las dosis adecuadas de los fármacos necesarios en cada procedimiento para alcanzar el nivel de sedación deseado.
- Monitorizar a los pacientes y controlar sus constantes vitales durante la sedación.

- Aplicar las maniobras correctoras oportunas durante los episodios de desaturación o cualquier otra incidencia y/o complicación que pueda surgir (Tabla 10).
- Control de los pacientes en sala de recuperación y determinación del momento de su alta, aplicando las distintas escalas de valoración.

Tabla 10. Manejo de las principales complicaciones asociadas a la sedación

Hipoxemia (Saturación de O ₂ < 90%)
Aumentar el flujo de oxígeno
Maniobra frente-mentón
Estimular al paciente
Suspender la infusión del fármaco sedante y administrar antídoto si los hubiera
Colocación de cánula de Guedel
Si no respuesta, administrar oxígeno con mascarilla
Ambú y si fracasa iniciar maniobras de RCP
Bradicardia (< 60 lpm)
Suele ser autolimitada por efecto vagal ante el dolor
Suspender la infusión del sedante
Administrar 1 ampolla de atropina
Vigilar ECG
Hipotensión (TAS < 90 mmHg)
Suele ser asintomática
Administrar suero terapéutico si no mejoría
Broncoaspiraciones
Anticiparse a las situaciones de riesgo de broncoaspiración (hemorragia digestiva alta activa y estómago de retención) para valorar exploración bajo intubación orotraqueal
Infecciones derivadas de la infusión de propofol
Manipulación estricta del propofol
Abrir la ampolla de propofol inmediatamente antes de su administración
Desechar los sobrantes de ampollas y jeringas de infusión en cada paciente
Cambiar jeringas, alargaderas y conexiones en cada paciente

El curso, por tanto, estará dividido en dos partes: un curso de capacitación en sedación impartido por docentes dependientes de la SEED y un curso de Soporte Vital Inmediato (SVI) impartido por instructores del Plan Nacional de RCP (SEMICYUC).

El curso de sedación consta de una jornada teórica y dos jornadas prácticas de mañana; adicionalmente se ofrecerá una formación online previa. El curso de RCP consta de una formación semipresencial con una parte online en las 3 semanas previas al curso y de dos tardes de formación práctica.

El temario de la parte teórica constará de las siguientes Unidades didácticas que serán iguales en todos los cursos:

- Bases farmacológicas de los sedantes utilizados en sedación profunda en endoscopia digestiva:
 - Propofol.
 - Otros sedantes y sus antagonistas.
- Bibliografía y guías de práctica clínica referentes a la sedación dirigida por no anestesiistas en endoscopia digestiva (trabajos originales, encuestas, guías de práctica clínica).
- Infraestructura necesaria para la realización de sedación profunda en endoscopia digestiva:
 - Recursos materiales.
 - Recursos humanos.
- Técnica de la sedación profunda en endoscopia digestiva:
 - Indicaciones.
 - Aplicación: Monitorización/Registros/Formas de administración.
 - Manejo de las complicaciones de la sedación.
 - Escalas de valoración pre, durante y post sedación.

La parte práctica, consistirá en asistencia presencial en uno de los centros acreditados para la docencia en la observación y participación activa en la administración de sedación profunda en los distintos procedimientos endoscópicos, supervisados por los miembros de la Unidad de Endoscopia. Esta parte también llevará incluida la realización de talleres prácticos sobre la utilización de las bombas de perfusión, el material necesario en la Unidad para poder realizar los procedimientos endoscópicos bajo sedación profunda y las técnicas de monitorización. La duración de esta parte práctica consistirá en dos mañanas de actividad normal de una Unidad de Endoscopia lo que supone aproximadamente 16 horas. Se aconseja no más de 4-5 alumnos por sala de endoscopia y sala de recuperación para conocer su funcionamiento y poder participar activamente.

El curso de soporte vital inmediato (SVI) se impartirá durante el curso de sedación, con especial orientación hacia las técnicas de mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y de la función respiratoria. La fase presencial será de 8 horas desarrollada du-

rante el Curso de Sedación con un instructor de SVI por cada grupo de alumnos (máximo de 8 alumnos por instructor)

En España, los certificados de soporte vital básico y avanzado deben tener el reconocimiento oficial de alguna de las sociedades científicas e instituciones sanitarias pertenecientes al Consejo Español de Reanimación CardioPulmonar (CERCP): Sociedades de Medicina Intensiva (SEMYCIUC), Cardiología (SEC), Anestesia (SEDAR) y Urgencias (SEMES).

Sedación clásica: benzodiacepinas y opiáceos

La sedación clásica o tradicional mediante el uso de benzodiacepinas y opiáceos es la forma de sedación más común en endoscopia digestiva cuando la misma se lleva a cabo por médicos no anestesiistas y todavía sigue vigente en algún contexto clínico en Unidades de endoscopia con experiencia en propofol administrado por el propio equipo de endoscopias.

Los fármacos pueden administrarse aislados o en combinación y por vía intravenosa, en forma de bolos (Tabla 6). Habitualmente el objetivo de la sedación tradicional es lograr un nivel de sedación superficial. Su uso está especialmente indicado en la realización de técnicas diagnósticas básicas, fundamentalmente gastroscopia y colonoscopia. En pacientes ancianos o con insuficiencia renal, hepática o respiratoria deben usarse con precaución y a dosis reducidas.

Benzodiazepinas: pueden considerarse el midazolam y el diazepam. La acción del midazolam es de inicio rápido y duración corta, consiguiendo efectos amnésicos muy útiles, aunque variables. Esto la ha convertido en la benzodiazepina de elección. Los efectos cardiovasculares en el individuo sano son mínimos.

Opiáceos: los de uso más común son la meperidina y el fentanilo. Se aconseja usarlos con precaución en pacientes que reciben otros depresores del sistema nervioso central y deben evitarse en pacientes que toman inhibidores de la monoamino-oxidasa.

- Meperidina: tiene un amplio margen de seguridad; sin embargo, causa más náuseas que el fentanilo y sus metabolitos se acumulan, particularmente, en pacientes nefrópatas. Los efectos sedantes y analgésicos son más impredecibles que los de otros opiáceos.
- Fentanilo: presenta una potencia analgésica mucho mayor que la meperidina y un perfil farmacodinámico mejor, por su menor vida media. Puede producir depresión respiratoria, que persiste más tiempo que el efecto analgésico. Se

adapta bien a la duración de los procedimientos endoscópicos, ya que a los 20-25 min de su administración la mayoría de los pacientes presentan estabilidad en los signos vitales, pudiendo ser dados de alta. Además del riesgo de depresión respiratoria, a dosis altas la aparición de bradicardia e hipotensión son efectos adversos a tener en cuenta. Aunque la meperidina ha sido el opiáceo más usado entre los endoscopistas, progresivamente va siendo sustituida por el fentanilo.

Antagonistas: contrarrestan los efectos de benzodiazepinas y opiáceos en los casos de sedación profunda que no revierta tras ventilación y estimulación apropiadas. No se aconseja su uso rutinario para acelerar el periodo de recuperación tras la técnica endoscópica. Tienen menor vida media que las drogas a las que antagonizan por lo que existe la posibilidad de resedación.

- Flumazenilo: antagonista de las benzodiazepinas. No se debe administrar a pacientes con convulsiones tratadas con benzodiazepinas o con presión intracranal elevada.
- Naloxona: antagonista de los opioides. Cuando se utilizan conjuntamente benzodiazepinas y opiáceos y el paciente desarrolla depresión respiratoria, es preferible administrar naloxona en primer lugar, porque tiene mayor efecto sobre la depresión respiratoria.

Recomendaciones en situaciones de sedación especiales: embarazo, lactancia, edad pediátrica

El propofol es un fármaco seguro en estas situaciones especiales.

No va a ser habitual encontrarnos este tipo de pacientes por lo general en las Unidades de endoscopia digestiva, pero hemos de tener conocimientos suficientes como para, según experiencia, abordarlos desde el punto de vista de la sedación.

Los agentes sedantes y anestésicos empleados actualmente carecen de teratogenicidad demostrada. Meperidina y propofol (categoría B), o fentanilo y midazolam (categoría C) podrían ser empleados con seguridad en mujeres embarazadas. Las dosis de inducción no necesitan ser reducidas.

Se recomienda que las intervenciones no obstétricas electivas como la endoscopia digestiva se realicen ante una indicación clara y se pospongan hasta el segundo trimestre de la gestación si es posible,

debido a la particular sensibilidad del feto a la hipoxia e hipotensión materna.

Durante el periodo de lactancia, si se emplea midazolam, debe desecharse la leche y retrasar la toma al menos 4 horas tras la sedación; entre los opiáceos es recomendable elegir fentanilo respecto a meperidina por su bajo nivel excretado en leche materna. Tras sedación con propofol no es necesario retrasar la toma.

En la edad pediátrica, al igual que ocurre con los adultos, se utiliza el propofol de manera eficaz y segura, siendo preferible premedicación con midazolam oral (0.5 mg/Kg) antes de separarlo de los padres para conseguir un acceso venoso y menor dosis necesaria de sedantes. Además, la sedación es una alternativa tan eficaz como la anestesia general.

En este contexto habría que separar dos grupos:

- Edad pediátrica pasada la primera infancia en la que los estudios analizados demuestran que el propofol puede ser administrado por médicos entrenados no anestesistas ya que en ausencia de disfunción o patología órgano-específica, el efecto de los fármacos sedantes y su aclaramiento es proporcional al de los adultos.
- Niños muy pequeños, en los que, aunque la sedación se ha mostrado segura en estudios, hay limitada investigación en humanos y tenga sentido la anestesia general.

Como conclusión en Unidades no muy expertas, se puede sedar con propofol por el equipo de endoscopias a las mujeres en periodo de lactancia, sin retrasar la toma. La sedación de la endoscopia del embarazo habría que retrasarla al segundo trimestre, si está indicada y probablemente llevada a cabo por anestesista. Los niños mayores podrían ser sedados en Unidades de endoscopia con experiencia por personal de la Unidad entrenado. Y los niños de la primera infancia y más pequeños, probablemente, serían sometidos a anestesia general.

Endoscopia sin sedación ¿Es posible? Perfil de paciente

Hay posibilidad de realización de procedimientos endoscópicos sin sedación en pacientes seleccionados. El paciente con historia de buena tolerancia a la endoscopia sin sedación en repetidas ocasiones y así lo demanda, puede ser un buen candidato.

La preparación y monitorización del paciente ha de ser similar a la del procedimiento con sedación, así

como disponer de un acceso venoso, que permitirá actuar farmacológicamente con celeridad, ante intolerancia del paciente a la endoscopia o desarrollo de alguna complicación cardio-respiratoria no prevista.

En la endoscopia digestiva alta sin sedación puede utilizarse anestesia tópica con aerosol de xilocaína para disminuir las molestias del paciente. También mejora la tolerancia de la endoscopia en sedación no medida con propofol. Por el contrario, en sedación con propofol se desaconseja su uso, porque no mejora la satisfacción del endoscopista ni el grado de confort del paciente y además no disminuye la dosis total de propofol. La endoscopia alta con modelos de endoscopios ultrafinos o nasoendoscopios, que por su diámetro menor de 6 mm pueden acceder al tubo digestivo a través de los orificios nasales, se puede realizar con buenos resultados en algunos pacientes seleccionados que renuncian a cualquier tipo de sedación.

El perfil de pacientes a los que se les puede realizar una colonoscopia sin sedación lo encontramos en pacientes longevos, predominantemente de sexo varón, sin antecedentes de ansiedad ni historia de dolor abdominal. Al igual que sucede en la colonoscopia bajo sedación, en esta situación es especialmente importante la utilización de equipos de CO₂ en el aire insuflado por el colonoscopio y la irrigación con agua de la mucosa del colon para mejorar el confort y satisfacción del paciente durante y posterior al procedimiento.

Sedación en la Unidad de Endoscopias del Reina Sofía: de la sedación tradicional a las ventajas del propofol en la nueva etapa

La situación actual de la sedación en procedimientos endoscópicos de nuestro Hospital, es debida, en gran parte a su pasado. No habríamos alcanzado el reconocimiento a la buena labor y competencia en sedación con acreditación como Unidad de sedación y docencia, si no hubiera sido por la iniciativa, empuje, trayectoria y experiencia en sedación clásica o tradicional que iniciaron quienes nos precedieron.

La utilización de sedación en procedimientos endoscópicos en el “viejo Hospital General” data de la década de los 90. El Dr. Lozano Teruel fue pionero y empezó a utilizar la primera sedación en endoscopia digestiva con midazolam y meperidina o dolantina en exploraciones difíciles y pacientes seleccionados. Pacientes jóvenes y con carga emocional y ansiedad ante la exploración se beneficiaban de sus

efectos, y se lograban también mejores tasas de intubación cecal.

Posteriormente fueron incorporándose a la sedación el Dr. de Prado, jefe de la Sección, que tendría un papel determinante para la introducción del propofol, y finalmente el Dr. Ortolano, el otro efectivo de la primera plantilla de la Sección de Digestivo del “General”. En esta época, la Sección y su área tenían el privilegio de ser la única en la Región que utilizaba alguna forma de sedación en procedimientos endoscópicos y fue razón por la que el “salto” al propofol no se hizo de una manera abrupta y precipitada.

Hace 15 años, a mi llegada al nuevo “Reina Sofía”, la forma más común de sedación era la combinación de midazolam y fentanilo, opiáceo con menor vida media y menos efectos nauseosos y vagales que la meperidina. El perfil de seguridad era bueno, y se disponía de antídoto con lo que la depresión respiratoria no era un problema. La sedación era consciente y no había necesidad de especialista de anestesia en las salas.

No obstante, como ya se ha comentado en un apartado del capítulo, la combinación de estos fármacos proporcionaba una recuperación lenta, y no era infrecuente tener que rescatar pacientes con cuadros nauseosos severos, vómitos e incluso bradicardia e hipotensión, verdaderos sincopes vagales, algunos de los cuales, había que trasladar a urgencias. Como es fácil comprender, en términos generales, el alta de los pacientes sometidos a esta sedación era difícil.

Además, en muchos casos se acumulaban las dosis de sedación ya que la vida media más larga del midazolam, hacía que hubiera un residuo no despreciable. De tal manera que muchos pacientes permanecían sedados o adormilados en sus domicilios o planta una vez habían sido dados de alta de la Unidad.

Todo esto cambió por completo a finales de la primera década del año 2000 con la aparición del propofol y la incorporación de este nuevo fármaco sedante a las Unidades de endoscopia.

En 2009 asistí en Alicante al segundo curso de capacitación en sedación profunda con propofol de la SEED e iniciamos nuestros primeros casos, que fueron comunicados en la reunión de la Sociedad murciana al año siguiente.

Una vez comprobados los buenos resultados del propofol, su perfil de seguridad con entrenamiento a pesar de carecer de antídoto y su ausencia de efec-

tos residuales que permitían alta precoz, todo el personal de la Sección y enfermería de endoscopia fue completando los cursos de sedación progresivamente con el objetivo de convertirnos en un verdadero equipo médico-enfermería responsables de la sedación.

En estos últimos diez años hemos realizado gran número de casos, más del 80% de las sedaciones se realizan con propofol sin necesidad de anestesista, y hemos participado en cursos monográficos precongreso, además de publicaciones y comunicaciones relacionadas con el fármaco que se detallan en el apartado correspondiente.

La docencia con propofol de nuestros residentes desde que se introdujo el fármaco es una cuestión a tener en cuenta, mejora el aprendizaje de la endoscopia y el residente obtiene la capacitación mientras aprende endoscopia. Esto ha sido posible en todas las generaciones de residentes de digestivo que ha formado el Hospital.

Así pues, una vez todos los integrantes fuimos acreditados y demostramos el cumplimiento de todos los requisitos para la sedación, la Sección obtuvo el diploma de capacitación profunda en Unidades de endoscopia, otorgado en 2018 por la SEED.

En la actualidad hemos dado otro paso más y vamos a recibir el diploma avanzado como sede docente en propofol, que se otorga también por la SEED a la Unidad que acredita competencia para organizar cursos de docencia en propofol, lo cual venimos haciendo anualmente desde 2017 y demuestra otros requisitos como publicaciones y experiencia acumulada a través de cursos y ponencias.

Comunicaciones, publicaciones y cursos relacionados con el uso del propofol por el Hospital General Universitario Reina Sofía

Comunicaciones y publicaciones

- Martínez Crespo JJ, Sánchez Capilla et al. Sedación profunda con propofol controlada por el equipo de endoscopia digestiva. Experiencia del Hospital Reina Sofía de Murcia. XXVIII Reunión anual de la Sociedad murciana de Aparato Digestivo. San Pedro del Pinatar 5-6 noviembre de 2010.
- Marín Bernabé C, Gallego Pérez B, et al. Grado de satisfacción de la sedación con propofol en procedimientos endoscópicos en las primeras 24 horas. 29 reunión anual de la Sociedad de Apara-

to Digestivo de la Región de Murcia. Murcia 4-5 noviembre 2011.

- Rodríguez Gil FJ, Martínez Crespo JJ et al. Importancia de la edad del paciente en la dosis de propofol administrada en los procedimientos endoscópicos. Semana de las Enfermedades Digestivas. Bilbao 2-5 junio de 2012.
- Rodríguez Gil FJ, Martínez Crespo JJ, Marín Bernabé et al. Seguridad de la sedación endoscópica con propofol controlada por el propio endoscopista. Semana de las Enfermedades Digestivas. Bilbao 2-5 junio de 2012.
- Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ, et al. Experiencia en nuestro centro sobre sedación con propofol en pacientes sometidos a biopsia hepática por parte del equipo de digestivo. Semana de las Enfermedades Digestivas. Madrid 2013.
- Del Vals Oliver B, Gallego Pérez B et al. Seguridad de la sedación con propofol en colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal en el Hospital Reina Sofía de Murcia. XXXII jornadas de la Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia. Águilas 18-19 noviembre de 2016
- Gómez Lozano M, García Paredes R, et al. Seguridad en la sedación con propofol en pacientes sometidos a biopsia hepática: Experiencia en nuestro Centro. XXXII jornadas de la Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia. Águilas 18-19 noviembre de 2016
- Del Vals Oliver, B, Gallego Pérez B et al. Seguridad de la sedación con propofol en colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal en el Hospital Reina Sofía de Murcia. Semana de las Enfermedades Digestivas. Madrid 7-11Junio de 2017
- Serrano Diaz L, del Val Oliver B et al. Seguridad de la sedación en ecoendoscopia en el Hospital Reina Sofia de Murcia. Semana de las Enfermedades Digestivas. Valencia 21-23 junio de 2018
- Jiménez Sánchez J, Serrano Diaz L et al. Biopsia hepática percutánea bajo sedación con propofol. Modelo de procedimiento seguro y eficaz. Revista Española de Enfermedades Digestivas (En prensa)
- Jiménez Sánchez J, Serrano Diaz L et al. Seguridad de la sedación de endoscopia en pacientes con obesidad previa a cirugía bariátrica. Encuesta de satisfacción. (En prensa)

Cursos realizados

- Curso de sedación profunda en endoscopia digestiva SEED. Curso soporte vital inmediato SEMICYUC.

- Talleres de sedación y soporte vital instrumentalizado con periodicidad anual de equipo médico y enfermería.

Cursos impartidos

- Curso teórico acreditativo en sedación profunda para endoscopistas. Organización y Ponencia. 29 reunión anual de la Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia. Murcia 4-5 noviembre 2011
- Curso precongreso sedación con propofol en procedimientos endoscópicos. Organización y ponencias. XXXII jornadas de la Sociedad de Aparato Digestivo de la Región de Murcia. Águilas 18-19 noviembre de 2016
- Curso de sedación profunda en endoscopia. Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED). Murcia. Hospital General Universitario Reina Sofía. LIX (16-18 octubre 2017), LXXIV (22-24 octubre 2018) y LXXXIX (21-23 octubre 2019). Coordinación y ponencias.
- Curso de sedación profunda en endoscopia. Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Almería. Hospital de Poniente El Ejido. XCV (23-28 junio 2019). Profesores externos.

Reconocimientos y acreditaciones

Acreditación como Unidad para impartir docencia en los cursos de la SEED cumpliendo los requisitos mínimos exigidos (octubre de 2017. Firmado por auditores de la SEED: Dr. JA Casellas Valdé y Dr. J Martínez Sempere):

- Calidad de presentaciones teóricas
- Totalidad de personal (médico y enfermería) acreditado por la SEED
- Sala de despertar
- Doble toma de oxígeno en cada sala
- Doble toma de aspiración en cada sala
- Camillas con ruedas y barandillas
- Bombas de perfusión
- Hoja de evaluación
- Monitor de registro en cada sala
- Carro de paradas

Diploma de capacitación en sedación profunda en Unidades de endoscopia (julio de 2018. Firmado por Carlos Dolz Abadía, director de comisión de calidad y acreditaciones y Manuel Pérez Miranda, presidente de la SEED).



Figura 2. Sala de despertar de la Unidad de Endoscopias. Camillas con barandillas, monitorización, salidas de aspiración y oxígeno.

Anexo 1. Manejo de la bomba de perfusión Fresenius Injectomat

Encendido de la bomba de perfusión

1. Pulsar 3 segundos botón de encendido/apagado y abrir pestaña de la bomba.
2. Colocar la jeringa, cerrar la pestaña y sujetar el émbolo con el soporte en pinza
3. Seleccionar tipo de jeringa (20 ml o 50 ml) pulsando OK
4. Seleccionar propofol 10,0 mg/ml marcando OK
5. Introducir utilizando las flechas de cambio de dosis/peso y confirmar marcando OK
6. Para comenzar la infusión marcar “START” marcando OK

Cambio de dosis mg/Kg/h

1. Presionar flechas de cambio de dosis para subir o bajar la perfusión
2. Confirmar la dosis marcando OK

Fórmula práctica para el cálculo del ritmo de infusión: Para bombas de infusión no específicas o programadas para fármaco hay una fórmula práctica para el cálculo del ritmo de infusión en ml/hora. Mediante una bomba de inyección de jeringa se introduce la sedación profunda a un ritmo constante de 200 ml/hora (150-100 ml/hora en pacientes debilitados o ancianos), para una concentración de propofol del 1% (10 mg/ml). Una vez alcanzado el nivel de sedación profunda (por ejemplo, con 5 ml) se detiene la bomba y se realiza un cálculo consistente en multiplicar por 4 el volumen en ml infundido hasta ese momento. La cifra resultante se utilizará como ritmo de infusión horario en ml/hora (en este caso el mantenimiento se haría a ritmo de $5 \times 4 = 20$ ml/hora).

Administrar bolo

1. Seleccionar el botón de doble flecha descendente
2. Presionar botón de administrar bolo
3. Si desea para el bolo marcar STOP

Ver dosis administrada hasta el momento

1. Seleccionar el botón ver dosis administrada.
2. Pulsar botón atrás para regresar a la pantalla anterior

Retirada de jeringa y apagado de la bomba de perfusión

1. Marcar STOP
2. Abrir la pestaña, sacar el émbolo del soporte en pinza y retirar la jeringa. Cerrar la pestaña
3. Mantener pulsado 3 segundos el botón de encendido/apagado



Figura 3. Bomba de perfusión Fresenius Injectomat utilizada en la Unidad de Endoscopias.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004-17.
- Atkins JH, Mandel JE. Recent advances in patient-controlled sedation. *Current Opin Anaesthesiol*. 2008; 21(6): 759-65.
- Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, Miller KH, Aisenberg J. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59(7): 795-803.
- Chutkan R, Cohen J, MD, Abedi M, Cruz-Corra M, Dominitz J, Gersin K et al. Training guideline for use of propofol in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(2): 167-72.
- De la Morena F, Santander C, Esteban C, Cuena B, García JA, Sánchez J et al. Usefulness of applying lidocaine in esophagogastroduodenoscopy performed under sedation with propofol. *World J Gastrointest Endosc*. 2013; 5(5): 231-9.
- Dumonceau J, Riphaus A, Schreiber F, Vilimann P, Beilenhoff U, Aparicio J et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline – Updated June 2015. *Endoscopy*. 2015; 47(12): 1175-89.
- Early DS, Lightdale JR, Vargo JS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV et al. Guidelines in sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87(2): 327-37.
- Gomez Rubi JA, Apeztegia CJ. Enfoque fisiopatológico del fracaso respiratorio agudo. En: Gómez Rubi JA, editor. *Avances en Medicina intensiva*. Madrid: Médica Panamericana; 1999.
- González-Huix Lladó F, Igea Arisqueta F. Sedación en endoscopia digestiva. En: Ponce García J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3º ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2011. p. 479-490.
- Hassan C, Rex DK, Cooper GS, Benamouzig R. Endoscopist-directed propofol administration versus anesthesiologist assistance for colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy*. 2012; 44(5): 456-64.
- Igea F, Casellas JA, González-Huix F, Gómez-Oliva C, Bauder JS, Cacho G et al. Sedación en endoscopia digestiva. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014; 106(3): 195-211.
- Jamil LH, Naveed M, Agrawal D, Khashab M, Yang J, Wani SB et al. ASGE guideline on minimum staffing requirements for the performance of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2020; 91(4): 423-9, e17.
- Mandel JE, Lichtenstein GR, Metz DC, Ginsberg GG, Kochman ML. A prospective, randomized, comparative trial evaluating respiratory depression during patient-controlled versus anesthesiologist-administered propofol-remifentanil sedation for elective colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(1): 112-7.
- Martínez Crespo, JJ. Proyecto técnico de gestión. Nueva Unidad de endoscopias con sala de reanimación. Murcia: Hospital General Universitario Reina Sofía; 2018.
- Morena Madrigal E, Cacho Acosta G. Sedación en endoscopia digestiva. Madrid: Edimsa; 2011.
- Paggi S, Radaelli F, Amato A, Meucci G, Spinzi G, Rondonotti E et al. Unsedated colonoscopy: an option for some but not for all. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75(2): 392-8.
- Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, López R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(11): 1049-56.
- Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K et al. Endoscopist-directed administration of ropopofol: A worldwide safety experience. *Gastroenterology*. 2009; 137(4): 1229-37.
- Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED). Reglamento de los cursos de sedación profunda en endoscopia digestiva. Madrid: Sociedad Española de Endoscopia Digestiva; 2020.
- Varela J. 5x1: 5 intensidades de provisión para 1 sanidad más valiosa. Barcelona: Gesclinvar Consulting; 2019.
- Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(6): 1053-59.
- Vargo JJ, Delegge MH, Feld AD, Gerstenberger PD, Kwo PY, Lightdale JR et al. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(1): e1-e25.

Capítulo

53

Atlas de hallazgos endoscópicos

Jiménez Sánchez J, García Belmonte D, Gallego Pérez B, Marín Bernabé C, Martínez Crespo JJ.

INTRODUCCIÓN

La formación endoscópica es uno de los pilares fundamentales de cualquier especialista en Aparato Digestivo, más si cabe en la actualidad, con el continuo desarrollo y avance técnico en este ámbito. Su importancia radica en dos aspectos, por un lado, permite aunar la diversidad clínica de la patología esofagagogastrointestinal con los hallazgos endoscópicos, y por otro, ayuda a resolver el complejo reto del *Art of Diagnosis*.

Aunque cuando uno se inicia en la endoscopia sueña con la terapéutica y la realización de técnicas complejas, nada de eso tiene sentido si no se ha adquirido previamente una base teórica sólida de las enfermedades digestivas y del diagnóstico por la imagen. La mayoría de estos conocimientos se aprenden con la lectura y estudio de libros de consulta, artículos científicos, guías de práctica clínica, atlas endoscópicos y con la propia experiencia acumulada. Y si bien, durante el periodo formativo como médico interno residente esta labor cobra máxima importancia, no hay que olvidar que en esta profesión la curiosidad por el conocimiento será quien consiga dar respuesta a nuestra propia incertidumbre, por lo que el aprendizaje debiera acompañarlos a lo largo de todos los años de ejercicio de la práctica médica.

Sirva este pequeño compendio de imágenes endoscópicas, obtenidas de casos clínicos de nuestra unidad y no presentados en capítulos anteriores, como prólogo a la creación de atlas endoscópicos y como un aporte docente o legado personal a presentes y futuros residentes de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia; para que actúen acorde a la razón y al principio *less is*

more, actualizado de la famosa frase de Voltaire *le mieux est l'ennemi du bien*, que con ahínco y paciencia aprendí de mis adjuntos y maestros y a los cuales dedico este capítulo a modo de agradecimiento por su esfuerzo y dedicación durante estos años.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Área ORL, el inicio de la gastroscopia

Aunque de forma generalizada todos los informes endoscópicos comienzan con la descripción del esófago, el conocimiento anatómico de la orofaringe resulta interesante. Por un lado, por la posibilidad de diagnosticar patologías a este nivel de forma incidental y por otro, porque en ocasiones la intubación esofágica puede ser costosa, sobre todo al inicio de la formación endoscópica, en pacientes con reflejo tisúgeno exacerbado, cuello corto u otras alteraciones anatómicas congénitas o quirúrgicas.

En este punto, es fundamental una adecuada sedación profunda con propofol. Se recomienda deslizarse por la base de la lengua hasta alcanzar la orofaringe con la epiglotis y la bifurcación entre la laringe con las cuerdas vocales anteriormente, los senos piriformes a ambos lados y el esfínter esofágico superior posteriormente (Figura 1).



Figura 1. A. Bifurcación laringo-esofágica con visualización de las cuerdas vocales (arriba), los senos piriformes (a ambos lados) y el esófago (abajo). B. Lesión polipoidea de unos 4 mm compatible con carcinoma epidermoide de laringe. C. Prótesis fonatoria esofágica.

Divertículo de Zenker

El divertículo de Zenker es una entidad adquirida que se desarrolla cuando el aumento patológico de la presión durante la deglución provoca la protrusión de la mucosa a través de una zona de debilidad anatómica de la parte posterior de la faringe denominada triángulo de Killian. Presenta una prevalencia del 0,1-0,01%, apareciendo en personas mayores (70-80 años) y siendo dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres.

Los divertículos pequeños pueden ser asintomáticos, sin embargo, los de mayor tamaño pueden debutar con disfagia, regurgitación, atragantamiento o halitosis. Como complicaciones, destaca el sangrado por ulceración, la neumonía por broncoaspiración o el desarrollo de un carcinoma epidermoide. La disfagia y el riesgo de broncoaspiración hace que estos pacientes sean candidatos a colocación de PEG endoscópica o radiológica. Además, es importante recordar que estos pacientes suelen presentar dificultades a la hora de la intubación endotraqueal o esofágica, así como en la colocación de SNG. En estos casos, el uso de alambres guía o sobretubo pueden ser útiles para realizar USE o CPRE con endoscopios de visión lateral.

El diagnóstico se realiza mediante esofagografía con contraste baritado o mediante endoscopia digestiva alta (Figura 2), bien de forma incidental por otros motivos o cuando existe sospecha clínica.

El tratamiento de los divertículos sintomáticos se basa en la diverticulectomía quirúrgica abierta o mediante técnicas endoscópicas transorales con instrumental rígido o flexible.



Figura 2. Divertículo de Zenker visualizado en esofagoscopia con apertura del esfínter esofágico superior alterada (flecha).

Acantosis glucogénica esofágica

La glicoacantosis o acantosis glucogénica esofágica es una entidad benigna, asintomática y relativamente frecuente como hallazgo incidental, evidenciada entre el 5 y 15% de las endoscopias, principalmente en varones entre 40 y 50 años.

Se caracterizada por la presencia de placas multifocales secundarias al depósito excesivo de glucógeno citoplasmático de las células escamosas maduras del epitelio esofágico. Su etiología es incierta, aunque se ha relacionado con la ERGE y el síndrome de Cowden.

Endoscópicamente aparecen como placas blancogrisáceas levemente sobrelevadas de entre 2 y 10 mm, únicas o múltiples, rodeadas de mucosa normal, de predominio en esófago medio (Figura 3). En caso de duda diagnóstica, el cambio a color marrón oscuro tras la aplicación de solución de Lugol permite su diferenciación de la leucoplasia, la moniliasis y el pénfigo ampolloso.

Al carecer de repercusión e importancia clínica, no se recomienda su biopsia ni su seguimiento.

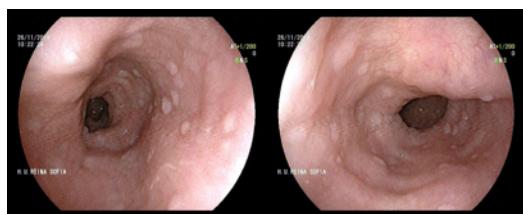


Figura 3. Placas blanquecinas sobrelevadas y múltiples de unos 2-3 mm en esófago correspondientes a acantosis glucogénica.

Candidiasis esofágica

La candidiasis esofágica es un hallazgo relativamente común en pacientes inmunodeprimidos por VIH o en tratamiento quimioterápico. El organismo causal es casi siempre *C. albicans*, aunque ocasionalmente se encuentran otras especies.

Clínicamente se caracteriza por odinofagia a nivel retroesternal. El diagnóstico es endoscópico al observarse placas blancas algodonosas sobre la mucosa esofágica (Figura 4). La biopsia muestra presencia de levaduras y seudohifas que invaden la mucosa y el cultivo el crecimiento de *Candida*.

El tratamiento habitual es fluconazol oral 100-200 mg al día durante 7-10 días.



Figura 4. Esofagitis por *C. Albicans*. A. Paciente VIH con abandono del tratamiento. B. Paciente en tratamiento quimioterápico por neoplasia de colon.

Esofagitis herpética

La esofagitis por Virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) puede presentarse como infección primaria por contacto físico estrecho o exposición compartida o, más frecuentemente, como reactivación del virus latente en la distribución de los nervios laríngeo, cervical superior y vago.

Los síntomas predominantes son la odinofagia, la pirosis y la fiebre. Endoscópicamente se caracteriza por ulceraciones lineales y exudativas junto con friabilidad mucosa en tercio distal (Figura 5). Su diagnóstico es histopatológico, de ahí que sea necesario tomar biopsias ante la sospecha de una entidad infecciosa.

En la mayoría de los casos no es necesario tratamiento específico, pero cuando permanecen los síntomas se recomienda aciclovir o valganciclovir oral durante 7-10 días.



Figura 5. Ulceraciones lineales exudativas en tercio medio e inferior esofágico correspondientes a infección por VHS-1.

Papiloma esofágico

Los papilomas esofágicos son lesiones epiteliales benignas con una incidencia endoscópica entre el 0,01 y el 0,45%, sin diferencias de sexo y sobre los 50 años de edad. Aunque su patogenia es incierta se ha relacionado con una condición inflamatoria subyacente (ERGE, esofagitis, SNG, dilataciones con buguias...). También hay evidencia para apoyar el papel del VPH en la formación de papilomas esofágicos, aunque los datos no son concluyentes.

La mayoría son solitarios, se localizan en tercio medio y no generan síntomas, aunque los de gran tamaño pueden producir disfagia. A nivel endoscópico, se ven como pequeñas proyecciones exofíticas de color verdoso blanquecino (Figura 6) que deben diferenciarse de otras lesiones, como el carcinoma de células escamosas verrugosas, el tejido de granulación y la leucoplasia papilar.

Dado que la mayoría son de pequeño tamaño su excisión puede realizarse con pinza de biopsia, remitiéndose la muestra para estudio histológico.



Figura 6. Papilomas a nivel de tercio esofágico medio.

Bezoar gástrico

Los bezoares gástricos son el resultado de la acumulación de material no digerible, generalmente de tipo vegetal (fitobezoar), pelo (tricobezoar) o medicamentos (farmacobezoar), unidos por proteínas, moco y pectina. Presentan una incidencia del 0,3%, siendo la mayoría hombres entre 40 y 50 años o mujeres menores de 20 con trastornos psiquiátricos como tricofagia, que en el caso de los fitobezoares, pueden llegar incluso a desarrollar el denominado síndrome de Rapunzel.

La mayoría de pacientes permanecen asintomáticos, presentando síntomas de forma insidiosa (dolor abdominal, náuseas, vómitos, saciedad precoz, anorexia o pérdida de peso) o apareciendo de forma brusca por obstrucción gástrica o intestinal. Las pruebas de imagen (radiografía abdominal, ecografía y TC) pueden mostrar el bezoar como una masa o un defecto de llenado.

El tratamiento depende de la composición y el tamaño pudiendo utilizarse disolventes como la Coca-Cola® o la acetilcisteína, la fragmentación endoscópica con agua, pinzas o asas de polipectomía y su extracción quirúrgicamente cuando otras opciones no son factibles (Figura 7).

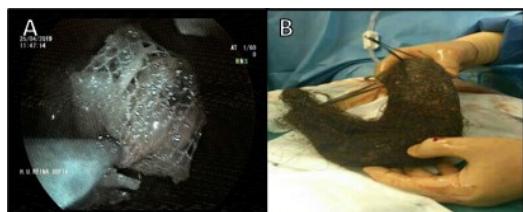


Figura 7. A. Fitobezoar de coco en varón operado de cirugía bariátrica con bypass gástrico y con resolución endoscópica. B. Tricobezoar en chica de 13 años resuelto quirúrgicamente.

Hallazgos endoscópicos sugestivos de gastritis

El término gastritis ha sido ampliamente utilizado con distintos significados, así para el paciente y el clínico puede ser dolor abdominal; o para el endoscopista alteraciones de la mucosa gástrica; sin em-

bargo, la definición real pertenece a los anatomiopatólogos.

Desde el punto de vista endoscópico, la mucosa gástrica puede presentar hallazgos inespecíficos sugestivos de dicha afectación como zonas eritematosas, erosiones mucosas o úlceras, ausencia o engrosamiento de pliegues, presencia de vasos visibles, aspecto mucoso reticulado o en empedrado (Figura 8). Cualquiera de ellos presenta una baja sensibilidad ya que la relación entre síntomas, manifestaciones endoscópicas y confirmación histológica de la infiltración por polimorfonucleares (gastritis aguda) o células inflamatorias diversas (gastritis crónica) es muy débil. Además, hay que tener en cuenta que existe una importante variabilidad interobservador a nivel endoscópico.

En nuestro medio, la causa más frecuente es la infección por *H. pylori*, que debe ser investigada mediante la toma de biopsias en estos pacientes. Otras más inusuales son la gastritis atrófica, la afectación gástrica por E. Crohn o sarcoidosis, la gastritis linfocítica, colágena o eosinófila, etc.



Figura 8. A. Mucosa de cuerpo gástrico en empedrado sugestiva de gastritis crónica. B. Mucosa antral con rágades superficiales eritematosos y lesiones agudas de la mucosa gástrica sugestiva de gastritis aguda.

Xantomas gástricos

Los xantomas gástricos, también conocidos como xantelasmis, son lesiones poco comunes, con una incidencia del 0,018%, aunque se han reportado incidencias del 2-9% en población general, siendo esta más alta en mujeres, mayores de 60-70 años y en pacientes con resección gástrica y úlcera péptica. Aunque su etiopatogenia es incierta, se ha relacionado con la gastritis crónica, la infección por *H. pylori*, la DM y la hiperlipidemia.

Clínicamente, no producen síntomas definidos y el diagnóstico, por lo general, resulta incidental.

Endoscópicamente, se presentan como placas o nódulos blancos-amarillentos, de tamaño variable que oscila entre 0,3-10 mm (Figura 9). Aunque se pueden encontrar a lo largo de todo el tubo digesti-

vo, son más frecuentes en la región antro-prepilórica (76%) que en esófago (6%), duodeno o colon (12%). Usualmente son múltiples en el 13%-24% de los casos, y el 17% de los pacientes presenta 5 o más lesiones de manera simultánea.

Existe controversia entre si estas lesiones suponen un factor de riesgo para la presencia de condiciones premalignas, displasia o cáncer gástrico por lo que podría ser recomendable una evaluación endoscópica cuidadosa en estos pacientes con mapeo gástrico.

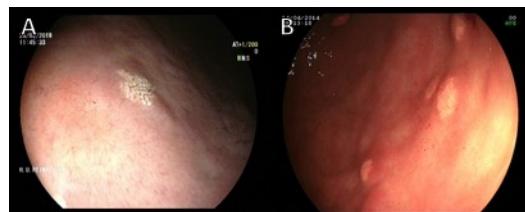


Figura 9. A. Xantoma solitario a nivel antral. B. Múltiples xantomas a nivel colónico.

Lesión de Dieulafoy

La lesión de Dieulafoy se caracteriza por un vaso submucoso aberrante dilatado que erosiona el epitelio suprayacente en ausencia de una úlcera primaria. Generalmente se localizan en el estómago proximal a lo largo de la curvatura menor, cerca de la unión esofagogastrica (generalmente dentro de los 5 cm), aunque se han encontrado en todas las áreas del tracto gastrointestinal.

Aunque su etiología es desconocida y los desencadenantes del sangrado tampoco se conocen con exactitud, se ha sugerido que el sexo masculino, la presencia de comorbilidades cardiovasculares, el consumo de alcohol o los AINE puede ser factores de riesgo.

Generalmente el sangrado es autolimitado, aunque puede ser recurrente y profuso. En estas circunstancias, la endoscopia es útil para el diagnóstico y tratamiento. Durante el sangrado arterial activo, puede visualizarse el mismo, en un área sin úlcera o con lesión asociada. En ausencia de sangrado, la lesión de Dieulafoy puede aparecer como un pezón elevado, como un vaso visible o incluso ser imperceptible. En pacientes con sangrado recidivante puede ser de utilidad el tatuaje de la zona con suspensión de partículas de carbono.

El tratamiento endoscópico se basa en la administración de adrenalina diluida, hemoclips y en la coagulación con argón plasma (Figura 10). En caso de recidiva puede realizarse una nueva sesión endoscó-

pica, la embolización angiográfica o la resección quirúrgica en cuña de la lesión si no se puede controlar el sangrado con los métodos anteriores.



Figura 10. A. Punto de sangrado tras lavado profuso (flecha). B. Sangrado en baba secundario a lesión de Dieulafoy gástrica. C. Cese del sangrado con adrenalina diluida, colocación de clip hemostático y electrocoagulación APC. Se tatúa la lesión.

Imagen endoscópica tras cirugía bariátrica

La obesidad es a día de hoy uno de los problemas de salud más importantes debido a la morbilidad asociada. La cirugía bariátrica se ha establecido como un método efectivo y cada vez más utilizado en su tratamiento. La esofagogastroduodenoscopia forma parte del estudio preoperatorio para la detección de alteraciones anatómicas y de la infección de *H. pylori* y también como forma de control de las posibles complicaciones postquirúrgicas.

La fistula gastrogástrica (Figura 11) es una complicación poco frecuente (< 1%) del postoperatorio tardío de un bypass gástrico y debe sospecharse ante el aumento de peso o la presencia de náuseas. Desde el punto de vista anatómico y endoscópico se define como una comunicación anormal entre el reservorio gástrico proximal y el fondo distal del estómago excluido.



Figura 11. A. Fistula gastrogástrica (flecha) en paciente con bypass gástrico. B. Anastomosis gastroentérica con buen aspecto.

Divertículos duodenales

Los divertículos duodenales son protuberancias en forma de saco de la pared intestinal con una prevalencia de entre el 5 y el 20%. La incidencia aumenta con la edad, pero no tiene predilección de género. Se adquieren como resultado de la combinación del aumento de las presiones intraluminares y la debilidad intrínseca de la capa muscular causada por la entrada de grandes vasos.

Los de intestino delgado (Figura 12), generalmente en duodeno proximal (79%) y excluyendo el divertículo de Meckel, son asintomáticos y se descubren incidentalmente. No obstante, pueden presentar complicaciones como la obstrucción, la diverticulitis aguda y el sangrado gastrointestinal. Los divertículos duodenales extraluminales, ubicados de 2 a 3 cm adyacentes a la ampolla, también se conocen como divertículos yuxtapapilares o periampulares. Estos están asociados con un mayor riesgo de coledocolitiasis y de forma más infrecuente a pancreatitis recurrentes. La mayoría de los casos no precisan ningún tratamiento al estar asintomáticos. El manejo de las complicaciones dependerá de las mismas.

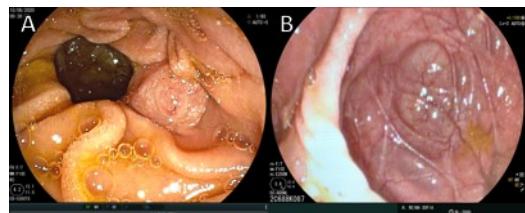


Figura 12. Divertículos duodenales. A. Divertículo yuxtapapilar visualizado durante una CPRE. B. Divertículo duodenal gigante en mujer con enfermedad de Ehlers-Danlos.

Linfangiectasias duodenales

La linfangiectasia intestinal es una enfermedad caracterizada por la presencia focal o generalizada de conductos linfáticos intestinales dilatados que puede inducir enteropatía pierde proteínas, esteatorrea o linfocitopenia.

La linfangiectasia intestinal primaria es causada por una malformación congénita del sistema linfático afectando a niños y adultos jóvenes. La forma secundaria es causada por distintas patologías que cursan con obstrucción linfática o elevación de la presión venosa central.

No obstante, se han demostrado la presencia endoscópica incidental de linfangiectasias duodenales entre pacientes sin clínica malabsortiva. Algunos estudios determinan una prevalencia entre el 3,2 y el 9%. La etiología de estas linfangiectasias asintomáticas no es bien conocida, aunque se ha postulado su relación con una alteración en el transporte de las grasas.

Endoscópicamente, se pueden clasificar como afectación dispersa de punteado blanco (la forma más frecuente), como vellosidades prominentes de coloración blanquecina o como mácula o nódulo pequeño único blanquecino (Figura 13).

Histológicamente, se clasifica en función de la severidad de la dilatación de los conductos linfáticos.



Figura 13. Linfangiectasias duodenales en esofagostoscopia. A. Afectación dispersa con punteado blanco. B. Nódulo único.

Actualmente en estos pacientes asintomáticos no se recomienda la toma de biopsias ni la repetición o seguimiento endoscópico, ya que se consideran hallazgos incidentales benignos.

Hiperplasia linfoide nodular o folicular.

La hiperplasia linfoide nodular o folicular, es un trastorno linfoproliferativo benigno, poco frecuente y relativamente desconocido, aunque algo más estudiado en población pediátrica.

Se caracteriza por la presencia de nódulos macroscópicos mucosos o submucosos menores de 5 mm a nivel ileocecal, rectal y ocasionalmente colónico o duodenal (Figura 14). Se ha relacionado con procesos inflamatorios, infección por giardiasis, *H. Pylori*, adenovirus, rotavirus, y síndromes de inmunodeficiencia (inmunodeficiencia variable común o deficiencia selectiva de IgA).

Su presentación clínica es variable, y aunque normalmente cursan asintomáticos y con regresión espontánea pueden debutar con cuadros de prolapsio rectal, dolor abdominal crónico o sangrado gastrointestinal. Su confirmación histológica es necesaria para diferenciarla de la poliposis linfomatoide y del linfoma intestinal.

No existe un claro manejo de esta entidad, abogándose a veces por esperar a su resolución espontánea y no siendo necesario su seguimiento.



Figura 14. Hiperplasia linfoide nodular de íleon terminal en mujer de 20 años con déficit severo selectivo de IgA.

Melanosis coli

La melanosis del colon es una coloración pardusca de la mucosa colónica causada por la acumulación de lipofuscina, un producto de degradación de residuos lipídicos de la digestión liposómica en los macrófagos dentro de la lámina propia (Figura 15). Esta entidad se desarrolla en más del 70% de las personas que consumen laxantes de antraquinona (cáscara sagrada, aloe, sena, ruibarbo y frágula) entre los 4 y 9 meses de su ingesta. Se considera un hallazgo endoscópico benigno y reversible al año de suspender los laxantes que no requiere vigilancia.

Los pólipos y las neoplasias de colon carecen de macrófagos que contengan pigmento por lo que estas lesiones son fácilmente identificables en pacientes con melanosis coli. Las biopsias que se realizan en pacientes con melanosis coli deben tomarse en cualquier zona del colon no pigmentada.



Figura 15. A. Melanosis colónica en mujer con uso crónico de laxantes. B. Pólipo colónico sobre mucosa con melanosis coli.

Pólipos hiperplásicos de colon

Los pólipos hiperplásicos son los pólipos no neoplásicos más comunes en el colon presentándose como pólipos menores de 5 mm de tamaño localizados generalmente en rectosigma (Figura 16). Histológicamente, son pólipos serrados con arquitectura normal y características proliferativas sin riesgo de progresión maligna.

En cuanto al manejo, los pólipos hiperplásicos pequeños se biopsian o extirpan con pinzas de biopsia, no siendo necesario el seguimiento en pacientes con 1-4 pólipos hiperplásicos en rectosigma < 10 mm con DBG o pólipos serrados < 10 mm sin displasia.

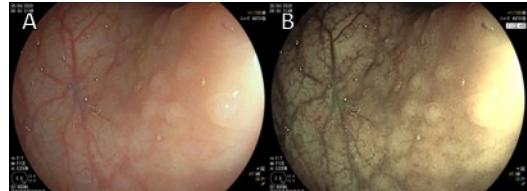


Figura 16. Pólipos hiperplásicos a nivel rectal. A. Luz blanca. B. FICE.

Lipomas de colon

Los lipomas son tumores intramucosos benignos de lipocitos maduros que suelen ser hallazgos incidentales a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes a nivel colónico. Rara vez son sintomáticos, pero pueden provocar hemorragia, dolor abdominal y obstrucción intestinal.

El diagnóstico es endoscópico presentándose como un bulto submucoso solitario de unos 4 cm, amarillento y de superficie lisa con mucosa suprayacente normal. Son suaves al tacto, y generalmente colapsan para crear una muesca conocida como "signo de almohada". En caso de dudas se recomienda realizar una biopsia profunda para obtener material submucoso (Figura 17).

Dado su ausencia de malignidad no requieren ser extirados, salvo que produzcan síntomas obstructivos por su gran tamaño, ni precisan de seguimiento.



Figura 17. Lipomas colónicos incidentales.

Cloaca colónica tras anastomosis colorrectal

La dehiscencia de la anastomosis tras una resección anterior baja por cáncer de recto es una de las complicaciones con mayor índice de comorbilidad asociada a la cirugía colorrectal, ya que puede dar lugar a la formación de abscesos o peritonitis secundarias.

Una de las alternativas endoscópicas a la reintervención quirúrgica es la utilización del *endospunge*. Este sistema mínimamente invasivo facilita el cierre de la cavidad al ejercer presión negativa, asegurando el drenaje y el control de la infección, incrementando el flujo sanguíneo y estimulado el tejido de granulación (Figura 18).

El tratamiento óptimo se consigue con una colocación precoz del mismo y un seguimiento cercano para su recambio periódico con esponjas de menor tamaño. Además, la administración adyuvante de quimioterapia o radioterapia no representa un problema para la colocación del *endospunge*.

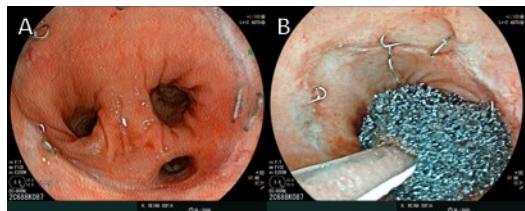


Figura 18. A. Rectoscopia con visualización de anastomosis colorrectal con presencia de cloaca postquirúrgica. B. Colocación de sistema *endospunge* endoscópico para su cierre.

Rectorragia tras biopsia de próstata

El riesgo de rectorragia post biopsia prostática varía entre 1,3 y 58,6%, aumentando con el número total de cilindros obtenidos, no obstante, el sangrado rectal severo que requiere intervención ocurre en menos del 1% de los procedimientos.

Inicialmente, si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable se recomienda realizar medidas físicas de taponamiento (compresión digital, taponamiento con gasas) junto con control de las constantes vitales. En el caso de que el sangrado continúe o el paciente se vuelva inestable, se debe comprobar analíticamente el estado de las plaquetas y la coagulación, iniciar maniobras de estabilidad hemodinámica y realizar rectoscopia para control del sangrado, generalmente mediante la administración de adrenalina diluida o colocación de clips hemostáticos (Figura 19).



Figura 19. A. Puntos de sangrado en sábana por orificios de biopsia prostática a nivel del recto. B. Cese del sangrado tras administración de adrenalina diluida y colocación de dos clips hemostáticos.

En caso de que el sangrado no ceda con tratamientos endoscópicos, hay que considerar la opción quirúrgica.

Válvula ileocecal y orificio apendicular, el fin de la colonoscopia

Para que una colonoscopia se considere completa es necesario intubar el ciego, la certeza inequívoca de estar en esta localización se alcanza al visualizar las estructuras ahí presentes, esto es, la válvula ileocecal y el orificio apendicular (Figura 20).



Figura 20. A. Válvula ileocecal. B. Orificio apendicular.

Una vez llegados a este punto, es posible progresar a través de la válvula para acceder a íleon terminal (de

importancia en enfermedad de Crohn para la valoración de la ileitis y la toma de biopsias) o comenzar con la retirada, estimada para el cribado colorrectal entre 6 y 7 minutos, como mínimo, y momento en el que se prefiere realizar la terapéutica colónica.

Finalmente, hay que tener en cuenta que aquellos pacientes que hayan sido sometidos a una resección ileocólica en lugar de estas estructuras presentarán un receso quirúrgico o neociego con anastomosis ileocólica.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas + ExpertConsult. 10^a ed. Madrid: Elsevier; 2017.
- Kim J, Bak Y, Kim J, Seol S, Shin B et al. Clinical significance of duodenal lymphangiectasia incidentally found during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 2009; 41(6): 510-15.
- Rodríguez de Santiago E, Frazzoni I, Fuccio L, van Hooft JE, Ponchon T, Hassan C et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance – Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2020; 52(6): 491-97.
- Wilcox C, Muñoz-Navas M, Sung J. Atlas de endoscopia gastrointestinal clínica + ExpertConsult. 3^a ed. Madrid: Elsevier; 2013.

Capítulo

54

Recorrido por el mundo a través de clasificaciones, protocolos, escalas o criterios diagnósticos de patología digestiva

Martínez Crespo JJ, Jiménez Sánchez J, Ruiz Moreno M.

CASO CLÍNICO

Estando con mis residentes realizando una gastroscopia con toma de biopsias de duodeno en una paciente con sospecha de celiaquía, surgió la idea de hacer este pequeño capítulo en clave de humor. ¿Obedecen estas biopsias a algún protocolo diagnóstico conocido? ¿Será Sidney?, ¿Seattle? o por el contrario no tiene nombre de ciudad o nombre propio. ¿Y qué importa? ¿Cometo un grave error, si no me lo sé o no me acuerdo? Ahora parece, que el que no se sabe el nombre en cuestión, o no está actualizado, o desconoce las guías de práctica clínica o no pertenece a ese privilegiado grupo de médicos eruditos más preocupados por la forma que por el fondo.

El caso es que, es habitual, que dentro de la patología digestiva se “sigan” criterios, clasificaciones, escalas o protocolos que llevan el nombre de la ciudad donde los consensos son aceptados por parte de los expertos, que en ocasiones son difíciles de seguir en la práctica clínica y que, según los cambios o el atractivo de su geografía o gastronomía, les hacen hasta repetir (Roma IV). Decidimos pues, recoger y agrupar aquí los más importantes que, además, muchos vienen descritos en los capítulos correspondientes de este manual.

Con el único fin de aportar la mejor información desde otro prisma, pasamos a su descripción.

Ámsterdam-Bethesda

La “Venecia del norte”, con unos 130 puentes que unen 1600 canales y capital de los Países Bajos, da nombre a los criterios del llamado Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipoide (CCHNP). Fue inicialmente lugar de referencia para la

definición del CCHNP con dos revisiones: criterios de Ámsterdam I y II (incluía otros cánceres asociados como endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal) y un tercero modificado.

En la actualidad ha sido revisado y actualizado con los criterios de expertos reunidos en Bethesda en un intento de simplificar las cosas, pero sinceramente el clínico de gastroenterología general ha de mirarlos y cotejarlos para establecer un diagnóstico certero (ver en capítulo 25). Se ve que tampoco la ciudad americana del estado de Maryland, de donde es originaria una de sus más ilustres investigadoras en esta patología, dio con la varita mágica de los criterios diagnósticos, pues la sensibilidad para el cáncer sobrepasa escasamente el 50%.

Atlanta

Ciudad de la Coca Cola®, útil en la destrucción de bezoares gástricos, capital del estado de Georgia en Estados Unidos, sureña y cuna de los derechos de la población negra. Es importante en patología digestiva por la clasificación que lleva su nombre sobre la gravedad de pancreatitis y complicaciones locales como las colecciones líquidas (revisión Atlanta 2012) (ver en capítulo 45, Tablas 1 y 2).

La clasificación de las colecciones pancreáticas ha tenido impacto y ha permitido su diferenciación según el tiempo de instauración (menor o mayor de 4 semanas), la presencia de necrosis y las complicaciones sistémicas de la misma. La clasificación es importante a efectos de tratamiento; las colecciones líquidas que persisten más de cuatro semanas como el pseudoquist (sin necrosis) y la necrosis encapsulada (con necrosis) son las mejores candidatas a drenaje endoscópico.

Barcelona

El Hospital Clínico de Barcelona, uno de las instituciones sanitarias de la ciudad condal y ciudad de Gaudí, representa el orgullo para nuestro país de ofrecer una de las clasificaciones más importantes de toda la hepatología. La clasificación del hepatocarcinoma del Clínico de Barcelona (BCLC) agrupa en un preciso esquema todas las opciones terapéuticas del carcinoma hepatocelular (ver en capítulo 32, Figura 3).

La escuela de uno de los hospitales *top ten* del país iniciada por el Dr. Rodés, ha dado paso a los discípulos investigadores más importantes a nivel mundial en este ámbito, como los doctores Bruix y Llovet.

Tuve la suerte, como médico residente, de conocerlos en los momentos en los que esta clasificación vio la luz y hasta la fecha, no solo permanece actual, sino que es una referencia mundial.

Boston

Conocida como la capital de “Nueva Inglaterra” y la capital de Massachusetts. Una de las ciudades americanas más antiguas y de mayor riqueza por su economía e investigación. Considerado centro para la medicina.

En nuestro ámbito ha aportado a la colonoscopia su famosa escala de limpieza, un sistema de puntuación por debajo del cual no se admite una colonoscopia de calidad y esta debe ser repetida. Goza de gran aceptación siendo la más utilizada. Cualquier endoscopista que se preste, sabe mundialmente a que nos referimos con un Boston por encima de 2 en un informe endoscópico.

Como competidora principal, además de Ottawa, Chicago y Aronchik, tiene a la escala de Harefield, pero honestamente, más compleja en scores y tramos, también en deletrearla.

Bristol

La universidad de esta ciudad del suroeste de Inglaterra, da el nombre a la escala de consistencia de las heces, siendo todo un referente cuando hablamos del Síndrome de Intestino Irritable. El médico de cualquiera de las otras 34 ciudades del mundo llamadas Bristol creerá convencer a sus pacientes que se describió allí.

Ocupa un lugar importante en nuestro quehacer diario. No es infrecuente tener que mostrar en consulta a pacientes indecisos, pudorosos o dubitativos,

un esquema o tabla del tipo de heces que refieren, para saber su consistencia y aplicar el tratamiento correcto. La descripción semántica e iconográfica no tiene desperdicio con las modificaciones pertinentes por el colega de turno. Es un acierto (ver en capítulo 26, Tabla 1).

Fukuoka

En la ciudad situada en la isla Kyushu, tercera en tamaño de Japón, se estableció un consenso internacional para el manejo del tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI) (ver en capítulo 47, Figura 4). Consiste en una clasificación para determinar el tratamiento de las lesiones quísticas de páncreas basado en criterios de tamaño y otros signos de riesgo de malignidad (TC, USE).

Las clasificaciones de Fukuoka (2017) y de la AGA (2015) son aproximaciones en el todavía mundo perdido de las lesiones quísticas pancreáticas. Ambas mejoran la especificidad a expensas de empeorar sensibilidad. Son más conservadoras que anteriores, y pueden dejar pasar alguna lesión con focos tumorales desapercibidos.

Particularmente desde el punto del gastroenterólogo, considero mucha revisión por USE innecesaria en lesiones de bajo riesgo. El problema viene dado por la baja relación coste-beneficio de la RM.

Los Ángeles

Ciudad californiana de Estados Unidos conocida entre otras cosas por Hollywood, barrio asociado a la industria del cine. En el paseo de la fama de su boulevard están grabadas las manos de los más famosos cineastas de todos los tiempos.

Sin embargo, el grupo de trabajo que describió la clasificación de esofagitis por reflujo no está representado al lado de actores como Clint Eastwood.

La clasificación de los Ángeles, se utiliza para ver la severidad de la esofagitis péptica al igual que la de Savary-Miller (ver en capítulo 3, Tabla 1).

Ninguna de ellas es perfecta, y nada sustituye a la descripción endoscópica. Como siempre, los valores intermedios (B, C o II, III) son los más difíciles de apreciar. En definitiva, se trata es de diferenciar la leve de la severa a efectos de mantenimiento del tratamiento.

Milán

Los criterios del instituto del cáncer de la ciudad del duomo y del mundo de la moda, aún tiene vigencia

para la selección de candidatos a trasplante hepático en pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma. El único problema que representa es que, en algunas ocasiones, por cualquier condicionante paramédico, se sea menos restrictivo y la estadística de supervivencia a largo plazo del nuevo injerto empeore (ver en capítulo 32).

Paris

-Siempre nos quedará Paris-, decía Humphrey Bogart en la película Casablanca. -Paris, bien vale una misa-, afirmaba Enrique IV para tomar el control de la iglesia católica a través de la capital y reunificar Francia. Siempre nos quedará aprendernos bien la clasificación del grupo de trabajo reunido en la ciudad de la catedral de Notre Dame, de la Torre Eiffel, y de un sinfín de maravillas y reclamos turísticos.

Las lesiones superficiales neoplásicas de colon según Paris, se diferencian en polipoides (pediculadas y sésiles), no polipoides (elevadas, planas y deprimidas) y excavadas y estas a su vez, en lesiones extensión lateral granular o no granulares. Y todo esto con números romanos y subíndice en letras. Esta antípatica clasificación actualizada, se presta más, a ser objeto de pregunta rebuscada de examen por algún desaprensivo miembro de tribunal, que a describirla adecuadamente.

Es merecedora de seguimiento por adeptos acérquimos de programas de cribado de CCR y de superespecialistas de REM y DES. Reconozco que cada vez vamos siguiéndola con mayor ahínco y aunque no la hemos referenciado en el libro, es pertinente que le demos aquí su valor.

También debemos a la “Ciudad de la Luz” los criterios propuestos por Chazouillères et al. en 1998 para el diagnóstico de las formas *overlap* de HAI asociada a una o varias enfermedades colestásicas (CBP o CEP), con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 97%. Aunque a día de hoy su correcta caracterización sigue siendo un reto.

Praga

Capital de la actual república Checa, que con su “primavera” y aires de cambio, venció el inmovilismo y con la revolución de terciopelo provocó la caída del régimen comunista.

En su clasificación todavía quedan vestigios de otra, refiriéndose a un verdadero y estricto mapa de la mucosa metaplásica, en cuanto a profundidad de

afectación longitudinal y circunferencial (ver en capítulo 6, Figura 4) del esófago de Barrett.

Seguir esta clasificación al pie de la letra, además de la toma de biopsias sería lo correcto, aunque si la programación de una agenda de gastroscopias es muy densa, puede que algún endoscopista simplifique algo las cosas y el informe endoscópico no sea tan “primaveral”. Se combina con el protocolo de Seattle para la toma de biopsias (ver más adelante).

Roma

“La Ciudad Eterna”, capital del antiguo imperio romano y una de las grandes metrópolis más antiguas de la humanidad, ha sido cita habitual de consenso de uno de las clasificaciones de digestivo más revisadas, Roma IV.

Todo trastorno funcional de digestivo que se preste (estreñimiento, diarrea, distensión, dispepsia, pirosis, SII) obedece a los criterios de Roma IV para su definición y diagnóstico (ver en capítulo 26, Tabla 2; y en capítulo 27, Tabla 1).

Siento decir, como clínico, que fuera de su utilidad en el contexto de ensayos clínicos y estudios de investigación, todavía le queda alguna revisión más. Aunque cada vez se aproxima más a lo que la práctica clínica le pide a sus criterios.

Sídney

La ciudad de la “Casa de la ópera”, es la más grande de Australia. El sistema definido en este lugar ha tratado de clarificar el galimatías de los tipos de gastritis que combinan descripciones endoscópicas e histológicas (eritema, edema, hiperplasia etc.). Ningún grupo, hace un verdadero ejercicio de consenso y la variabilidad individual es una realidad.

Tampoco el protocolo de toma de biopsias, aun siendo más acertado y seguido, es perfecto. No es infrecuente, para acortar tiempo de exploración, la toma de biopsias en cuerpo y antró sobre el mismo punto y dejar de tomar la de incisura angular (ver en capítulo 11).

Tokio

Corresponde a la capital de Japón, ser lugar de revisión de una de las guías más recientemente actualizadas (2018), la de la colangitis aguda (ver en capítulo 43, Tabla 1).

Recoge unos criterios diagnósticos apoyados en signos clínicos, biológicos y de pruebas de imagen

que permiten establecer la presencia de colestasis e inflamación, característicos de la colangitis aguda, y dividirlos en grado de severidad. Representa una eficaz herramienta para instaurar el tratamiento idóneo según el grado de severidad y la posibilidad de drenaje biliar en caso necesario sin precipitación y dejando actuar al tratamiento antibiótico.

Cualquier especialista de vía biliar, se sentirá aliviado con esta clasificación, ante el empuje de un cirujano con la indicación “más que urgente” de una CPRE.

Viena

A la capital austriaca de la música, a orillas del Danubio, le corresponde la sede de la clasificación de neoplasias colorrectales precoces o neoplasias intraepiteliales no invasivas.

Ha supuesto un avance considerable en un intento por unificar las diferencias en la nomenclatura histopatológica japonesa y occidental, sustituyendo los términos adenoma/displasia por «neoplasia intraepitelial» (categorías 3 y 4) y reconociendo el papel pronóstico de la infiltración de la submucosa (categoría 5).

Es importante, con una u otra clasificación, el reconocimiento de estas lesiones no invasivas, que por su nula posibilidad de presentar metástasis locorregionales o a distancia pueden ser manejados con tratamiento local.

Más ciudades

Quedan otros lugares de la geografía relacionada con la patología digestiva que pasamos a enumerar para no extendernos con este capítulo.

Seattle y el protocolo de toma de biopsias en el esófago de Barrett, cada dos cm en los cuatro cuadrantes. **Ann Arbor**, universidad de Michigan y **Lugano**, Suiza, que hace referencia a los linfomas gastrointestinales. **Montreal**, clasificación que determina extensión y gravedad de colitis ulcerosa. **Chicago**, menos conocida, pero agrupa a todos los trastornos motores esofágicos. **Rochester**, **Minnesota** y su Clínica Mayo con otro índice de severidad, utilizado en colitis ulcerosa. **Londres** y sus criterios del King's College y **Clichy**, en Francia, con los suyos, que indican la necesidad de trasplante hepático urgente. **Baveno**, del Piamonte italiano, y su consenso sobre hipertensión portal y la clasificación de varices esofágicas y gástricas (Sarín-Baveno III). Y Finalmente **Maastricht**, al sur de los Países Bajos, y su clasificación modificada (Madrid 2011) que establece la

calidad del injerto hepático de los donantes en asistolia.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

No nos olvidamos de otras clasificaciones y nomenclaturas que afectan a cualquier apartado de la medicina digestiva que hacen referencia a nombres propios. **Zargar** y sus cáusticos. **Rockall** y sus índices de mortalidad en HDA y ulceras pépticas. **Glasgow-Blatchford** y su índice de riesgo preendoscópico e idoneidad de la endoscopia, tratamiento y mortalidad. **Forrest** y su riesgo de resangrado de úlcera péptica, donde *jet* suena mejor que “chorro”. **Kudo** y sus patrones diferenciadores de pólipos. **Rutgeerts** y su índice de recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn. **Rosemont** y sus criterios USE de pancreatitis crónica. **Todani** y sus quistes de coléodo-co. **Bismuth-Corlette** y el colangiocarcinoma hiliar. **Aldrete** y su escala modificada para dar el alta en endoscopia tras sedación. **Mallampati** y predicción de intubación. **Ramsay** y su escala de nivel de conciencia para sedación.

Otras clasificaciones o recomendaciones están “huérfanas de nombre”, no existiendo ciudad o nombre propio de su principal investigador o líder de grupo de trabajo que las agrupe. Como, por ejemplo, las recomendaciones utilizadas para la toma de biopsias en cualquier tramo del tubo digestivo según la guía de práctica clínica ASGE (2013) (Tabla 1), con el fin de disminuir la variabilidad y evitar trabajo innecesario a nuestros patólogos. O bien, éste ha caído en el olvido por su nula funcionalidad. Lo siento por Paquet y sus varices, relegada por Sarín-Baveno agrupándolas en grandes y pequeñas.

En resumen, y como hemos podido ver, hay un gran número de clasificaciones, criterios, escalas y protocolos en nuestra especialidad. Lo más importante de todo, es saber, no tanto la clasificación de memoria en sí, sino, usar el sentido común y aplicarlas en caso necesario o recurrir a ellas en situaciones concretas.

Enhorabuena a todos y a muchos otros que habré omitido inconscientemente, por toda la aportación a nuestro mundo de la especialidad.

Dedico este capítulo, a todos los médicos de Aparato Digestivo y resto de disciplinas, que estudian, están al día, actualizan sus conocimientos y sobre todo reflexionan y guardan sus dudas para resolverlas, con espíritu de superación y autocritica, permitiendo ofrecer lo mejor de ellos mismos, a su única inquietud, el paciente.

Tabla 1. Recomendaciones para la toma de biopsias endoscópicas ASGE (2013)

ESOFAGO	
Enfermedad	Biopsia
ERGE	No hay protocolo establecido Biopsias dirigidas en mucosa irregular
Esofago de Barrett	Biopsias en los 4 cuadrantes en la mucosa con aspecto de Barrett Con sospecha o sin displasia: cada 2 cm (protocolo de Seattle): - DBG: cada 1-2 cm - DAG: cada 1 cm
Esofagitis eosinofílica	Realizar recogida de 2-4 biopsias de esófago proximal y distal *Añadir biopsias de antro y duodeno si sospecha de gastritis eosinofílica
Esofagitis infecciosa	Viral: múltiples biopsias de márgenes y base de las úlceras. Envío a AP y microbiología (PCR viral) Candiásica: múltiples biopsias del área afecta
ESTOMAGO	
Enfermedad	Biopsia
<i>H. pylori</i>	Realizar 3 biopsias: curvatura mayor del cuerpo, unión cuerpo-antro y curvatura mayor del antro Protocolo de Sídney: 2 de antro (ambas curvaturas), 1 en incisura y 2 en cuerpo (ambas curvaturas)
Ulcera péptica	Múltiples biopsias de la base y los bordes de la úlcera cuando se sospecha malignidad o apariencia Una vez biopsiados son siempre candidatos a polipectomía los pólipos:
Pólips gástricos	- De glándula fúndica > 1 cm - Hiperplásicos > 0,5 cm - Adenomatosos de cualquier tamaño
Gastritis atrófica autoinmune	Individualizar. Biopsiar úlceras, nódulos, pólipos, masas sospechosas...
Gastritis atrófica con metaplasia	Se recomiendan de 7-12 biopsias: 4 en antro (a 2-3 cm del píloro), 2 en incisura, 4 en cuerpo medio (2 por curvatura) y 2 en cardias
INTESTINO DELGADO Y GRUESO	
Enfermedad	Biopsia
Enfermedad celiaca	Realizar recogida de 4-6 biopsias entre bulbo duodenal y segunda porción duodenal
Colitis microscópica	Realizar ≥ 2 biopsias de colon derecho, transverso, descendente y sigma
EII	Diagnóstico inicial: Ileocolonoscopia con ≥ 2 biopsias de al menos 5 sitios que incluyan íleo y recto Si EDA por sospecha de EII: ≥ 2 biopsias de esófago, estómago y duodeno Vigilancia de displasia: - Biopsiar o extirpar todas las lesiones visibles - Cromoendoscopia con biopsias dirigidas y biopsias de los segmentos para evaluar inflamación - Pancolitis: biopsias de los 4 cuadrantes cada 10 cm de ciego a recto (mínimo 33 biopsias) - No pancolitis: biopsias de los 4 cuadrantes cada 10 cm limitado a la zona de extensión - Sospecha de reservoritis: múltiples biopsias del reservorio y de asa aferente

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; DBG: Displasia de bajo grado; DAG: Displasia de alto grado; AP: Anatomía Patológica; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; EDA: Endoscopia digestiva alta; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

AGRADECIMIENTOS

A todo el que ha contribuido de una u otra manera a que este libro pueda ser una realidad. Gracias a todos.

A nuestro gerente del Área de Salud VII Murcia Este, Juan Antonio Marqués, que creyó en nosotros y nos ilusionó en el proyecto facilitándonos su viabilidad, a través de la Dirección de Gestión y del Servicio de Suministros.

A todas y cada uno de las especialidades involucradas directa e indirectamente en su elaboración, y no quiero que se me olvide ninguna: Radiología, Anatomía Patológica, Cirugía General, Medicina Interna, Dermatología, etc.

Al equipo de enfermería de endoscopia digestiva de pruebas funcionales del Hospital.

A nuestros médicos pioneros de digestivo en el Hospital y gracias a quienes todo empezó: Ramón de Prado, Adrián Ortolano y Manolo Lozano. Sirva este libro como regalo de alguien que ha intentado seguir vuestro ejemplo.

A Encarna Campillo y Marisa López, compañeras de Unidad de Calidad, que nos adentraron en el bonito mundo de la realización de algoritmos y esquemas de toma de decisiones y nos iniciaron en el diseño y maquetación del libro.

A Lola Acosta, documentalista del Hospital Reina Sofía, quién reviso a conciencia la bibliografía consultada y la actualizó.

A Mar Sánchez, de la unidad técnica de comunicación, que nos ha asesorado sobre cuestiones técnicas lingüísticas y nos ha proporcionado los logos oficiales.

A Paola Grande e Irene Gallego, quienes con sus ilustraciones han dado el toque artístico a este libro.

A Javier Jiménez y Miguel Ruiz, médicos residentes, y Blanca Gallego, adjunta de la sección, coautores de este manual, por no cesar en su empeño de llevarlo a la excelencia. No se puede trabajar mejor y con más ilusión. Son un ejemplo. Mil Gracias.

A Marta y Ana Martínez que, además de ser mis hijas, estuvieron pendientes del libro y me ayudaron con algunos trucos del procesador de texto.

A todos nuestros familiares y amigos que han soportado nuestras quejas y horarios intempestivos durante el periodo de su elaboración de la mejor forma posible.

Y como no, a todos vosotros, los lectores, que espero que os guste y sea una referencia para que os aficionéis al estudio de la medicina digestiva y os sirva para entender mejor y tratar con mayor rigor a vuestros pacientes.

Juan José Martínez Crespo
Jefe de Sección de Aparato Digestivo
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

CASOS CLÍNICOS

DE APARATO DIGESTIVO EN EL REINA SOFÍA DE MURCIA



CASOS CLÍNICOS

DE APARATO DIGESTIVO EN EL REINA SOFÍA DE MURCIA

