



Gastro **trilogía**

2 0 1 6

EPISODIO I

*Patología hepatobiliar y
pancreática de la A a la Z*
y

XXXVI Curso de hígado y páncreas
«Dr. Francisco Esquivel Rodríguez»

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Dra. María Victoria Bielsa Fernández



Gastro **trilogía**

2 0 1 6

EPISODIO I

*Patología hepatobiliar y
pancreática de la A a la Z*

y

XXXVI Curso de hígado y páncreas
«Dr. Francisco Esquivel Rodríguez»

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Dra. María Victoria Bielsa Fernández

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Gastrotrilogía I *“Patología hepato biliar y pancreática de la A a la Z” y XXXVI Curso de hígado y páncreas*
«Dr. Francisco Esquivel Rodríguez» es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de
Gastroenterología, A.C. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

1a. edición
© 2016, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-359-2

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
(AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO
Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Ana Lydia Arcelus Cano, Ana Paula Cortina Romo,
María Mercedes Carrasco García, Carolina Alessia Villalobos Pagani

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109,
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120,
Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com
www.ameditores.com

PRÓLOGO

Desde 1976, la Asociación Mexicana de Gastroenterología ha realizado tres reuniones regionales anuales. Estos eventos han ido creciendo, evolucionando y cambiando de nombre de Reuniones Regionales a Gastromáster y desde 2014 las llamamos Gastrotrilogías.

Sin perder su objetivo primario de difundir a nivel nacional los avances y la buena práctica de la gastroenterología, este año cumplimos ya 40 años de tan exitosas reuniones y retomando sus inicios, se llevarán a cabo cubriendo las regiones norte, centro y sur de la República Mexicana.

En esta ocasión, la Gastrotrilogía 2016 episodio I, inicia en la región centro del país en la ciudad de Morelia, Michoacán, fundiéndose con el ya tradicional Curso de Hígado y Páncreas: “Dr. Francisco Esquivel Rodríguez” en su xxxvi edición, lo que hace darme cuenta que este curso de Morelia es apenas cuatro años más joven que nuestras reuniones regionales, por lo que no quiero dejar de mencionar mi agradecimiento al hijo del fundador y codirector del curso, el Dr. Francisco Esquivel Ayanegui quien junto con el Dr. Luis Uscanga Domínguez diseñaron este atractivo programa.

El presente libro es una compilación de los temas de este evento al que hemos titulado: *Patología hepatobiliar y pancreática de la A a la Z* con temas de actualidad que presentarán más de 30 profesores nacionales, socios muy activos de la AMG y de reconocido prestigio que han demostrado un enorme compromiso con el objetivo primario de actividades académicas de la AMG: la actualización y difusión de la gastroenterología en México. Así pues, estoy segura de que este libro nos será de gran utilidad para actualizarnos y que muchos lo tendremos en nuestro acervo bibliográfico para consulta en nuestra práctica diaria.

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Presidente AMG

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe del Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Jefe del Servicio de Endoscopia del Hospital General “Miguel Silva”
Morelia, Michoacán

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco

LISTA DE AUTORES

Dr. Luis Álvarez Ávalos
Gastroenterólogo endoscopista
Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Secretaría de Salud
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán

Dr. Carlos Arnaud Carreño
Cirujano del aparato digestivo
Hospital General “Aurelio Valdivieso” de la Secretaría de Salud
Oaxaca de Juárez, Oaxaca

Dr. Raúl Bernal Reyes
Consultor en Gastroenterología
Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

Dr. Fernando Centeno Cárdenas
Profesor Titular de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí

Dr. Carlos Chan Núñez
Jefe del Servicio de Cirugía HPB
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Antonio de la Torre Bravo
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México

Dr. Jorge Hernández Calleros
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Walter Kettenhofen Enríquez
Doctor en Edificio Médico Okabe
Aguascalientes, Aguascalientes

Dr. René Malé-Velázquez
Director Médico
Instituto de Salud Digestiva y Hepática
Guadalajara, Jalisco

Dr. Eduardo R. Marín-López
Hospital Ángeles Puebla
Hospital para el Niño Poblano
Puebla, Puebla

Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz
Jefe de la División de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas
Gastroenterólogo
Torre Médica de Irapuato
Irapuato, Guanajuato

Dr. Mario Peláez-Luna
Profesor Asociado de Medicina
División de investigación, Facultad de Medicina, UNAM
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Jorge Pérez Manauta
Hospital Español de México
Ciudad de México

Dra. María Teresa Rizo Robles
Clínica de Hepatitis
Servicio de Gastroenterología
Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza
Ciudad de México

Dr. Federico Roesch Dietlen
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela
Hospital Aranda de la Parra
León, Guanajuato

Dr. Félix Ignacio Téllez-Ávila
Departamento de Endoscopia Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

Dr. Carlos Torres Vega
Cirujano adscrito
Servicio de Cirugía General
Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Secretaría de Salud
Morelia, Michoacán

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	Enzimas hepáticas anormales en paciente asintomático: evaluación y manejo Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela	13
2	Abscesos hepáticos Dr. Fernando Centeno Cárdenas	18
3	Hígado y embarazo Dra. María Teresa Rizo Robles	22
4	Hepatotoxicidad por fármacos Dr. Eduardo R. Marín-López	31
5	Insuficiencia hepática aguda: abordaje y tratamiento Dr. Aldo Torre Delgadillo	38
6	Alternativas terapéuticas y fisiopatología en encefalopatía hepática Dr. Aldo Torre Delgadillo	44
7	El hígado en el síndrome metabólico Dr. Raúl Bernal Reyes	52
8	Hepatitis autoinmune Dr. René Malé-Velázquez	58
9	Colestasis: causas y abordaje diagnóstico Dr. Luis Álvarez Ávalos	70
10	Colecistitis aguda Dr. Federico Roesch Dietlen	78
11	Guías clínicas de manejo para colangitis aguda Dr. Carlos Torres Vega	86
12	Estenosis de la vía biliar. Causas y manejo endoscópico Dr. Antonio de la Torre Bravo	91
13	Detección y manejo quirúrgico de las lesiones de la vía biliar Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz	98
14	¿Podemos prevenir la pancreatitis post-CPRE? Dr. Walter Kettenhofen Enríquez	105
15	Actualidades en el tratamiento médico de la pancreatitis aguda Dr. Carlos Arnaud Carreño	112
16	Necrosis pancreática infectada: alternativas de tratamiento endoscópico Dr. Félix Ignacio Téllez-Ávila	120
17	Pancreatitis aguda: el papel actual de la cirugía Dr. Carlos Chan Núñez	128

18	Pancreatitis crónica: ¿debería preocuparnos en México? Notas sobre epidemiología Dr. José Ramón Nogueira de Rojas	134
19	Pancreatitis crónica: ¿podemos hacer el diagnóstico precoz? Dr. Mario Peláez-Luna	139
20	Dolor pancreático: un reto de tratamiento Dr. Jorge Pérez Manauta	145
21	Pancreatitis crónica. Tratamiento sustitutivo: trucos para el uso apropiado de las enzimas pancreáticas Dr. Jorge Hernández Calleros	149

Enzimas hepáticas anormales en paciente asintomático: evaluación y manejo

Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela

Hospital Aranda de la Parra
León, Guanajuato

SITUACION FRECUENTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la práctica diaria de la medicina es muy frecuente encontrar alteraciones en las enzimas hepáticas de sujetos sin síntoma alguno. Hay varias razones para este hecho, la primera de ellas es la enorme utilización de estas pruebas en diversos escenarios como lo son: su inclusión rutinaria en los *check ups* médicos, en los bancos de sangre, en los requisitos para contratación de personal en las empresas, en la adquisición de seguros médicos, en la promoción de los laboratorios de análisis clínicos en sus “baterías y perfiles,” etc. En las clínicas y hospitales se emplean por igual en la valoración de pacientes con problemas médicos, quirúrgicos, pediátricos, gineco-obstétricos, relacionados o no con enfermedades hepáticas.¹

Por otro lado la enfermedad hepática no alcohólica, conocida por sus siglas en inglés como NAFLD y que es la causa principal de enfermedad hepática en todo el mundo, en particular en sujetos que ignoran su existencia, es otro factor que contribuye al hallazgo de alteraciones de las enzimas hepáticas en sujetos sin síntomas.

NAFLD

La prevalencia mundial de la enfermedad hepática no alcohólica es de 25.24% con mayor prevalencia en Medio Oriente y Sudamérica y menor en África.² La NAFLD es sin duda la causa más frecuente de elevación moderada y persistente de elevación de enzimas hepáticas, en todo el mundo y en los diferentes niveles de atención médica.^{3,4,5} En España

no sólo es la causa más frecuente de elevación de aminotransferasas, hasta de un 27%, sino también de incremento de fosfatasa alcalina y de gama glutamil transpeptidasa.⁶ Ante el gran problema de salud que representa la NAFLD, Tejos y col,⁷ encontraron que la cuantificación, únicamente de alaninoaminotransferasa (ALT) es de mayor utilidad en la detección de la enfermedad sobre todo en grandes grupos poblacionales. No es necesario recurrir a la cuantificación de otras enzimas o utilizar otros métodos diagnósticos. Sobre este mismo punto Tomizawa y su grupo⁸ en Japón, han encontrado que la elevación de ALT con unos triglicéridos dentro de los límites normales se asocia a hígado graso. Xu⁹ por su parte postula que siendo la ALT un indicador más específico de daño hepático que la aspartatoaminotransferasa (AST), debería sólo cuantificarse ésta, sin utilizar AST. Se ahorrarían así 100 millones de dólares al año en los servicios de salud de los Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Conservadoramente, en la práctica diaria, del 1 al 4% de los sujetos asintomáticos tendrían unas pruebas de funcionamiento hepático (PFH) anormales. En los Estados Unidos se ha encontrado una prevalencia de elevación de aminotransferasas de 7.9% siendo ésta mayor en mujeres, México-Americanas y su causa más común la NAFLD.¹⁰ En 2006 la prevalencia en el mismo país había aumentado a 8.9% sin un incremento en la frecuencia de hepatitis C ni consumo de alcohol.¹¹ En un estudio realizado en los sujetos sanos de la Marina Real del Reino Unido encontraron que hasta el 9% de ellos tenían alguna anormalidad en las PFH.¹²

ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS (EL A, B Y C)

Aspectos fisiológicos

La ALT es una enzima que cataliza la transferencia de grupos amino para formar oxaloacetato. Está compuesta por 496 aminoácidos codificados en un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 8. Se encuentra abundantemente en el citosol del hepatocito, su actividad en el hígado es 3000 veces mayor que en el suero y su vida media es de 47 ± 10 horas que es mucho mayor que la de la AST que tiene una vida de 17 ± 5 horas. Mantiene altas concentraciones en los hepatocitos de la zona I y menor en los de la zona 3, mientras que la AST tiene concentraciones semejantes en todos los hepatocitos y se encuentra también en: músculo estriado, corazón, riñón, cerebro y páncreas.^{13, 14}

Estrictamente hablando, las aminotransferasas no miden la función del hígado sino el daño del hepatocito. La fosfatasa alcalina y la gamaglutamil transpeptidasa miden de alguna manera el flujo de la bilis de tal manera que su elevación implica colestasis.

Uno de los aspectos fundamentales del tema que me ocupa es el concepto de normalidad que representa los valores de ± dos derivaciones estándar de las cifras encontradas en la población general.¹⁵ De entrada, 5% de los sujetos tendrán cifras por arriba (2.5%) y (2.5%) por debajo de lo normal. Recientemente ha habido una tendencia a disminuir los rangos de normalidad particularmente los de la ALT sobre la base de que de esta manera se pueden detectar más casos de hepatitis C, de NAFLD y mejorar así la predicción de riesgo de síndrome metabólico. Estos valores serían del rango de hasta 30 U/L en los varones y de 19 U/L en las mujeres.^{16, 17, 18}

VARIABLES, PRESENTACIÓN EN SUJETOS CON PROBLEMAS O CON ENFERMEDADES ASOCIADAS

En la valoración de todo paciente con alteración en enzimas hepáticas es imperativo conocer las variantes que existen en relación con: edad, sexo, raza, grupo sanguíneo, horario, ejercicio, estado nutricional, embarazo, obesidad y el hecho de que existen múltiples enfermedades o situaciones que se acompañan de anomalías en las enzimas del hígado.

La fosfatasa alcalina por ejemplo es más alta en sujetos mayores de 60 años que en jóvenes.¹⁹ También está más elevada en el embarazo, en el tercer trimestre, por actividad de la placenta y del tejido óseo.

La gamaglutamil transpeptidasa en cambio está disminuida en el tercer trimestre²⁰ del embarazo. Los sujetos con grupo sanguíneo O o B producen mayor fosfatasa alcalina después de una comida grasosa.²¹ Los valores de aminotransferasas son definitivamente mayores en los varones y se ha observado que la actividad de la ALT es mayor por las tardes.^{22, 23}

En algunos grupos de hispano-americanos se han encontrado cifras un poco mayores de aminotransferasas que en otros grupos étnicos al igual que después de ejercicio físico intenso sobre todo cuando éste se hace en forma esporádica y ocasional.

En sujetos sanos por ejemplo, se puede observar una rápida y profunda elevación de enzimas hepáticas después de una hiperalimentación con comida rápida.²⁴ Sabido es que los sujetos con algunos problemas neuropsiquiátricos como la anorexia nervosa²⁵ o la apnea del sueño,²⁶ suelen acompañarse de elevación de aminotransferasas, por mecanismos no muy bien conocidos.

Es imperativo conocer que cerca del 40% de los sujetos con enfermedad celíaca tienen elevación de enzimas hepáticas, en rangos variables y que en la gran mayoría de los casos esas alteraciones se corrigen después de una dieta libre de gluten por varios meses.²⁷

Más interesante aún resulta saber la gran interacción que existe entre el sistema endocrino y el hígado y la gran cantidad de padecimientos y situaciones que pueden acompañarse de NAFLD.²⁸ El hipotiroidismo es un buen ejemplo de ello e igual cosa puede decirse del síndrome metabólico, el ovario poliquístico, etc.

Y qué decir de las observaciones recientes de que algunos pacientes con síndrome de intestino irritable y síndrome metabólico presentan elevación de aminotransferasas y gamaglutamil transpeptidasa que pudieran explicarse por alteraciones en esa estrecha inter-relación entre el daño hepático-alteraciones metabólicas y la microbiota intestinal.²⁹

¿QUÉ HACER ANTE UNA ANORMALIDAD EN UN SUJETO ASINTOMÁTICO?

Lo primero es definir ¿qué tan elevadas están las aminotransferasas? ¿a qué niveles?.³⁰

Si la elevación no es mayor a cinco veces de los valores normales y se ha excluido razonablemente la implicación de algo relacionado con: abuso de alcohol, antecedentes transfusionales, de tatuajes, familiares, hipertrigliceridemia, diabetes y la exploración física es negativa, hay que explorar meticulosamente, el uso de: drogas, toxinas, complementos, hierbas y medicamentos recordando que estos tres últimos pueden producir clínica e histológicamente todos los tipos de enfermedad hepática y que pueden cursar desde manifestaciones sub-clínicas, con leves alteraciones en las PFH hasta falla hepática fulminante que requiera trasplante hepático. En la Tabla 1 se mencionan los compuestos que más comúnmente se han visto involucrados en la producción de daño hepático.

Recientemente, y como un buen ejemplo, Friedrich y su grupo³¹ han informado un considerable número de casos de daño hepático inducido por drogas (DILI=Drug-induced Liver Injury) y específicamente por el uso de antidepressivos particularmente por: mianserina, agomelatina, clomipramina y en menor proporción los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina: escitalopran, citalopran y fluoxetina. Describen muy bien la gama de manifestaciones clínicas y las alteraciones tanto en las aminotransferasas como en la gamaglutamiltranspeptidasa que presentaron sus casos.

Un buen número de autores^{32, 33} están de acuerdo en que después de haber hecho las consideraciones anteriores, el primer paso es valorar la posibilidad de que las anomalías estén relacionadas con algún problema técnico y por ello deba repetirse la cuantificación de las enzimas alteradas. Este hecho es más digno de tomarse en cuenta si hay duda de la calidad y origen del laboratorio clínico. La realización de una segunda determinación puede hacerse de inmediato o bien después de cuatro semanas de haber retirado medicamentos, bebidas alcohólicas etc. Al mismo tiempo y de acuerdo con cada caso podrán acompañarse de otros estudios complementarios como marcadores de hepatitis virales, anticuerpos, etc.

Si la elevación no es mayor de cinco veces los valores normales y el predominio de la elevación es a expensas de AST, habrá que pensar en: hepatitis crónica viral por virus B o C, hepatitis aguda por virus A o E o infección por citomegalovirus, Epstein bar o mononucleosis, daño por medicamentos, toxinas, hierbas, NAFLD, hepatitis autoinmune y más raramente en: hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, E. de Wilson.

Si el predominio es a expensas de ALT las posibilidades a considerar son: hepatitis alcohólica, cirrosis o NAFLD. Como causas no hepáticas: hemólisis, miopatía, ejercicio intenso, enfermedad tiroidea o enfermedad celíaca.

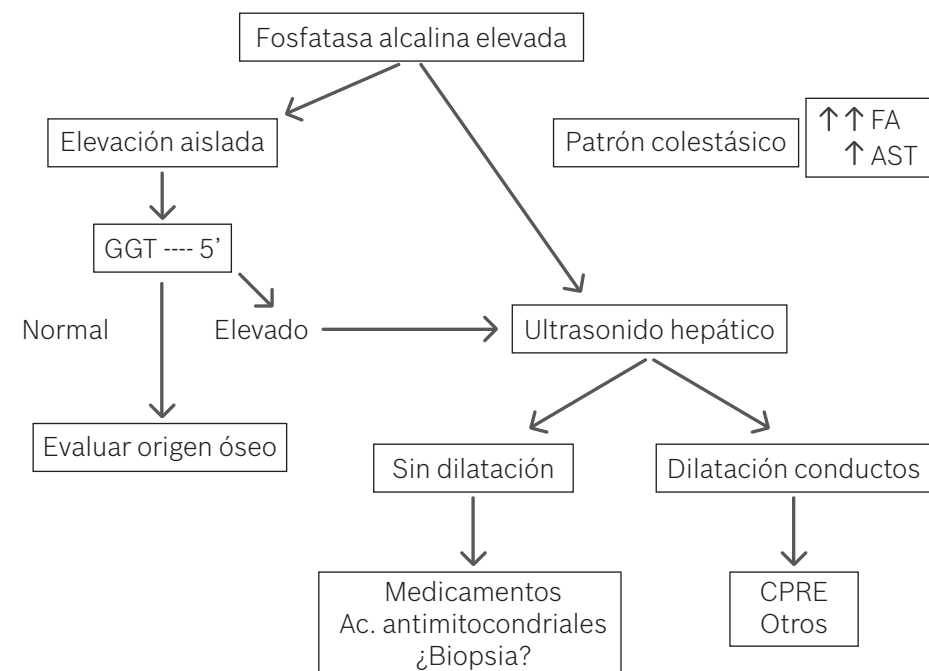
Si la elevación de las aminotransferasas superan quince veces los valores normales habrá que considerar: hepatitis aguda viral severa por virus A o E, medicamentos, drogas, toxinas, hepatitis isquémica, hepatitis autoinmune, E. de Wilson, obstrucción aguda de la vía biliar, ligadura de arteria hepática o síndrome de Budd-Chiari.

FOSFATASA ALCALINA

Comprende un grupo de metaloenzimas de zinc que catalizan la hidrólisis de ésteres de fosfato orgánico y que son producidas en: el canalículo biliar, hueso, riñón, placenta e intestino. Sus elevaciones por lo tanto pueden estar relacionadas con problemas a nivel de hígado o fuera de éste. Dentro de las causas hepatobiliares de elevación de fosfatasa alcalina están: obstrucción de la vía biliar, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, medicamentos, metástasis hepáticas, absceso hepático, síndrome de conductos biliares evanescentes, colestasis recurrente benigna, colestasis intrahepática del embarazo, hepatitis y cirrosis. Dentro de las causas no hepáticas de elevación de la enzima están: enfermedad ósea, embarazo, insuficiencia renal crónica, linfoma, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones, procesos inflamatorios y otros.

En la práctica clínica es útil en ocasiones seguir el algoritmo que se muestra en la figura 1. Y así poder precisar la causa y origen de la alteración de la fosfatasa alcalina.

Figura 1. Algoritmo para determinar la causa de elevación de fosfatasa alcalina



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Green RM. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367-1384.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2015 Dec 28. Doi: 10.1002/hep.28431.
- Samperio-González MA, et al. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.06.006>.
- Durand Vital D. Élevation modérée, persistante et inexpliquée des transaminases. Unexplained subclinical chronically elevated transaminases. *Le Revue de Médecine Interne* 2013; 34:472-478.
- Oh RC, Hustead TR. Causes and Evaluation of Mildly Elevated Liver Transaminase Levels. *Am Fam Physician* 2011;84:1003-1008.
- Bendezú García RA, Casado Martín Marta, Lázaro Sáez Marta et al. Elevación de enzimas hepáticas en nuestro medio: estudio etiológico y de la eficacia de una consulta de acto único. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:450-456.
- Tejos R., Padilla O., Pizarro M et al. Niveles séricos de alaninoaminotransferasa en población chilena: análisis de los resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2013; 141:909-916.
- Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F et al. Elevated levels of alanine transaminase and triglycerides within normal limits are associated with fatty liver. *Experiment Therapeutic Med* 2014; 8:759-762.
- Xu Q, Higgins T, Cembrowski GS. Limiting the testing of AST. A Diagnostically Nonspecific Enzyme. *Am J Clin Pathol* 2015; 144:423-426.
- Clark JM, Frederick LB, Diehl AM. The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:960-967.

- Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The Prevalence and Predictors of Elevated Serum Aminotransferase Activity in the United States. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:76-82.
- Simpson MA, Freshwater DA. The interpretation and management of abnormal liver functional tests. *J R Nav Med Serv* 2015; 101:74-79.
- Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM. et al. Serum Activity Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease. *Hepatology* 2008;47:1363-1370.
- Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med Clin N Am*.2014;98:1-16.
- Lichtenstein GR. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 1234:1264-1266.
- Prati D, Taioli E, Zanella A. Update Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-9.
- Al-hamoudi W, Ali S, Hegab B et al. Revising the Upper Limit of Normal Levels of Serum Alanine Aminotransferase in a Middle Eastern Population with Normal Liver Histology. *Dis Dis Sci* 2013; 58:2369-2375.
- Janicko M, Veseliny E, Orencak R et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction de metabolic syndrome risk. *Eur J Gastroenterol* 2015; 27:405-411.
- Heino AE, Jokipii SG. Serum alkaline phosphatase levels in the aged. *Ann Med Intern Fenn* 1962;51:105-109.
- Matin A, Sass DA. Liver Disease in Pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:335-353.
- Bamford KF, et al. Serum-alkaline-phosphatase and the ABO blood-groups. *Lancet* 1965;1(7384):530-531.
- Fraser C. Biological variation in clinical chemistry: an update: collated data, 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 116:916-923.
- Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei A. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology* 1999; 28:1724-1725.
- Kechagias S, Emersson A, Dahqvist O. et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008; 57:649-654.
- Smith RW, Korenblum C, Thacker K et al. Severely elevated transaminases in an adolescent male with anorexia nervosa. *Int J Eat Disor* 2013; 46:751-754.
- Li J, Zhang YL, Chen R. Elevated Serum Liver Enzymes in Patients with Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome. *Chin Med J* 2015; 128:2983-2987.
- Castillo NE, Vanga RR, Thimmaiah G. Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease and the Effect of a Gluten-Free Diet in the US Population *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1216-1222.
- Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11053-11076.
- Lee SH, Kim KN, KM Kim. Irritable Bowel Syndrome May Be Associated with Elevated Alanine Aminotransferase and Metabolic Syndrome. *Yonsei Med J* 2016;57:146-152.
- Goessling W, Friedman LS. Increased Liver Chemistry in an Asymptomatic Patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:852-858.
- Friedrich ME, Akimova E, Huf W. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016, 1-9. doi:10.1093/injp/pyv126.
- Molano RA, Gallegos JF. Evaluación del sujeto asintomático con enzimas hepáticas anormales. *Rev Gastroenterol Mex* 2008?; 41-42.
- Maier KP. The patient with slightly increased liver function tests. *Schweitz Rundsch Med Prax* 2005; 94:139-143.

Abscesos hepáticos

Dr. Fernando Centeno Cárdenas

Profesor titular de Gastroenterología

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

San Luis Potosí

ABSCESOS PIÓGENOS

En décadas anteriores, la mayoría de los casos de absceso hepático se debían a una complicación extra intestinal de la amibiasis intestinal. En la actualidad esto ya no es tan frecuente gracias al diagnóstico precoz y a un tratamiento antiamibiano eficaz.¹ En la actualidad la mayoría de los casos son abscesos piógenos asociados a otras entidades como neoplasias, inmunosupresión, diabetes mellitus, cirugía biliar o endoscopia intervencionista.

Cada vez es más frecuente que un absceso hepático piógeno pueda ser la primera manifestación de una neoplasia de colon, de la vesícula o de un hepatocarcinoma.² También es observado como una complicación de la quimioembolización o de la ablación percutánea de una neoplasia hepática.³

La infección de la vía biliar puede propagarse al hígado a lo largo de los vasos que entran al órgano o partir de un foco séptico adyacente. Los abscesos hepáticos pueden también ocurrir como una complicación de la esfinterotomía endoscópica o desarrollarse en las siguientes 3 a 6 semanas de una anastomosis quirúrgica biliar. Con menor frecuencia, surgen como la complicación de una bacteremia secundaria a patología abdominal subyacente como la enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con biológicos e inmunomodulares. Otras causas posibles son: la diverticulitis, úlcera péptica perforada o penetrada y con menos frecuencia, la endocarditis bacteriana.

Aproximadamente en un 30% de los abscesos hepáticos piógenos no se identifica el foco infeccioso causal. Se ha propuesto en estos casos como fuente potencial la flora oral sobre todo en pacientes con enfermedad periodontal grave.

La mayoría de los abscesos piógenos son polimicrobianos, las bacterias que se han cultivado a partir de los abscesos se enumeran en Tabla 1.⁴ Con mejores métodos de cultivo y un diagnóstico más temprano, el porcentaje de los casos atribuidos a microorganismos anaerobias se ha incrementado, encontrándose *bacteroides fragilis* con mayor frecuencia a lo reportado previamente. En zonas endémicas de *salmonella typhi*, se ha relacionado a esta bacteria como causa de abscesos piógenos asociados a colangitis piógena recidivante. Los abscesos hepáticos causados por *Staphylococcus aureus* son más frecuentes en los niños o en los adultos con septicemia asociada a alteración en la respuesta inmune del huésped.⁵ Los pacientes con neoplasias hematológicas e inmunosupresión importante, pueden presentar abscesos fúngicos por *Candida Albicans* en el hígado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes pueden ser: Fiebre “en agujas”, dolor en hipocondrio derecho y deterioro del estado general. En algunos casos puede predominar el ataque al estado general, con febrícula, pérdida de peso y dolor abdominal en flanco e hipocondrio derechos o en epigastrio; Cuando el foco infeccioso es de origen biliar, el cuadro clínico suele ser más intenso, con

abscesos múltiples que pueden evolucionar rápidamente a sepsis y choque. Cuando el absceso está cerca de la cúpula hepática, el dolor se puede irradiar más al hombro derecho y puede acompañarse de tos, secundaria a irritación del diafragma.

La exploración física revela fiebre, hepatomegalia dolorosa a la palpación e incluso a la percusión. La esplenomegalia es rara, salvo en los abscesos crónicos, la ictericia se encuentra solo en los casos que se acompañan de colangitis o compresión de la vía biliar.

Las alteraciones en exámenes de laboratorio incluyen: leucocitosis con o sin neutrofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y elevación en proteína C reactiva. En las pruebas de función hepática (PFH): Bilirrubinas en rangos normales, elevación de fosfatasa alcalina, aminotransferasas normales o ligeramente elevadas. Los hemocultivos permiten identificar al microorganismo responsable en el 50% de los casos.

La teleradiografía de tórax puede mostrar elevación de hemidiafragma derecho y atelectasia.

El ultrasonido hepático es accesible, con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y además sirve de guía para punción/aspiración del absceso. Los resultados de los cultivos del material aspirado son positivos en el 90% de los casos aunque esto puede variar si el paciente ya ha recibido antibióticos.

La tomografía axial computarizada (TAC) es muy precisa con una sensibilidad cercana al 100%, permite localizar con precisión en absceso, valorar su relación con estructuras adyacentes y detectar si existe gas en su interior lo cual se asocia a mayor mortalidad. Deben diferenciarse de otras lesiones como quistes, neoplasias benignas y malignas, hiperplasia nodular focal y hemangiomas.

La resonancia magnética es más sensible que la TAC para abscesos pequeños, ya que da una señal de baja intensidad en las imágenes potenciadas.

El pseudotumor inflamatorio, también llamado granuloma de células plasmáticas es una lesión benigna y rara que se caracteriza por

ser de tejido fibroso, infiltrado por células inflamatorias, la causa es desconocida, las personas afectadas son varones jóvenes con antecedentes de una infección reciente, pero rara vez se logra aislar el patógeno causal a partir de la lesión.

TRATAMIENTO

Consiste en administrar el antibiótico específico contra el microorganismo causal y en un buen número de casos, el drenaje del absceso por vía percutánea con control radiológico con la opción de colocar un catéter de drenaje hasta que la cavidad desaparezca, aunque la aspiración intermitente puede ser tan eficaz como el drenaje continuo.⁶ Si los abscesos son múltiples solo se aspiran los de mayor tamaño, los de menor tamaño suelen curar con el antibiótico. Cuando el absceso se asocia a una obstrucción de la vía biliar es importante eliminar la compresión, lo cual se puede hacer por vía endoscópica o transhepática. Cuando el drenaje es incompleto o las manifestaciones clínicas persisten, entonces habrá que recurrir al drenaje quirúrgico.⁷

El tratamiento inicial debe ser con antibióticos de amplio espectro, puede emplearse una cefalosporina de tercera generación + metronidazol para cubrir microorganismos anaerobios, mientras se tiene resultados de los cultivos. Una vez que se tienen los resultados de cultivo y antibiograma se dará tratamiento dirigido que se mantendrá por vía intravenosa por dos semanas, para después cambiar a la vía oral hasta completar 4 - 6 semanas.⁸

La mortalidad en los pacientes con abscesos hepáticos tratados con antibiótico y drenaje percutáneo ha mejorado sin embargo hay algunos factores que empeoraran el pronóstico, como el aislar varios microorganismos, la hipoalbuminemia, neoplasia maligna subyacente, falla orgánica múltiple y retraso en el diagnóstico.⁹

ABSCESO HEPÁTICO AMIBIANO

El absceso hepático amibiano (AHA) es más frecuente en el hombre que en la mujer. La posibilidad de que sujetos que viajan a una zona endémica desarrollen un absceso amibiano, son mayores a las que tienen los residentes de la misma región.

En el AHA la presentación clínica es más aguda que en el absceso piógeno. Característicamente se presenta con fiebre elevada, dolor en hipocondrio derecho con irradiación al hombro y hepatomegalia. Aun cuando el sitio inicial de la infección es colon, menos de un tercio de los pacientes tendrán diarrea o antecedente de disentería. Los pacientes ancianos que viven en zonas endémicas pueden presentar cuadros crónicos y manifestarse únicamente con fiebre y pérdida de peso.

La complicación más frecuente del AHA es la pleuropulmonar que se produce por ruptura y paso del contenido del absceso hacia el espacio pleural, lo que hará necesario drenaje percutáneo del líquido pleural. Es posible también la apertura del absceso a bronquios, con la aparición de tos productiva, con expulsión de gran cantidad de material necrótico de aspecto achocolatado (vómica). También puede presentarse ruptura del absceso a cavidad peritoneal y dar manifestación de abdomen agudo lo que requerirá de tratamiento quirúrgico urgente.

En los exámenes de laboratorio, usualmente la biometría hemática reporta leucocitosis con predominio de segmentados. En PFH, aminotransferasas normales o ligeramente elevadas y un incremento importante en fosfatasa alcalina. Ante la sospecha de amibiasis intestinal invasora, el diagnóstico se hace con la demostración de trofozoitos hematófagos de *E. Histolytica* y se debe realizar en cuanto se toma la muestra de heces fecales (amiba en fresco), ya que el agua o el calor destruyen a los trofozoitos.

Tabla 1. Bacterias Aisladas en Absceso y Sangre de los Pacientes

Aerobios GRAM (-)	Aerobios GRAM (+)	Anaerobios
Escherichia Coli	Enterococo	Bacterioides
K. Pneumoniae	Streptococcus Pyogenes	Fusobacterium
Enterobacter	Staphylococcus Aureus	Estreptococos
Pseudomona	Streptococcus Milleri	Peptotrectococcus
Citrobacter		Peptococcus
Morganella		Clostridium
Proteus		
Salmonella		

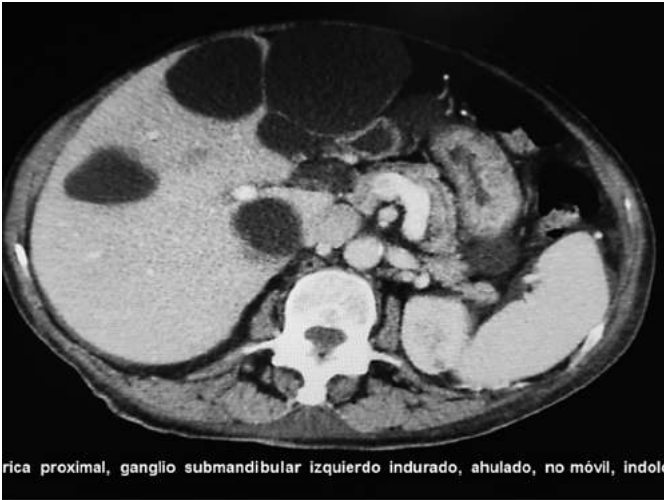
La serología es útil para el diagnóstico de amibiasis invasiva, el método de Elisa es positivo en más del 90% en pacientes con AHA, pero debe correlacionarse con el cuadro clínico así como datos de laboratorio y gabinete, ya que el 10% aun con datos positivos de absceso hepático agudo tiene pruebas serológicas negativas.

El ultrasonido o TAC de abdomen son de gran utilidad, se describen en general como lesiones únicas situadas en lóbulo derecho, pero también se han descrito abscesos múltiples. El diagnóstico diferencial es con los abscesos piógenos (Tabla 2). Si hay duda diagnóstica, debe procederse a la punción del absceso y la administración de metronidazol se iniciará antes de la misma. La presencia de un aspirado espeso de color pardo-rojizo (achocolatado) es característica de AHA, los trofozoitos suelen no identificarse. Debe plantearse la aspiración en los casos que no responden al tratamiento con metronidazol en los primeros 5 días, ya que en la mayoría de los pacientes a las 72 hrs. remiten la fiebre y el dolor abdominal. De lo contrario la punción será útil para el diagnóstico diferencial con absceso piógeno.

El tratamiento habitual metronidazol intravenosa durante cinco días después por vía oral por 10 días. No se ha podido desarrollar una vacuna contra *E. Histolytica* debido a que la infección natural no produce inmunidad a largo plazo.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

Absceso Amibiano	Absceso Piógeno
En general único	A menudo múltiple
En general lóbulo derecho	En cualquier lóbulo
Presentación agudo	Presentación subagudo



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haque R, Huston CD, Hughes M. et al: Amebiasis. N. Engl.J. Med 348: 1565, 2003.
2. Manan J. Priyanka M, Kinesh Ch, et al: Newly Diagnosis Liver Abscess: Colonoscopy required. AM. J. Gastroenterol 110: S329, 2015.
3. Molle I, Thulstrup A, Vilstrup H, et al: Increased risk and case fatality rate of pyogenic liver Abscess in patients with liver cirrhosis. Gut 48:260, 2001.
4. Brook I, Frazier EH.: Microbiology of liver and spleen abscesses. J. Med Microbiol 47:1075, 1998.
5. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, et al: Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. Ann Surg 235:383,2002.
6. Yu SC, Ho SS, Lau WY et al: Treatment of pyogenic liver abscess: Prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. Hepatology 39:932,2004.
7. Lee KT, Wong SR, Sheen PC: Pyogenic liver abscess: An audit of 10 years experience and analysis of risk factors. Dig Surg 18:459,2001.
8. Ng FH, Wong WM, Wong C, et al: Sequential Intravenous/oral Antibiotic Vs Continuous intravenous antibiotic in Thetreatment of pyogenic liver abscess. Aliment Pharmacol Ther, 16:1083, 2002.
9. Alvarez J.A. Gonzalez J. Baldonado RF, et al: Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. Am J. Surg, 181:177,2001.

Hígado y embarazo

Dra. María Teresa Rizo Robles

Clínica de Hepatitis

Servicio de Gastroenterología

Hospital de Especialidades

Centro Médico La Raza

Ciudad de México

HÍGADO Y EMBARAZO

Durante el embarazo normal existen muchos cambios fisiológicos y hormonales en el organismo de la madre durante el proceso de adaptación al crecimiento fetal. Algunos de estos cambios son reflejados en estudios de laboratorio y pueden ser interpretados erróneamente como patológicos, sospechándose una enfermedad hepática no existente.

Sin embargo es importante saber que si hay enfermedades hepáticas durante el embarazo, aunque poco frecuentes, pueden afectar la evolución natural y asociarse a alta morbi-mortalidad materno-fetal.

El conocimiento de los cambios fisiológicos durante el embarazo y las diferentes enfermedades hepáticas que pueden ocurrir es esencial para establecer un diagnóstico temprano que nos permita establecer el manejo apropiado.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

El volumen de sangre se expande durante el embarazo debido a retención de sal y agua. Esto induce un estado de hemodilución, con aumento del volumen plasmático circulante, aumento en el gasto cardíaco (40%), reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial. Estos cambios son mayores durante el segundo trimestre y se mantienen estables hasta el parto. En consecuencia a la hemodilución los niveles séricos de ácido úrico, albúmina, proteínas totales y hematocrito pueden disminuir o estar normales. Por otro lado, los niveles de fosfatasa alcalina (FA)

en el suero pueden estar elevados sobre todo en el tercer trimestre, como resultado de la producción de FA a partir de la placenta y del desarrollo del hueso fetal. También hay aumento de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) debido a la producción de esta AFP por el hígado fetal. En cambio, los valores en suero de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), bilirrubinas (Bs) y tiempo de protrombina (TP) permanecen en el rango normal.¹

Las hormonas sexuales femeninas afectan el sistema hepatobiliar de varias maneras: los estrógenos promueven la saturación de colesterol biliar e inhiben la síntesis hepática de ácido quenodesoxicólico, mientras que la progesterona disminuye la contractilidad de la vesícula biliar² y contribuye a formación de bilis litogénica que contribuye la formación de lodo y cálculos biliares.

El embarazo es reconocido como una condición pro-coagulante por la alteración en la concentración de factores de coagulación. Hay una disminución leve de antitrombina III, proteína C y proteína S, un aumento en los factores de 1 al 10 y del factor de 12, y un aumento en la concentración de fibrinógeno que favorece un estado de hipercoagulabilidad.

El embarazo normal también se asocia a supresión de varias funciones inmunológicas mediadas por el sistema humoral y celular con el fin de aceptar al feto considerado como un injerto semi-alogénico y expresará antígenos heredados del padre, los que al ser reconocidos como “no propios por la madre” deberían generar una respuesta inmune de rechazo.

Sin embargo en condiciones normales este hecho no se da, y la madre no rechaza al feto.¹

La concentración sérica de colesterol LDL, HDL, lipoproteínas, apolipoproteínas y leptina aumentan durante el embarazo. Esto permite el almacenamiento de grasa y el suministro de energía para el feto en crecimiento. Con la progresión del embarazo, aumentan las demandas nutricionales del feto y el almacenamiento de grasa materna disminuye. En consecuencia, las concentraciones séricas de componentes lípidos comienzan a disminuir hacia el final del embarazo y volver rápidamente a la normalidad después del parto sobre todo cuando la madre está amamantando.

El tamaño del hígado no cambia durante el embarazo normal y la histología hepática sigue siendo esencialmente normal durante toda la gestación.³

ENFERMEDADES HEPÁTICAS DEL EMBARAZO

Dentro del espectro de enfermedades hepáticas durante el embarazo, para fines prácticos y didácticos se pueden dividir en 3 categorías:

1. Las enfermedades hepáticas específicas del embarazo
2. Las enfermedades hepáticas agudas que ocurren concomitantemente con el embarazo
3. Enfermedades hepáticas crónicas que pueden complicar el embarazo

ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Las enfermedades hepáticas específicas del embarazo se pueden dividir en 2 categorías, según su asociación o no con la preeclampsia.

ENFERMEDADES NO RELACIONADAS CON LA PREECLAMPSIA

Hiperemesis gravídica (HG)

Se define como la presencia de náusea y vómito severo e intratable asociado con deshidratación, cetoacidosis y pérdida de peso de más del 5%. La presencia de náuseas, con o sin vómitos, ocurre en un 50-90% de todos los embarazos. Las náuseas típicas del embarazo aparecen desde la sexta semana del embarazo, alcanzan su pico máximo en la se-

mana nueve y disminuyen su frecuencia a partir de la semana 16. La hiperemesis gravídica es considerada como la manifestación más grave dentro del espectro clínico de las náuseas y vómitos del embarazo. La incidencia de este cuadro no está bien documentada y varía entre un 0,3% - 2% de los embarazos según las series de casos.⁴

La etiopatogenia de la HG se desconoce pero se han postulado varias teorías enfocadas principalmente a las alteraciones hormonales que se producen en el embarazo. Durante el primer trimestre, se produce un aumento plasmático de la gonadotropina coriónica (HGC), hormona que se ha observado especialmente elevada en mujeres con HG y se ha correlacionado con la severidad de la misma. La HGC puede activar los receptores de la TSH, suprimir la TSH y elevar T4. HGC Y T4 elevadas correlacionan con la severidad de la HG.⁵

Aunque la HG no es una enfermedad hepática primaria, se presentan alteraciones en las pruebas de función hepática, hay elevación de ALT y AST en el 50% de los casos con valores típicamente 2-3 veces su valor normal y puede haber también elevación discreta de las bilirrubinas. Estas alteraciones son transitorias y desaparecen al mejorar el cuadro⁶. El tratamiento está enfocado en controlar vómito y prevenir la deshidratación. Se requiere hidratación parenteral y en caso necesario nutrición enteral o parenteral. Doxilamina y vitamina B6 son la primera línea de tratamiento. Metoclopramida y cloropromazina son fármacos de segunda línea. Y en los casos refractarios, los pacientes pueden responder con el uso de ondasetron o glucocorticoides, siendo estos la última línea de rescate por el mayor riesgo de parto prematuro.⁷ Esta alteración es recurrente en embarazos subsecuentes.

Colestasis intrahepática del embarazo (CIE)

La CIE es la enfermedad hepática específica del embarazo más común. Es una enfermedad colestasica reversible que se manifiesta típicamente durante el tercer trimestre con prurito con o sin ictericia desaparece después del nacimiento y es recurrente en embarazos posteriores. Es una condición benigna para la madre pero puede presentarse muerte fetal o prematuridad. Su incidencia es variable, varía del 3-5 % de los embarazos. Se considera que es la principal causa de ictericia en el emba-

razo. La etiología es compleja y multifactorial pero hay evidencia creciente de que existe una disfunción en los transportadores hepato-canaliculares genéticamente predeterminada. El diagnóstico es clínico basado en la presencia de prurito e idealmente aunado a la elevación sérica de ácidos biliares (AB). La elevación de AB correlaciona con el riesgo de complicaciones fetales.⁸ La ictericia, cuando se presenta ocurre 2-4 semanas después del inicio de prurito. Los estudios de laboratorio reportan elevación importante de FA y ácidos biliares y puede existir elevación discreta de ALT y AST. Las bilirrubinas se elevan en forma discreta en el 30% de los casos. La GGT puede estar discretamente elevada. No se requiere biopsia hepática. El tratamiento está enfocado en manejo del prurito. El tratamiento de elección de primera línea es el ácido ursodesoxicólico (UDCA) con mejoría clínica y bioquímica hasta en el 75% de los casos⁹. El tratamiento de segunda elección es la rifampicina, un potente agonista del receptor de pregnane X (PXR), involucrado en la fisiopatología de la colestasis, combinando PXR con UDCA se puede obtener efecto sinérgico.¹⁰

En pacientes con colestasis prolongada debe monitorizarse el tiempo de protombina y corregirse la deficiencia de vitamina K por el riesgo de hemorragia fetal.

El prurito desaparece dentro de las 48 hrs postparto y las alteraciones bioquímicas desaparecen después de varias semanas. La evolución de feto puede ser menos benigna que la de la madre por incremento del riesgo de parto prematuro, muerte neonatal o sufrimiento fetal. La CIE es una enfermedad recurrente.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA PREECLAMPSIA

Preeclampsia (PE)

La PE es un síndrome, que clásicamente se caracteriza por la triada de hipertensión, edema y proteinuria en el tercer trimestre del embarazo. Estrictamente se define por elevación de la tensión arterial (> 140/90) después de la semana 20 del embarazo combinada con proteinuria (> 300 mg/dio), con al menos una disfunción orgánica (renal, hepática, hematológica o neurológica), disfunción útero-placentaria y restricción del crecimiento fetal. Se presenta del 3% al 5% de las embarazadas. Esta

es una de las principales causas de alteraciones hepáticas en el embarazo. El involucro hepático se manifiesta generalmente con elevación de las transaminasas, dolor en hipocondrio derecho e ictericia leve en algunos casos. La elevación de ALT Y AST es moderada pero puede variar de 10-20 veces su valor normal, la elevación de las bilirrubinas cuando se presenta generalmente no es mayor de 5 mg/dl.¹¹ No existe una terapia específica para la afección hepática pero su presencia es indicativa de un cuadro grave de preeclampsia y de la necesidad de una inducción del parto inmediata para prevenir el desarrollo de eclampsia, ruptura de la cápsula hepática o necrosis hepática aguda grave.

Síndrome HELLP (SH)

Se presenta en el 0.1% de todos los embarazos y en el 10% de los embarazos con preeclampsia. Este síndrome se considera como una forma severa de preeclampsia. El síndrome HELLP se caracteriza, como su acrónimo en inglés, por una hemólisis (hemolysis), elevación de las transaminasas hepáticas (elevated liver test) y plaquetopenia (low platelet count). Por lo tanto, los criterios diagnósticos incluyen hemólisis, elevación moderada de transaminasas (ALT y AST) y trombocitopenia. El síndrome de HELLP se presenta en el tercer trimestre de embarazo, entre la semana 27 y 36 de gestación, pero hasta el 25% se puede presentar postparto. Se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática asociada con lesión vascular endotelial, depósitos de fibrina en vasos sanguíneos, activación plaquetaria con consumo de plaquetas que da como resultado áreas de hemorragia pequeñas a difusas con necrosis, que da lugar a hematomas capsulares y hasta hemorragia intraperitoneal.¹²

Desde el punto de vista clínico no hay características específicas para diferenciarlo de la preeclampsia. La mayoría de las pacientes presentan dolor en hipocondrio derecho, náusea, vómito, cefalea, edema, proteinuria e ictericia leve. El diagnóstico debe ser rápidamente establecido por la morbilidad materna fetal asociada y se establece con estudios de laboratorio para documentar hemólisis, mediante determinación de DHL, bilirrubina indirecta y anemia, elevación de ALT y AST, con valores que van de 200 a 700 IU/L y trombocitopenia. En estudios de imagen de

casos graves, la tomografía de hígado puede reportar hematoma subcapsular, hemorragia parenquimatosa y zonas de infartos. Estas alteraciones correlacionan con la trombocitopenia y no con la disfunción hepática. Las cifras de plaquetas son pronósticas, el síndrome de HELLP es grave cuando la cifra de plaquetas es inferior a 50.000/ μ l, moderado entre 50.000-100.000 plaquetas/ μ l y leve cuando están entre 100.000 y 150.000/ μ l.¹³ Este síndrome se puede presentar en sobreposición con hígado graso agudo del embarazo. El tratamiento específico es la inducción urgente del parto. Las complicaciones que pueden presentarse son coagulación vascular diseminada, hematoma subcapsular, hemorragia intraparenquimatosa hasta ruptura hepática. A pesar de estas graves y raras complicaciones, este síndrome es más peligroso para el feto y se asocia a retardo en crecimiento intrauterino, prematuridad y muerte neonatal.¹⁴

Hígado graso agudo del embarazo (HGAE)

Esta es una condición potencialmente fatal tanto para el bebé como la madre considerada como una urgencia obstétrica que debe de diagnosticarse oportunamente para implementar el manejo adecuado. Se presenta en el tercer trimestre del embarazo y se estima una incidencia de un caso por 20,000 embarazos.¹⁵ Se presenta entre la semana 30 y 38 de gestación pero hasta un 20% se presenta postparto. Las características clínicas tienen amplio espectro y van desde dolor leve en hipocondrio derecho y malestar general hasta falla hepática aguda con ascitis.

La etiopatogenia de esta enfermedad se asocia con una alteración en la β -oxidación de ácidos grasos en la mitocondria de los hepatocitos. En condiciones normales, los productos de la oxidación de los ácidos grasos aportan la energía necesaria para el crecimiento del feto. La β oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria hepática es un proceso complejo que requiere de varias enzimas esenciales. Las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, son enfermedades genéticas autosómicas recesivas que involucran alteración en el transporte y oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria, principalmente mutaciones en la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD). Esta alteración genética puede estar tanto en la madre y / o en el feto. Una teoría es que la

deficiencia genética de esta enzima en la madre, reduce la capacidad materna de oxidar los ácidos grasos de cadena larga en el hígado y en la placenta, aunado a una deficiencia fetal de LCHAD causa acumulación de ácidos grasos y sus metabolitos, los cuales son hepatotóxicos para el hígado, provocando así una infiltración grasa microvesicular centrolobulillar progresiva, la cual puede conducir a una insuficiencia hepática aguda grave.¹⁶

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes son elevación de bilirrubinas y transaminasas, sin embargo puede haber elevación de amoníaco, ácido láctico y de aminoácidos que reflejan alteración mitocondrial. También pueden presentarse múltiples alteraciones como elevación de azoados, leucocitosis, trombocitopenia, disminución de fibrinógeno, dependiendo de la severidad del cuadro. El diagnóstico definitivo es mediante estudio histopatológico, sin embargo raramente se llega a realizar una biopsia por la prioridad de inducir el parto y estabilizar a la madre. Se han propuesto y validado criterios clínicos¹⁷ diagnósticos para HGAE que están basados en la presencia de seis o más de las siguientes alteraciones en ausencia de otra etiología: vómito, dolor abdominal, polidipsia/poliuria, encefalopatía, bilirrubina elevadas, hipoglucemia, leucocitosis, ácido úrico elevado, amoníaco elevado, ascitis o hígado graso por ultrasonido, hipoglucemia, leucocitosis, elevación de transaminasas, elevación de creatinina y esteatosis microvesicular por biopsia. El reconocimiento temprano de esta enfermedad con interrupción del embarazo y el soporte de la falla hepática de la madre mejorará el pronóstico para la madre y el hijo. Puede haber recurrencia de esta enfermedad en embarazos posteriores debido a la naturaleza genética de esta entidad.

En los casos de hígado graso agudo del embarazo tanto a la madre como al producto se les debe realizar la prueba para detectar la mutación de LCHAD. Al producto también se le deben solicitar otras pruebas para excluir desórdenes metabólicos que puedan desencadenar hígado graso agudo del embarazo.¹⁸ Los bebés portadores de estas alteraciones deben de llevar una dieta y cuidados específicos.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS AGUDAS Y EMBARAZO

Hepatitis viral

La hepatitis viral es la causa más común de ictericia en el embarazo. La evolución clínica generalmente es benigna y no diferente de las mujeres no embarazadas a excepción de la hepatitis E y la causada por el virus del Herpes simple. El diagnóstico de la hepatitis viral se establece igual que en las pacientes no embarazadas, mediante la realización de los marcadores virales específicos.

La *hepatitis A*, tiene curso similar a las pacientes no embarazadas. Generalmente es autolimitada y no hay transmisión vertical de la enfermedad. Puede presentarse parto prematuro u otras complicaciones gestacionales si la hepatitis se presenta durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. La hepatitis A no es indicación de interrupción de embarazo, cesárea o supresión de la lactancia. Se sugiere que mujeres embarazadas se apliquen la vacuna de hepatitis A si viajaran a áreas con alta prevalencia de esta enfermedad.

En relación a la *hepatitis E*, es conocida su asociación con un incremento de mortalidad materno- fetal y complicaciones obstétricas sobre todo cuando se presenta en el tercer trimestre del embarazo. Con alto riesgo de hepatitis fulminante y mortalidad de un 25%. En casos de hepatitis aguda grave en el tercer trimestre del embarazo, debe investigarse la presencia de virus hepatitis E. No existe vacuna. Se recomienda que las embarazadas no viajen a zonas endémicas de hepatitis E.

En relación a la *Hepatitis B aguda*, su evolución es similar a la de mujeres no embarazadas. Aquí la importancia radica en la transmisión vertical al feto cuando la infección ocurre en el tercer trimestre del embarazo, que es hasta del 90% de los casos y de un 10% cuando la hepatitis se presenta en el primer trimestre del embarazo. Contaminación prenatal, perinatal y en infancia temprana es de alto riesgo para evolución a la cronicidad del bebé. Todos los neonatos de madres portadoras de Ags-VHB deben de recibir vacuna y gama-globulina de hepatitis B dentro de las primeras 12 horas de nacidos.¹⁹

La *Hepatitis C* en embarazadas no agrega un riesgo mayor que en no embarazadas, a menos que esté en fase de cirrosis. El riesgo de transmisión neonatal existe en el 3% al 5%.

La *hepatitis por herpes simple tipo 1 y tipo 2* es rara y generalmente afecta a pacientes inmunosuprimidos y la mujer embarazada tiene mayor riesgo que la población general. El cuadro clínico es de una hepatitis anictérica con lesiones mucocutáneas hasta en el 50% de los casos. Desde el punto de vista bioquímico cursan con elevación importante de transaminasas y alteraciones en la coagulación²⁰ con riesgo de desarrollar hepatitis fulminante y enfermedad diseminada. Debe de sospecharse en embarazadas con fiebre, síntomas respiratorios con neumonitis o encefalitis aun en ausencia de las lesiones cutáneas. Deben solicitarse serología y PCR para llegar al diagnóstico preciso. El tratamiento es con Aciclovir y debe administrarse tan pronto el diagnóstico este establecido.

La *hepatitis por citomegalovirus (CMV)* en países desarrollados es del 1 al 4 % de las mujeres embarazadas que adquieren infección primaria por CMV y hay transmisión vertical hasta el 33% de los casos. Generalmente esta infección es asintomática y cuando hay síntomas puede presentarse como una infección respiratoria con elevación de transaminasas y linfocitosis. El diagnóstico es serológico, por biopsia o ambos. No hay tratamiento específico y la evolución es benigna para la madre. En el neonato, la infección por CMV es una de las principales causas de infecciones congénitas con una incidencia de 25%. La transmisión vertical puede asociarse a retraso mental, malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, ictericia, hepatoesplenomegalia y microcefalia. Se recomienda el diagnóstico intrauterino. La infección congénita puede ser asintomática al nacimiento y manifestarse tardíamente.

Embarazo y trombosis

Como ya se ha comentado el embarazo es una condición que favorece la trombosis y el síndrome de Budd Chiari, puede presentarse de nuevo en pacientes embarazadas. El cuadro clínico puede ser amplio, desde un curso silencioso o subagudo, donde ascitis, dolor abdominal y hepatomegalia puede ser la manifestación inicial. El tratamiento depen-

derá del cuadro clínico de presentación con anticoagulación.²¹

ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS QUE PUEDEN COMPLICAR EL EMBARAZO

Cirrosis

Generalmente las pacientes con cirrosis tienen reducción de la fertilidad debido a las alteraciones metabólicas y endocrinas propias de la hepatopatía. Cuando el embarazo ocurre, hay riesgo de aborto, parto prematuro y muerte neonatal. Series recientes han reportado mortalidad del 1.6 % y tasas de descompensación del 10%.²² La hemorragia variceal secundaria a hipertensión portal es la principal causa de mortalidad materna en pacientes con cirrosis,²³ esto secundario al aumento de la presión portal en el tercer trimestre. En la hipertensión portal no-cirrótica, la función hepática y reproductiva esta conservada, pero la incidencia de hemorragia es similar a la de pacientes con cirrosis.²⁴

En las pacientes con cirrosis que desean embarazarse a pesar del conocimiento de la enfermedad hepática, y que tengan varices con riesgo de hemorragia, se recomienda realizar ligadura antes del embarazo, sin embargo esta recomendación no está aprobada ni consensada. En las pacientes con cirrosis embarazadas se recomienda realizar una endoscopia en el segundo trimestre para evaluar la presencia de varices y el riesgo de hemorragia. En relación a la extracción del producto se recomienda cesárea para evitar el trabajo de parto y disminuir el riesgo de hemorragia en pacientes con varices esofágicas.

El tratamiento de la hemorragia aguda en el embarazo es endoscópico y se debe de evitar el uso de terlipresina para evitar los efectos vasoconstrictores asociados a isquemia uterina.²⁵

Hepatitis crónica B

Se recomienda que a toda embarazada se realice la determinación del antígeno de superficie del virus B para diagnosticar oportunamente esta infección. El embarazo en sí no tiene efectos en el hígado en las madres portadoras del virus B, a excepción de cuando la cirrosis ya está establecida. El problema radica aquí en evitar la transmisión vertical. Si existe la presencia de DNA del virus B en el

tercer trimestre, la transmisión se puede evitar dando tratamiento con análogo de nucleósidos. Tenofovir es el análogo de nucleósido de primera línea de tratamiento en Hepatitis B y embarazo.²⁶

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática progresiva que afecta predominantemente a mujeres de todas las edades, las pacientes con hepatitis autoinmune pueden embarazarse y no tener complicaciones sin embargo la actividad de esta enfermedad puede ser impredecible, puede haber remisión de la enfermedad debido a la tolerancia inmune inducida por el embarazo o reactivación con elevación de las transaminasas durante el embarazo y hasta en el 50% después del parto. Se asocia también con incremento de parto prematuro u óbitos. El uso de esteroides sigue siendo el tratamiento de elección, ya que inducen rápida remisión y son seguros durante el embarazo para la madre, pero existe un riesgo para el producto para tener paladar hendido si se administra durante el primer trimestre. Azatioprina ha sido usada para mantener remisiones.

La terapia no debe de ser retirada durante el embarazo ya que puede condicionar reactivación de la enfermedad. Datos recientes muestran que, un pobre control de la enfermedad el año previo a la concepción y ausencia de la terapia inmunosupresora durante el embarazo, son factores de riesgo para descompensación durante el embarazo.^{27,28}

Cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante (CEP)

Pocos casos se han descrito con CBP Y CEP. Esto es debido a la edad tardía de presentación. Aunque los reportes sugieren riesgo de partos prematuros. El diagnóstico y manejo es similar al de una mujer no embarazada. Cuando la CBP se presenta en el embarazo puede inducir inicio del prurito. El UDCA es el tratamiento de elección.

TRASPLANTE HEPÁTICO Y EMBARAZO

Aunque no es muy frecuente, cada vez existen casos de embarazos a término en pacientes con antecedentes de trasplante hepático. La fertilidad después del trasplante se restablece generalmente al mes del trasplante por

lo que debe de indicarse medidas anticonceptivas.²⁹ Se han reportado varias series de casos algunas con evolución favorable y otras con deterioro del injerto por eclampsia u otras complicaciones. En caso de embarazo se debe de continuar la inmunosupresión, evitando los fármacos con mayor asociación a teratogenicidad. La planeación de embarazo en este grupo de pacientes debe de ser bien discutido por los riesgos asociados a la madre y al bebé.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades hepáticas en el embarazo tienen un espectro clínico muy amplio y constituye un reto diagnóstico para los especialistas obstetras y hepatólogos. Pueden presentarse como un padecimiento benigno que se resuelve con el nacimiento del bebé sin consecuencias graves materno fetales o cursar con graves alteraciones que resultan en falla hepática aguda y muerte materno-fetal. Aunque no existen marcadores clínicos diagnósticos para cada una de las enfermedades aquí mencionadas una historia clínica detallada, puede ser la mejor guía para un diagnóstico diferencial, interrogando sobre enfermedades hepáticas previas, factores de riesgo para hepatopatía existente y gestacional. Toda paciente con hepatopatía conocida y embarazo debe ser canalizada con médicos con experiencia en estos casos. El diagnóstico temprano es la clave para decidir la interrupción del embarazo y disminuir la morbimortalidad materno fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maternal physiology. In: Cunningham F G, Leveno J.K, Bloom S L, Hauth JC, Gilstrap IIIC L, Wenstrom D K, editors. Williams Obstetrics. McGraw Hill, 2005: 122-150.
2. Gilat T, Konikoff F. Pregnancy and the biliary tract. Can J Gastroenterol 2000; 14 Suppl D: 55D-59D.
3. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. Histopathology 1986; 10:555-570.
4. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J 2002; 78:76-79.
5. Gill BK, Jindal P, Kumar R, Tiwari S, Sharma N, Goel A. A study of thyroid status in hyperemesis gravidarum. Indian J Clin Biochem 2007; 22:148-151.
6. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009;360:2528-2535.
7. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD007575.
8. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2009;15:2049-2066.
9. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004; 40:467-474.
10. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. J Hepatol 2015; 62:S25-S37.
11. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122-1131.
12. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. Obstet Gynecol Surg 2004; 59:838-845.
13. J. Eileen Hay. Liver Disease in Pregnancy. Hepatology 2008; 47:1067-1076.
14. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol 2004; 31:807-833.
15. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008; 57: 951-956.
16. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107:115-120.
17. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002;51:876-880.
18. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999; 340: 1723-1731.
19. Licata A, Ingrassia D, Serruto A, Soresi M, Giannitrapani L, Montalto G, et al. Clinical course and management of acute and chronic viral hepatitis during pregnancy. J Viral Hepat 2015; 22:515-523.
20. Morteale KJ, Barish MA, Yucel KE. Fulminant herpes hepatitis in an immunocompetent pregnant woman: CT imaging features. Abdom Imaging 2004; 29:6
21. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, Ceccaldi PF, Plessier A, Valla D, et al. Pregnancy and vascular liver disease. J Clin Exp Hepatol 2015;5:41-50.82-684.
22. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:694-699.
23. Pajor A, Lehoczy D. Pregnancy in liver cirrhosis. Assessment of maternal and fetal risks in eleven patients and review of the management. Gynecol Obstet Invest 1994;38:45-50.
24. Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, Dhiman RK, Chawla Y. Non-cirrhotic portal hypertension in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2001;72:1-7.
25. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology 2014; 60:954-963.

26. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #38: hepatitis B in pregnancy-screening, treatment and prevention of vertical transmission. Am J Obstet Gynecol 2015;85: 134-142.

27. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2012;38 J239–J244.

28. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. J Clin Gastroenterol 2009;43:350–356.

29. Armenti VT. Pregnancy after liver transplantation. Liver Transpl 2012;18:619–620.

Hepatotoxicidad por fármacos

Dr. Eduardo R. Marín-López*

Dra. Nora María Marín Rentería**

Hospital Ángeles Puebla*

Hospital para el Niño Poblano**

Puebla, Puebla

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad por fármacos conocida mundialmente por sus siglas en lengua Inglesa como *Drug Induced Liver Injury* (DILI) es probablemente uno de los retos más importantes en todo el mundo que enfrentan Gastroenterólogos y Hepatólogos en donde es la causa más importante de insuficiencia hepática aguda.¹ No es muy bien entendido el daño producido por fármacos. Los reportes de DILI han aumentado y llevan a enfermedad hepática aguda y crónica del hígado en forma significativa tanto en niños como en adultos.² La falta de pruebas diagnósticas objetivas, el espectro de la presentación clínica y forma idiosincrática (independiente de la dosis y duración del fármaco, la ruta de exposición y o factores identificados en el huésped) que en la mayoría de los casos, hace más difícil el diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos. La forma intrínseca o no-idiosincrática es predecible y tiene relación con la dosis, el ejemplo clásico es acetaminofén.

En años recientes se han descrito registros internacionales que han permitido conocer más datos epidemiológicos de DILI.

La presente revisión destaca aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, maniobras de diagnóstico y estrategia de manejo.

EPIDEMIOLOGÍA

El rango de daño hepático por fármacos es relativamente raro. Estudios muestran una incidencia de 1 en 10,000 a 1 en 100,000,³ sin embargo un estudio poblacional⁴ muestra una incidencia cruda de 19.1 casos por 100,000

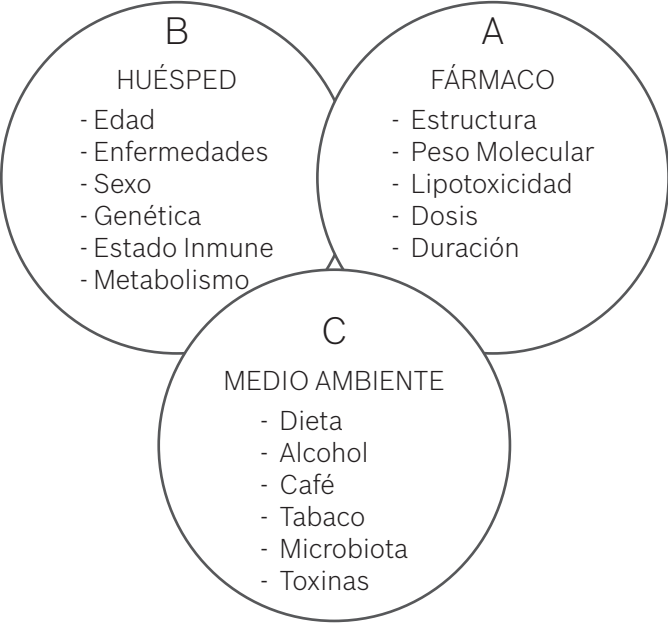
habitantes. La combinación de amoxicilina-clavunato fue el fármaco más implicado.

Definir la verdadera incidencia de DILI es difícil debido a que la mayoría de estudios muestran baja incidencia del problema. El estudio prospectivo francés⁵ tiene 13.9 por 100,000 habitantes, 12% requirió hospitalización y 6% murió, a diferencia de los estudios retrospectivos en Reino Unido y Suecia donde la incidencia cruda fue de 2.4 y 2.3 por 100,000 personas respectivamente.

En daño hepático por fármacos intrínseco e idiosincrático se cree tiene mecanismos fisiopatogénicos diferentes. La heptotoxinas intrínsecas como en acetaminofén son típicamente dosis dependiente y son reproducibles en modelos animales y que ayudan a uniformar y comprender los mecanismos que llevan al daño hepático.⁶ En contraste muchos casos de DILI vistos en la práctica clínica diaria son denominados indiosincráticos debido a las características mezcladas y únicas de cada paciente.

Los signos y síntomas iniciales de DILI son siempre inespecíficos: fatiga, náusea y dolor abdominal, razón por lo que una historia clínica muy cuidadosa debe hacerse con rigor. Especial atención debe darse al tiempo de inicio, duración del tratamiento y a la naturaleza del daño hepático así como el uso de otros fármacos que pueden potenciar a otros medicamentos. El clínico debe ser inquisitivo en el interrogatorio y diferenciar de otras causas de daño hepático. Conocer si la droga está legalmente aprobada y liberada para ese uso específico. El estudio de la red DILI en los Estados Unidos de Norteamérica 60%

Figura 1. Características Clínicas de Daño Hepático



tuvo náuseas y 42% dolor abdominal. El tiempo de presentación es importante y si existen datos hepáticos específicos como prurito, ictericia, ascitis o encefalopatía se puede definir como un daño más severo o pre-existencia de enfermedad hepática concomitante. El registro Español⁷ de DILI reportó ictericia en 70% de los casos y 51% presentaron prurito a la presentación clínica. La presencia de ictericia está asociada a un mortalidad de 10% tomando como referencia la Ley de Hy Zimmerman^{8,9,10} (Hy’s Law), quien describió y diferenció el daño hepático intrínseco vs extrínseco y describió a la ictericia como un preámbulo a un daño hepático grave así como el tipo de daño hepatocelular, colestásico y canalicular. Ascitis y encefalopatía son datos clínicos ominosos de insuficiencia hepática.^{11, 12}

Los principales fármacos que conducen a falla hepática fulminante son los antituberculosos (isoniazida), antiepilépticos (valproato, fenitoína) y antibióticos (ketoconazol, nitrofurantoina, amoxicilina-clavulanato) seguidos herbolaria y suplemente dietéticos y que conducen a trasplante hepático.¹³

Tanto los fármacos como la herbolaria pueden presentarse como forma subclínicas. Elevaciones de alanino amino transferasa (ALT) moderadas se observan en 20 a 30% de pacientes que ingieren Isoniazida a la normali-

dad después de suspender el medicamento ya que hacen tolerancia.¹⁴

La heparina causa elevación asintomática de ALT especialmente cuando son usadas subcutáneamente.¹⁵ Los pacientes que reciben combinaciones de antirretrovirales para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) especialmente ritonavir y atazanavir poder elevar bilirrubina indirecta hasta 40% de este grupo y que cede al discontinuar el medicamento.¹⁶

Los datos clínicos de inmuno-alergia son prominentes en pacientes con DILI; se observa en 23% de los enfermos y es el caso del Alo-purinol, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina y fenitoína. Se observa rash, fiebre, serositis, eosinofilia, supresión de médula ósea y daño multiorgánico y que constituye el síndrome de DRESS (Drug Related Systemic Syndrome).¹⁷

Es importante señalar que el reto de volver a indicar los medicamentos hepatotóxicos puede representar riesgo de recurrencia mediada por células T y B. La nitrofurantonia, alfa metil dopa y minociclina pueden causar un daño mediado inmunológico que es difícil distinguir de hepatitis autoinmune con marcadores antinucleares y anti músculo liso altamente positivos e histología indistinguible de hepatitis autoinmune. Los anticuerpos mo-

noclonales anti-TNF causan daño hepático agudo severo con hepatitis autoinmune en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.^{18, 19}

FORMAS CLÍNICAS ATÍPICAS

El uso de metrotexate puede presentarse ocasionalmente con enzimas hepáticas normales o con modesta elevación. El riesgo de esteatosis está presente y la fibrosis igualmente después de meses o años de tratamiento. La cirrosis hepática puede ocurrir pero al parecer los reportes son exagerados debido a que se mezclan factores que confunden como son la ingesta de alcohol en estos pacientes. El valproato tiene tres patrones diferentes de presentación con hiperamonemia, daño hepatocelular y un cuadro clínico que simula Síndrome de Reye.

La presencia de hipertensión portal en DILI pueden observarse en paciente que se presentan como hieperplasia nodular regenerativa y que tienen historia de uso de anticonceptivos orales, antineoplásicos o uso de azatioprina. Oxaliplatino se asocia a hipertensión portal y ascitis en pacientes con cáncer de mama y colon en estadios avanzados y sin daño hepático previo.

El síndrome de veno-oclusivo súbitamente debuta con hemorragia de tubo digestivo, ascitis progresiva y encefalopatía típicamente es observada en pacientes con terapia mieloablativa.²⁰

DAÑO HEPÁTICO POR FÁRMACOS EN NIÑOS

Pocos análisis sistemáticos de DILI en niños²¹ han sido publicados. 13% de los casos de falla aguda hepática fulminante en los Estados Unidos de Norte América fueron originados por acetaminofén y 5% en forma idiosincrática.

Un estudio Indú en Bangalore²² que combinó casos retrospectivos con prospectivos en dos diferentes periodos mostró que de 450 casos de DILI, 39(8.7%) eran niños o adolescentes una mediana de edad de 16 años y todos niños. Los medicamentos anti tuberculosis fueron las drogas más usadas, seguidos de los antiepilépticos. Aquellos niños con datos de inmunoalergia y MELD bajo no tuvieron mortalidad, sin embargo aquellos que no presentaban estos datos 52% de ellos murieron. Se ha reportado que pacientes con hipersensibilidad y la eosinofilia muestran mejor pronóstico.

Figura 1. Características Clínicas de Daño Hepático

Fenotipo	Hallazgos Histológicos (Ejemplos)	Mecanismo
Hígado graso agudo con acidosis láctica	Esteatosis microvesicular y/u otro tejido (Didanosina,Fialuridina)	Daño agudo grave mitocondrial
Necrosis hepática aguda	Colapso y necrosis hepática (Isoniazida, ASA, Niancina)	¿Metabolitos reactivos y/o activación inmune?
Hepatitis Autoinmune-Like	Células plasmáticas hepatitis interfase, autoanticuerpos (nitrofurantoina, minociclina)	¿Autoinmunidad?
Colestásis suave	Abalonamiento Hepatocitos poca inflamación (Esteroides anabólicos)	¿Inmune? y/o metabolitos reactivos
NASH	Macro-microesteatosis (Tamoxifen)	¿Daño crónico a mitocondria o lípidos alterados?
Fibrosis Cirrosis	Colagenización mínima inflamación (Metrotexate,Amiodarone)	¿Activación de células estelares/daño crónico endotelial?
Hepatitis Inmunoalérgica	Rash, fiebre, eosinofilia (Trimetoprim-Sulfametoxazol)	Hipersensibilidad fármacos/ alergia
Hepatitis Colestásica	Abalonamiento e inflamación FAlcalina alta (amoxicilina-clavulanato)	¿Inmune? y/o metabolitos reactivos

ASPECTOS GENÉTICOS

Pacientes con DILI y otros grupos han coleccionado muestras para medir ADN de pacientes con formas idiosincráticas para estudios farmacológicos. Se ha pensado que la susceptibilidad a DILI puede compartir varios fármacos. Recientemente un estudio genómico en 783 pacientes que habían experimentado DILI por más de 200 agentes implicados, desafortunadamente no hubo una asociación genómica. No hubo asociación con fenotipos, patrones de daño hepático latencia, gravedad, tipo de fármaco, edad del paciente y otras variables no mostraron datos significativos.

El papel del ADN y su metilación variantes y epigenéticos en muchas formas de daño hepático agudo es poco conocido pero permite tener un campo de estudio amplio.^{23, 24}

DAÑO HEPÁTICO POR HERBOLARIA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

En México poco se ha descrito sobre el uso de herbolaria y suplementos alimenticios que producen daño hepático. Existe una publicación reciente de la Asociación Latino Americana para el Estudio del Hígado que describe el esfuerzo de varios países latinoamericanos²⁵ que reporta un escaso número de pacientes con DILI, pero no relacionado a herbolaria.

En Latinoamérica, el uso de hierbas medicinales es muy común y la toxicidad hepática no está descrita. Este es un terreno de oportunidad para poder lograr registro DILI mexicano o latinoamericano que involucre fármacos hepatotóxicos, herbolaria y suplementos dietéticos. Todos en nuestro país hemos visto casos relacionados a toxicidad. La Asociación Mexicana de Hepatología inició en 2004 un esfuerzo para poder lograr un registro con el grupo español, sin embargo aún no se tiene datos concretos.

En los Estados Unidos de Norte América (EU) se sabe la mitad de la población consume herbolaria y suplementos dietéticos y que ha ido en aumento.

Estos suplementos son más usados por mujeres y raza blanca no hispánica, edades por arriba de 40 años de edad con alto nivel educacional vs no usuarios. Se utilizan muchos

polivitamínicos, minerales, calcio y aceite de
pescado entre otros.

En el caso de herbolaria el incremento del daño hepático es muy importante en EU. Especialmente aquellos productos utilizados en dietas y preparaciones para mejorar el cuerpo muy común en gimnasios.²⁶

DILI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

La enfermedad por hígado graso es la causa más común de enfermedad hepática crónica en países occidentales (20%), la enfermedad hepática por alcohol (5%), la hepatitis C (1-5%), hepatitis B crónica (0.5-1.0%).

Se ha hipotetizado que estas enfermedades pueden tener una susceptibilidad mayor a DILI vía reducción del aclaramiento de la droga, metabolismo aberrante, excreción alterada o respuestas adaptativas anormales. Una excelente revisión describe una guía práctica para prescribir medicamentos en enfermedad hepática crónica.²⁷

Actualmente contamos con nuevos agentes antivirales de acción directa para hepatitis C, algunos de estos agentes son tóxicos al hígado como el caso de Ritonavir que fue descrito anteriormente en esta revisión. Incrementa bilirrubina y el uso de estos componentes en hepatitis crónica debe ser pacientes compensados CHILD-PUGH A y B; aunque está descrito que pueden ser utilizados en pacientes descompensados, se debe tener cuidado en la aparición de hiperbilirrubinemia. Este es el caso del paciente con trasplante de hígado que está sometido a polifarmacia y además utiliza antivirales post trasplante en hepatitis C.

GUÍAS CLÍNICAS DE COLEGIO
AMERICANO DE GASTROENTEROLOGÍA,
ALGUNAS RECOMENDACIONES²⁸

1. Pacientes con sospecha de daño hepatocelular o mixto DILI
 - Excluir hepatitis A, B y C y enfermedad autoinmune
 - Anti HEV IgM no es recomendado porque no es muy clara su sensibilidad y especificidad
 - Investigar CMV, EBV, HSV
 - Excluir Enfermedad de Wilson y Budd-Chiari

2. En pacientes con sospecha de DILI Co-
lestásico

- US, Tomografía deben ser solicitados
- Solicitar serología para Colangitis Biliar Primaria (CBP)
- Colangiografía retrógrada debe ser limitada

3. ¿Cuándo considerar biopsia hepática?

- Cuando la hepatitis autoinmune se considera como esencial
- Deterioro clínico y de la función hepática sin diagnóstico
- En caso de re exposición a hepatotóxicos

4. Clara re exposición a una droga ya causal anteriormente

5. Individuos con DILI con rápido aumento de enzimas hepática

6. Sin un tratamiento disponible y sin diagnóstico claro

7. N Actetil Cisteina no es recomendado en niños con falla hepática grave

8. Pacientes con historia de herbolaria o suplementos dietéticos tóxicos


9. Pacientes con hepatopatía crónica se requiere un alto índice de DILI


SITIOS DE REGISTRO DE CASOS DE DILI

Es importante conocer aquellos sitios que concentran los datos de aquellos casos de daño hepático por fármacos.

En los EU existe el sitio creado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), muy completos que están libres y de fácil acceso cibernético. Este es LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) que comparte información para el médico general y especialistas y público en general. Igualmente existe un Registro DILI Spanish: www.spanishdili.uma.es y que es el grupo Español para el estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos.

Estas ligas ofrecen una guía rápida de acceso a registro de casos.


United States
National Library
of Medicine



LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

NIDDK

NATIONAL INSTITUTE OF
DIABETES AND DIGESTIVE
AND KIDNEY DISEASES

[Home](#)
[NIDDK](#)
[NLM](#)
[SIS Home](#)
[About Us](#)
[Contact Us](#)

[Search](#)

[Home](#)

[Introduction](#)

[Clinical Course](#)

[Phenotypes](#)

[Immune Features](#)

[Clinical Outcomes](#)

[Causality](#)

[Severity Grading](#)

[Likelihood Scale](#)

[Classes of Drugs](#)

[Submit a Case Report](#)

[Meetings/Alerts/News](#)

[Information Resources](#)

[Glossary](#)

[Abbreviations](#)

SEARCH THE LIVERTOX DATABASE

Search for a specific medication,
herbal or supplement:

Browse by first letter of medication,
herbal or supplement:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

LIVERTOX® provides up-to-date, accurate, and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, patterns, and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications, herbals and dietary supplements. LIVERTOX also includes a case registry that will enable scientific analysis and better characterization of the clinical patterns of liver injury. The LIVERTOX website provides a comprehensive resource for physicians and their patients, and for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- La hepatotoxicidad por fármacos es poco común afortunadamente
- La forma de daño hepático idiosincrático no es muy comprendido en sus mecanismos patogénicos
- Su incidencia es baja pero poco conocida
- No hay muchos reportes en niños
- Deben identificarse factores de riesgo
- Especial interés en hepatopatía crónica y pacientes sometidos a trasplante
- Existen sitios y registros de interés para reportar casos
- La hepatotoxicidad por fármacos constituye un reto clínico en medicina

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. U.S. Acute Liver Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Failure Study Group. Ann Intern Med. 2002 Dec 17; 137(12) :947-54.

2. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug induced liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drugs-induced liver injury in the United States. Gastroenterology 2008; 135 (6): 1924-1934.

3. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354 (7): 731–739.

4. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013;144(7):1419–1425.

5. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology 2002;36(2):451–455.

6. Roth, R.A. and Ganey, P.E. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity: two villains or one?. J Pharmacol Exp Ther. 2010; 332: 692–697.

7. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity 2005. J Clin Gastroenterol; 39: S83-S89.

8. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al; Spanish Group for the study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10 year period. Gastroenterology 2005;129(2):512–521.

9. Temple R. Hy’s law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15(4):241–243.

10. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology 2005;42(2):481–489.

11. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver Failure. Hepatology 2005;41(5):1179–1197.

12. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. Clin Liver Dis 2013; 17(4):575–586.

13. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. Liver Transpl 2009;15(7):719–729.

14. LiverTox. Isoniazid. Available at: <http://livertox.nlm.nih.gov/Isoniazid.htm>. Accessed June 6, 2013.

15. Harrill AH, Roach J, Fier I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2012;92(2) 214–220.

16. McDonald C, Uy J, Hu W, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia among HIV-1-infected patients treated with atazanavir/ritonavir through 96 weeks in the CASTLE study. AIDS Patient Care STDS 2012;26(5):259–264.

17. Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Allergy Asthma Proc 2012; 33(2):165–171.

18. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010;51(6):2040–2048.

19. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al; US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor-α antagonists: analysis of thirty-four cases. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(5):558, e3.

20. Hayashi PH and Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. Sem Liv Dis 2014;34: 134-144.

21. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr 2006;148(5):652–658.

22. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. Hepatology 2011;54(4):1344–1350.

23. Urban, T.J., Shen, Y., Stolz, A. et al. Limited contribution of common genetic variants to risk of liver injury due to a variety of drugs. Pharmacogenet Genomics. 2012; 22: 784–795.

24. Ventham, N.T., Kennedy, N.A., Nimmo, E.R. et al. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. Gastroenterology. 2013; 145: 293–308.

25. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports. Ann Hepatol 2014; 13: 231-239

26. Madukkuri CV and Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Clin Liv Dis 2014; 4: 1-3.

27. Lewis JH , Stine JG . Prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. Aliment Pharmacol Ther 2013 ; 37 : 1132 – 56.

28. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;10: 1-17.

Insuficiencia hepática aguda: abordaje y tratamiento

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una enfermedad poco frecuente, pero que implica un pronóstico grave y adverso con alta mortalidad ante el retraso en el diagnóstico e inadecuado tratamiento. Con una incidencia de 8 a 10 casos por millón de personas, la IHA se observa por lo general en un paciente sano. La presentación clínica incluye alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, encefalopatía hepática, coagulopatía, con o sin falla multi-orgánica. La mortalidad se reporta en más del 50% de los casos.¹

Sin embargo la sobrevida ha incrementado favorablemente en los últimos años mediante el manejo del paciente en estado crítico, y la opción de trasplante hepático en caso de falla fulminante.²

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

El término original de falla hepática fulminante definido como una insuficiencia hepática severa, potencialmente reversible, con encefalopatía hepática en las ocho primeras semanas de iniciado los síntomas en ausencia de enfermedad hepática pre-existente puede ser válido como definición³. Sin embargo definiciones más actuales deben ser del dominio del médico reconociendo el intervalo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de encefalopatía, ante lo cual tenemos las siguientes definiciones.^{4, 5, 6}

- a. Sistema O’Grady
 - a.1. Hiperaguda: Presentación de encefalopatía hepática a la semana de iniciada la ictericia.
 - a.2. Aguda: Encefalopatía que se presenta dentro de las primeras cuatro semanas de iniciada la ictericia.
 - a.3. Subaguda: Encefalopatía que se presenta entre la semana cuatro y doce de iniciada la ictericia.
- b. Sistema Bernau:
 - b.1. Fulminante: Encefalopatía que se presenta dentro de las primeras dos semanas de iniciada la ictericia.
 - b.2. Subfulminante: Encefalopatía que se presenta entre la semana dos y doce de iniciada la ictericia.
- c. Sistema Japonés:
 - c.1. Fulminante: Comprende fase fulminante aguda en la cual la encefalopatía se presenta en los primeros diez días de iniciada la ictericia, y la fase fulminante subaguda, en la cual la encefalopatía se presenta del día diez de iniciada la ictericia hasta la semana ocho.
 - c.2. Inicio tardío: Encefalopatía que se presenta de la semana ocho a la 24 de iniciada la ictericia.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Virus

Virus A y E son responsables de la mayoría de las causas de insuficiencia hepática aguda, con mortalidad superior al 50%.^{7, 8} En Asia y Mediterráneo virus B es una causa a descartar. La sobrevida es pobre en aquellos pacientes con reactivación de una infección subclínica estable, siendo el escenario más

común la inmunosupresión inducida en el tratamiento para cáncer.⁹ Otras causas virales menos comunes son parvovirus, citomegalovirus, Epstein Barr y herpes simple.¹⁰

Medicamentos

Causa común de insuficiencia hepática en los Estados Unidos, siendo aproximadamente el 50% de los casos. Las reacciones pueden ser dosis dependiente o idiosincráticas. La causa más común dosis dependiente es la toxicidad por paracetamol, mientras que dentro de la idiosincrática la reacción es impredecible. Dentro de la toxicidad por paracetamol la desnutrición y el alcohol incrementan el riesgo y severidad de la misma.¹¹

Por otro lado existen reacciones idiosincráticas, las cuales son poco frecuentes, pero que pueden ocurrir en pacientes previamente expuestos a los medicamentos o drogas dentro de los seis meses previos a la exposición. La edad avanzada, elevación de transaminasas, coagulopatía y bilirrubinas elevadas se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad.¹²

Otras causas

La infiltración hepática, el síndrome de Budd Chiari, ingestión de hongos, y enfermedad de Wilson son entidades poco frecuentes que deben ser tomadas en cuenta para un diagnóstico diferencial.¹³

La lesión hepatocelular por isquemia o hepatitis hipóxica ocurre en pacientes críticos con parada cardíaca, insuficiencia respiratoria, o sepsis.¹⁴ El abordaje primario es el soporte cardiorespiratorio con la posterior terapia dirigida al detonante de la insuficiencia hepática. El pronóstico depende de la causa de la hipoxia hepática y de la severidad de la insuficiencia.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El reconocimiento temprano de la insuficiencia hepática es pivote en el desenlace de la enfermedad. La confusión o agitación es el signo predominante particularmente en los casos hiperagudos en los cuales la ictericia es mínima, o en las presentaciones subagudas, las cuales se confunden con enfermedad hepática crónica.

El manejo del volumen intravascular y la perfusión sistémica son base para evitar falla multi-orgánica. En los pacientes con sospecha de intoxicación por acetaminofén, el intervalo entre la ingestión y el tratamiento con N acetil cisteína tienen impacto directo en el pronóstico.¹⁵

La encefalopatía puede progresar rápidamente particularmente en las formas hiper agudas. En los pacientes con deterioro rápido del estado de alerta se recomienda intubación endotraqueal, sedación y control de la vía aérea con la finalidad de mantener el control de la oxigenación y dióxido de carbono. Asimismo con esta maniobra se previene neumonía por aspiración.

Los pacientes con sepsis pueden presentar formas más agresivas de encefalopatía debido a la hipoperfusión y vasodilatación sistémica propia de misma, escenario que se ha relacionado con mayor mortalidad.¹⁶

El sangrado es inusual en los pacientes con insuficiencia hepática aguda, y en su presencia es reflejo de alteraciones en la hemostasia a manos de la pérdida de factores procoagulantes.¹⁷ Dentro de la evaluación inicial del paciente un tiempo de protrombina alterado o INR alargado son datos de alarma que deben priorizar al paciente incluso a un centro de trasplante hepático.

El compromiso renal, hepático y metabólico son otros de los puntos a buscar y tratar tempranamente. Mantener las cifras de glucosa, corregir alteraciones hidro electrolíticas con énfasis principal en el sodio, y mantener la perfusión renal adecuada para evitar datos de insuficiencia renal agregada son parte del abordaje inicial del paciente.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El abordaje cardiovascular en los pacientes con insuficiencia hepática aguda es orientado a la restitución inmediata del volumen circulatorio, perfusión sistémica, y entrega de oxígeno periférico. En los pacientes con hipotensión persistente se debe iniciar vasopresores como norepinefrina o bien terlipresina sin la sepsis es la etiología.¹⁸ La función miocárdica debe ser evaluada a través de ecocardiografía, y se debe descartar la presencia de insuficiencia adrenal relativa

común en los pacientes con inestabilidad cardíaca, ya que se debe iniciar tratamiento precoz con esteroides debido al incremento en la mortalidad que acompaña a dicho escenario.¹⁹

En los pacientes con encefalopatía confirmada el objetivo es el tratamiento temprano para evitar la progresión a edema cerebral. La hipertensión endocraneal secundaria al edema cerebral es la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia hepática aguda, con impacto negativo en sobrevida incluso en el paciente que alcanza trasplante hepático.²

La patogénesis de la encefalopatía hepática y el edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda se centra en la afección de múltiples toxinas a nivel del astrocito principalmente el amonio, el cual incluso es pronóstico cuando las cifras son superiores a 150 µmol por litro.²⁰ La inflamación sistémica o tras neuro-toxinas circulantes de igual manera están involucradas. Todos ellos alteran la permeabilidad endotelial cerebral perpetuando un estado inflamatorio crónico con impacto en el flujo sanguíneo cerebral, e incrementando la osmolaridad a nivel del astrocito cerebral con el edema secundario.²¹

En los pacientes con encefalopatía establecida el tratamiento con medidas antiamonio se debe iniciar (disacáridos, antibióticos, L-ornitina L-aspartato), pero el punto principal del manejo es orientado a disminuir la hipertensión endocraneal a través de sedación y osmoterapia profiláctica. El tratamiento con solución salina hipertónica ha demostrado retrasar la presencia de edema cerebral.²² La hipotermia (32 a 33 °C) se sabe interviene en múltiples procesos relacionados con el desarrollo del edema cerebral, siendo el principal a través del metabolismo corporal, menor captación de amonio cerebral y regulación del flujo sanguíneo cerebral.²³

Otra terapia orientada a bajar la presión intracraneal es el uso de manitol a dosis de 2ml al 20% por kg de peso, con el objetivo de mantener la osmolaridad sérica < 320 mOsm por litro. La indometacina también ha sido usada a dosis de 0.5 mg por kilogramo con terapia agregada.²⁴

La disfunción renal se presenta en más del 50% de los casos en pacientes con insuficiencia hepática aguda, se asocia con mortalidad elevada, siendo necesario en ocasiones terapia de reemplazo.²⁵

El abordaje nutricional y metabólico es primordial para favorecer la regeneración hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática aguda tienen un riesgo incrementado de presentar hipoglicemia, la cual puede ser prevenida con la administración de glucosa IV. Las soluciones hipotónicas deben ser evitadas por el riesgo de presentar hiponatremia y secundario edema cerebral. El gasto energético se encuentra muy elevado por lo que la ingesta proteica debe ser ajustada a 1–1.5 gr/kg de peso día, los cuales se administran parenteralmente en un intento de preservar la masa muscular y la función inmune.²⁶

EVALUACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El objetivo primordial en la evaluación de un paciente con insuficiencia hepática aguda es la identificación precoz de pacientes potenciales para un trasplante hepático. Para esto existen diversos sistemas que valoran la gravedad: King College, Clichy, y la clasificación Japonesa,²⁷ en todos ellos la presencia de encefalopatía es el indicador principal de gravedad, siendo al momento el sistema de King College el más aceptado, sensible y reproducible; este sistema toma en cuenta la edad, la causa, la presencia de encefalopatía, nivel de bilirrubinas y coagulopatía.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO POR ETIOLOGÍA

a.- Acetaminofén

Ingesta superior a 10 gramos al día se relacionan con riesgo de insuficiencia hepática (150mg/kg), sin embargo la lesión hepática severa puede ocurrir con dosis incluso de 3 a 4 gramos por día, mayor aún en pacientes con alcoholismo activo.²⁸ Los niveles de transaminasas son muy elevados incluso excediendo las 3500 UI/L. Ante la sospecha de ingesta se debe iniciar carbón activado para descontaminación gastrointestinal, con mayor beneficio dentro de las primeras 4 horas de la ingesta a dosis de 1gr/hg oralmente,²⁹ esto previo a la administración de N-acetilcisteína, la cuál tiene su mayor efectividad si

es dada dentro de las primeras 48 hrs, con dosis inicial de 140mg/kg a través de sonda nasogástrica diluida en solución glucosada al 5%, seguido de dosis de 70mg/kg cada 4 hrs a completar 17 dosis.³⁰

b.- Hongos

Usualmente Amanita phalloides es la causa principal. No existe prueba serológica para confirmar la ingesta, pero el diagnóstico se debe sospechar en pacientes con antecedente de ingesta de hongos, y síntomas gastrointestinales severos (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal).³¹ La restitución de volúmenes primordial, pero el pronóstico es muy malo, con poca sobrevida sin trasplante hepático.³² El antídoto conocido es la Penicilina G y silibinina considerando dosis de 300,000 a un millón de unidades/kg/día.

c.- Medicamentos

Medicamentos diferentes al paracetamol pocas veces provocan insuficiencia hepática. La mayoría de la toxicidad ocurre de manera idiosincrática la cuál puede ocurrir incluso a seis meses de haber tomado el medicamento.³³ Interés particular son ciertos medicamentos herbales, agentes para bajar de peso y suplementos nutricionales.³⁴ No hay antídoto específico para las reacciones idiosincráticas. Los esteroides no están justificados salvo presencia de reacciones de hipersensibilidad como rash, eosinofilia (síndrome DRESS) o sospecha de afección autoinmune. Los medicamentos mayormente relacionados son los antibióticos, AINES, y anti convulsivos.

d.- Virales

México o India son lugares con riesgo de insuficiencia hepática por hepatitis viral A o E.³⁵ Por otro lado una causa más común de insuficiencia hepática es la causada por virus B, en cuyo caso el tratamiento con análogos de nucleosido es obligado (lamivudina, entecavir).³⁶ La activación del virus B es común que se presente después de reactivación en casos de portadores sometidos a quimioterapia o inmunosupresión, por lo cual se debe iniciar en este grupo de pacientes el tratamiento profiláctico, y continuar 6 meses posterior a completar su tratamiento.³⁷

e.- Herpes simple

Pacientes inmunocomprometidos o bien mujeres durante el tercer trimestre de embarazo son los grupos vulnerables. Lesiones en

la piel se observan en el 50% de los casos, siendo pacientes frecuentemente anictéricos y sépticos.³⁸ El tratamiento con aciclovir a dosis de 5-10 mg/kg cada 8 hrs por 7 días.

f.- Enfermedad de Wilson

Es una causa no común de insuficiencia hepática (2 a 3% de los casos). Los casos típicos ocurren en pacientes jóvenes con inicio abrupto de anemia hemolítica y elevación de bilirrubina indirecta por arriba de 20 mg/dL.³⁹ El anillo de Kayser Fleischer es visto en cerca del 50% de los casos, y los niveles de ceruloplasmina se encuentran muy bajos, pudiendo ser normales en el 15% de los casos. Fosfatasa alcalina muy baja con ácido úrico elevado pueden ser indicadores indirectos de enfermedad de Wilson. El inicio del tratamiento con penicilamina debe ser lento para evitar reacciones de hipersensibilidad.

g.- Hepatitis autoinmune

Es la forma más severa de la enfermedad. La terapia inicial cuando el diagnóstico se confirma se debe iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 40-60 mg/día.⁴⁰ La biopsia hepática es recomendada, más aun cuando los anticuerpos son negativos lo cual puede ocurrir en el 15% de los casos.

h.- Hígado graso del embarazo / Síndrome de HELLP

Un pequeño porcentaje de mujeres cerca del final del embarazo lo pueden presentar, situación relacionada con un incremento en la mortalidad materno – fetal.⁴¹ La tríada de ictericia, coagulopatía y plaquetopenia son parte del diagnóstico. Manifestaciones de pre-eclampsia como hipertensión y proteinuria son comunes. El recobro es común después del parto, pero en ocasiones que postparto hay deterioro progresivo la necesidad de trasplante se llega a presentar.

i.- Lesión isquémica aguda

A menudo referido como hígado de choque, puede ocurrir posterior a paro cardíaco por hipovolemia e hipotensión mantenida. Entre otras causas se tienen drogas como cocaína y metanfetaminas.⁴² Las amino transferasas a menudo tienen elevaciones importantes por arriba de 2000 UI/dL con niveles a la par elevados de deshidrogenasa láctica. El manejo cardiopulmonar es primario orientado a la estabilidad hemodinámica.

j.- Síndrome Budd-Chiari

La trombosis aguda de la vena hepática puede ser una manifestación inicial de insuficiencia hepática aguda. El diagnóstico debe ser confirmado por tomografía o doppler, y se deben identificar causas o estados hipercoagulables,⁴³ el trasplante es el tratamiento indicado.

k.- Infiltración maligna

El diagnóstico incluye biopsia hepática. El trasplante no es opción en estos pacientes, siendo las entidades más comunes mama, células pequeñas de pulmón, linfoma, melanoma y mieloma.⁴⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee WM, Squires RH Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure. Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401-15.

2. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, *et al.* Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74-80.

3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3:282-98.

4. O’Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5. [Erratum, *Lancet* 1993;342:1000.]

5. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.

6. Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38:970-9.

7. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367: 1237- 44.

8. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 101-11.

9. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:156-66.

10. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* 2008; 14:Suppl 2:S67-S79.

11. Myers RP, Shaheen AAM, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 918-25.

12. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481-9.

13. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, *et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-54.

14. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2012; 117: 898-904.

15. Craig DGN, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:285-94.

16. Vaquero J, Polson J, Chung C, *et al.* Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125:755-64.

17. Agarwal B, Wright G, Gatt A, *et al.* Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 780-6.

18. Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen H-J, Hauerberg J, Hansen BA, Larsen FS. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J Hepatol* 2007;47:381-6.

19. Etogo-Asse F-E, Vincent RP, Hughes SA, *et al.* High density lipoprotein in patients with liver failure: relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int* 2012; 32:128-36.

20. Kitzberger R, Funk GC, Holzinger U, *et al.* Severity of organ failure is an independent predictor of intracranial hypertension in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1000-6.

21. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder?. *Hepatology* 2011; 53:1372-6.

22. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39:464-70.

23. Vaquero J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012; 60:723-35.

24. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9:97-102.

25. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009;22:169-72.

26. Plauth M, Cabré E, Riggio O, *et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-94.

27. McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings’ College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53:492-9.

28. Schiodt FV, Rochling FJ, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997; 337:1112-1117

29. Sato RL, Wong JJ, Sumida SM, Marn RY, Enoki NR, Yamamoto LG. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med* 2003; 21:189-191

30. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 1988; 319:1557-1562.

31. Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttil RW. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989;86:187-193.

32. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson M, *et al.* Mushroom poisoning from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3195-98.

33. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ 2nd, *et al.* Hepatotoxicity due to Hydroxycut: A Case Series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1561-66.

34. Reuben A, Koch DG, Lee WM and the Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52:2065-76.

35. Schiodt FV, Davern TA, Shakil O, McGuire B, Samuel G, Lee WM. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 448-453.

36. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-81.

37. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661-2.

38. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 463-468.

39. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD Practice guidelines: Wilson disease. *Hepatology*; 2003; 37:1475-1492.

40. Viruet EJ, Torres EA. Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. *PR Health Sci J* 1998; 17: 297-300.

41. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 5:1149-1158.

42. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol* 1991; 12:312-315.

43. DeLeve LD, Valle D-C, Garcia-Tsao G. Practice Guidelines: Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49:1729-64.

44. Agarwal K, Jones DE, Burt AD, Hudson M, James OF. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 750-751.

Alternativas terapéuticas y fisiopatología en encefalopatía hepática

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La EH es una expresión clínica de tipo neuropsiquiátrico, por acúmulo de sustancias neurotóxicas en el tejido cerebral, el cual es proporcional a la función sintética y de reserva del hígado. Independientemente de la progresión del daño hepático se ha reportado en la literatura que pacientes con función hepática compensada o estadios Child A tienen encefalopatía hepática mínima (EHM), además de estar involucrados fenómenos vaso-derivativos, generados gracias a la hipertensión portal (HP); por ello, el conocer y comprender sus componentes, fisiopatología y blancos terapéuticos es de vital importancia para contribuir a la mejora en la clase funcional, disminuir al máximo los costos generados por descompensaciones de la enfermedad de base al sistema de salud, así como el riesgo de comorbilidades (neumonías intrahospitalarias, inadecuado manejo de secreciones, diferentes lesiones a nivel de parénquima cerebral, aumento del catabolismo, sarcopenia, desnutrición, entre otras). Su prevalencia en la población cirrótica oscila entre el 30 y 60%.

Dentro de la fisiopatogenia de la EH en el cirrótico, se ha avanzado grandemente en el rol del astrocito, en él se genera edema cerebral de bajo grado gracias al ambiente hiper-amónico e inflamatorio que la misma cirrosis puede condicionar, lo que se relaciona con la presencia y perpetuación de la EH en pacientes con enfermedad hepática avanzada (ESLD).

El conocimiento de las terapias convencionales, mejor conocidas en el argot como “medi-

das anti-amonio” aunado esto a la exploración de nuevas vías terapéuticas dirigidas a diferentes puntos del componente universal de EH, nos permitirá en un futuro, controlar mejor no solo la EH y sus potenciales efectos negativos en la funcionalidad y calidad de vida de nuestros pacientes, sino como objetivo final, mejorar las condiciones generales de estos, en espera o no de un tratamiento para su enfermedad hepática de base.

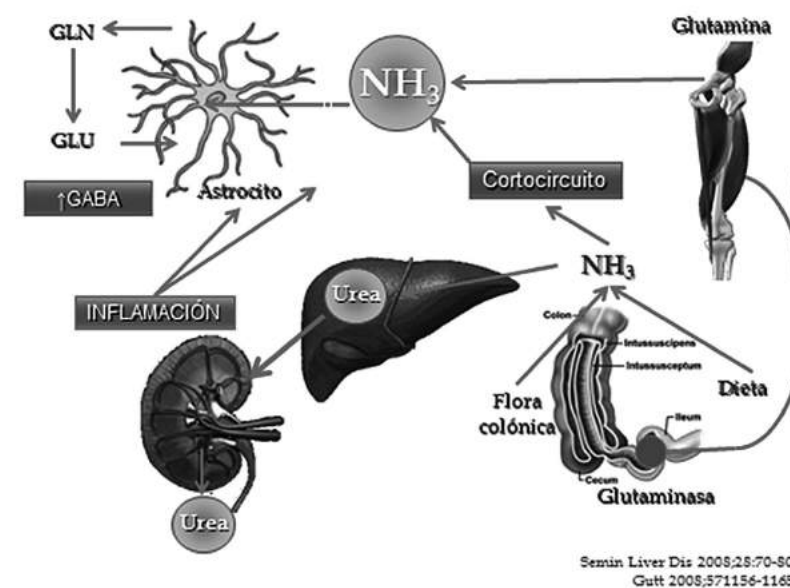
En este capítulo nos basaremos en los nuevos campos de acción terapéuticos, tanto a nivel nutricional, acondicionamiento físico, bioquímico y molecular.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA

Históricamente, la encefalopatía hepática ha sido involucrada con la presencia de niveles elevados de toxinas, presentes tanto en circulación sanguínea como en el parénquima cerebral, teniendo como principal agente al NH_3 , en pacientes con ESLD y/o hipertensión portal (HP). La evidencia actual apoya a que el amonio es solo un componente más de múltiples factores fisiopatogénicos que contribuyen a la aparición de EH.^{1,2}

El abordaje de la fisiopatología por lo tanto, debe incluir la integridad de los sitios naturales de detoxificación como hígado, intestino, músculo, riñón y astrocito, además del estudio juicioso de la circulación colateral presente en este tipo de pacientes.

Figura 1. Fisiopatología de la Encefalopatía hepática



SITIOS DE DETOXIFICACIÓN

Hígado

Como bien sabemos, la función metabólica del hígado es un punto clave en la fisiopatología de EH¹. La división de los pacientes por clasificación de Child nos ayuda a discernir un poco mejor su función sintética y además, a valorar directa e indirectamente las complicaciones propias de la hepatopatía, es por eso que la preocupación por acumulo de neurotoxinas endógenas (NH_3) surge a partir de los pacientes con Child B o cirrosis descompensada, aunque se ha demostrado que pacientes con función sintética normal Child A, tienen mucho menor porcentaje de encefalopatía clínica, pero intencionadamente debemos buscar EHM con las pruebas adecuadas², ya que el tratamiento en esta fase impacta favorablemente en la progresión a formas clínicamente evidentes.

La urea es el principal producto de degradación proteica, producido por el hígado gracias al ciclo de ornitina-urea, sitio donde el L-ornitina L-aspartato (LoLa) interviene en la disminución de la urea, por incremento en el flujo de glutamin-sintetasa (GTS) y del sistema enzimático del ciclo de la urea. Un meta análisis realizado en China por Ming Bai *et al*, estudio la efectividad de LoLa en pacientes cirróticos con EH subdivididos en EH clínica y EHM, siendo la conclusión de los autores

que LoLa tiene efectos benéficos en cuanto al grado de EH por la reducción del amonio.^{3,4}

Otra de las terapias estudiadas en este punto de detoxificación ha sido el zinc, ya que este es un cofactor importante en las reacciones enzimáticas llevadas a cabo en hígado como en el músculo; molecularmente el planteamiento es que la carencia en este mineral disminuye la acción de la ornitina-transcarbamilasa mientras que al aportar suplemento de zinc se demostró un incremento en esta. En la población cirrótica se ha podido constatar que existe una depleción importante de este mineral, al menos el 96% de los pacientes cirróticos con un MELD Score > 12 tienen deficiencia de Zn,⁵ coincidiendo esta con la aparición de encefalopatía.⁶ En el estudio realizado por Bresci *et al*, se reportó mejoría de las pruebas psicométricas en el grupo de pacientes que fueron suplementados con Zn, comparados con los pacientes sometidos a terapia estándar, lastimosamente la diferencia no fue estadísticamente significativa⁷. Melanie J *et al*, sugieren en su artículo de revisión que el suplemento de Zn puede ser una terapia a considerar en aquellos pacientes refractarios al tratamiento basado en dietas hipo-proteicas y administración de lactulosa^{7,8} este beneficio fue demostrado por Takuma *et al*, realizando un ensayo clínico en el cual compararon a los pacientes cirróticos con EH grado I y II, los cuales fueron refractarios al tratamiento; los sujetos que

fueron seleccionados se dividieron en 2 brazos, aquellos que solo recibirían suplemento de Zn, aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y lactulosa, contra, los que solo recibirían AACR y lactulosa. Los pacientes fueron seguidos en el tiempo por 6 meses para dilucidar los efectos en calidad de vida y en EH. 54% de los pacientes mejoró su grado de encefalopatía, de este sub-grupo 41% mejoró hasta EH grado 0, cabe mencionar que este estudio no fue ciego y la suplementación de Zn contenía L-carnitina, el cual, puede actuar como neuro-antioxidante.⁹

Intestino

Otra de las vías que generan hiperamonemia es su sobreproducción en el intestino, además de ser el siguiente sitio donde llega proveniente del hígado la urea; por lo tanto la sobreproducción bacteriana y las proteínas transportadoras de la urea (PTU's) tendrían un papel clave en el desarrollo de EH.

Las bases científicas planteadas para vincular al intestino con el desarrollo de EH fueron hechas a mitad del siglo pasado cuando se dieron cuenta que la EH estaba relacionada con la absorción de sustancias nitrogenadas provenientes del intestino¹⁰, alrededor del mismo año, también se identificó a la metionina como agente tóxico y se describió la riqueza en bacterias coliformes que habitaban el intestino delgado de los pacientes con cirrosis, Bajaj *et al* en el 2012 identificaron al *Veillonellaceae* como agente sobre-expresado en la microbiota del cirrótico¹¹ en población Americana, siendo al momento solo el estudio de Chen Y *et al*, el que ha logrado reproducir el microbioma fecal del cirrótico, y esto es importante porque cada población es diferente, y los blancos potenciales de tratamiento deben diferir de cara a la microbiota predominante.³⁰

Por ende ha sido históricamente utilizado el abordaje terapéutico basado en antibióticos de pobre absorción como rifaximina/neomicina; concomitantemente, se ha descrito que la utilización oral de vancomicina disminuye la diversidad de la microbiota intestinal, especialmente disminuyendo bacterias Gram positivas (particularmente *firmicutes*) compensando esta pérdida con aumento en la colonias Gram negativas (especialmente *proteobacterias*) y con esto se logra un impacto positivo real tanto en la deshidroxilación de los ácidos biliares y la resistencia perifé-

ca a la insulina.¹⁹ En disacáridos no absorbibles como lactulosa (β -galactosidofructosa) y lactitol (β -galactosidosorbitol), estos últimos logran reducir el NH_3 mediante la acidificación del colon, lo cual permite la conversión de este en amoniaco y este cambio a su vez, produce el cambio de flora bacteriana ureo-productora a no productora por su efecto laxante. A la hora de comparar la utilización de rifaximina vs lactitol con miras en el mejoramiento del grado de EH, se ha reportado no existir diferencia estadísticamente significativa en este punto, además de tampoco encontrar diferencia estadística evaluando la eficacia terapéutica.^{12,13}

Nuevos estudios se están realizando en miras de mejorar la microbiota intestinal del cirrótico por medio de los probióticos, ya que estos, pudieran tener un efecto benéfico, pues, ofrecen una alternativa interesante para modular la flora bacteriana de estos pacientes; curiosamente, la lactulosa pudiera tener un efecto prebiótico pues impulsa el crecimiento de *bifidobacterias*. La suplementación de probióticos promueve también el crecimiento de *lactobacillus* y reduce la expresión de *Escherichia coli*, lo cual ha demostrado disminuir la concentración sanguínea de NH_3 ; en un estudio controlado y aleatorizado realizado en 2013 por Lunia *et al*, se demostró buena correlación entre la utilización de probióticos por tres meses y la disminución de amonio arterial, sobrepoblación bacteriana y mejora en el tiempo de tránsito oro-fecal; actualmente no contamos con evidencia suficiente y contundente para dilucidar realmente la potencia terapéutica de esta terapia, por lo tanto, los estudios continúan y seguimos a la espera de resultados prometedores.¹⁴

Músculo

El músculo ha sido descrito como el segundo buffer de detoxificación del NH_3 , los miocitos esqueléticos proveen un sitio para metabolizar NH_3 incorporándolo a la glutamina mediante glutamin-sintetasa (GTS) aunque la actividad de esta enzima en el músculo es baja, de esta manera, la depuración de NH_3 y producción de glutamina pueden superar la falta de metabolismo hepático, más, la sobreproducción de NH_3 en otros lugares no permite que esta sea la solución a la hiperamonemia; la desnutrición en el paciente cirrótico y su pérdida de masa muscular, perpetúan y empeoran la aparición de EH,

además, el catabolismo *per se* genera exceso de glutamina en la circulación sanguínea, por tanto, generara mayor producción renal e intestinal de amonio.^{1,2,4,6}

La masa muscular de los pacientes con cirrosis tiene una expresión incrementada de miostatina o factor de crecimiento y diferenciación 8 (GDF-8) perteneciente a la familia de proteínas FCT β , la cual es conocida por sus propiedades inhibitorias de generación y crecimiento del músculo, esto gracias a su histórica relación con el receptor para activina IIB (RACIIB), incrementa la transcripción mediada por Smad 2/3 consiguiendo así su cometido. Lo anterior ha sido demostrado ser secundario al acúmulo de NH_3 intramuscular, resultando en vías de activación deletéreas que contribuyen a la sarcopenia¹⁴. En este orden de ideas, es fácil de pensar que la inhibición de RACIIB o la minimización en la expresión de GDF-8 pudieran ser nuevas alternativas de tratamiento. Un estudio realizado en animales por McKenzie *et al* en 2013, pudieron demostrar el beneficio de ejercicio en aras de inhibir la expresión de GDF-8 y presentaron *Mighty*, un gen blanco de GDF-8, el cual, correlaciona bien con el incremento de la masa muscular después del ejercicio.¹⁵

Duarte Rojo *et al* en 2011 estudiaron los cambios en el mRNA de la GTS de las células mononucleares en sangre periférica por acción del ejercicio en voluntarios sanos, encontraron que la GTS efectivamente se expresa más en condiciones de ejercicio y se distribuye en el citoplasma de las CMSP.^{16,17} Estos resultados pudieran ser alentadores, mas, deben ser tomados con cautela pues la hiperproducción de GTS puede generar un círculo vicioso que lejos de mejorar la detoxificación amónica, genera mayor edema cerebral.¹⁷ En un estudio que se realiza en el INCMNSZ por el grupo de Macías *et al*, se está midiendo la expresión de GTS en pacientes cirróticos, posterior a un programa de ejercicio con duración de 6 meses, los resultados previos son prometedores.

Riñón

Este órgano juega un papel vital en la homeostasis del amonio, las células renales normales producen iones de NH_3 los cuales pueden tomar dos caminos, ser excretados por orina

o alcanzar circulación sanguínea mediante la vena renal, este último mecanismo en condiciones normales representa la mayor parte de la concentración circulante de NH_3 , siendo favorecida su excreción hacia la vena renal por los estados alcalóticos, al igual que la hipokaliemia. Aunque la glutamina es el principal aminoácido tributario de la producción de NH_3 , son el glutamato, la glicina y la prolina, aminoácidos implicados de igual forma en esta tarea. En el paciente cirrótico, se muestra como la vía alterna de mayor acción para poder detoxificar esta sustancia, la cual bajo circunstancias de estrés, puede llegar a depurar hasta el 80% del NH_3 producido.²⁰

De esta manera, recientemente se corrió un estudio controlado, doble ciego y aleatorizado por Rocky *et al*, en el cual bajo la base teórica del aumento en la excreción urinaria mediante el Glicerol Fenilbutirato, medicamento aprobado por la FDA para pacientes con desordenes en el ciclo de la urea o errores innatos en el metabolismo que se manifiesten con hiperamonemia, pudiera ser emulado su efecto en la población cirrótica. Los resultados son alentadores en aquellos pacientes que no reciben rifaximina concomitantemente, al igual que, los autores proponen al uso de rifaximina como predictor de severidad, pues al comparar este grupo contra GFB, se dan cuenta de que los niveles de amonio son mayores.²¹

El acetil-L- carnitina, un éster de cadena corta derivado de la carnitina es producido endógenamente en la mitocondria y peroxisomas, y está involucrado en el transporte de partículas acetilicas a través de la membrana de estos organelos. La administración de este éster, ha mostrado la recuperación de actividades neuropsicológicas relacionadas con la atención/concentración, seguimiento y escaneo visual, velocidad psicomotora y flexibilidad mental, atención y habilidades de cómputo, entre otras. De hecho el acetil-L-carnitina induce la ureagénesis llevando a la reducción sanguínea y cerebral de NH_3 de esta manera, debe ser considerado como un blanco terapéutico aunque se necesitan más estudios.²²

Cerebro

La respuesta inflamatoria sistémica expresada en el paciente cirrótico es común, de hecho su adquisición es un predictor de mal pronóstico para EH. La evidencia de neuro-agresión incluye activación de la microglia, al igual que síntesis *in-situ* de citocinas pro-inflamatorias tales como FNT, IL1β, e IL6. Los mecanismos de señalización en falla hepática incluyen: efectos directos de moléculas pro-inflamatorias sistémicas, reclutamiento de monocitos después de la activación microglial, acúmulo de NH₃ cerebral, lactato, manganeso, mercaptanos, algunos ácidos grasos y derivados del triptófano como sustancias neurotóxicas, al igual que alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Como es bien sabido, tanto las moléculas pro-inflamatorias como el amonio, trabajaran de manera conjunta, dando como resultado edema cerebral. Es por eso que se han utilizado medidas anti-amonio para reducir el riesgo de edema cerebral y posterior herniación; medidas como la rifaximina, lactulosa, probióticos, MARS en situaciones agudas, e hipotermia terapéutica entre otras medidas; mas nunca hemos utilizado agentes anti-inflamatorios como la minociclina y el etanercept, a excepción de situaciones agudas.

El desarrollo de encefalopatía representa peor pronóstico no solo de impacto en la sobrevida, sino en la prioridad de THO y el pronóstico post THO, de igual manera impacta en la calidad de vida. Las estrategias anti amonemicas actuales, realmente han demostrado impactar muy poco en la calidad de vida del paciente cirrótico, por tanto, nuevos blancos terapéuticos están siendo estudiados, ya que, además de lo que hemos visto con el paso del tiempo, nueva evidencia apunta a que los mecanismos pro-inflamatorios tanto centrales como periféricos están trabajando solos o en comunión con moléculas neurotóxicas como es el NH₃; a su vez, la hiponatremia, sepsis, hemorragia gastrointestinal y la falla renal, precipitan la producción endógena de FNT, esto exacerba la presentación de EH.^{1,6}

PUNTOS FISIOPATOLÓGICOS SIN RELACIÓN DIRECTA CON EL AMONIO

Hiponatremia

Los niveles bajos de sodio son comunes en la población cirrótica, gracias a la activación de la hormona antidiurética, generado esto por un detrimento en el volumen arterial efectivo relacionado a vasodilatación esplácnica, cuando este estado se perpetúa, nos lleva a un depleción intracelular de osmolitos orgánicos, uno de ellos es el mio-inositol, el cual juega un papel importante en la hidro-regulación intracelular. Los osmolitos presentes en los astrocitos, proveen una defensa celular contra el edema celular y pueden ser rápidamente acumulados o depletados según los sensores osmóticos. Una de la teorías del edema astrocitario es la presencia de hiponatremia crónica como depletor de estos osmolitos, en este orden de ideas, con la permeabilidad presente en la barrera hematoencefálica, y vulnerabilidad al ambiente hiperamonémico e inflamatorio, se produce por ende el edema de bajo grado y presencia de estrés oxidativo/nitrosativo, con disfunción astrocitaria. Es por esto que le consideramos un efecto acompañante y no desencadenante por si solo de EH.³

Neuroesteroides y neurotransmisión

La elevada presencia de glutamina en el astrocito, interfiere con la neurotransmisión; estudios en animales muestran una elevada neurotransmisión glutaminérgica vía receptores NMDA, los cuales pueden estar implicados en las complicaciones agudas en la falla hepática, mientras que la incapacidad de la activación de NMDA por vía de Glutamato-NO-cGMP puede relacionarse con cambios en el comportamiento de aparición en la EH. *Per se* la glutamina aumenta el tono GABAminérgico, lo que aunado a la producción mitocondrial de neuroesteroides puede estar relacionado con la disminución de la neurotransmisión y la exacerbación de EH por medicamentos dirigidos a GABA.²³

Vasorreactividad cerebral

Otro de los factores que pudiera estar alterado en los pacientes cirróticos, independiente de la hiperamonemia es la hemodinámica cerebral, ya que, los agentes presentes en la fisiopatología de la EH tienen daño directo sobre el endotelio vascular, lo que gene-

ra endógenamente mayores tasas de TNF e IL1β como se demostró en el estudio realizado por Macias *et al*²⁴, en donde por medio de mediciones de velocidad de flujo mediante Doppler transcraneal, que la hemodinámica cerebral se encuentra alterada en pacientes con cirrosis y correlaciona esto con la medición de gravedad mediante MELD score y su variable MELD Na. La conclusión del estudio es que tanto la estructura vascular como la capacidad de autorregulación del flujo, podrían ser parte de la fisiopatología de la EH.

NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Proteínas transportadoras de urea

La urea, como sabemos, es una molécula hidrosoluble, la cual clásicamente ha sido descrita como de difusión pasiva. Actualmente, el descubrimiento de una clona de proteínas que facilitan su transporte en ciertos tejidos ha sido revolucionaria en el entendimiento de la importancia fisiológica de la urea. Se han encontrado los genes responsables de la codificación de estas proteínas (SLC14A1 y SLC14A2), estos genes hacen parte del mismo cromosoma (18q12.q21.1). Lo novedoso de este descubrimiento en el campo de la EH, se centra en que su posible bloqueo, pudiese detener la producción incrementada de NH₃ intestinal (UT-B) y la estimulación de UT-A isoformas 1 y 3 reguladas por vasopresina como introductores de la urea en la medula renal.²⁵

Taurina

Al revisar la fisiopatología de la EH, podemos darnos cuenta que uno de los puntos interesantes es la baja concentración de taurina; este aminoácido, actúa a nivel cerebral como antioxidante potente, como regulador de la enzima sintetasa de óxido nítrico; además de poseer propiedades antimicrobianas aumentando la habilidad fagocítica de los neutrófilos y protección del endotelio.²³

Folistatina

La folistatina es una glicoproteína miembro de la familia de TGFβ que antagoniza a muchos miembros de la misma familia, incluyendo la Activina A, GDF-11 y GDF-8. La administración sistémica de esta molécula mostró incrementar el peso corporal a expensas de masa muscular en ratas, además, mostró mejora en la agresión y atrofia muscular, modu-

lando la respuesta temprana de la fase inflamatoria por incremento en la densidad macrofágica y de las células Pax7+, llevando a acelerar el proceso de restauración de las miofibras y de la función muscular.

Agentes quelantes del manganeso

Con los hallazgos reportados sugerentes de que este metal está implicado en la muerte de células dopaminérgicas y su acúmulo descrito en el tejido cerebral en pacientes cirróticos, no es descabellado pensar que agentes quelantes del manganeso, nos ayuden a disminuir las tasas de parkinsonismo asociado a cirrosis, además de reducir la expresión de ROS generado por su interacción con la microglia. EDTA y PAS han sido estudiados en este punto, faltan ensayos clínicos enfocados en pacientes cirróticos.²⁶

Inhibidores de la FKS1

La relación de esta enzima como reguladora de la glucolisis y su impacto en la generación de lactato y con ello aumento en el riesgo de edema cerebral pudiera ser un blanco terapéutico interesante a explorar, en este punto, dietas pobres en fructosa, inhibición de esta enzima y aumento en la entrada a vías metabólicas aerobias pudieran ser terapias a explorar en la población cirrótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am*. 2009 Jul; 93(4):819-36.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716-21.
3. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-Ornithine L-Aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 28(5): 783-92.
4. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroent Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):222-33 *erol Hepatol (NY)*. 2011 Apr;7(4):222-33.
5. Norberto C Chávez-Tapia, Asunción Cesar-Arce, Tonatiuh Barrientos-Gutiérrez, Francisco A Villegas-López, Nahum Méndez-Sánchez and Misael Uribe. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutrition Journal*, 2013, 12:74-80.
6. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):241-53.
7. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993 Aug-Sep; 2 (7):414-6.
8. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Mar;25(2):136-43.
9. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1080-1090.
10. Phillips GB, Schwartz R, Gabuzda GJ Jr, et al. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med* 1952; 247:239–246.
11. Victor DW 3rd, Quigley EM. Hepatic Encephalopathy Involves Interactions Among the Microbiota, Gut, Brain. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 in press.
12. Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(2):203-208.
13. Paik YH, Lee KS, Han KH, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46(3):399-407.
14. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013, in press.
15. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, Narayanan A, Eghtesad B, Mozdziak PE, McDonald C, Stark GR, Welle S, Naga Prasad SV, Dasarathy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 5;110(45):18162-7.
16. MacKenzie MG, Hamilton DL, Pepin M, Patton A, Baar K. Inhibition of myostatin signaling through Notch activation following acute resistance exercise. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7): e 68743.
17. Duarte-Rojo A, Torres-Vega MA, Villamil-Ramírez H, Estradas J, Domínguez-López A, Sánchez-Muñoz F, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Miliar-García A, Macías-Rodríguez RU, Torre A. Changes in peripheral blood mononuclear cells glutamine synthetase mRNA after exercise in healthy volunteers: exploring an alternative proposal for non hepatic ammonia metabolism. *Rev Invest Clin*. 2012 Mar-Apr;64(2):164-72.
18. Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis*. 2014 Mar;29(1):9-17.

19. Vrieze A, Out C, Fuentes S, Jonker L, Reuling I, Kootte RS, van Nood E, Holleman F, Knaapen M, Romijn JA, Soeters MR, Blaak EE, Dallinga-Thie GM, Reijnders D, Ackermans MT, Serlie MJ, Knop FK, Holst JJ, van der Ley C, Kema IP, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Strees ES, Groen AK, Nieuwdorp M. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol*. 2014 Apr;60(4):824-31.
20. Maria M. Adeva, Gema Souto, Natalia Blanco, Cristóbal Donapetry. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012 Nov;61(11):1495-511.
21. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS Jr, Alexeeva O, Zupanets IA, Grinevich V, Baranovsky A, Dudar L, Fadieienko G, Kharchenko N, Klaryts'ka I, Morozov V, Grewal P, McCashland T, Reddy KG, Reddy KR, Sypliy V, Bass NM, Dickinson K, Norris C, Coakley D, Mokhtarani M. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1073-83.
22. Malaguarnera M. Acetyl-L-carnitine in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013 Jun;28(2):193-9.
23. Pasaoglu OT1, Turkozkan N, Ark M, Polat B, Agilli M, Yaman H. The Effect of Taurine on the Relationship Between NO, ADMA and Homocysteine in Endotoxin-Mediated Inflammation in HUVEC Cultures. *Inflammation*. 2014 Mar 7.
24. Macias-Rodriguez Ricardo et al. Cerebral hemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Liver International in press*. 2014.
25. Stewart G. the emerging physiological roles of SLC14A family of urea transporters. Review. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 164; 1780-1792.
26. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 Jun 1;221(2): 131-47.

El hígado en el síndrome metabólico

Dr. Raúl Bernal Reyes

Consultor en Gastroenterología

Sociedad Española de Beneficiencia

Pachuca, Hidalgo

En 1988 Gerald Reaven describió por vez primera lo que él denominó como Síndrome Metabólico (SM); en esa ocasión el autor estableció que la resistencia a la insulina entendida como una condición en la cual se requiere de una mayor cantidad de insulina para poder mantener una respuesta tisular aceptable, es la causa común de la obesidad central, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial.

En la actualidad hay varias definiciones de éste síndrome, una de las más aceptadas es la de la Federación Internacional de Diabetes, que reconoce al SM por la presencia de obesidad central (circunferencia de cintura >94cm en hombres y >80cm en mujeres) y dos o más de los siguientes componentes: hipertensión arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y/o niveles bajos de HDL.²

SÍNDROME METABÓLICO

En su origen el SM se consideró como un conjunto de factores de riesgo metabólico y cardiovascular; sin embargo en los últimos años se ha asociado también con el riesgo de algunas otras enfermedades, destacando entre ellas algunas a nivel del sistema hepatobiliar, como es el caso del llamado Hígado Graso No Alcohólico (HGNA).

De acuerdo a la definición del Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP-III) se sabe que la prevalencia global del SM en los Estados Unidos es de 24% y aumenta hasta 30% en mayores de 50 años y a 40% en mayores de 60 años; de este estudio destaca que el grupo étnico más afectado fue el de los

México-americanos cuya prevalencia llegó al 32%;³ en los pacientes con esteatosis hepática su prevalencia puede llegar al 53% y en quienes ya desarrollaron Esteato Hepatitis No Alcohólica (EHNA) puede ser hasta del 88%.⁴

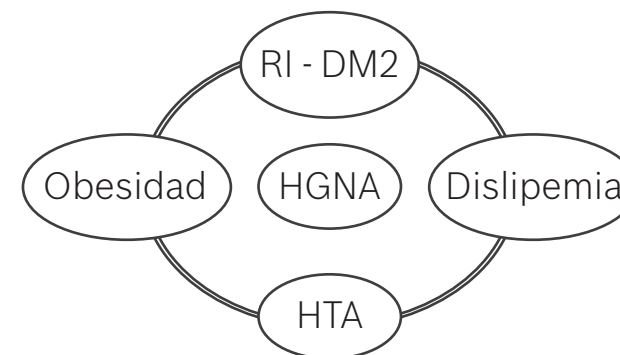
En México, de acuerdo a la encuesta nacional de enfermedades crónicas del año 2000 y con los criterios de la NCEP-III se calculó una prevalencia global del SM de 26.6% y al igual que en los Estados Unidos también se observó un incremento de ésta en los grupos de mayor edad⁵; y debido a que en las últimas décadas ha ocurrido en México un aumento significativo de obesidad y diabetes, es de suponer que esta cifra sea hoy mucho mayor; en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del año 2012 se estableció que el 71.2% de los adultos y el 34.5% de los niños mexicanos tenían sobrepeso u obesidad; 19% hipertensión arterial y 9.1% diabetes mellitus.

Además de los ya mencionados componentes característicos del SM, existen otras patologías que frecuentemente se asocian a este síndrome, como es el caso del ovario poliquístico o la albuminuria; a nivel hepático es tan común la asociación del HGNA con el SM, que hoy en día se acepta que HGNA es la expresión a nivel hepático de este síndrome y no hay discusión respecto a que en ambos casos la fisiopatología gira en torno a la resistencia a la insulina (Figura 1).

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

No existe ya en la actualidad ninguna duda en cuanto a que el HGNA es la hepatopatía más frecuente a nivel mundial y se estima que has-

Figura 1. Los componentes característicos del Síndrome Metabólico son tan frecuentes en los pacientes con HGNA, que se considera que el HGNA es la expresión a nivel hepático del SM



ta una cuarta parte de los casos podría tener una etapa avanzada de la enfermedad la cual se conoce como Esteato Hepatitis No Alcohólica (EHNA) que se caracteriza además de la esteatosis macrovesicular, por la presencia de un infiltrado inflamatorio que puede preceder a la cirrosis y en algunos casos puede complicarse con la aparición del hepatocarcinoma.⁶

La prevalencia del HGNA a nivel mundial es variable, en países desarrollados se estima que en promedio podría afectar hasta un 33% de su población⁷ y en México, de acuerdo a una revisión clínica masiva (*check up*) y mediante ultrasonido abdominal en beneficiarios de compañías aseguradoras, se reportó la presencia de esteatosis en el 14.3% de los sujetos estudiados.⁸ Esta cifra es solo un referente porque la población estudiada no es representativa de la población mexicana; y si además tomamos en cuenta que más del 70% de los adultos en México tienen obesidad o sobrepeso, es muy probable que la cifra real de mexicanos con HGNA sea mucho mayor.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SÍNDROME METABÓLICO

Lo que es evidente, tanto en México como en el resto del mundo es que las prevalencias tanto del HGNA como del SM van aumentando en forma paralela, por lo que ya no hay ninguna duda, respecto a la propuesta de que el HGNA es la manifestación a nivel hepático del SM.

Es tan frecuente la asociación del HGNA con algunos de los componentes del SM que podríamos decir que ésta es la regla y la excep-

ción es que se presente el HGNA sin alguno de ellos; de acuerdo a diferentes autores se dice que hasta el 90% de los pacientes con HGNA puede tener cuando menos uno de los componentes del SM y que aproximadamente un 30% de los pacientes con HGNA podrían tener hasta tres de los componentes de este síndrome a la vez;⁹ aún más, se estima que el riesgo de HGNA en pacientes con SM está aumentado entre cuatro y once veces y que el riesgo relativo de HGNA en pacientes diabéticos es mayor del 50%; además de que se ha reportado que la prevalencia de HGNA en adultos obesos con diabetes es cercana al 70%.¹⁰

Por otra parte, entre los escasos reportes de HGNA no relacionados con el síndrome metabólico se publicó recientemente un estudio llevado a cabo en la India, en donde se reporta que en una muestra de 150 pacientes con HGNA se encontró que el 17% de ellos no tenían ningún componente del SM;¹¹ a propósito de lo cual y a diferencia de lo que se observa en el resto del mundo vale la pena mencionar que aunque en los países asiáticos también predomina el HGNA en obesos, existen reportes crecientes de casos en sujetos no obesos de diferentes países de esa región geográfica.

La mayoría de los pacientes que tiene HGNA y SM tienen como denominador común la resistencia a la insulina, así lo confirmaron recientemente Kyong y colaboradores en un trabajo en el cual estudiaron 94 pacientes con EHNA y los compararon con 52 diabéticos y 21 sanos; a todos ellos se les determinó el índice de HOMA-IR para investigar la resistencia a la insulina y de entre sus re-

sultados destaca el hecho de que el índice de HOMA-IR fue notablemente mayor en los pacientes con EHNA en comparación con los sujetos sanos (4.4 ± 2.5 vs 1.7 ± 0.6 $p < 0.001$) y un poco menor en relación a los pacientes diabéticos (4.5 ± 3.2); por otra parte y en concordancia con los datos mencionados líneas arriba, encontraron que el 61.7% de los pacientes con EHNA tenían componentes del SM y que en la medida que se incrementaban las cifras de resistencia a la insulina, se presentaban más componentes del síndrome; esto es, a mayores cifras de HOMA-IR más componentes del SM en los pacientes con EHNA.¹²

FISIOPATOLOGÍA

Así entonces la interrelación entre HGNA y SM es incuestionable y la razón de esta asociación radica en que aunque aún se desconocen muchos pasos de su fisiopatología; de lo que sí se tiene certeza es de que ésta gira en torno a la resistencia a la insulina, la cual al parecer es el eje central en ambos casos.

Obesidad.- La resistencia a la insulina con frecuencia es el resultado de una dieta abundante en carbohidratos y grasas lo que ocasiona un aumento significativo de peso con incremento importante de los depósitos de grasa sobre todo a nivel visceral; éste tipo de obesidad visceral o también conocida como central es muy nociva y se debe por un lado a aumento notable en producción y liberación a la circulación general de una gran cantidad de ácidos grasos no esterificados y citosinas proinflamatorias; y por otro a una reducción significativa en la producción y concentraciones séricas de adiponectina la cual tiene un efecto antiinflamatorio y por ende protector. La consecuencia de estas alteraciones es una mayor resistencia a la insulina con hiperinsulinemia e hiperglucemia y además se induce un estado inflamatorio sistémico que favorece no solamente el desarrollo de HGNA, EHNA, sino también de algunas neoplasias a diferentes niveles.

Hipertensión Arterial.- Por otra parte, aunque los mecanismos responsables del desarrollo de hipertensión arterial en el paciente con SM han sido muy discutidos; se sabe que la hiperinsulinemia característica del SM puede favorecer el desarrollo de hiperten-

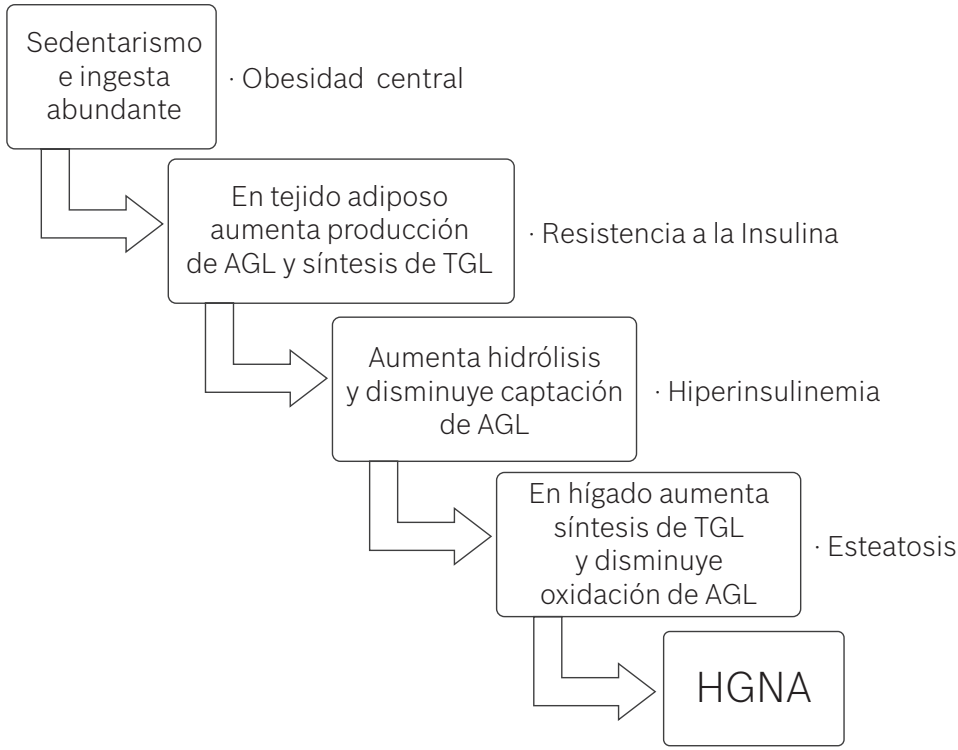
sión arterial sistémica, lo cual se explica por diferentes mecanismos entre los que destacan: mayor retención renal de sodio por un aumento en la reabsorción en el túbulo proximal, lo que se atribuye a la presencia de algunos receptores de insulina a ese nivel; por otra parte la hiperinsulinemia también puede aumentar los niveles de catecolaminas y la reactivación vascular por medio de un efecto de activación del sistema nervioso simpático; y finalmente por medio de un efecto vasoactivo la insulina es capaz de aumentar la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular y cuando se tiene una resistencia a la insulina se reduce la liberación de éste mediador químico cuyo principal efecto es inducir la vasodilatación, así entonces se provoca una vasoconstricción sostenida y consecuentemente la hipertensión arterial.¹³

Esteato Hepatitis No Alcohólica.- La teoría más aceptada desde el punto de vista fisiopatológico establece que el aumento de ácidos grasos circulantes promueve la resistencia a la insulina lo que a nivel hepático provoca una deficiente supresión en la producción de glucosa, con el consecuente aumento de glucosa sérica y de grasa en los hepatocitos; a lo cual se suman una mayor captación de ácidos grasos libres y un aumento significativo en la síntesis hepática de colesterol VLDL y triglicéridos como resultado de una disminución en la actividad de la lipasa lipoproteica,¹⁴ todos estos trastornos se conocen por lo que se ha denominado como el *primer hit* en la fisiopatología de la EHNA y que histológicamente se traduce en la esteatosis hepática macrovesicular característica del HGNA en su etapa inicial (Figura 2).

Una vez instalada la esteatosis hepática y siempre y cuando ésta no se reduzca o elimine por efecto de un adecuado programa de dieta y ejercicio físico, el *segundo hit* puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes debido a que el exceso de ácidos grasos produce una disfunción mitocondrial que se caracteriza por alteración de la cadena respiratoria, aumento del estrés oxidativo y de la peroxidación de los lípidos; estos mecanismos son los responsables de que se detone la cascada inflamatoria que se caracteriza por un lado por la activación y liberación de citosinas como el FNTα y diversas interleucinas como la IL-6 y la IL-8 y por otra parte se dispara la activación de

Figura 2. Una dieta rica en carbohidratos y grasas junto con sedentarismo acentuado ocasiona obesidad de predominio visceral, en este tejido se produce un aumento en la síntesis de AGL y TGL que promueve resistencia a la insulina e hiperinsulinemia; lo cual provoca a nivel hepático un aumento en la síntesis de TGL y disminución en la oxidación de los AGL, que se traduce finalmente en esteatosis hepática.

AGL: Ácidos grasos libres, TGL: Triglicéridos



macrófagos, los cuáles a su vez incrementan aún más los niveles de citosinas localmente y a nivel sistémico; todo ello contribuye a consolidar el ya mencionado estado inflamatorio sistémico que a nivel hepático se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio, degeneración globoide de los hepatocitos y cuerpos de Mallory que son los componentes característicos de la EHNA y en etapas más avanzadas por fibrosis y hasta la aparición de hepatocarcinoma en algunos casos.^{15, 16}

Existen otras hipótesis más recientes para explicar la fisiopatología de esta enfermedad, una de ellas señala que la hiperinsulinemia es más bien un efecto y no la causa de HGNA, debido a que en presencia de esteatosis la insulina disminuye su capacidad de inhibir la producción de glucosa hepática lo que se traduce en hiperglucemia por un lado y en forma compensatoria una mayor secreción de insulina que se traduce en hiperinsulinemia.¹⁷

La hiperinsulinemia es una respuesta compensatoria del páncreas a la resistencia a la insulina y promueve la lipogénesis, mayores concentraciones de ácidos grasos y por ende el aumento de los depósitos de grasa corporal; lo cual se traduce a nivel hepático en un aumento de glucosa y producción de lípidos.¹⁸

El caso de la Adiponectina es muy interesante, se sintetiza exclusivamente en el tejido adiposo y tiene un claro efecto antiinflamatorio, contrario al FNTα y otras interleucinas proinflamatorias; se sabe que puede disminuir la resistencia a la insulina porque es capaz de promover la oxidación de los ácidos grasos; reducir el nivel de triglicéridos en músculo estriado e hígado y suprimir el exceso de producción de glucosa a nivel hepático. Eso explica por qué la adiponectina se encuentra disminuida en los pacientes con obesidad, DM2 e HGNA y sus niveles se incrementan en forma significativa por ejemplo en el caso de los obesos que bajan de peso, con el consecuente beneficio metabólico.

HEPATITIS C Y SÍNDROME METABÓLICO

La hepatitis C afecta a millones de personas en todo el mundo y la prevalencia del virus C en población mexicana se estima en 1.4%,¹⁹ uno de los mayores problemas de esta enfermedad radica en que casi un 80% de los casos evolucionan a la cronicidad y de estos cerca de un 20% pueden complicarse con cirrosis hepática; y hasta en un 6% de ellos podría desarrollar un hepatocarcinoma anualmente;²⁰ por otra parte se ha observado que al igual que en otras enfermedades hepáticas entre un 40 y un 70% de los pacientes con Hepatitis C tienen también esteatosis,²¹ la gran mayoría de ellos corresponden a los infectados por el genotipo 3²² y muchos de ellos son pacientes que además tienen algunos componentes del SM; los pacientes infectados por virus C y que además son obesos, habitualmente tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y es precisamente en este tipo de pacientes portadores del virus C que además son obesos y que tienen resistencia a la insulina y esteatosis hepática en quienes se ha observado una muy pobre respuesta viral sostenida al manejo convencional con interferón y ribavirina, en comparación con los aquellos que no tienen tales componentes; esta mala respuesta al tratamiento al parecer se explica por el hecho ya mencionado de que dadas sus condiciones particulares estos pacientes tienen una mayor actividad de citosinas proinflamatorias y tienen un estado inflamatorio sistémico.

HEPATOCARCINOMA Y SÍNDROME METABÓLICO

Desde el punto de vista epidemiológico varios autores han observado que existe una correlación entre DM2 y hepatocarcinoma e incluso se ha llegado a considerar a la DM2 como un factor más de riesgo para la aparición del hepatocarcinoma.²³ Por otra parte se ha reportado que existe una asociación clara entre esteatosis, obesidad y resistencia a la insulina con una mayor producción de fibrosis a nivel hepático²⁴; además de que se ha documentado que la obesidad y la diabetes son reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias malignas, entre las que destaca el hepatocarcinoma.²⁵

En términos generales la presencia de esteatosis hepática por si sola se considera como un factor de riesgo muy significativo para el desarrollo de hepatocarcinoma, particularmente en los pacientes que tienen hepatitis por virus C.

LITIASIS VESICULAR Y SÍNDROME METABÓLICO

El riesgo de desarrollar litiasis vesicular en pacientes con SM está aumentado y ha sido ya establecido desde hace varios años (OR 3.2 IC95% 1.7 - 6), de entre los componentes del SM, la obesidad central o visceral es el que se considera el factor de riesgo más importante, particularmente en mujeres, debido a que estos pacientes tienen bilis litogénica como resultado de un notable aumento en la síntesis de colesterol a nivel hepático; además se ha correlacionado la hiperinsulinemia con litiasis vesicular y se sabe que la hiperinsulinemia en pacientes obesos aumenta el índice de saturación del colesterol de la bilis. Por otra parte, en un estudio clínico se encontró resistencia a la insulina en el 26% de los pacientes con litiasis vesicular y solo en el 13.3% de los controles (OR 2.3 IC95% 1.1 - 4.6),²⁶ de tal forma que se ha logrado correlacionar la presencia de litiasis vesicular con obesidad, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

CONCLUSIÓN

El hígado juega un papel protagónico en la fisiopatología del SM, la interrelación entre éste órgano y el síndrome es muy estrecha; hoy en día no hay duda de que el HGNA es la manifestación del SM a nivel hepático; y no es ésta la única interacción que existe entre ambos, pues también se tiene evidencia de que el SM está relacionado con otras enfermedades del sistema hepatobiliar como son litiasis vesicular, mal pronóstico en hepatitis por virus C, cirrosis y hepatocarcinoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven G. Diabetes 1988;37:1595-607.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 2005;366(9491):1059–62.
3. Ford E, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-359.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic síndrome. Hepatology 2003;37:917-23.
5. Aguilar SC, Rojas R, Gomez PFJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. The prevalence of metabolic syndrome in Mexico. Arch Medical Res 2004; 35: 76-81.
6. Chalasani N, Younssi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease AGA and AASLD. Gastroenterology 2012;142:1592-1609.
7. Ahmed MH, Husain N and Almobarak AO. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and risk of diabetes and cardiovascular disease. J Family Med Prim Care 2015;4(1):45.
8. Cervera.Lizardi J, Laporra DI, Chavez-Tapia NC, *et al.* Prevalencia de Hígado Graso No Alcohólico y Síndrome Metabólico en población asintomática. Rev Gastroenterol Mex 2006;71:453- 59.
9. Guías Clínicas de HGNA de la AMG. Rev Gastroenterol Mex 2008;73:126.
10. Stefan N, Häring HU. Diabetes 2011;60:2011-17.
11. Ganesh B, Chalamalasetty S, Amaresh Pandey, *et al.* Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease. Tropical Gastroenterology 2013;34(1):18-24.
12. Kyong YJ, Sung YCH, Hyung JK, *et al.* J Clin Gastroenterol 2014;48:883-88.
13. Facchini FS , Stoohs A, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The relationship between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart rate. Am J Hypertension1996; 9: 1013-1017.
14. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDLcholesterol, triglyceride and insulin concentration. J Int Med 1992;231:25-30.
15. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A, *et al.* Acute suppression of VLDL secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. Diabetologia 2007;50(11):2356–65.
16. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. Curr Mol Med 2005;5(3):297–308.
17. Vannia E, Bugianesia E, Kotronenb A. *et al.* From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? Digestive and Liver Disease 2010;42:320-30.
18. Bugianesi E, McCullough A, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology 2005;42:987-1000.
19. Kershenobich D, Dehesa M, Aguilar LM, *et al.* La hepatitis C como un problema de salud pública en México. Salud Pública Méx 2011; Vol. 53(1):61-67.
20. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:S35–46.
21. Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis 2004;24:399–413.
22. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, *et al.* Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol 2000;33:106–15.
23. Matzuo M. Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: results of a hospital- and community-based case-control study. Kurume Med J. 2003;50(3-4):91-8.
24. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356–62.
25. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, *et al.* Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005;54:533–9.
26. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, *et al.* World J Gastroenterol. 2005 Mar 21;11(11):1653-7.

Hepatitis autoinmune

Dr. René Malé-Velázquez*

Dr. Fabián Betancourt-Sánchez

Director Médico*

Instituto de Salud Digestiva y Hepática

Guadalajara, Jalisco

INTRODUCCIÓN

Hepatitis autoinmune (HAI) fue la primera enfermedad hepática en la que se demostró en estudios controlados la efectividad de un tratamiento médico (cortico esteroides). Sin embargo, después de 50 años la HAI permanece todavía como un reto diagnóstico y terapéutico. Hay dos razones principales para este lento avance:

1. HAI es una enfermedad relativamente rara.
2. HAI es una enfermedad heterogénea.

Como sucede en otras enfermedades poco comunes, los estudios clínicos en HAI están limitados por el número de pacientes que pueden ser incluidos en ensayos clínicos. Posiblemente y aún más importante, existe poco interés por parte de la industria farmacéutica en desarrollar terapias específicas para enfermedades poco comunes. La amplia heterogeneidad de los pacientes afectados y de las manifestaciones clínicas, limitan los estudios diagnósticos y terapéuticos.

El grupo etario afectado por la HAI es amplio, incluye infantes y en algunos casos la primera manifestación suele afectar a pacientes en la octava década de la vida. La HAI puede cursar con manifestaciones leves o subclínicas, o un curso muy agudo, hasta ocasionalmente manifestarse como un cuadro de falla hepática fulminante. La HAI se asocia a fluctuaciones con cambios abruptos y dramáticos con periodos de remisiones espontáneas, reactivaciones agudas y/o enfermedad con actividad lenta y progresiva. Por si fuera poco, la HAI puede asociarse con otras enfermedades hepáticas en particular con enfermedades colestásicas; colangiopatía biliar primaria (CBP),

o colangitis esclerosante primaria (CEP), pero también con daño hepático inducido por drogas (DHID), esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica (EHNA) o hepatitis viral.

A pesar de lo complejo en el diagnóstico y tratamiento de HAI, se ha logrado un importante progreso, y ahora el pronóstico de los pacientes manejados en centros especializados es excelente, tanto en la calidad de vida como en la sobrevida.

Los objetivos de esta revisión basada en guías internacionales de tratamiento, sobre todo la más reciente publicada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), es dar consejos prácticos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con HAI, concientizando a los médicos involucrados en el manejo de estos pacientes en tres rubros:

1. ¿En qué pacientes sospechar Hepatitis Autoinmune?
2. ¿Cómo diagnosticar Hepatitis Autoinmune?
3. ¿Cómo tratar Hepatitis Autoinmune?

Una vez establecidos estos objetivos principales, es importante que se reconozca por parte de los médicos que tratan pacientes con enfermedad hepáticas que el diagnóstico de la HAI puede pasar desapercibido por falta de sospecha diagnóstica o como se ha visto comúnmente, establecer diagnósticos equivocados de HAI en base a serologías positivas sin que se cumplan los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados.

Por otro lado, con la falta de experiencia se pueden cometer errores en el manejo a largo plazo como no lograr la remisión total de la

enfermedad o suspender tempranamente el tratamiento. Finalmente es común que no se cuente con el apoyo adecuado de laboratorio (serología con la técnica adecuada para la detección de anticuerpos), radiología (resonancia magnética nuclear para establecer o descartar el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria (CEP)) o laboratorio de anatomía patológica (necesaria para el diagnóstico de HAI u otras enfermedades hepáticas asociadas o para la confirmación de remisión de la enfermedad).

EPIDEMIOLOGÍA

La HAI es una enfermedad hepática crónica que necesita tratamiento a largo plazo, que afecta principalmente a mujeres, se caracteriza por hiper-gamaglobulinemia, aún en la ausencia de cirrosis, la presencia de auto-anticuerpos circulantes, y se asocia a antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR 3 o DR 4, y a hepatitis de interface en la biopsia hepática y una respuesta favorable a tratamiento inmunosupresor. La enfermedad, si no es tratada, evoluciona frecuentemente a cirrosis, falla hepática y muerte.

La HAI es considerada una enfermedad rara o poco común, y su prevalencia varía de 16 a 18 casos por 100,000 habitantes. En poblaciones donde la inmigración es baja las prevalencias parecen ser más altas, por ejemplo, la prevalencia de HAI es tan alta como de 42.9 casos por 100,000 habitantes y 24.5 por 100,000 habitantes en Nueva Zelanda.

La prevalencia en México es desconocida, sin embargo existen series de casos de HAI en niños en el norte del país. También en el Norte del país se han valido los criterios diagnósticos de la enfermedad en la población Mexicana. La prevalencia y la expresión clínica varían de acuerdo al grupo étnico. En nativos de Alaska existe una alta frecuencia de ictericia al inicio de la enfermedad, y la enfermedad es más común y severa en aborígenes de Norte América. Los pacientes Afro-Americanos con HAI presentan más comúnmente cirrosis, mayor frecuencia de falla a tratamiento y mayor mortalidad que pacientes blancos con HAI. Los mestizos Mexicanos frecuentemente presentan cirrosis al momento de la evaluación inicial. Pacientes de origen hispano se caracterizan

por un inicio agresivo, tanto bioquímicamente como histológicamente, con una alta prevalencia de cirrosis y datos de colestasis.

Estos hallazgos están basados en estudios retrospectivos en centros de referencia de tercer nivel, y han llevado a sugerir que la HAI tiene diversos fenotipos clínicos y pronóstico variable, en diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país y en diferentes países. Estas diferencias pueden reflejar predisposiciones genéticas, agentes etiológicos locales, y/o mecanismos fármaco-genómicos. Estas variantes en diferentes grupos étnicos, también pueden estar primariamente asociadas a razones complejas socio-económicas, como la posibilidad al acceso de servicios de salud, retraso en el diagnóstico y factores ambientales.

Debido a esto debemos considerar que en México se vuelve imperativo conocer no sólo la prevalencia de esta enfermedad, sino conocer manifestaciones iniciales, el retraso en el diagnóstico, la prevalencia de cirrosis, las enfermedades hepáticas asociadas, manifestaciones extra hepáticas, los diferentes marcadores serológicos prevalentes, respuesta a tratamiento, la evolución y el pronóstico. Esto puede ser posible mediante estudios multi-céntricos, en donde las sociedades científicas sirvan de puente para facilitar la referencia de los pacientes a un centro local con experiencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al inicio de la década de los 50's, fue descrita un tipo de hepatitis crónica con características particulares, que afectaba principalmente a mujeres y jóvenes, con una evolución progresiva y en ocasiones fatal, acompañada de artralgias, disfunción endocrina, estrías cutáneas, acné e hiper gamaglobulinemia, asociada a un infiltrado inflamatorio por células plasmáticas en la biopsia hepática. La primera descripción de la enfermedad fue reportada por el médico Sueco Jan Waldenström. Es importante recalcar que el dato de acné y estrías en una perla clínica, que en la experiencia del autor sirve para aumentar la sospecha diagnóstica de HAI, cuando se presenta en una mujer joven entre 20 y 40 años con alteración crónica de las pruebas de función hepática con predominio de transaminasas. En 1956 a la HAI se le denominó

hepatitis lupoide debido que se encontró el fenómeno de células LE (lupus eritematoso).

Importante diferenciar la HAI de LE, de hecho, la enfermedad cambio de nombre y finalmente el término de Hepatitis Autoinmune (HAI) fue aceptado en 1990 por el grupo Internacional de Estudio para Hepatitis Autoinmune conocido por sus siglas en inglés como IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group).

La HAI es un síndrome clínico caracterizado por una gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas, laboratoriales e histológicas. No existe un estudio único que haga el diagnóstico, los marcadores serológicos son parte de los criterios diagnósticos, pero aislados no establecen el diagnóstico. Se debe sospechar la enfermedad en cualquier paciente con enfermedad hepática aguda o crónica, particularmente si se asocia a hiper-gamaglobulinemia, y si el paciente presenta además otras enfermedades autoinmunes.

La enfermedad no solo se presenta en mujeres, puede afectar a hombres en el 25% a 30% de los casos y puede presentarse en cualquier edad y cualquier grupo étnico.

Esto es importante porque no debe excluirse en la sospecha de la enfermedad a los hombres o a personas mayores, de hecho se ha reportado, un patrón bimodal de presentación durante la niñez/adolescencia y otra en la edad media entre la 4^{ta} y 6^{ta} década de la vida. Estudios recientes han demostrado un incremento en el número sujetos con edad por arriba 65 años con el diagnóstico inicial HAI.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde la ausencia de síntomas clínicos hasta enfermedad hepática grave, similar a hepatitis viral aguda o aún a falla hepática fulminante. De hecho, aproximadamente 25% de los pacientes se presentan con un cuadro de HAI aguda, con un fenotipo similar a casos de hepatitis por otras causas (virales, medicamentosas, etc.). La presentación aguda puede estar asociada a dos subtipos clínicos:

- a. La exacerbación aguda de una HAI crónica.
- b. La presentación aguda de HAI sin evidencia de enfermedad crónica.

La presentación verdaderamente aguda de HAI, conlleva grandes retos diagnósticos, ya que la inmunoglobulina G (IgG) puede encontrarse normal y los marcadores serológicos: Anticuerpos antinucleares (ANA) y/o Anticuerpos anti músculo liso (AML), pueden ser negativos al inicio. Estos marcadores histológicos pueden ser positivos meses después por lo que hay que mantener un alto índice de sospecha en casos de difícil diagnóstico, y realizar estudios serológicos más extensos o sensibles. En la tercera parte de los pacientes la presentación clínica esta caracterizada por la presencia de uno o varios síntomas no específicos. (Tabla 1)

Asociación de Hepatitis Autoinmune y otras enfermedades colestásicas

En algunos pacientes con HAI presentan ya sea simultáneamente o consecutivamente datos clínicos, bioquímicos, serológicos y/o histológicos de Colangiopatía biliar primaria (CBP) o Colangitis esclerosante primaria (CEP). Asimismo algunos pacientes con CBP o CEP desarrollan características de HAI.

Tabla 1.

Características de pacientes afectados	Cualquier edad Ambos sexos (mujeres/hombres 3 a 1) Todos los grupos étnicos
Presentación clínica al inicio	<ul style="list-style-type: none">• Amplio rango de asintomática a falla hepática fulminante• La gran mayoría (66%) con curso lento con síntomas inespecíficos (fatiga, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, pérdida de peso, náusea, prurito, ictericia fluctuante, poliartalgias sin sinovitis)• Hepatitis aguda (25%)• En la tercera parte al momento del diagnostico el paciente presenta cirrosis hepática
Sub-clasificación	<p>a) HAI TIPO 1: La presentación más frecuente (90% de los casos), asociada a ANA, AML o anti SLA/LP (anticuerpo contra antígeno soluble hepático o anticuerpos con hígado páncreas), asociada a HLA DR3, DR4, y DR 13. Se presenta a cualquier edad, de curso variable, con buena respuesta a tratamiento y necesidad de mantenimiento de tratamiento.</p> <p>b) HAI TIPO 2: Asociada al 10% de los casos de HAI, con Anti LKM1, Anti LC1 y ocasionalmente Anti LKM 3 (anticuerpos anti microsomales hígado/riñón tipo 1 y 3, anticuerpos anti citosol hepático tipo 1), asociados a HLA DR3 Y DR 7, afectando a niños o adultos jóvenes, con cuadro clínico e histológico con manifestaciones agudas y avanzada, con fallas a tratamiento y recaídas frecuentes.</p> <p>c) HAI TIPO 3: Muy similar a HAI tipo 1, asociada a ANTI SLA/LP, frecuentemente con anticuerpos anti Ro52 positivo.</p>
Manifestaciones Físicas	Dependiendo del estadio clínico varían desde exploración física normal hasta signos y síntomas de enfermedad hepática crónica y/o de hipertensión portal.
Complicaciones	<p>El desarrollo de hepatocarcinoma en HAI es menos frecuente que en otras enfermedades hepáticas, pero si puede ocurrir, esta estrictamente asociado a cirrosis, por lo que se sugiere vigilancia con ultrasonido hepático cada 6 meses en los pacientes cirróticos con hepatitis autoinmune.</p> <p>En 25 % de los pacientes se observan efectos colaterales de los uso a largo plazo de inmunosupresores (cortico esteroides, azatioprina y otros inmunosupresores)</p>

Se han usado varios términos para describir estos fenómenos: “síndromes de sobre-posición”, “formas hepáticas de CBP”, “Hepatitis autoinmune secundarias”, “colangitis autoinmune”, “colangitis esclerosante autoinmune”. Sin embargo, de acuerdo a las guías Europeas recientemente publicadas se aconseja utilizar una terminología descriptiva de estas variantes (por ejemplo: CBP con características de Hepatitis Autoinmune). De hecho, no existen criterios aceptados internacionalmente para definir estas variantes.

Las asociaciones más frecuentes son:

Hepatitis autoinmune y Colangiopatía biliar primaria: Se presenta en 8 a 10% de los pacientes adultos con HAI o con CBP. Los criterios de París son la herramienta más utilizada que consiste en la presencia de al menos dos de los siguientes tres criterios:

- 1. Fosfatasa Alcalina (FA) >2 por arriba del límite normal (ALN) o Gamaglutamil-transpeptidasa >5 ALN.
- 2. Niveles de IGG >2 ALN o Anticuerpos anti mitocondriales (AMA) positivos.
- 3. Biopsia hepática con necrosis de la placa limitante con infiltrado linfocítico moderado o severo peri portal o peri septal.

Las variantes deben de considerarse en pacientes con cuadro histológico sugestivo o en pacientes con CBP que no responden adecuadamente a ácido ursodeoxicólico.

Hepatitis Autoinmune y Colangitis esclerosante primaria: Se ha descrito en niños y adultos, sin embargo los criterios diagnósticos son aun menos definidos. El diagnóstico de colangitis esclerosante primaria de los conductos biliares de gran calibre se establece mediante los hallazgos colangiográficos típicos, sin embargo, es importante recordar que el árbol biliar puede simular un patrón esclerosante en cualquier enfermedad hepática con fibrosis extensa y regeneración nodular o en cirrosis. De hecho la colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear (CPRM) puede dar falsos positivos y de hecho falsos negativos cuando no se encuentra con el equipo o el personal adecuado o con la suficiente experiencia. En 10% de los pacientes con HAI, con o sin colitis ulcerativa, pueden tener daño biliar histológico. En la practica clínica el diagnóstico de la

variante de HAI-CEP se realiza en pacientes con manifestaciones colangiográficas típicas o datos histológicos de CEP, asociadas a características bioquímicas, serológicas, e histológicas de HAI. Estos pacientes requieren inmunosupresión.

Hepatitis Autoinmune y Daño hepático inducido por drogas (DHID):

- Existen tres escenarios asociados a DHID
- 1. DHID con un fuerte componente inmo-no-alérgico similar a HAI.
 - 2. HAI simulando DHID debido a una exposición reciente a drogas, asociada a una mejoría espontanea después de suspender el fármaco.
 - 3. HAI asociada a drogas (HAI-inducida por DHID).

Los tres escenarios son probables, sin embargo la diferenciación entre estas tres posibles presentaciones es importante, debido a las implicaciones terapéuticas. Entre las drogas que actualmente están en uso clínico, existen casos documentados de HAI en relación al uso de nitrofurantoína y minociclina.

Hepatitis viral y hepatitis autoinmune: Se ha sugerido que en individuos susceptibles, HAI puede ser inducida por infecciones virales. La explicación se basa en que puede existir similitudes moleculares entre epitopes virales y epitopes de auto antígenos. Sin embargo, los pocos casos reportados con esta asociación pueden corresponder un sesgo diagnóstico:

- a) Pacientes con HAI subclínica que no se había diagnosticado previamente, se puede establecer el diagnóstico cuando adquieren incidentalmente una hepatitis viral.
- b) Pacientes con HAI e hiper-gamaglobulinemia, puede condicionar resultados falsos positivos en la serología de marcadores virales.

Un hecho particular es el de los pacientes con hepatitis C. Estos pacientes pueden desarrollar HAI probablemente inducida por el mismo virus de hepatitis C. Si bien con anterioridad se daba tratamiento para controlar la HAI antes del manejo con Interferón Pegilado y ribavirina, con el advenimiento de las nuevas terapias antivirales directas, se

aconseja inicialmente el tratamiento contra hepatitis C y solo si persiste el proceso inflamatorio considerar tratamiento para HAI.

HAI de Novo en receptores de trasplante hepático: HAI o un síndrome similar a HAI puede presentarse en pacientes sometidos a trasplante hepático por otras enfermedades hepáticas diferentes a la HAI, tanto en niños como en adultos. Estos pacientes mejoran con el incremento de la inmunosupresión incluyendo esteroides y azatioprina.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de HAI se basa en la presencia de un cuadro clínico compatible (cumpliendo criterios diagnósticos establecidos) con la exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas. Los criterios para el diagnósti-

co de HAI se basan en un sistema de puntaje establecido por un grupo de expertos en 1993, revisado en 1999 y más recientemente se ha propuesto la utilización de criterios simplificados para el uso clínico rutinario.

En HAI se observa un patrón de las pruebas de función hepática (PFH) inflamatorio, con concentraciones de aminotrasferasas desde discretamente por arriba del límite superior normal, hasta 50 veces por arriba de lo normal.

El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínicas, y por la presencia de los criterios internacionalmente establecidos, particularmente la positividad de auto-anticuerpos medidos por la técnica adecuada (inmunofluorescencia), hipergamaglobulinemia (IgG) y hallazgos histológicos en la biopsia hepática compatibles con el diagnóstico.

Tabla 2. Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI

Característica	Resultado	Score
ANA o AML +	>1:40	+1
ANA o AML +	>1:80	+2
LKM +	>1:40	+2
SLA/LP+	Positivo	+2
IgG	Por arriba del límite	+1
	>1.5 del límite	+2
Histología	Compatible	+1
	Típica HAI	+2
	Atípica	0
Ausencia de hepatitis viral	No	0
	Sí	2
Hepatitis Autoinmune definitiva >7		
Hepatitis Autoinmune probable >6		
El máximo puntaje que se puede obtener por anticuerpos es 2		
Criterios histológicos de Hepatitis autoinmune típica:		
a. Hepatitis de interface.		
b. Infiltrado linfocítico/linfoplasmático en los espacios portales extendiéndose a los lóbulos.		
c. Emperipoiesis (penetración activa de una célula a otro de mayor tamaño).		
d. Formación de rosetas de hepatocitos.		
Criterios histológicos compatibles con Hepatitis autoinmune		
Hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin todas las características típicas.		

Los niveles de IgG elevados, especialmente en la ausencia de cirrosis son característicos de HAI.

El incremento selectivo de IgG, en la ausencia de elevación de IgA e IgM es una característica altamente sugestiva de HAI. Sin embargo, niveles normales de IgG o de gammaglobulinas no descarta el diagnóstico de HAI. Se ha observado que la elevación de IgG puede normalizarse durante un tratamiento efectivo. En cuanto a los auto-anticuerpos, la técnica de elección es la inmunofluorescencia indirecta para la determinación de ANA, AML, LKM y LC1, sin embargo para la determinación de anticuerpos anti-Actina, SLA/LP se ha utilizado inmunoensayos (ELISA/Western Blott). La determinación histológica es imperativa para establecer el diagnóstico de HAI (Tabla 2).

TRATAMIENTO DE HAI

El objetivo del tratamiento es obtener la remisión completa de la enfermedad y prevenir el avance. Esto requiere en la mayoría de los casos terapia de mantenimiento, y solo en la minoría de los pacientes, una vez lograda la remisión de la enfermedad se puede suspender el tratamiento.

Los regímenes de tratamiento actuales están basados en estudios publicados en los 1970's y 80's. Estos estudios, demostraron que en hepatitis moderada a severa (necrosis confluyente, niveles de AST >5 ALM, Gammaglobulinas >2 ALM) se tiene un pronóstico malo, por lo que el tratamiento con inmunosupresores, controla los síntomas y prolonga la sobrevida.

Los beneficios de tratamiento inmunosupresor en pacientes asintomáticos, de edad avanzada o con actividad necro inflamatoria leve no está bien establecido y es controversial. Los efectos colaterales del tratamiento deben de ponerse en una balanza, en contra de la posibilidad del avance de la enfermedad. La sobrevida a 10 años en pacientes sin tratamiento con enfermedad leve se ha reportado de 67-90%, y en estudios no controlados, pacientes asintomáticos no tratados tuvieron una sobrevida similar a los pacientes que recibieron inmunosupresores.

Por lo tanto, la decisión de no tratar a un paciente se puede justificar, en casos que exista contraindicaciones para el uso de esteroides. Además puede presentarse resolución espontanea de la actividad inflamatoria en HAI. Sin embargo, una HAI no tratada presenta un curso fluctuante e impredecible, y una proporción de pacientes asintomáticos pueden volverse sintomáticos durante el curso de la enfermedad, y lo que es peor, avanzar a enfermedad hepática terminal y hasta el desarrollo de hepatocarcinoma. El tratamiento por lo tanto, debe de considerarse en todos los pacientes, aún en aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis, ya que existe una regresión del proceso de cicatrización después de la utilización de tratamiento efectivo.

INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

Se recomienda la utilización de prednisona o prednisolona seguido a la segunda semana de la utilización de azatioprina. La utilización tardía de azatioprina se recomienda en la Guía Europeas debido a que algunos pacientes pueden desarrollar hepatotoxicidad por azatioprina y por lo tanto parecer que no existe respuesta a esteroides. La dosis inicial de prednisona es de 0.5 a 1 mg/kg/día. La azatioprina puede iniciarse en casos que los niveles de bilirrubina sean menores a 6 mg/dl, e idealmente por las razones antes mencionadas, dos semanas después de haber iniciado los esteroides. La dosis inicial de azatioprina es de 50 mg/día y los incrementos dependen de la toxicidad y respuesta hasta lograr una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg. No olvidar que el tratamiento de la HAI se debe de guiar de acuerdo a la respuesta y los regímenes deben de individualizarse.

Recientemente en un estudio fase IIb de pacientes sin cirrosis, comparó el uso de un régimen de budesonida 9 mg al día y azatioprina 1-2 mg/kg/día por 6 meses contra el tratamiento habitual de prednisona/azatioprina. La combinación de budesonida/azatioprina demostró menos efectos colaterales y mayor frecuencia en la normalización de transaminasas que la combinación prednisona/azatioprina. Se logró la remisión bioquímica completa en el grupo de budesonida/azatioprina en 47% y en 18% del grupo de prednisona/azatioprina. La remisión en el

grupo de tratamiento a base de prednisona fue muy baja, y de hecho mucho menor que en otros estudios, debido a que el esquema que se utilizó determinaba disminuciones fijas de la prednisona establecidas por protocolo y además se administraron dosis bajas de prednisona. A pesar de todo, se demostró que la budesonida es efectiva en el tratamiento de HAI. La budesonida pudiera ser una alternativa en pacientes en los que la prednisona estuviera contraindicada o para evitar los efectos colaterales estéticos. Importante reconocer que la budesonida tiene un 90% de aclaramiento hepático y no debe ser usado en cirróticos, o en pacientes con shunts peri-hepáticos, porque los efectos colaterales son intensos al no ser depurada por el hígado. Por lo tanto, la budesonida se debe de considerar en pacientes que no ha recibido tratamiento, no sean cirróticos, y que se encuentren en estadios iniciales de la enfermedad.

Una falla a tratamiento debe de hacernos reconsiderar el diagnóstico de HAI o evaluar la adherencia al tratamiento. En pacientes con una respuesta incompleta a la combinación de prednisona/azatioprina, en los que tengan una adecuada adherencia debe de considerarse tratamientos alternativos (micofelinato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus, etc).

En pacientes con HAI grave se recomienda tratarse con dosis altas de esteroides intravenosos (Prednisolona 1 mg/kg). La falla al tratamiento después de una semana en pacientes con HAI grave, debe hacernos considerar la posibilidad de trasplante hepático.

REMISIÓN

Se define como remisión bioquímica a la normalización de los niveles de IgG y transaminasas. La remisión histológica se define como a la normalización de los cambios histológicos. El tratamiento inmunosupresor debe de continuarse al menos por tres años, y por lo menos dos años después de la normalización de las transaminasas y de la IgG. En pacientes sin remisión bioquímica completa el tratamiento debe continuar indefinidamente. En pacientes con remisión bioquímica por más de dos años, se debe realizar una biopsia hepática antes de suspender el tratamiento. En pacientes con ac-

tividad histológica aunque sea leve, el tratamiento debe continuarse.

Solo un pequeño porcentaje de pacientes permanecen en remisión sin terapia de mantenimiento. El retiro del tratamiento requiere de una cooperación cercana entre el paciente y el médico para mantener una vigilancia continua. La mayoría de las recaídas suceden en los primeros 12 meses, sin embargo, pueden ocurrir después, por lo que los pacientes requerirán de vigilancia estrecha y control de por vida. Un incremento en la IgG predice la elevación de las transaminasas.

El tratamiento de una recaída requiere de dosis total de esteroides similar a las utilizadas en la inducción, sin embargo, una detección temprana de la recaída pudiera servir para utilizar dosis menores de esteroides. Los pacientes que han recaído durante el intento de suspender tratamiento o que experimentaron exacerbaciones durante la terapia de mantenimiento deben permanecer permanentemente con inmunosupresores.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Después de lograr la resolución laboratorial y clínica, la dosis de azatioprina debe incrementarse hasta 2 m/kg/día, mientras que la dosis de prednisona o prednisolona se disminuye gradualmente hasta suspender. La azatioprina debe continuarse indefinidamente. Durante el tratamiento con azatioprina se debe vigilar la aparición de citopenias. La mayor ventaja del mantenimiento con azatioprina es la de intentar discontinuar el uso de esteroides. Una alternativa es mantenerlos esteroides a dosis bajas para mantener las transaminasas dentro de límites normales.

La tiopurina metiltransferasa (TPMT) es un enzima que participa en la conversión de metabolitos activos de la azatioprina a productos inactivos. Durante el metabolismo de la azatioprina, se convierte a 6 mercaptopurina (6MP), y posteriormente la 6MP es convertida a diferentes moléculas inactivas 6 tioguanina, ácido 6 tiourico o 6 meti-mercaptopurina.

La genotipificación o la medición de la actividad de la TPMT, que cataliza la conversión de 6MP (metabolito activo) en los productos inactivos, predice la toxicidad de la azatioprina.

Se puede medir la deficiencia de TPMT antes del inicio de la azatioprina. En pacientes con deficiencia de TPMT se recomienda monoterapia con prednisona o combinada con MFM.

Para finalizar es importante considerar que uno de los pilares de tratamiento es la adherencia al régimen terapéutico por parte del paciente, y debido a que esta enfermedad suele afectar a pacientes jóvenes, es imperativo establecer una adecuada relación médico-paciente para fomentar el apego al tratamiento.

Todos los pacientes deben tener una medición de la densidad ósea antes de tratamiento con esteroides, y se recomienda suplementos de vitamina D y calcio durante el tratamiento con esteroides. Finalmente la HAI controlada (remisión) no es una contraindicación para el embarazo. Se recomienda continuar tratamiento durante el embarazo con azatioprina/esteroides ya que no se ha observado incremento en malformaciones congénitas por el uso de azatioprina durante la gestación.

CONCLUSIÓN

La HAI es una enfermedad heterogénea, que requiere para su diagnóstico, que en el contexto clínico típico, se documenten la positividad de pruebas serológicas (siempre y cuando se efectúen con las técnicas adecuadas en un laboratorio confiable), y que se confirme en la biopsia hepática una imagen histológica típica o compatible. El tratamiento con inmunosupresores (prednisona/azatioprina) es efectivo en un alto porcentaje, sin embargo una vez lograda la remisión los pacientes deben continuar tratamiento por periodos de tiempo prolongado. La posibilidad de suspender el tratamiento, es poco probable, y más bien es la excepción más que la regla. En pacientes intolerantes a azatioprina se debe considerar como alternativa al MFM y en caso especiales con pobre respuesta se pueden utilizar otros inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, metrotexate, ciclofosfamida, infliximab, rituximab, etc.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J hepatol 2015;63:971-1003
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
3. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011;55.
4. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, *et al.* Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:887-913.
5. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. J Hepatol 2015;62:S1-S186..
6. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1118-1128.
7. Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, *et al.* Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. Autoimmunity 2011;44:543-548.
8. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2012;46:155-161.
9. Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, *et al.* Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxy- cholic acid than non-Hispanics. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12: 1398-1405.
10. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. Lancet 1956;271: 1323-1326.
11. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci 965;124:767-780. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.

12. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-938.
13. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-176.
14. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, *et al.* Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. Exp Ther Med 2014;7:145-148.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-2213.
16. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, *et al.* Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011;53:517-526.
17. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60: 1611-1629.
18. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, *et al.* Steroid use in acute liver failure. Hepatology 2014;59:612-621.
19. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005;42:53-62.
20. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. J Hepatol 2011;55:636-646.
21. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med 1971;40:159-185.
22. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, *et al.* Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972;63:820-833.
23. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet 1973;1:735-737.
24. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut 1980;21:78-83.
25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol 2010;53:191-198.
26. De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. Gut 1978;19:510-513.
27. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. J Clin Gastroenterol 2002;35:75-81.
28. Keating JJ, O'Brien CJ, Stellan AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, *et al.* Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. Q J Med 1987;62:59-66.
29. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. Liver Int 2005;25:728-733.
30. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut 1975;16:876-883.
31. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;52:2247-2248.
32. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, *et al.* Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. Scand J Gastroenterol 2010;45:457-467.
33. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamaoto R, Ikeda H, Makino Y, *et al.* Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1197-1205.

34. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510–1516.
35. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857.
36. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, *et al.* Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
37. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.
38. Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, *et al.* Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–934.
39. Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
40. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
41. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781–784.
42. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958–963. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410–417.
43. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–447.
44. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584–591.
45. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:343–364.
46. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15–22.
47. Adamowicz R, Trzeciak-Supel E, Smolarczyk R, Przybylowska M, Marianowska S. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmune hepatitis. *Ginekolog Pol* 2005;76:742–746.
48. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, *et al.* Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–1143.
49. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387–394.
50. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:937–940.
51. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–592.
52. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–248.
53. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–809.
54. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis—report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571–578.
55. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–993.
56. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, *et al.* Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273–280.
57. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, *et al.* Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529–534.
58. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128–1131.
59. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, *et al.* Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:629–634.

Colestasis: causas y abordaje diagnóstico

Dr. Luis Álvarez Ávalos

Gastroenterólogo endoscopista

Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Secretaría de Salud

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Morelia, Michoacán

Una de las funciones del hígado es la secreción de 500 a 1000 ml de bilis al día, es sintetizada y secretada por los hepatocitos hacia los canalículos biliares y posteriormente a los conductos biliares y la vesícula para ser almacenada o bien excretada hacia el duodeno. Esto permite la excreción de diversas sustancias de la sangre como sería las bilirrubinas, colesterol y ácidos biliares, que intervienen en la digestión y absorción de grasas.

La colestasis es un síndrome ocasionado por un deterioro en la formación de la bilis a nivel de los hepatocitos o una alteración en la secreción y al flujo en los conductos biliares.¹

CLASIFICACIÓN

Las causas de colestasis son múltiples por lo que para facilitar su abordaje diagnóstico se pueden dividir en intrahepáticas y extrahepáticas y agudas o crónicas si su evolución es mayor o menor de 6 meses. La mayoría de las causas de colestasis crónicas son de origen intrahepático. La colestasis intrahepática es aquella que resulta de defectos funcionales hepatocelulares o lesiones obstructivas de los canalículos biliares intrahepáticos. La colestasis extrahepática se origina por obstrucción de los conductos biliares macroscópicos (Cuadro 1). Esta forma de clasificación, intahepática y extrahepática, es una forma práctica con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Hay que considerar la presencia de enfermedades que involucran ambos niveles de lesión como sería la colangitis esclerosante primaria.

FISIOPATOLOGÍA

La colestasis extrahepática puede deberse a la obstrucción parcial o total de los conductos biliares, siendo las principales causas, la litiasis, los tumores de la cabeza de páncreas, de la vía biliar o ámpula de Vater, lesiones postoperatorias, pancreatitis, menos frecuentes parásitos y quistes del colédoco. La colestasis intrahepática resulta de la incapacidad de los hepatocitos para secreción adecuada de la bilis o de algunos de sus componentes por daño a los hepatocitos, siendo de las causas más frecuentes el consumo de alcohol y el uso de diversos medicamentos, nutrición parenteral, sepsis y otras menos frecuentes asociadas a un daño progresivo de los conductillos biliares como en la colangitis biliar primaria⁹ y la colangitis esclerosante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de síndrome icterico (ictericia, coluria e hipocolia), prurito, xantomas y en algunos casos los síntomas relacionados a la etiología y/o manifestaciones de absorción deficiente de grasas y vitaminas liposolubles por una disminución de ácidos biliares en el intestino delgado.

El dato clínico que con mayor frecuencia vamos a observar es el síndrome icterico, el cual está dado por la incapacidad del hepatocito de excretar la bilirrubina directa hacia los canalículos biliares a través del transportador de membrana MRP2,⁵ o por una obstrucción al flujo dentro de los mismos, lo que ocasiona su aumento en el torrente san-

Cuadro 1. Causas de colestasis

Extrahepática ₂	Intrahepática en el adulto ₃	
Causas cercanas al ámpula de Vater	Hepatocelular	Colangiocelular
- Coledocolitiasis - Neoplasias del páncreas - Pancreatitis crónica - Neoplasia del ámpula de Vater - Quistes pancreáticos - Disfunción del esfínter de Oddi - Divertículo duodenal	Sepsis	Colangitis Biliar Primaria (CBP) ₄
	Hepatitis viral con colestasis Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica	Colangitis Esclerosante Primaria Síndromes de sobreposición
	Medicamentos y NPT	Colangitis asociada a IgG4
Conducto biliar común - Coledocolitiasis - Estenosis postquirúrgica - Colanigiocarcinoma - Quiste del colédoco - Parásitos - Hemobilia	Trastornos genéticos: - Colestasis intrahepática del embarazo Enfermedades infiltrativas malignas: - Linfomas - Metástasis	Ductopenia idiopática del adulto Malformaciones de la placa ductal: - Hamartoma biliar - Síndrome de caroli
	Enfermedades infiltrativas benignas: - Amiloidosis, sarcoidosis, etc.	Fibrosis quística
	Trastornos vasculares: - Síndrome de Budd-Chiari - Enfermedad veno-oclusiva	Colangitis esclerosante secundaria - Isquemica - SIDA. etc.
Carcinoma de la vesícula biliar	Fibrosis hepática congénita	Enfermedad injerto vs. huésped
Metástasis Ganglionar	Hiperplasia nodular regenerativa	
- Colnigiocarcinoma - Linfoma - Metástasis	Síndromes paraneoplásicos Cirrosis hepática	

guíneo y por lo tanto su excreción renal, manifestándose como coluria. No en todos los pacientes con colestasis el síndrome icterico está presente, ya que en algunos pacientes con obstrucción parcial de la vía biliar, en pacientes en etapas tempranas de la cirrosis biliar primaria (conocida actualmente como colangitis biliar primaria⁴) y en la colangitis esclerosante primaria.

El prurito es un síntoma frecuente y llega a ser leve y tolerable o bien intenso que afecta la calidad de vida de los pacientes, llevándolos a un estado de depresión e incluso inducir ideas suicidas.

En estos pacientes el prurito afecta predominantemente las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero puede ser generalizado. Se observa variación en su intensidad en el transcurso del día, observándose en una mayoría de los pacientes una mayor intensidad por las noches. A diferencia de las enfermedades dermatológicas primarias, no existen lesiones cutáneas previas al mismo y si las lesiones secundarias al rascado. La prevalencia del prurito oscila desde un 5% en las enfermedades hepáticas crónicas por virus C, hasta un 80% descrito en pacientes con Colangitis biliar primaria (CBP). Las observaciones clínicas de las últimas décadas

han llevado a la conclusión de alteración en la secreción de sustancias pruritógenas. En el pasado moléculas como las sales biliares, los opioides endógenos, histamina, serotonina y diversos metabolitos de esteroides fueron atribuidos como causantes del prurito. Los niveles séricos y en los tejidos nunca mostraron una relación con el prurito. Recientemente el ácido lisofosfatídico, un potente activado neuronal y la autotaxina, enzima que sintetiza el ácido lisofosfatídico han mostrado correlación de los niveles séricos con la intensidad del prurito.^{6,7}

Un grupo de pacientes solo presenta fatiga o son bien asintomáticos y se diagnostican en exámenes de laboratorio solicitados por otras razones.

La historia cuidadosa del paciente y el examen físico pueden proporcionar información importante ya que puede orientar a la causa de la colestasis. La presencia de otras enfermedades extrahepáticas debe tenerse en cuenta como parte de la información a obtener. Debemos conocer la historia laboral, el uso de drogas y el consumo de medicamentos dentro de las últimas 6 semanas, incluyendo vitaminas y herbolaria. Historia de dolor abdominal en el cuadrante superior derecho acompañado de fiebre y escalofrío es sugestivo de colangitis y por lo tanto de coledocolitiasis como primera posibilidad. Se debe considerar la ingesta de alcohol y los factores de riesgo para hepatitis virales. Si existe historia de cirugía de la vesícula o de la vía biliar es muy alta la probabilidad de una complicación secundaria. La historia de enfermedad hepática colestática sugiere la posibilidad de un trastorno hereditario. Algunos desordenes colestáticos se observan solo bajo ciertas circunstancias, por ejemplo: el embarazo, en niños, trasplante de hígado e infectados por VIH.

En el examen físico la ictericia es el signo más común. Se deben buscar xantomas y/o xantelasmas que sugieren colestasis crónica, investigar estigmas de insuficiencia hepática crónica. La esplenomegalia puede sugerir hipertensión portal o una enfermedad linfoproliferativa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las pruebas de función hepática (PFH) muestran alteraciones comunes a todas las formas de colestasis. Se caracterizan por aumento en la bilirrubina predominantemente conjugada, por existir alteración en la secreción hepática o por obstrucción de la vía biliar, recordando que en algunos pacientes las cifras séricas pueden ser normales por lo que la alteración bioquímica más constante es la elevación de fosfatasa alcalina (FA), que se incrementa por de la colestasis y puede preceder a la ictericia. No es una enzima específica ya que se encuentra en las membranas celulares de múltiples tejidos, principalmente se observa en concentraciones elevadas en enfermedades hepatobiliares, puede incrementarse en enfermedades óseas, por crecimiento óseo durante la infancia y adolescencia y la producida por la placenta en los últimos dos trimestres del embarazo. Por lo anterior en estos casos se propone completar la información con otras enzimas de membrana como la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), que a pesar de existir en otros tejidos predomina en los hepatocitos; y la 5'-Nucleotidasa, enzima asociada a los canalículos biliares que no se secreta por la placenta y no se ve inducida por el alcohol. En algunos casos se puede observar elevación de aminotransferasas en forma transitoria.

El ultrasonido abdominal (US) debe ser el primer método de imagen en el estudio de paciente con colestasis. Sus ventajas son su bajo costo, no invasivo y sin radiación. Es efectivo para evaluar la dilatación de los conductos biliares, con una sensibilidad del 85 al 96%, para identificar el nivel de obstrucción (23% - 95%) y para la causa (38% - 94%). Los cálculos en el colédoco se observan en alrededor del 40%. Puede diferenciar entre enfermedades de las vía biliares intrahepática y extrahepática. El US es operador dependiente.

La tomografía computarizada (TC) es más efectiva en pacientes obesos y no se ve afectada por el gas para evaluar los conductos biliares. No es más efectiva que el US para valorar dilatación de la vía biliar, pero si es mejor para identificar el nivel de obstrucción (88% - 97%) y la causa de obstrucción (70% - 94%). Es complementaria al US. La colangiografía por tomografía permite una visualización ade-

cuada de la vía biliar y tiene una sensibilidad y especificidad similar a la colangiografía por resonancia (95% - 97% respectivamente) en las causas de colestasis. Este último sin radiación y el medio de contraste utilizado no provoca fenómenos alérgicos ni nefrotoxicidad (Figura 1).

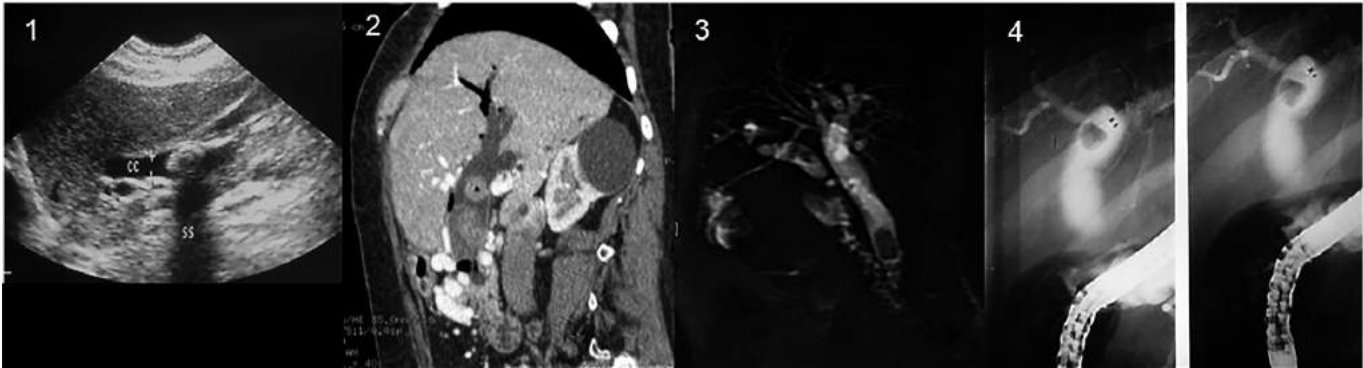
Cuando exista alta sospecha o imágenes sugestivas de obstrucción mecánica, la colangiografía endoscópica (CPRE) o la colangiografía percutánea (CP) se pueden realizar pensando en la necesidad de practicar un procedimiento terapéutico. La CPRE no se recomienda en la actualidad como procedimiento diagnóstico ya que del 5 al 8% pueden presentar alguna complicación, siendo la más frecuente la pancreatitis. La CP se debe limitar para los pacientes en los que la CPRE no pudo resolver el problema⁸. El ultrasonido endoscópico puede aportar mayor información en cuanto a la etiología de la obstrucción.

La biopsia hepática se realiza en pacientes con enfermedades hepáticas difusas o en causas de colestasis intrahepática como parte del diagnóstico, para valorar pronóstico (estadio de la enfermedad) y para la toma de decisiones en el tratamiento.⁹

Si los estudios de imagen no demuestran una obstrucción mecánica, el diagnóstico de colestasis intrahepática puede razonablemente realizarse. Sin embargo si el cuadro clínico sugiere una causa extrahepática (coledocolitiasis, pancreatitis, etc.) otros estudios de imagen se deben realizar ya que puede estar cursando con una obstrucción parcial o intermitente o el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro y la realización de los estudios de imagen no han permitido la dilatación de la vía biliar.

Cuando la obstrucción extrahepática razonablemente ha sido excluida se debe iniciar el estudio de las causas de colestasis intrahepáticas.

Figura 1. Coledocolitiasis. 1. Ultrasonido 2. Colangiografía por tomografía, 3. Colangiografía por resonancia, 4. Colangiografía endoscópica



COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA

Dentro de las causas más frecuentes de colestasis extrahepáticas (Cuadro 1) se encuentra la coledocolitiasis, ocasionada por la presencia de cálculo impactado en el conducto biliar. El cálculo impactado en forma repentina se puede asociar con un aumento rápido de aminotransferasas, seguido de un descenso dentro de un periodo de 72 horas. La colangitis es común y manifestarse como la triada de Charcot; la ictericia puede estar ausente en un tercio de los pacientes.¹⁰

La mayoría de las estenosis biliares benignas en los adultos son secundarias a cirugía, se presentan en forma temprana ya que el 70% de ellas se presentan dentro de los primeros seis meses. La colecistectomía es la causa más frecuente y se observan alrededor del 0.1 - 0.2% de los casos de colecistectomía abierta, mientras que en la laparoscópica varía de 0.4 - 0.6% y son secundarios a ligadura o colocación de clips en la vía biliar, a reacción inflamatoria importante o como consecuencia a isquemia por una excesiva disección. Se reporta un daño a la arteria hepática después de la colecistectomía lapa-

roscópica del 0.06%, mientras que la incidencia de daños a la arteria hepática en pacientes con daño al conducto biliar oscila del 12 al 39%.¹¹

En la población pediátrica la atresia de la vía biliar es la causa más común.

La pancreatitis crónica puede ocasionar estenosis de la porción intrapancreática de la vía biliar. En la colangitis esclerosante primaria y secundaria se observan múltiples estenosis no asociadas a dilatación proximal de los conductos.

El carcinoma de páncreas es la neoplasia más común que ocasiona obstrucción al flujo biliar. Otros tumores son el colangiocarcinoma, los tumores del ámpula de Vater y carcinoma de la vesícula biliar. En ellos la colestasis puede acompañarse de dolor abdominal, pérdida del apetito y pérdida de peso, los tumores con obstrucción completa del conducto biliar común se pueden acompañar de una vesícula palpable y no dolorosa conocida como vesícula de Courvoisier Terrier.¹⁰

Cuando la obstrucción extrahepática ha sido razonablemente excluida, se iniciara el estudio de causas de colestasis intrahepática (Cuadro 1) partiendo de la sospecha clínica.

COLESTASIS INTEHEPÁTICA

En pacientes adultos con colestasis intrahepática crónica en quien no existe una sospecha clínica de la etiología se deberá solicitar como primer estudio la determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA), los que se observan en el 95% de pacientes con colangitis biliar primaria (CBP),⁴ considerándose diagnósticos cuando sus títulos son > 1:40, estos pueden encontrarse a estos títulos en menos de 1% en adultos sanos, pero tienen un riesgo incrementado de desarrollarla en un futuro. Aproximadamente un 3 a 5% de los pacientes con CBP son AMA negativos, en ellos niveles elevados de inmunoglobulina M (IgM) pueden orientar al diagnóstico.^{12,13} La CBP es la principal causa de las enfermedades biliares de conductos pequeños. Anticuerpos antinucleares específicos para CBP (ANA específicos para CBP) como son anti-Sp100 y anti-gp210, se observan en más del 25% de pacientes con CBP y se asocian con

una enfermedad más agresiva. En pacientes con AMA positivos y ANA específicos para CBP la biopsia hepática no es indispensable para el diagnóstico, sin embargo puede proporcionar información pronóstica y ayudar a identificar variantes. La biopsia hepática se considera indispensable para el diagnóstico en pacientes con AMA y ANA específicos para CBP negativos.

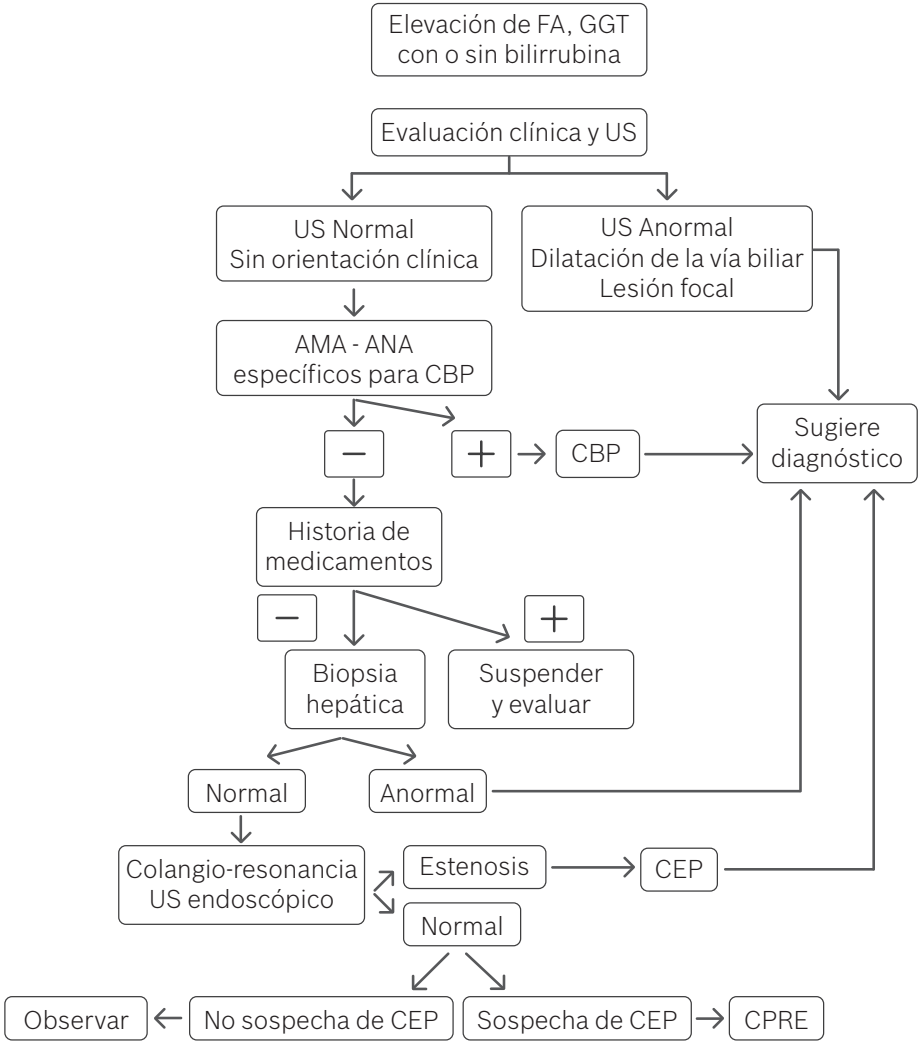
La biopsia hepática se debe realizar cuando el diagnóstico no es claro. Los hallazgos histológicos se clasifican en tres grupos: a) trastornos relacionados con conductos biliares, donde las principales causas son CBP ANA-negativo, CEP de conductos pequeños, ductopenia idiopática, colestasis crónica inducida por medicamentos; b) trastornos que no involucran conductos biliares como enfermedades infiltrativas o de almacenamiento, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis y cirrosis; c) anormalidades histológicas mínimas como la colestasis intrahepática recurrente benigna, terapia con esteroides anabólicos o estrógenos, sepsis, nutrición parenteral total o como un fenómeno de síndrome para-neoplásico.

Se considera que una biopsia es representativa cuando mide más de 10 mm de longitud, 1.4 mm de ancho y se observan por lo menos 10 espacios porta, debido a la gran variabilidad de muestreo que se observa en los pacientes con enfermedades de conductos biliares pequeños.

En la Figura 2 se muestra un algoritmo de evaluación diagnóstica en pacientes adultos con colestasis.³

Los medicamentos se encuentran involucrados en el diagnóstico diferencial de pacientes con colestasis y US normal. Cuando se sospecha daño hepático inducido por drogas (DILI), la colestasis se define como un incremento en la FA dos veces mayor el valor normal y/o una relación de ALT/FA menor de 2. Antes que los medicamentos sean considerados responsables de la colestasis, otras posibles etiologías deben haber sido consideradas. La colestasis por medicamentos generalmente es leve y reversible, pero puede llegar ocasionar síndrome de conductos biliares evanescentes que puede llevar a fibrosis biliar y cirrosis.

Figura 2. Algoritmo de evaluación diagnóstica en pacientes adultos con colestasis³



En un estudio francés se observó una incidencia de 13.9 casos por 100,000 habitantes. El 33% de los casos tuvieron un patrón de colestasis o mixto (colestásico y hepatocelular). Los medicamentos pueden ser responsables de 2 a 5% de las causas de ictericia, este porcentaje es mayor en pacientes de mayor edad. Tiende a ocurrir como una reacción de idiosincrasia a ciertos medicamentos como: amoxicilina-clavulanato, cotrimoxazole, macrólidos, tetraciclinas, duloxetine antiinflamatorios, anticonceptivos, etc. También se debe considerar los tratamientos con herbolaria y suplementos dietético.^{14,15}

En la hepatitis por alcohol con colestasis severa se debe considerar en los diagnósticos. En ausencia de pruebas confirmatorias, un

interrogatorio preciso sobre el consumo de alcohol es importante. Los niveles sanguíneos de alcohol pueden confirmar su uso en pocas horas previas dependiendo de la cantidad y forma de su ingesta. La tasa de eliminación de alcohol es de alrededor de los 7 g/h. La determinación de glucurónido de etilo en orina puede ser usado para detectar el consumo de alcohol de los últimos 3 a 4 días. Su determinación en el cabello puede correlacionar el uso de alcohol por meses.¹⁶ La hepatitis por alcohol se caracteriza por ictericia y falla hepática. Su gravedad puede definirse por la función discriminadora de Maddrey.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica y progresiva, caracterizada por inflamación y fibrosis

de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Tiende a producir obliteración irregular de los conductos y progresar a cirrosis. El término primaria, se utiliza para distinguirlo de otras enfermedades que ocasionan lesiones similares, como colangitis bacteriana crónica y lesión de la vía biliar, lesiones isquémicas de la vía biliar, colangiopatías infecciosas asociadas a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (*Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Citomegalovirus* y *Mycobacterium avium*). Se asocia con enfermedad inflamatoria del intestino (EII) entre el 63 y 90% de los casos. Por otra parte, la prevalencia de CEP en pacientes con EII oscila entre el 2.4 – 7.5%. Se observa en el 70% de los casos, en hombres de alrededor de 40 años.

En la mayoría de los casos se encuentra afectada la vía intrahepática y extrahepática. En menos del 25% solo existe lesión intrahepática y solo en menos del 5% existe lesión extrahepática.

La colangiografía tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 80 y 87% respectivamente y se considera prueba inicial y dejar solo la colangiografía endoscópica en caso de duda o si requiere de algún procedimiento terapéutico.¹⁷

Entre otras causas posibles de colestasis se encuentran diversas causas de hepatitis, como las de origen viral (principalmente A, E y C), hepatitis autoinmune y síndromes de sobreposición. La asociada a sepsis en las que del 1 al 6% desarrollan hiperbilirrubinemia. Las relacionadas al uso de nutrición parenteral total, enfermedades infiltrativas, el embarazo y posterior a trasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zollner G, Trauner M, Mechanisms of Cholestasis. Clin Liver Dis. 2008; 12:1 -26.
2. Assy N, Jacob G, Spira G and Edoute. Diagnostic approach to patients with cholestasis jaundice. World Journal of Gastroenterology. 1999; 3:252-262.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology. 2009; 51:237-267.
4. Beuers U, Gershwin M, Giish R *et al.* Changing Nomenclature for PBC: From “Cirrhosis” to “Cholangitis”. Gastroenterology. 2015; 149:1627-1629.
5. Hirschfield GM, Eathcote EJ and Gershwin ME. Pathogenesis of Cholestatic Liver Disease and Therapeutic Approaches. Gastroenterology 2010; 139:1481-1496.
6. Terán A, Fábrega E y Pons-Romero F. Prurito asociado a colestasis. Gastroenterol hepatol 2010; 33(4):313-326.
7. Beuers U, Kremer A, Bolier R and Oude Elferink PJ. Pruritus in Cholestasis: Facts and Fiction. 2014; 60:399-407.
8. Gossard A. Care of the Cholestatic Patient. Clin Liver Dis 2013;17:331-344.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD *et al.* Liver Biopsy. Hepatology 2009; 449 (3):1017-1044.
10. Assy N, Jacob G, Spira G and Edoute. Diagnostic approach to patients with cholestatic jaundice. World Journal of Gastroenterology 1999;5 (3):252-262.
11. Sikora S.S. Management of post-Cholecystectomy Benign Bile Duct Strictures: Review. Indian J Surg 2012;74(1):22-28.
12. Dyson J and Jines D. Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. Clinical Liver Disease 2014;3(3):52-55.
13. Carey E. Ali A.H and Lindon KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet 2014;386:1565-1575.
14. Hayashi PH, Naga P, Chalasani *et al.* Increasing Impact of Drug-Induced Liver Injury. Clinical Liver Disease 2015; 5(6):136-138.
15. Bjornsson ES, Jonasson JG. Drug-Induced Cholestasis. Clin Liver Dis 2013; 17:191-209.
16. Singal AK., Kamath PS, Gores GJ *et al.* Alcohol Hepatitis: Current Challenges and Future directions. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014; 12:555-564.
17. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Gastroenterol hepatol. 2011; 34(1):41-52.

Colecistitis aguda

Dr. Federico Roesch Dietlen*

Fernando Díaz Roesch**

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas

Universidad Veracruzana*

Facultad de Medicina

Universidad Cristóbal Colón**

Veracruz, Veracruz

INTRODUCCIÓN

La colelitiasis es una enfermedad frecuente en las mujeres adultas y su tratamiento la colecistectomía, constituye uno de los procedimientos quirúrgicos que se realizan anualmente con mayor frecuencia en cualquier sistema de atención médica. Su principal complicación es la colecistitis aguda sobre todo en pacientes sintomáticas y en los servicios de urgencias es una de las principales causas de consulta y su manejo adecuado es de gran importancia por la elevada morbilidad y mortalidad que conlleva.^{1,2}

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se estima que del 10 al 16% de la población adulta es portadora de enfermedad litíase vesicular asintomática de las cuales el 1.1-1.4% anualmente se volverán sintomáticos y demandarán atención médica y el 3.8-12% llegarán a desarrollar un cuadro de colecistitis aguda dentro de las primeras 48 horas de iniciada la sintomatología dolorosa. La edad promedio oscila en el rango entre 30 y 80 años de edad, sin embargo cerca del 70% ocurre entre los 30 y 50 años, predomina en las 2/3 partes en pacientes del género femenino y se estima que de un 4 a 6% desarrollarán cuadros graves que pueden llegar a causar la muerte sobre todo en pacientes mayores con enfermedades asociadas.^{3,4}

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de la colecistitis aguda, en el 86 a 93% es la existencia de litos existentes en la vesícula, en el 7 a 14% restante no se puede demostrar su presencia y

se consideran alitiásicas, habitualmente asociadas a cirugía o trauma abdominal, quemaduras extensas, infecciones sistémicas y estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos.⁴

FACTORES DE RIESGO

Son aquellos propios de la enfermedad litíase vesicular: género femenino, edad adulta, fertilidad y la terapia hormonal, sin embargo se ha visto una mayor proporción de casos de colecistitis aguda en sujetos con obesidad mórbida, en quienes reciben nutrición parenteral total o en portadores de Diabetes Mellitus o Cirrosis hepática, se ha descrito también asociada a infecciones por *virus de inmunodeficiencia humana*, citomegalovirus o *criptosporidium* y al empleo de fármacos antineoplásicos o inmunomoduladores en pacientes órganos trasplantados.^{3,4}

FISIOPATOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA

El cuadro se presenta por obstrucción del conducto cístico por la impactación de un cálculo en las válvulas de Heister en el cuello de la vesícula, por la existencia de un tumor y ocasionalmente por migración de un *áscaris lumbricoide* adulto.

La obstrucción impide el paso de la bilis e incrementando la presión intravesicular, la estasis biliar resultante favorece la hidrólisis de los lípidos biliares y la reabsorción de sales biliares ocasionando inflamación y edema de la mucosa que comprometen la circulación arterial y venosa del órgano produciendo anoxia y necrosis de los tejidos y finalmente infección por translocación bacteriana, estos

cambios suceden en pocas horas. Histopatológicamente pueden reconocerse tres estadios dependiendo del tiempo de evolución del cuadro:

Colecistitis edematosa: (2 a 4 días) corresponde a una vesícula con líquido intersticial y dilatación capilar y linfática con paredes edematizadas.

Colecistitis necrotizante: (3 a 5 días) se aprecia edema con áreas de necrosis superficial existiendo además obstrucción del flujo vascular por aumento de la presión intraluminal.

Colecistitis supurativa: (7 a 10 días) la pared se encuentra infiltrada por leucocitos con engrosamiento de la pared por proliferación fibrosa y se aprecian abscesos intramurales y pericolecísticos.^{1, 2, 3, 4, 5}

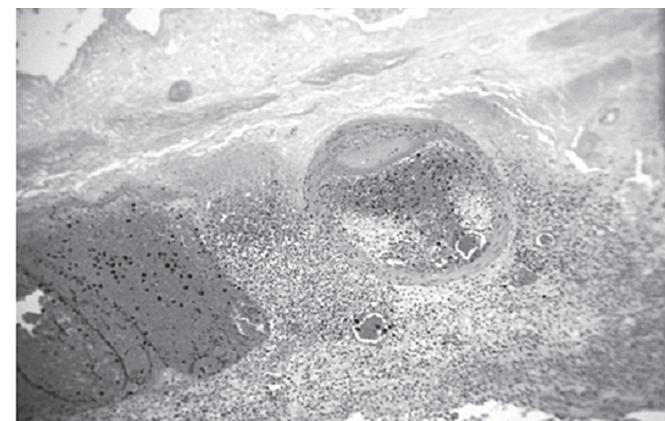


Figura 1. Colecistitis aguda: Microfotografía en la que se aprecian abundantes polimorfonucleares, pérdida de las capas musculares y gran congestión vascular. Tomado de Atlas de Gastroenterología de Roesch DF, Ruiz JI, Remes TJM. 1ª ed. 2010, Ed. Alfil, México DF, pag: 428.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la colecistitis aguda suelen ser graves y poner en riesgo la vida del paciente si no son manejadas oportunamente.

Picolecisto

Ocurre en el 4 y 9% de los casos habitualmente suele observarse después del 5º día de ocurrida la obstrucción y es causada por microorganismos provenientes del contenido intestinal por vía linfática y vascular o por permeación tisular, los gérmenes más fre-

cuentemente reportados en estudios multicéntricos en la bilis de estos pacientes son los gram negativos *Escherichia coli* (27-66%) y *Klebsiella pneumoniae* (4-41%), seguidos de anaerobios *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *bacteroides*.

Gangrena y perforación

Si el proceso infeccioso no es tratado persiste la inflamación y ocurre necrosis de la pared vesicular que lleva a la perforación vesicular en 8 a 10% de los casos, sobre todo en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos. El riesgo de perforación se observa con mayor frecuencia en pacientes diabéticos que presentan colecistitis enfisematosa asociada a *Clostridium perfringens* productores de gas y requiere solución inmediata. (Figura 2)



Figura 2. Placa simple de abdomen que muestra íleo biliar y en el sitio señalado por la flecha una vesícula con presencia de aire en sus paredes correspondiente a gangrena del órgano. Tomado y modificado de Bernabé P.A, Cir. Esp. 2013; 91 (3) 29.

Abscesos

El proceso infeccioso tiende a localizarse a la región subhepática, limitada por los tejidos adyacentes llegando a formar abscesos pericolecísticos que complican el cuadro y existen manifestaciones clínicas francas de sepsis y además puede palparse un plastrón en el cuadrante superior derecho.

Peritonitis

Cuando el proceso avanza, entre 5º o 7º al día, puede haber salida del material purulento y contenido biliar que ocasiona un cuadro de peritonitis con manifestaciones francas de irritación peritoneal y obliga a resolverlo en forma urgente.

Síndrome de Mirizzi

El cálculo impactado en el cuello vesicular puede comprimir el conducto biliar principal, causando obstrucción del mismo, en ocasiones puede erosionar sus paredes y dar salida a su contenido a través de ella o a través de una fístula biliar. Esta eventualidad es difícil diagnosticarla en el preoperatorio y suele ser hallazgo incidental durante la práctica de la colecistectomía, en cuyo caso debe realizarse una reconstrucción de la vía biliar con una anastomosis biliointestinal para su resolución.

Fístula biliodigestiva

En algunos casos la vesícula inflamada se adhiere y puede perforarse hacia los órganos vecinos tales como el duodeno o intestino delgado, estableciendo un trayecto fistuloso a través del cual pueden eliminarse cálculos al tracto digestivo o ser la vía de entrada de contenido intestinal que contamina secundariamente el árbol biliar.

Íleo biliar

El paso de litos a través de la fístula puede ocasionar obstrucción intestinal, sobre todo si se trata de cálculos de mediano o gran tamaño y suele acontecer a nivel de la válvula ileocecal. Estos casos deben ser resueltos quirúrgicamente.^{4,5,6,7,8}

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más común es el dolor en epigastrio y/o en el cuadrante superior derecho en el 72 a 91% de los casos, inicialmente de tipo cólico pero con el tiempo se vuelve constante, suele irradiar a la región lumbar, al hombro derecho o al resto del abdomen, las náuseas y el vómito generalmente le acompañan. La ingesta de alimentos exacerbaba el cuadro y habitualmente se asocia con hipertermia desde las primeras horas. En el 1.8 y 4.7% puede acompañarse de ictericia y coluria después de varias horas secundaria a colestasis debida a la compresión parcial del conducto por el edema del cístico sobre la vía biliar, sin embargo

cuando está presenta deberá descartarse coledocolitiasis y colangitis.

A la exploración física encontramos un paciente con fascies dolorosa, palidez, taquicardia, hipotensión arterial y elevación térmica. En el abdomen suele haber hiperestesia cutánea y dolor a la palpación profunda en el cuadrante superior derecho, puede palparse la vesícula distendida, el signo de Murphy está presente en la mayoría de los casos, cuando existen signos de irritación peritoneal debe sospecharse gangrena y en caso de ictericia es obligatorio descartar obstrucción de la vía biliar.

La combinación de síntomas y signos locales con manifestaciones sistémicas suelen tener alta sensibilidad 91.2% y especificidad de 96.9 para el diagnóstico definitivo.^{1,2,4}

DIAGNÓSTICO

Esta basado en el cuadro clínico, la exploración física y estudios de imagen, los exámenes de laboratorio nos ayudan a valorar el proceso infeccioso, las repercusiones sistémicas y la gravedad del paciente.

Estudios de imagen

El de mayor utilidad es el ultrasonido, que debe realizarse en todos los casos con sospecha de colecistitis, su sensibilidad oscila entre el 50-88% y su especificidad 81-89%, es un procedimiento no invasivo, con alta disponibilidad y sencillo de realizar en cualquier medio y ofrece la mejor opción costo/beneficio. Los hallazgos más frecuentes son el engrosamiento de la pared $\leq 5\text{mm}$, con presencia de litos en su interior, alguno de los cuales se encuentra impactado en el cuello, además detritus ecogénicos y ocasionalmente liquido perivesicular y enfisema de la pared. Estos hallazgos asociados a signo de Murphy ultrasonográfico tienen especificidad de 94-98%, en el diagnóstico, aún en colecistitis aguda no litiásica.

La tomografía axial computada es menos sensible que el ultrasonido (80-92%), sin embargo es de utilidad ya que además de la distensión y engrosamiento de la pared diferencia la grasa del líquido perivesicular y con medio de contraste puede mostrar atenuación del contenido intravesicular, el reforzamiento perivesicular o mucoso y detectar abscesos.

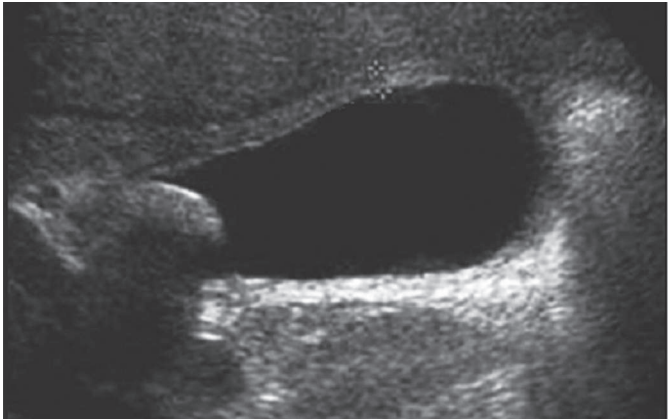


Figura 3. Ultrasonido que muestra vesícula distendida con un gran lito en el cuello vesicular el cual proyecta sombra acústica posterior, además se aprecia engrosamiento de la pared. Tomado y modificado de Strasberg S. N Eng J Med 2008; 358: 2804-2811.

La placa simple de abdomen aportan poca información ya que solamente pueden visualizarse cálculos radiopacos en el 15% de los casos, sin embargo puede aportar datos de inflamación o irritación peritoneal ante la presencia de íleo paralítico, borramiento de la grasa preperitoneal, neumatosis vesicular o neumoperitoneo. Asimismo, puede ser útil para descartar otras entidades como perforación por ulcera gastroduodenal o diverticulosis colónica, pancreatitis aguda e inclusive apendicitis.

Laboratorio

No existe ningún estudio específico, la Biometría hemática suele mostrar leucocitosis (12,000-18,000 mm^3/dl) con neutrofilia y bandemia; las Pruebas Funcionales Hepáticas se alteran en forma moderada, las aminotransferasas y la elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina son sugestivas de gran reacción inflamatoria pericoledociana o sospecha de coledocolitiasis. Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva $<3\text{ng/dl}$ tiene una sensibilidad del 76% y especificidad del 70% y la Procalcitonina en estudios multicéntricos se eleva en procesos infecciosos intraabdominales: cifras >2 y $<10\text{ ng/ml}$ sugieren progresión a sepsis grave y cifras $>10\text{ ng/ml}$: indica SIRS importante y alto riesgo de choque séptico.^{3,4,9,10}

Clasificación de la gravedad

Han sido diversos los intentos por clasificar la gravedad de la colecistitis aguda basados en signos clínicos, estudios de laboratorio y

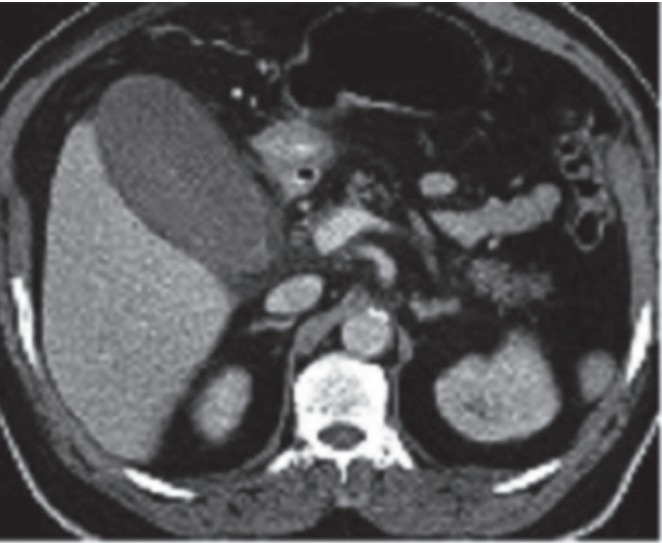


Figura 4. TAC de abdomen con contraste endovenoso en paciente con colecistitis acalculosa, que muestra una vesícula enormemente distendida con lodo biliar en su interior, no se aprecia imagen de lito en su interior.

de imagen. En el año 2007 fueron publicadas las Guías de Tokio, las cuales fueron modificadas en 2013 basadas en meta-análisis que relacionan la gravedad del cuadro con el abordaje terapéutico, así mismo en Europa y en Estados Unidos de Norteamérica se han publicado diversas guías de manejo y en nuestro país en 2007 el Instituto Mexicano del Seguro Social elaboró la Norma Oficial para el manejo de la Colelitiasis y la colecistitis y recientemente la Asociación Mexicana de Cirugía General en 2014 dio a conocer el Consenso de manejo de la colecistitis aguda.^{11,12,13,14,15}

TRATAMIENTO

La colecistectomía es el tratamiento de elección, sin embargo existe controversia sobre el momento en que debe realizarse, la mayoría de los cirujanos consideran que ésta debe efectuarse en forma temprana (durante las primeras 24 a 72 horas de iniciado el cuadro, mientras que un grupo apoya la realización de la colecistectomía en forma diferida una vez que el cuadro infeccioso haya sido controlado y no necesariamente durante el primer internamiento, Gurusamy en 2013 publicó el resultado de la revisión meta-análisis en los cuales comparó ambas conductas en pacientes encontrando que no existe diferencia significativa entre ambas conductas en fuga biliar, lesión del conducto, estancia

Cuadro 1. Clasificación de la gravedad de la colecistitis aguda y conducta y terapéutica. Guías de Tokio 2013.

Grado	Criterio
Grado I: leve	Paciente sin disfunción orgánica Leucocitosis <15,000 mm ³ Cambios inflamatorios leves en la vesícula por USG Colecistectomía segura y con bajo riesgo operatorio
Grado II: moderado	Cuadro de >72 hrs. de duración Leucocitosis >18,000 mm ³ Masa palpable Marcada inflamación local por USG (Enfisema, absceso o peritonitis) Control del cuadro agudo, empleo de antimicrobianos Colecistectomía con riesgo de complicaciones
Grado III: grave	Manifestaciones de disfunción orgánica: Cardiovascular (hipotensión que requiere dopamina >5µg/kg/min) Disfunción respiratoria (PaO2/FiO2 ≤300) Disfunción renal (oliguria, creatinina >2mg/dl) Disfunción hepática (TP-INR>1.5) Disfunción hematológica (plaquetas >100,000/mm ³) Disfunción neurológica (alteración de conciencia) Manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, drenaje vesicular, empleo de antimicrobianos, Colecistectomía diferida

hospitalaria, conversión del procedimiento o mortalidad y Badía en 2014 en una encuesta a los cirujanos de la comunidad española, encontrando que el 92.3% prefieren realizarla en el primer ingreso.^{16, 17, 18, 19, 20}

Consideramos que el momento para realizarla debe ser de acuerdo a la valoración de la severidad del cuadro. En pacientes Grado I (riesgo leve) realizar la colecistectomía en forma temprana, de preferencia dentro de las primeras 72 horas del inicio. En pacientes Grado II (riesgo moderado) es recomendable implementar medidas de soporte general, corregir la deshidratación y alteraciones electrolíticas e iniciar antimicrobianos en forma temprana y una vez lograda la estabilidad hemodinámica y valorado y corregido todos los factores de riesgo asociados realizar la colecistectomía durante la misma hospitalización. En pacientes Grado III (alto riesgo) deben implementarse medidas de soporte general y antimicrobianos, se recomienda el drenaje biliar percutáneo si contamos con un radiólogo intervencionista o endoscopista con experiencia y equipó adecuado, o bien realizando con cirugía abierta

realizando una colecistostomía con retiro de litos del interior del órgano y drenaje del espacio subhepático; en éstos casos es recomendable diferir la colecistectomía hasta por tres meses una vez que las condiciones generales del paciente hayan mejorado.^{21, 22, 23, 24}

El abordaje quirúrgico dependerá de la experiencia del equipo quirúrgico y los recursos con que cuente un hospital, la colecistectomía puede ser por vía tradicional o laparoscópico; al inicio en los años 90 algunos autores contraindicaron ésta vía de abordaje debido al incremento de lesiones de la vía biliar, sin embargo en la actualidad el procedimiento puede ser realizado con seguridad por cirujanos experimentados y en hospitales con alto volumen de manejo; diversos meta-análisis han mostrado que la colecistectomía laparoscópica mejora la recuperación, disminuye la estancia hospitalaria de los pacientes y comparada con la cirugía abierta, no muestra diferencias estadísticamente significativas en complicaciones, morbilidad o mortalidad entre ambos grupos, por lo que la mayoría de los cirujanos con experiencia

la prefieren aunque el índice de conversión ocurre entre el 13.5 y 23%.^{25, 26} Recientemente han aparecido publicaciones que describen el empleo de la colecistectomía subtotal, la cual se realiza para evitar la lesión de la vía biliar en aquellos casos en que el cirujano no pueda identificar satisfactoriamente los elementos del triángulo de Calot., debido alteración anatómica que condiciona el edema e inflamación que dificultan su disección adecuada.²⁷

El empleo de antibióticos se basa en los resultados obtenidos del cultivo de bilis de pacientes con colecistitis aguda y las recomendaciones de la Guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica; recomiendan su empleo desde el inicio del cuadro agudo sobre todo en pacientes ancianos, diabéticos, inmunocomprometidos u obesos. Los mejores resultados se obtienen asociando antibióticos que cubran tanto gérmenes Gram negativos como anaerobios: el esquema más empleado es la combinación de cefalosporina (cefuroxima, ceftriaxona o cefotaxima) asociada a Metronidazol, otro esquema es el uso de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) con Metronidazol; existen algunos hospitales que se inclinan por la monoterapia, en cuyo caso se debe emplear carbapenémicos (imipenem, meropenem o ertapenem) o moxifloxacino. Su administración debe iniciarse desde que se establece el diagnóstico hasta 24 horas después de controlada la infección y realizada la colecistectomía en los casos leves; en casos moderados por espacio de 4 a 7 días y en casos graves o con complicaciones (perforación, pericolecistitis, peritonitis o sepsis hasta por 8 a 10 días una vez que se haya controlado el cuadro peritoneal y sistémico) siempre está indicada la realización de cultivo con sensibilidad antimicrobiana para ajustar el esquema de acuerdo al resultado obtenido.²⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strasber S. Acute cholecystitis, N Eng J Med 2008; 358: 2804-2811.
2. Tejedor B.M., Albillos M.A. Enfermedad litiásica biliar. Medicine 2012; 11 (8): 481-488.
3. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Treatment of gallstone disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 10th ed. 2016, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:cap. 66.
4. Roesch D.F, Ballinas B.J., Pérez M.A, Jiménez G.A, Enfermedad litiásica vesicular en Gastroenterología Clínica de Roesch D.F, Remes T.J. 2014, México D.F., Edit Alfil, cap 51 pag 498-510.
5. Rivera S.I, Pasquel V.P, Alderete V.G, Vicuña G. R, Falcón A. R, Díaz O. M, Valencia R A, Berumen G. C. en Atlas de Gastroenterología de Roesch D.F, Ruiz J.I, Remes T.J. 1ª Ed. 2010, México D.F. Edit. Alfil, pag 415-460.
6. Bernabé P.A, Terrer M. E, Fernández A.F, González M.P. Colecistitis enfisematosa. Cir. Esp. 2013; 91 (3) 29.
7. Hirota M, Takada T, Kawarda Y, *et al.* Diagnostic criteria and severity assesment of acute cholecystitis: Tokyo guidelines. J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007; 14: 78-82.
8. Roesch D.F. Pérez M.A., Martínez F.S., Remes T.J., Jimenez G.V., Romero S.G. Síndrome de Mirizzi. Experiencia del Hospital Español de Veracruz. Cir Ciruj 2013; 81 (3): 237-241.
9. Angarita F.A, Acuña S.A, Jiménez C, Garay J, Gómez D, Domínguez L.C. Colecistitis calculosa aguda. Univ. Med. Bogotá 2010; 51 (3), 301-309.
10. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis Ann Emergency Me 2007; 50 (1): 34-41.
11. Takada T, Strasberg S.M, Solomkin J.S, Pitt H.A, Gomi H, Yoshida M, Mayumi T, *et al.* Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J. Hepatobilliary Pancreat Surg 2007; 20: 1-7.
12. Gurusamy K.S, Samraj J.K, Gluud C, Wilson E, Davidson B.R. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. J Suerg 2010; 97: 141-150.
13. Gurusamy KS1, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. Cochrane Database Syst 2013; 8: 30-36.
14. Guías de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la colelitiasis y colecistitis. Instituto Mexicano del Seguro Social. 237-09.
15. Chan JC, Bandín MA, Villalobos BI, Torres MA. Guía Práctica Clínica. Colecistitis. Asoc. Mex de Cirug. Gral. México D.F. 2013.
16. Roesch D.F., Pérez M.a., Díaz B.F., Martínez F.S., Seguridad de la colecistectomía laparoscópica en colecistitis aguda. Cir. Gral. 1998; 20: 239.
17. Pérez M.A., Roesch D.F., Díaz B.F., Martínez F.S. Experiencia en colecistectomía laparoscópica en el tratamiento de la enfermedad litiásica biliar en el paciente anciano. Cir Gral. 2000; 22: 35.
18. Pérez M.A., Roesch D.F., Díaz B.F., Martínez F.S. Seguridad de la colecistectomía laparoscópica en la enfermedad litiásica vesicular complicada. Cirug Ciruj. 2005; 73: 173-179.
19. Montoya A.F, Rodríguez B.J, González J.E. ¿Es la colecistectomía laparoscópica temprana superior a la tardía en pacientes con colecistitis aguda litiásica?. Rev Universitaria. 2013; 15: 173-177.
20. Badía J.M, Nive E, Jimeno J, Guirao X, Figueras J, Arias D.J, Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda. Resultado de una encuesta a los cirujanos españoles. 2014; 92 (2) 154-169.
21. Domínguez L. C, Rivera A, Bermúdez C, Herrera W. Análisis de los factores de conversión durante colecistectomía laparoscópica a abierta en una cohorte prospectiva de 703 pacientes con colecistitis aguda. Cir. Esp. 2011; 89: 123-128.
22. Reyes-Díaz ML, Díaz-Milanés JA, López-Ruiz JA, Del Río-Lafuente F. Valdés Hernández J, Sánchez-Moreno L, López-Pérez J, Oliva-Mompeán F. Evolución del abordaje quirúrgico de la colecistitis aguda en una unidad de cirugía de urgencias. Cir. Esp. 2012; 90 (3): 186-190.
23. Cortázar G. R, Sánchez R.P, Ramos G. M. Colecistostomía percutánea como tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Cirugía Española 2016; 58 (1) 36-42.
24. Gurusamy KS1, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 112: 8-17.
25. Macafee DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham IJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. Br J Surg. 2009;96:1031-40.
26. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, Pitt HA, *et al.* Diagnostic criteria and severity grading of Acute Cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20 (1): 35-46.
27. Pérez M.A., Roesch D.F., Díaz B.F., Martínez F.S., Remes T.J.M., Ramos M.A., Jiménez G.V. Colecistectomía subtotal por vía laparoscópica en la enfermedad litiásica vesicular complicada y en el paciente cirrótico. Ciruj Gral 2008; 30; 161-164.
28. Solomkin J.S, Mazuski J.E, Bradley J.S. Rodvold K.A, Goldstein E.C, O'Neill P.J. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infections ibn Adult and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinl Infect Dis. 2010; 50: 133.

Guías clínicas de manejo para colangitis aguda

Dr. Carlos Torres Vega

Cirujano adscrito

Servicio de Cirugía General

Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Secretaría de Salud

Morelia, Michoacán

La colecistitis y la colangitis agudas son entidades clínicas frecuentes y de consecuencias potencialmente graves y hasta letales, que plantean al médico y especialmente al cirujano, la necesidad de actuar de manera pronta y adecuada. Dicho actuar, clásicamente se ha sustentado en la valoración “clínica” de la “Severidad del cuadro”, fundamentado en manifestaciones como fiebre, dolor, ictericia u otros de connotación extrema de gravedad como alteraciones de conciencia y hemodinámicas. (Triada de Charcot y Pentada de Reynolds).

Ambas valoraciones clínicas para el diagnóstico, principalmente en colangitis aguda, han mostrado ser altamente específicas pero con sensibilidad limitada en casos de intensidad leve a moderada, motivo por el cual se han de tomar en cuenta valores de mediciones bioquímicas y estudios de imagen para complementar tanto el diagnóstico como los criterios de manejo. Con esta finalidad, han venido apareciendo en la literatura diversas revisiones y consensos de expertos para el diagnóstico y manejo de estas entidades.

Las primeras en aparecer fueron las Guías Japonesas de Manejo para colangitis aguda y colecistitis en 2005, que posteriormente se afinan en las llamadas guías clínicas de Tokio de 2007 ó (TG07). Ambas representaron un avance ya que proponen criterios basados en evidencia de alto nivel de recomendación, tuvieron limitaciones, tales como baja sensibilidad para diagnóstico de colangitis, casi similar a la triada de Charcot, como la no discriminación temprana entre colangitis leve y moderada, ya que requería un periodo de reevaluación a las 24 hrs.

Con la finalidad de corregir las debilidades de los criterios propuestos por las guías japonesas del 2005 y Tokio 2007, comités japoneses e internacionales reorganizaron la revisión de dichos criterios y se publicaron las guías de Tokio 2013 para diagnóstico y gradación de severidad de la colangitis aguda.

En dicha revisión, se tomaron en cuenta nuevos factores como la hipoalbuminemia así como antecedentes de dolor, litiasis y manipulaciones previas de la vía biliar y se representan en la siguiente tabla, donde los valores referidos y la nota a pie de tabla revisten relevancia.

Como puede verse en la Tabla 1 existen tres esferas a evaluar A-inflamación sistémica, B-Colestasis y C-Imagen, aunque al pie mencionan la importancia de considerar al dolor abdominal y al antecedente de enfermedad litíásica o procedimientos de manipulación de la vía biliar. Desde el punto de vista pronóstico y posteriormente para fundamentar las guías terapéuticas, las guías de Tokio 2013, dividen en grado III (con alguna falla orgánica) dando las definiciones expresas de cada una de ellas, grado II cuando coexista inflamación sistémica severa con ictericia importante, edad avanzada o hipoalbuminemia y Grado I cuando no existan criterios para II o III.

De esta tabla de determinación para la severidad, se desprenden a su vez las recomendaciones terapéuticas para colangitis aguda y colecistitis aguda como se ejemplifica en las figuras 1 y 2.

Tabla 1. Criterios Tokio 2013 en Colangitis aguda

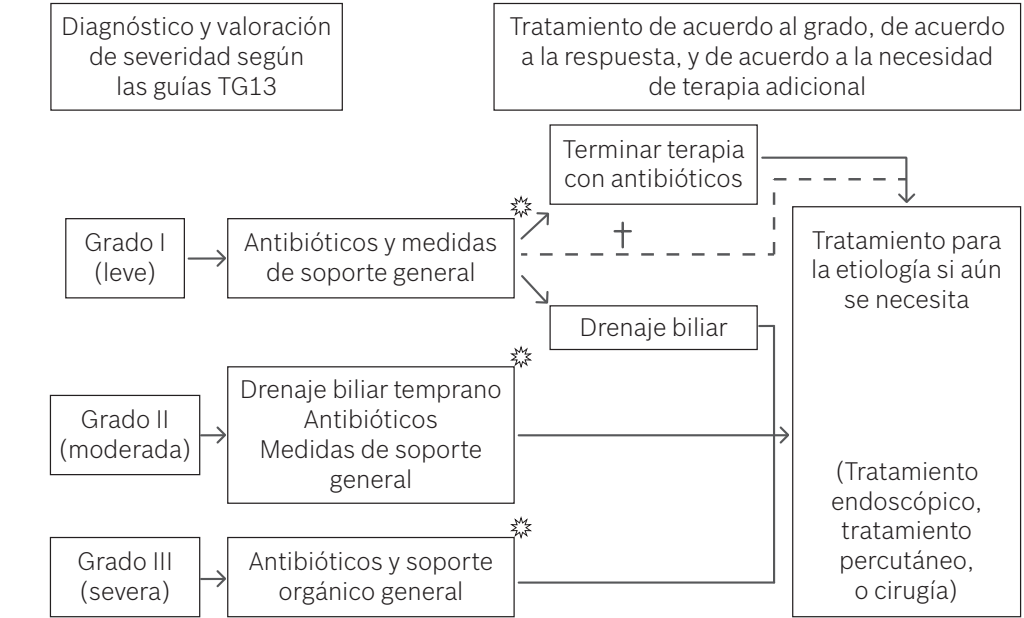
Criterios diagnósticos según TG13 para colangitis aguda

A. Inflamación sistémica			
A-1. Fiebre y/o escalofríos			
A-2. Datos de laboratorio: evidencia de respuesta inflamatoria			
B. Colestasis			
B-1. Ictericia			
B-2. Datos de laboratorio: pruebas de función hepática alteradas			
C. Imagen			
C-1. Dilatación biliar			
C-2. Evidencia de la etiología en la imagen (estenosis, titos, stents, etc.)			
Diagnóstico sospechoso: un ítem en A + un ítem en B o C			
Diagnóstico definitivo: un ítem en A, un ítem en B y un ítem en C			
Nota:			
A-2. Cuenta leucocitaria anormal, elevación en niveles de proteína C reactiva y otros que indican inflamación			
B-2. Elevación en niveles de ALP, r-GTP(GGT), AST y ALT			
Otros factores que son útiles en el diagnóstico de colangitis aguda incluyen dolor abdominal (cuadrante superior derecho).			
En casos de hepatitis aguda se observa respuesta inflamatoria sistémica importante de manera infrecuente. Pruebas puntos de corte.			
A-1	Fiebre		BT>38°C
A-2	Evidencia de respuesta inflamatoria	Leucocitos (x1,000/μL)	<4, >10
		PCR (mg/dl)	≥1
B-1	Ictericia		Bil. tot. ≥2
B-2	Pruebas de función hepática alteradas		>1.5xSTD
		FA (IU)	>1.5XLSN
		yGTP (IU)	>1.5XLSN
		AST (IU)	>1.5XLSN
		ALT (IU)	>1.5XLSN

LSN límite superior de valor normal, FA fosfatasa alcalina, y GTP (GGT) y glutamiltransferasa, AST aspartato aminotransferasa, ALT alanina aminotransferasa.

Tabla 2	
Clasificación de severidad para colangitis aguda según las guías de Tokio del 2013	
<i>Colangitis aguda Grado III (severa)</i> Colangitis aguda “grado III” está definida por colangitis aguda asociada al inicio de la disfunción de al menos uno de los siguientes órganos/sistemas:	
1. Disfunción cardiovascular	Hipertensión que requiere de tratamiento con dopamina ≥5 µg/Kg por min., o cualquier dosis de norepinefrina
2. Disfunción neurológica	Disminución del estado de alerta
3. Disfunción respiratoria	Cociente PaO ₂ /FIO ₂ <300
4. Disfunción renal	Oliguria, creatinina >2.0 mg/dl
5. Disfunción hepática	TP-INR>1.5
6. Disfunción hematológica	Cuenta plaquetaria>100,000/mm ³
<i>Colangitis aguda Grado II (moderado)</i> Colangitis aguda “grado II” está asociada a dos de las siguientes condiciones:	
1. Leucocitosis (>18,000/mm ²)	
2. Fiebre alta (≥39°C)	
3. Edad (≥75 años)	
4. Hiperbillirrubinemia (bilirrubina total ≥5 mg/dL)	
5. Hipoalbuminemia (<LLNx07)	
<i>Colangitis aguda grado I (leve)</i> Colangitis aguda “grado I” es aquella que no cumple con los criterios de colangitis aguda “grado III (severa)” o “grado II (moderada)” al inicio del diagnóstico.	
Notas	
El diagnóstico temprano, el drenaje biliar temprano y/o el tratamiento etiológico, y antibiótico son aspectos fundamentales en el tratamiento de colangitis aguda clasificada no sólo como grado III (severa) y grado II (moderada) sino también grado I (leve).	
Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con colangitis aguda que no respondan al tratamiento médico inicial (medidas de soporte general y terapia antibiótica) sean sometidos a drenaje biliar temprano o tratamiento etiológico (ver digrama de flujo).	

Figura 1. Guía terapéutica en colangitis aguda



✱ Se debe considerar la realización de un hemocultivo previo a la administración de antibióticos. Un cultivo de bilis debe ser realizado durante el drenaje biliar.

† La esencia del tratamiento para colangitis aguda consiste en la administración de antibióticos y drenaje biliar incluyendo tratamiento de para etiología. Para los pacientes con coledocolitiasis, el tratamiento etiológico puede ser realizado de manera simultánea, si es posible, junto con el drenaje biliar.

En cualquier caso de colangitis aguda se recomienda toma temprana de hemocultivo y cultivo de bilis al momento del drenaje.

El drenaje biliar temprano, solo se recomienda en casos de colangitis con grado de severidad II y III, pudiéndose o no según la etiología, dar tratamiento de fondo sea endoscópico o quirúrgico. En casos de colangitis leve, el manejo con antibióticos y medidas generales puede permitir posteriormente el tratamiento etiológico si fuese necesario.

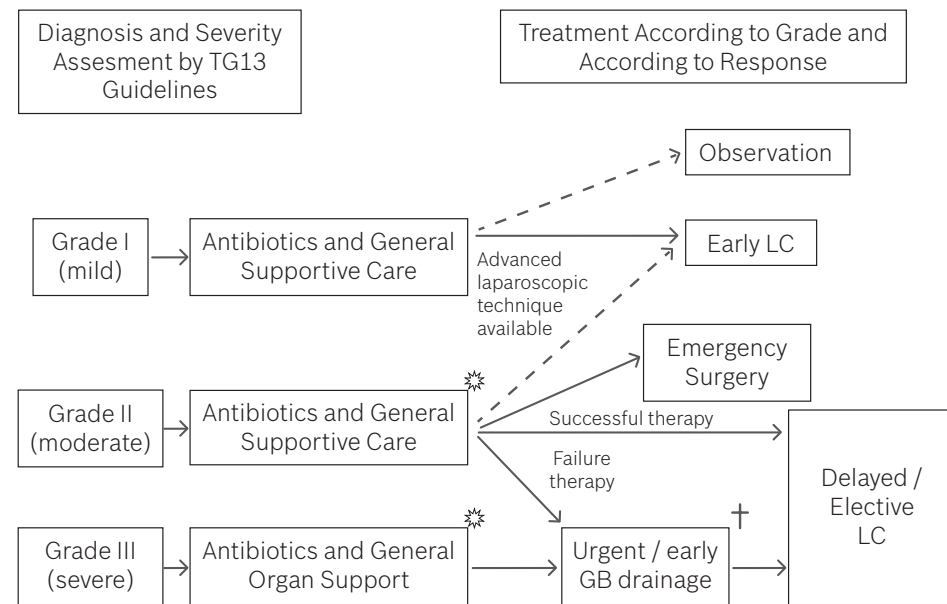
En caso de colecistitis aguda, clásicamente se habla del tratamiento quirúrgico de emergencia, temprano (24-72 hrs) o diferido hasta por 10 días a dos semanas, según el estado del paciente y la experiencia del cirujano, con la finalidad de evitar al máximo morbilidad de lesión de biliar por apresurarse, o complicación séptica y muerte por retraso. Sin duda que la respuesta inicial al manejo antibiótico y medidas generales serán siempre una buena guía, en los criterios de Tokio

2013 con severidad determinada, se recomienda el diagrama según la Figura 2, para manejo de la colecistitis aguda con o sin colangitis, dando siempre prioridad al manejo antibiótico y soporte médico general, con intervención quirúrgica adecuada y oportuna, pudiendo incluso solo consistir en drenaje vesicular.

Aquí destaca la realización de colecistectomía laparoscópica o abierta temprana en severidades I y II, con la opción de colecistostomía en casos de severidad III.

Es pues y seguirá siendo la colangitis aguda y la colecistitis un reto diagnóstico y de toma de decisión para el clínico y el cirujano, la aparición de estos nuevos sistemas de evaluación diagnóstica y pronóstica comprendidos en las guías Tokio 2013 representan un avance considerable, que seguramente en próximos años con su implementación práctica lograra abatir morbilidad y mortalidad en todos los niveles.

Figura 2. Flowchart for the management of acute cholangitis: TG13



LC: laparoscopic cholecystectomy GB: gallbladder ✱: Performance of a blood culture should be taken into consideration before imitiation of administration of antibiotics
 †: A bile culture should be performed during GB drainage. Reproduced from ref. Miura F *et al* (2013): J Hepatobiliary Pancreat Sci 20: 47-54 [23] with permission of the Spring Science.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mayumi T, Takada T, Kawarada Y *et al* (2007): Results of the Tokyo consensus meeting Tokyo Guidelines, J. Hepatobiliary Pancreat Surg 14: 114-121.
- Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM *et al* (2013): TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 20: 24-34.
- Steven M, Strasberg MD. Acute calculous cholecystitis. N Engl J. Med. 2008;358:2804-11.
- Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Diagnostic approaches in acute cholecystitis; a prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Theor Surg. 1993;8:15-20.
- Halasz NA. Counterfeit cholecystitis, a common diagnostic dilemma. Am J Surg. 1975;130:189-93.
- Johnson H Jr, Cooper B. The value of HIDA scans in the initial evaluation of patients for cholecystitis. J Natl Med Assoc. 1995;87:27-32.
- Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, *et al*. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):78-82 (Epub 2007 Jan 30) (clinical practice guidelines: CPGs).
- Takao Itoi • Toshio Tsuyuguchi • Tadahiro Takada • Steven M. Strasberg TG13 indications and techniques for biliary drainage in acute cholangitis (with videos) J Hepatobiliary Pancreat Sci (2013) 20:71-80.
- Toshihiko Mayumi1*, Kazuki Someya1, Hiroki Ootubo1, Tatsuo Takama1, Takashi Kido1, Fumihiko Kamezaki1, Progression of Tokyo Guidelines and Japanese Guidelines for Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis, J UOEH 35 (4): 249-257 (2013).

Estenosis de la vía biliar Causas y manejo endoscópico Dr. Antonio de la Torre Bravo Hospital Ángeles Metropolitano Ciudad de México

La estenosis de las vías biliares (EVB), es un reto diagnóstico y terapéutico porque sus causas son múltiples, las manifestaciones clínicas tienen algunas similitudes, cada entidad requiere un tratamiento específico, afecta seriamente la calidad de vida y casi siempre hay riesgo de muerte si no se hace el manejo adecuado; debido a las diferencias de tratamiento y pronóstico se clasifica en dos grupos principales: estenosis benigna y estenosis maligna.

ESTENOSIS BILIAR BENIGNA (EBB)

Las causas de EBB son la complicación de la colecistectomía, el trasplante hepático, la pancreatitis crónica, la colangitis biliar primaria, la colangiopatía autoinmune, la isquemia, la esfinterotomía endoscópica y compresión extrínseca. El cuadro clínico común para estas causas es la colestasis biliar de intensidad variable. Entre los antecedentes útiles en el diagnóstico diferencial destacan el antecedente de colecistectomía abierta o laparoscópica, el trasplante hepático, la pancreatitis crónica y la colitis ulcerativa crónica por su no rara asociación con la colangitis biliar primaria. Ante la existencia de una causa con elevada posibilidad de producir una estenosis, el procedimiento diagnóstico de elección es la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) la cual puede aportar un tratamiento inmediato. La ictericia después colecistectomía, la causa más frecuente de EBB, puede aparecer en el postoperatorio inmediato cuando hay ligadura o engrapamiento y puede acompañarse de fuga biliar o semanas después cuando es a causa de isquemia y fibrosis por disección exagerada. La EBB después de un trasplante

hepático ocurre en la anastomosis biliar conducto yeyunal o con el cístico, habitualmente por cicatrización y fibrosis. La pancreatitis crónica, autoinmune o no, tiende a comprimir el colédoco distal y su evolución es lenta; en este caso, la CPRE es precedida por otros estudios que confirman la enfermedad pancreática. La colangitis biliar primaria (CBP) tiene un cuadro crónico con prurito, dolor abdominal e ictericia y tiene múltiples sitios de estenosis en el árbol biliar. La colangiopatía autoinmune, entidad rara, se asocia con IgG4 sérica y puede o no asociarse con pancreatitis crónica. La estenosis asociada a isquemia afecta la cercanía de la bifurcación y las vías intrahepáticas en trasplantes, seguramente por irrigación arterial deficiente. La estenosis post esfinterotomía se debe a cortes tímidos o a cortes traumáticos con electrocoagulación y se soluciona con una nueva esfinterotomía o dilatación con balón o endoprótesis. Un ejemplo de compresión extrínseca es el síndrome Mirizzi.

Excepto en algunas causas, de EBB la sospecha clínica sólo requiere corroboración de la causa para planear un tratamiento. La ictericia post colecistectomía, con mucho la causa más frecuente de EBB, obliga a efectuar un ultrasonido abdominal previo para descartar o confirmar una fuga biliar, acompañante frecuente de la estenosis por el daño simultáneo a la vía biliar o por desprendimiento de la ligadura o grapa por aumento de la presión biliar y en su caso hacer un drenaje percutáneo y, además, la CPRE para conocer el estado de las vías biliares. La posibilidad es la presencia de una estenosis parcial por mala colocación de la grapa, con paso de material de contraste a las vías biliares intrahepáticas

o una estenosis completa cuando la grapa o la ligadura abarca la totalidad transversal del colédoco o hay una sección del conducto. El primer caso el tratamiento consiste en el paso de un dilatador (por ejemplo el de Soehendra) que permita el paso de una o de preferencia de varias (2 a 5), prótesis plásticas de 10F. La permeabilidad de éstas es de aproximadamente tres meses, tiempo en que deben ser cambiadas por prótesis nuevas hasta completar un año. En un estudio de seguimiento a 10 años en 40 pacientes con la técnica “agresiva” de colocación en mayor número posible de prótesis cinco pacientes habían muerto por causas ajenas, 28/35 (80%) estaban asintomáticos, estenosis recurrente 4/35 (11.4%), colangitis recurrente 7/35 (20%), estenosis recurrente 4/35 (11.4%), litos/alimento 3/35 (8.6%).¹ Una publicación previa con 74 pacientes con colocación de dos prótesis y seguidos por nueve años informa cuatro fallas de colocación, diversas complicaciones de mediana gravedad en la etapa de prótesis *in situ* y reestenosis en 20% dentro los 2 años después del retiro.² En el segundo caso, estenosis completa, el tratamiento ideal es el quirúrgico con anastomosis hepático-yeyunal. Existe una opción que consiste en una colangiografía percutánea para obtener información del estado de las vías biliares proximales a la estenosis y si existe continuidad con el colédoco se intenta pasar una guía con la pretensión de desprender la grapa y colocar una prótesis, sin embargo, se requiere experiencia y audacia para no causar más daño a través de falsas vías.

Las demás estenosis como las secundarias a trasplantes y la de la pancreatitis crónica se tratan con la colocación de prótesis plásticas múltiples, pero en pacientes malos respondedores se usan con más frecuencia las prótesis metálicas autoexpandibles cubiertas con asa para su extracción con pinza.

Un caso especial es la colangitis biliar primaria que cuando tiene focos de estenosis en el colédoco y algunos focos dominantes pueden paliarse con prótesis plásticas o mediante dilataciones con balón aún en ambos hepáticos y en algunos otros sitios accesibles; la exploración endoscópica obliga a tomar muestras con cepillado en busca de lesiones neoplásicas las cuales ocurren de

6 a 18%, además de evaluación con CA19-9, TC y IRM.³ La colangitis autoinmune no se trata con endoscopia sino con tratamiento médico con corticoides o inmunosupresores.

ESTENOSIS BILIAR MALIGNA (EBM)

Las causas de estenosis biliar maligna son:

- Colangiocarcinoma
- Carcinoma hepatocelular
- Cáncer del páncreas
- Carcinoma de vesícula biliar
- Carcinoma de ampula de Vater
- Carcinoma asociado a CBP

Con el advenimiento de los duodenoscopios y el perfeccionamiento de las técnicas de acceso a la vía biliar y pancreática, en el último tercio del siglo pasado se logró un gran avance en el diagnóstico diferencial de las estenosis de las vías biliares. Bastaba la imagen radiográfica para identificar su naturaleza benigna o maligna: si la lesión era mayor de 15 mm, la estenosis con contornos irregulares y asimétricos, extremos abruptos o nodulares y gran dilatación de las vías biliares intrahepáticas se trataba muy probablemente de una estenosis maligna con una sensibilidad de 78% una especificidad de 75%.⁴ Dichos hallazgos siguen siendo válidos, pero en la actualidad se han agregado nuevas técnicas que permiten diagnósticos de certeza. Es posible que pacientes con metástasis hepáticas o grave daño a las condiciones generales la imagen radiográfica sea suficiente, pero cuando las opciones posibles sean la resección quirúrgica, la radioterapia o la quimioterapia, la corroboración histológica es imperativa, aunque no fácil.

Para lograr la obtención de muestras para citopatología se han utilizado las técnicas tradicionales como la citología con cepillo dentro de un catéter bajo control fluoroscópico. En una colección de ocho trabajos con 837 pacientes con 578 cánceres durante una década se logró una sensibilidad de 42%, una especificidad de 98%, un valor predictivo positivo (VPP) de 9% y un valor predictivo negativo (VPN) de 43%.⁵ La técnica convencional por sus pobres resultados ha sido motivo de diversas modificaciones como repetir el cepillado tres o más veces, hacer dilataciones previas para raspar el

epitelio y escarbar incluso con aditamentos rugosos para aumentar la celularidad del material obtenido, modificar el procesamiento de las muestras, influir en los criterios de los citólogos a través de información, etc. La explicación de la baja sensibilidad del cepillado (y de las biopsias) es la estrechez, tortuosidad y angulaciones del espacio de manipulación y la naturaleza desmoplásica de los tumores.⁶

Las biopsias son una opción por su capacidad de tomar muestras subepiteliales.

Es necesaria la esfinterotomía, la pinza estándar y auxilio endoscópico para tomar fragmentos de tejido del anillo inferior de la estenosis, de preferencia dos mordidas en cada paso y repetirlo dos o tres veces. En una colección de 502 pacientes en seis trabajos con 343 tumores la sensibilidad fue de 56% y la especificidad de 96%.⁵ También se ha ensayado el uso de muestras con aguja fina y citología de la bilis con resultados similares. Lo más común es el uso multimodal, es decir la utilización de dos o tres procedimientos en forma conjunta y los mejores resultados se han obtenido con cepillado, muestras con aguja fina y biopsias con sensibilidad de 62% y especificidad de 90%.⁷ Las técnicas más avanzadas aprovechan la fluorescencia por hibridación *in situ* (FISH) y el análisis de imagen digital (DIA) aprovechando la aneuploidia y las alteraciones cromosómicas, pero ambas utilizadas en tándem de cepillados con citología negativa alcanzan una sensibilidad hasta 60%,⁸ similar al modelo multimodal citado antes. En un trabajo del Instituto Nacional de Cancerología de México, informaron una sensibilidad y especificidad con FISH de 83.33% vs sensibilidad de 41.67% y especificidad de 100% de la citología, pero sólo obtuvieron material suficiente para diagnóstico en 18 de 40 pacientes, de los cuales 12 eran neoplasias y 6 coledocolitiasis.⁹ Si en más de la mitad de los pacientes, no fue posible obtener el material suficiente para lograr la práctica de FISH y un tercio del grupo estudiado completamente es una enfermedad que no requiere de estos procedimientos para el diagnóstico diferencial, los resultados no pueden ser considerados válidos. En la misma institución se hizo otro estudio con el uso de FISH y citología en 56 pacientes con lesiones pancrea-

tobiliares malignas con muestras tomadas con ultrasonido endoscópico y biopsias con aguja fina (BAF); la sensibilidad fue de 47% y la especificidad de 100% con la conclusión que FISH no ofrece mejoría en el rendimiento diagnóstico de la citología de BAF guiada por ultrasonido.¹⁰ Sin embargo, algunos autores logran con DIA, FISH y asociación de ambas una sensibilidad de 14%, 62% y 67% respectivamente en 21 pacientes con biopsias y citología negativas.¹¹

El ultrasonido endoscópico no solo puede evaluar el conducto biliar, sino permite tomar muestras con aguja fina (BAF) de los ganglios adyacentes y predecir la invasión a la vena porta. Un meta-análisis de nueve estudios mostró una sensibilidad de 78% y una especificidad de 84% sin biopsias.¹² Otro estudio en 228 pacientes con estenosis biliar no sólo tuvo una sensibilidad de 73% sino aportó certeza para resecabilidad (38/39).¹³

En la actualidad, está en proceso de desarrollo la colangioscopia. Se inició con el uso de endoscopios a través del duodenoscopio (madre-bebé) que permitían imágenes deficientes y tenían fragilidad. Ahora hay videoendoscopios ultradelgados por vía nasal o bucal, pero de difícil control para dirigirlos con seguridad a través de una esfinterotomía del ampula de Vater sobre una guía J-gwire y se obtienen magníficas imágenes.¹⁴ En la actualidad se utiliza un colangioscopio denominado SpyGlass que requiere un solo operador, versión modificada de otro, que requería dos operadores. Consta de fuente de luz, monitor, un haz de fibra óptica (SpyGlass), dos accesos para catéteres y pinza para biopsia. El campo de visión es de 70 grados. La guía óptica tiene un uso aproximado para 20 procedimientos y la pinza es desechable en cada estudio; tiene flexión distal en cuatro direcciones. Este endoscopio permite la exploración visual de las vías biliares en pacientes con estenosis biliar no definida entre benigna y maligna, esta última diferenciada por masa, dilatación, tortuosidad de vasos y nódulos. La benigna se caracteriza por superficie lisa y granularidad homogénea, sin neovascularización.

En 36 pacientes con estenosis biliar indeterminada con muestras de tejido previas sin resultados definitivos se sometieron a este

procedimiento con el hallazgo de 21 neoplasias malignas y una falsa positiva. De los 14 pacientes con diagnóstico endoscópico de benignidad, tres (21%) fueron falsas negativas. La exactitud global fue 89% (32/36).¹⁵ Una revisión sistemática de 10 estudios con 456 pacientes la sensibilidad y especificidad global de biopsias dirigidas de colangiocarcinoma fueron de 60.1% y 98% respectivamente. Cuatro estudios con biopsias y citologías previas negativas, las mismas fueron de 74.7% y 93.3%, considerando finalmente que la sensibilidad de SpyGlass con SpyBite tiene moderada sensibilidad.¹⁶

Es evidente la gran cantidad de estudios que existen en el diagnóstico de benignidad/malignidad de las estenosis biliares y a pesar de ello no se logra la totalidad absoluta, lo que requiere criterios bien sustentados para el tratamiento adecuado.

La elección de un tratamiento endoscópico depende de la localización de la estenosis; ampular, vías biliares extrahepáticas, región hiliar o vías biliares intrahepáticas, según la clasificación de Bismuth-Corlette, para tener claro el objetivo, cuantificar los recursos y de ser posible calcular la sobrevida posible. En los pacientes cuyos estudios de extensión tienen posibilidades de tratamiento quirúrgico pueden consultar con el cirujano si está de acuerdo con un drenaje biliar previo.

El objetivo del tratamiento endoscópico es la paliación de los síntomas (ictericia, prurito, colangitis, coagulopatía y pérdida de peso por mala absorción) para lograr una mejor calidad de vida y la mejor opción es el drenaje biliar, considerando que la mayor parte de las estenosis biliares malignas se encuentran fuera de tratamiento quirúrgico, sin embargo un grupo constituido por carcinoma ampular y, con menos frecuencia, carcinoma de páncreas son candidatos a resección quirúrgica y existe controversia sobre el beneficio del drenaje biliar previo. Hay evidencias de que no existe diferencia en complicaciones y mortalidad con o sin drenaje,¹⁷ sin embargo el drenaje puede estar indicado en paciente con colestasis severa, colangitis y prurito.

Para el drenaje de las EBM existen dos técnicas básicas: prótesis plásticas y prótesis metálicas autoexpandibles. Las prótesis plás-

ticas de teflón, poliuretano o polietileno con diámetros de 7 a 11.5 F y extensión de 5 a 18 cm con diversas formas rectas con una aleta cercana a cada extremo o con una o doble cola de cochino. Se han fabricado algunas con surcos longitudinales externos o aletas proximales (Tananbaum) con el propósito, con poco éxito, de mejorar la estabilidad y la permeabilidad. Su instalación es sencilla: dilatación de la estenosis con una sonda de calibre progresivo, se monta en una guía interior y se empuja con un catéter de calibre similar al de la prótesis con las precauciones de certeza de rebasar la estenosis proximal y dejar el extremo uno o dos centímetros en el duodeno. También se debe utilizar un duodenoscopia con conducto de trabajo de diámetro suficiente según el grosor de la prótesis. Su eficacia es inmediata, pero paulatinamente se va obstruyendo por detritus, lodo o productos bacterianos o sobrecrecimiento tumoral a lo largo de tres meses aproximadamente momento en que debe ser cambiada. Se puede cambiar antes si reaparecen los síntomas de obstrucción. La elección de estas prótesis se hace cuando a corto plazo se usará la cirugía o cuando la esperanza de sobrevida calculada sea menor a seis meses considerando que su costo es bajo. De cualquier manera es necesario tener en claro cuál tipo de prótesis es la que aportará el mayor beneficio a cada caso en particular.

Las prótesis metálicas autoexpandibles construidas de diversos materiales como acero inoxidable, nitinol o platino a manera de cilindros de alambre entretejido compactados en una cubierta estrecha para pasar por el conducto del endoscopia la cual una vez retirada recuperan su forma original gracias a su memoria programa, es decir, sin cubierta se expanden hasta alcanzar diámetros de 6 a 10 milímetros en las siguientes horas. Estas prótesis funcionan con presión radial sobre la vía biliar, sobre todo en el tumor el cual tiende a crecer entre la red de metal y en poco tiempo y hace muy difícil su migración y su retiro intencional y posteriormente puede obstruir su luz lo que obliga y la colocación de otra prótesis en su interior.

Para evitar la obstrucción tumoral se usan prótesis cubiertas de una tela de diversos materiales en casi toda su extensión o cuando menos en parte, con el beneficio de po-

derse remover y de dejar libre el flujo del cístico y de los hepáticos, aunque la migración puede ocurrir con más frecuencia.

La permeabilidad de las prótesis autoexpandibles tiene notables diferencias según los diversos autores, de 154 días a 357 días con prótesis cubiertas hasta 711 días a 199 días, sin diferencia estadística entre cubiertas y no cubiertas.^{18,19}

El éxito del drenaje biliar es la indicación adecuada, la elección de la prótesis ideal para cada caso y el dominio de la técnica la cual exige que la colocación rebase ambos extremos de la estenosis y buena colocación duodenal. Las estenosis hiliares son las más complejas porque pueden exigir prótesis bilaterales y en casos extremos incluir drenaje percutáneo.²⁰ Es indispensable tener conceptos claros sobre qué tipo de prótesis es la mejor indicada para cada caso en particular.

El ultrasonido endoscópico, ha logrado el acceso desde la parte alta de la curvatura menor del estómago hasta las vías biliares del lóbulo izquierdo del hígado, para la colocación de prótesis imposibles de colocar desde el ámpula de Vatter.²¹

Finalmente, se han ensayado procedimientos más allá del drenaje biliar como la integración de quimioterápicos a las prótesis, el uso de terapia fotodinámica²² y ahora de la radiofrecuencia.²³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costamagna G, Tringali A, Mutignani M, *et al.* Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc* 2010;72:551-7.
2. Bergman JJGH, Burguemeister L, Bruno MJ, *et al.* Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:154-61.
3. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, *et al.* Utility of serum tumor markers, imaging and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-17.
4. Bain VG, Abraham N, Jhangry GS, *et al.* Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:397-402.
5. de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, *et al.* Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointest Endosc* 2002;56:720-30.
6. de Bellis M, Sherman S, Evan L, *et al.* Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part I). *Gastrointest Endosc* 2002;56:552-61.
7. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, *et al.* Triple tissue sampling at ERCP at malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:383-90.
8. Moreno LLE, Kipp B, Halling KC, *et al.* Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006;131:1064-72.
9. Rojas PO, Guerrero HAI, Alonso LJO *et al.* A comparison of extension cytology and fluorescence in situ hybridization (FISH) for the detection of malignant bile duct strictures. *Gastroenterol Endosc* 2008;67:AB168.
10. Campuzano AJO, Alonso LO, Sánchez JM *et al.* Evaluación del rendimiento diagnóstico de FISH y citología guiada por ultrasonido endoscópico en las lesiones pancreatobiliares malignas. *Endoscopia* 2014;26:75-8.
11. Levy MJ, Baron TH, Clayton AC, *et al.* Prospective evaluation of advanced molecular markers and imagen techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1263-73.
12. Garrow D, Miller S, Sinha D, *et al.* Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:616-23.
13. Mohamadnevad M, DeWitt M, Sherman S, *et al.* Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: A large single center experience. *Gastrointest Endosc* 2011;73:71-8.
14. Larghi A, Waxman I. Endoscopic direct cholangioscopy by using an ultra-slim upper endoscope: a feasible study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:853-7.
15. Ramchandani M, Nageshwar R, Gupta R, *et al.* Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:511-9.
16. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, *et al.* Single-operator cholangioscopy and target biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2015;82:608:14.
17. Saleh MMA, Norregaard P, Jorgensen HL, *et al.* Preoperative endoscopy stent placement before pancreatoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002;56:529-34.
18. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, *et al.* A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expanded metal stents in the palliation of distal malignant obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-14.
19. Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, *et al.* Covered vs uncovered self expanded nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-23.
20. Wigger JK, Grookoekamp B, Coelen RJ, *et al.* Preoperative drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients who require percutaneous drainage after failed endoscopy drainage. *Endoscopy* 2015;47:1124-31.
21. Maranki J, Hernandez AJ, Arslan B, *et al.* Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emergin alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy* 2009;41:532-8.
22. Gao F, Yu B, *et al.* Systematic review: photodynamic for unresectable choalngiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:125-31.
23. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, *et al.* Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;73:149-53.

Detección y manejo quirúrgico de las lesiones de la vía biliar

Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz

Jefe de la División de Cirugía

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La colecistectomía es la intervención quirúrgica abdominal más común en los Estados Unidos, con 750,000 procedimientos cada año. Las lesiones del conducto biliar común ocurren en 1 de cada 200 colecistectomías.¹ Desde 1882, cuando fue realizada la primera colecistectomía abierta por Carl Langenbuch, hasta casi 100 años más tarde cuando se lleva a cabo la primera colecistectomía laparoscópica (que actualmente es el estándar de oro para la colelitiasis y sus complicaciones), hay reportes de los eventos adversos relacionados, como la lesión benigna de vía biliar.

Las lesiones benignas de la vía biliar son aquellas lesiones ocasionadas en alguna parte de la vía intra o extrahepática secundarias a procedimientos invasivos como cirugía de vesícula, estómago o páncreas; estas comprenden cerca del 95% de los casos de estenosis benignas de la vía biliar.² Las lesiones se deben la mayoría de las veces a una complicación grave de la colecistectomía, siendo la colecistectomía laparoscópica la responsable del 80-85% de los casos.³⁻⁴ Varios estudios indican que aunque la colecistectomía laparoscópica ha sustituido ampliamente a la colecistectomía abierta, su desventaja continua siendo una incidencia dos veces mayor en cuanto a daños graves a la vía biliar (0,1% - 0,2% abierta vs 0,3% - 0,5% laparoscópica).⁶⁻⁸

En general las lesiones provocadas durante la colecistectomía resultan de una mala identificación de las estructuras del triángulo de Calot por parte del cirujano debido a variaciones anatómicas presentes en 10-15% de

los pacientes y que no son identificadas durante los estudios preoperatorios,¹⁷ inflamación, sangrado o inexperiencia; éstas comprenden fístulas biliares, sección o estenosis (completa o incompleta) y fuga u obstrucción del conducto biliar. Siendo las dos últimas las lesiones más frecuentes.⁹ Se considera que del 30% al 50% de las lesiones iatrogénicas, se identifican en el transoperatorio, el resto se presentan de forma temprana como fístula biliar, bilioma o ascitis biliar, o de forma tardía, con ictericia con o sin colangitis.¹⁰

La clasificación de Strasberg resulta muy útil ya que permite decidir el manejo inicial de la lesión en relación con el mecanismo etiológico causante, además resulta completa y sencilla. Sin embargo, las lesiones derechas o izquierdas parciales no son contempladas en esta clasificación. A pesar de que estas son poco frecuentes (8% y 4% respectivamente), es importante que el cirujano las sospeche para hacer un diagnóstico y manejo adecuados.

MANEJO DE LESIONES ESPECÍFICAS

Lesión de Strasberg tipo A

En esta lesión existe una fuga biliar a través del conducto cístico o de un conducto accesorio proveniente del lecho vesicular en donde pudo haber desembocado el conducto cístico. Generalmente se debe a una disecación profunda en el lecho y representa el 45% de las lesiones benignas de la vía biliar.

Se dividen en fugas de bajo grado (presente de forma posterior a la opacificación del árbol biliar intrahepático) y de alto grado (presente con inyección inicial de contraste). Estas lesiones mantienen continuidad con el

resto de la vía biliar y son tratadas fácilmente por medio de intervención laparoscópica en más del 95% de los casos.¹¹ El tratamiento de las fugas de bajo grado es efectivo sólo con esfinterotomía en el 91% de los casos.

El objetivo del tratamiento es disminuir la presión intraductal distal a la fuga en el conducto. La resolución de la fuga por endoscopia ocurre en promedio, 11 días tras la operación y las complicaciones de la esfinterotomía son: sangrado, pancreatitis y estenosis a largo plazo.¹² Como último recurso se puede recurrir a drenajes subhepáticos para prevenir la fuga biliar y referir al paciente a un centro especializado.¹³

Lesión de Strasberg tipo B

Se trata de una sección del conducto accesorio derecho sin continuidad con la vía biliar, en donde no se puede efectuar manejo endoscópico, ya que es un segmento con drenaje biliar independiente a la vía principal. Cursa con dolor y un cuadro de colangitis segmentaria. Cuando el dolor es moderado y existen pruebas de función hepática elevadas sin deterioro clínico, se sigue un manejo conservador de la lesión; sin embargo, cuando la colangitis es de moderada a grave y no se puede controlar con terapia médica, es necesario realizar drenaje percutáneo del segmento hepático ocluido esperando la atrofia del segmento desfuncionalizado.

La derivación biliodigestiva es difícil de efectuar debido al calibre de los conductos segmentarios, tiene un pobre pronóstico a largo plazo y existe una alta probabilidad de colonización biliar y colangitis, por lo que no se recomienda. En raras ocasiones es necesaria la hepatectomía del segmento afectado.⁹

Lesión de Strasberg tipo C

Es similar a la lesión de tipo B. Se encuentra un conducto accesorio derecho seccionado que no mantiene comunicación con la vía biliar principal y en la que no es detectable el muñón proximal, por lo que hay fuga biliar inadvertida como consecuencia de un conducto abierto. Al igual que en la lesión tipo B en manejo endoscópico es inviable por la falta de comunicación con la vía principal.

Son frecuentes la fístula biliar y las colecciones subhepáticas postoperatorias como el

bilioma, cuyo tratamiento es el drenaje biliar con el fin de evitar peritonitis y choque séptico.

Es frecuente que la fuga biliar sea ocluida espontáneamente y estos segmentos presentan atrofia en un promedio de seis semanas.⁹ Si esto no ocurre, las opciones terapéuticas son las mismas que la lesión Strasberg tipo B como la derivación biliodigestiva, drenaje percutáneo y hepatectomía.

Lesión de Strasberg tipo D

Se distingue por una lesión lateral del conducto biliar común, en donde hay una pérdida parcial de la continuidad del conducto. Si la lesión es pequeña y bien vascularizada, es posible realizar reparación primaria con sutura monofilamento absorbible 5-0. Cuando este sea el caso, se debe dejar colocado drenaje externo y se debe efectuar obligatoriamente una esfinterotomía endoscópica y colocación de endoprótesis.

En caso de reparar un conducto sin vascularización adecuada, incluso usando suturas absorbibles 5-0, se desarrollará fuga biliar durante la primera semana postoperatoria junto con colecciones biliares. La reparación de un conducto no sano puede llevar a estenosis, cuyo tratamiento es la dilatación y colocación de endoprótesis endoscópicas; sin embargo, el éxito es sólo del 40%.

Cuando el tejido no es viable para una reparación adecuada, ya sea por una lesión extensa o porque el remanente no es sano, se recomienda hacer una sección completa de la vía biliar haciendo una derivación biliodigestiva de alta calidad.

Lesión de Strasberg tipo E

Son lesiones con sección completa de la vía biliar común y/o el conducto hepático y se sub-clasifican según la altura de la lesión y la longitud del muñón, de manera similar a la clasificación de Bismuth – Corlette. Van desde las de tipo E1, que son más distales, hasta E5, que se consideran altas y complejas.¹⁴

La desvascularización y pérdida de tejido del conducto biliar obliga al cirujano a realizar una hepatoyeyunoanastomosis de alta calidad, que es el procedimiento recomendado en todas las variedades de lesión del tipo E.

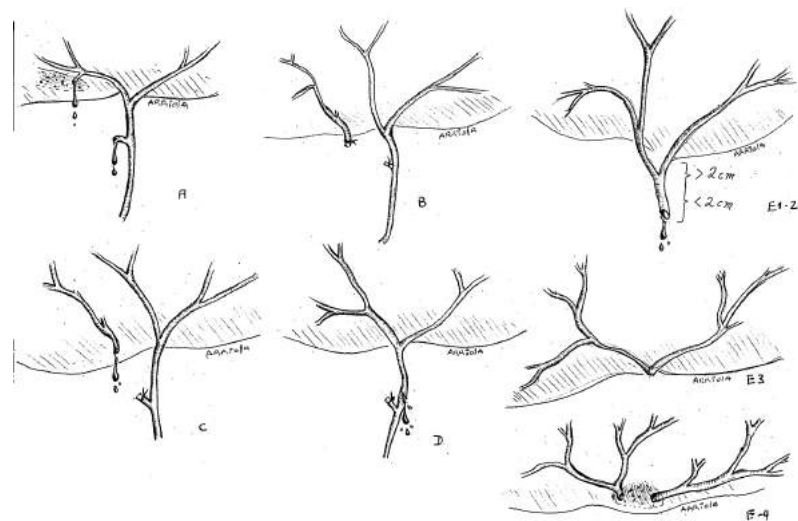


Figura 1. Clasificación de Strasberg de lesiones de la vía biliar: Las lesiones se estratifican del tipo A al E. Tipo E se subdivide en E1 a E5 según el sistema de clasificación de Bismuth. (Tomado de Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ Un análisis del problema de la lesión biliar durante la colecistectomía laparoscópica J Am Coll Surg 1995;180:105).

Tabla 1. Clasificación de Bismuth y Strasberg

Anatomía Biliar	Bismuth	Strasberg
Fuga del conducto cístico o fuga de pequeños ductos en el lecho hepático	—	A
Oclusión de un conducto hepático derecho aberrante	—	B
Transección sin ligadura del conducto hepático derecho aberrante	—	C
Lesión lateral del conducto biliar común (<50% de la circunferencia)	—	D
Estenosis del conducto hepático común con muñón >2cm	Tipo 1	E1
Estenosis del conducto hepático común con muñón <2cm	Tipo 2	E2
Estenosis hiliar, sin conducto hepático común y con confluencia preservada	Tipo 3	E3
Estenosis hiliar, confluencia comprometida y pérdida de la comunicación entre los conductos hepáticos izquierdo y derecho	Tipo 4	E4
Estenosis de conducto derecho de posición baja (sola o con estenosis del conducto biliar común concomitante)	Tipo 5	—
Lesión del conducto hepático derecho aberrante más lesión del hilio	Tipo 5	E5

*Adaptado de: Stewart L, Iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. Surg Clin North Am. 2014 Apr;94(2):297-310. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.008. Review.

Este procedimiento garantiza conductos biliares bien perfundidos y una anastomosis de baja tensión. Resultados opuestos resultan cuando se realiza un colédoco-colédoco o una hepato-duodeno anastomosis usando conductos desvascularizados para la reconstrucción y cuando el duodeno tiende a desplazarse hacia abajo provocando un aumento en la tensión de la anastomosis, incluso si la maniobra de Kocher se realiza con bastante antelación.

A continuación se mencionan los pasos para la realización de una derivación biliodigestiva con anastomosis de alta calidad:

- 1) Disecar el hilio hepático con el fin de localizar la vía biliar y acceder a la confluencia de los hepáticos e identificar un conducto sano.
- 2) Hacer una resección parcial de los segmentos IV y V, que permita descender la placa hiliar y tener acceso a la porción extrahepática del conducto hepático izquierdo. Posteriormente permite lograr la colocación adecuada del asa yeyunal.
- 3) Realizar un corte longitudinal en la vía biliar izquierda que permita realizar una anastomosis latero-lateral amplia con el asa del yeyuno, lo que llamamos “factor de crecimiento”.
- 4) Utilizar suturas finas (5-0 ó 6-0) monofilamento absorbibles, dejando los nudos en la parte externa de la anastomosis.
- 5) Intentar siempre lograr una anastomosis sin tensión, que se logra con un asa de yeyuno con reconstrucción en Y de Roux. No se recomienda usar el duodeno para hacer la anastomosis, ya que aunque se logre una buena movilidad de este, no se equipara a la movilidad que posee un asa de yeyuno libre.

En caso de encontrar una lesión muy alta con conductos hepáticos separados, se recomienda intentar realizar una neoconfluencia disecando y uniendo los conductos para hacer una sola anastomosis; si no es posible, se debe pensar en hacer doble anastomosis o una portoenteroanastomosis a pesar de su gran índice de falla por la falta de unión epi-

telio-mucosa. En la lamentable situación en la que se realice una hepatoyeyunoanastomosis con conductos inadecuados, el asa yeyunal debe ser suturada al parénquima hepático incluyendo conductos hepáticos ferulizados dentro de la anastomosis, similar a la portoenterostomía de Kasai. La mayoría de estos casos son considerados para realización de trasplante hepático tras una mala respuesta postquirúrgica a la portoenterostomía.⁹ Los mejores resultados postoperatorios se obtienen cuando se preserva la confluencia hepática, lo que permite una hepatoyeyunoanastomosis de alta calidad, amplia y bien vascularizada.

El uso de drenaje postquirúrgico es mandatorio, ya que la fuga biliar es frecuente y, en la mayoría de los casos autolimitada. El uso de *stents* o endoprótesis permanece controvertido, su uso debe ser seleccionado según las características de cada paciente y la experiencia del cirujano. Se recomienda su uso cuando los conductos se encuentran poco saludables (isquémica, cicatrices) y pequeños (<4 mm).¹⁶

Hoy en día existen bioprótesis absorbibles con andamio óseo a base de polímeros (colágena) para el tratamiento de cáncer y lesiones de vía biliar en modelos animales, que además permiten la regeneración del tejido. Los modelos animales mostraron resultados favorables en estudios de función hepática y coledocoscopia. En el futuro esta podría ser una alternativa viable para la reparación de conductos biliares.¹⁷

Hepatectomía en las lesiones de la Vía Biliar
La lesión de la vía biliar puede llevar a cirrosis biliar secundaria a largo plazo y junto con una lesión vascular concomitante, pueden provocar infarto hepático hasta en un 47% de los casos con riesgo de colangitis segmentaria refractaria, que requerirá secciones parciales hepáticas.

La mayoría de las lesiones complejas de la vía biliar, tales como Strasberg E4 y E5, junto con lesiones vasculares, son los principales factores de riesgo para requerir hepatectomía y cuando ambas están presentes, hasta el 72% de los pacientes la requerirán.¹⁸ La hepatectomía derecha es más común debido a una mayor incidencia en lesiones de la

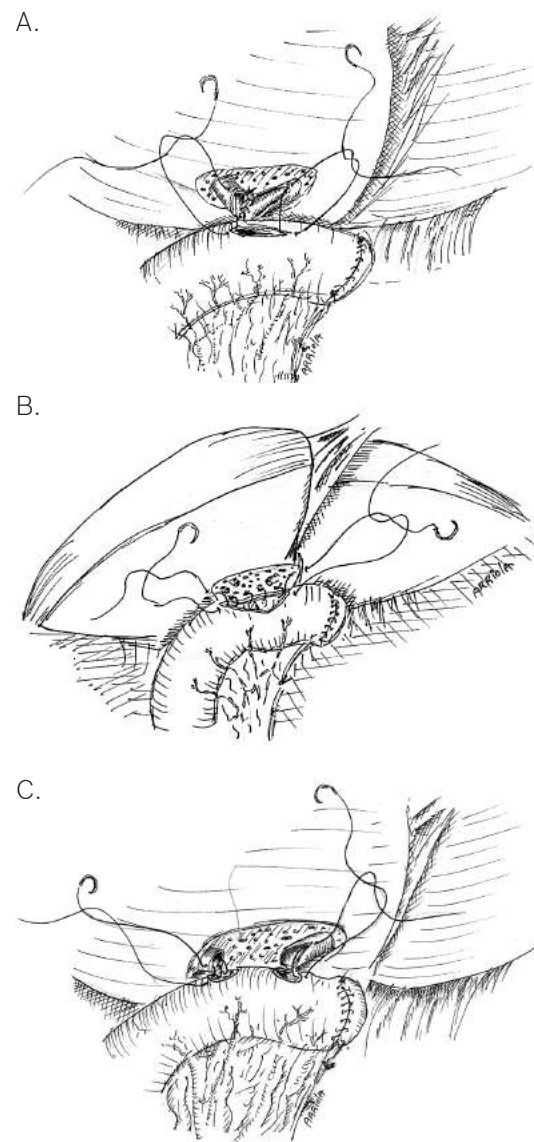


Figura 2: A. Neoconfluencia, B. Portoenterostomía, C. Doble anastomosis. (Tomado de: Mercado MA, Vilatoba M, Contreras A, Leal-Leyte P, Cervantes-Álvarez E, Arriola JC, González BA. Iatrogenic bile duct injury with loss of confluence. World J Gastrointest Surg. Oct 27, 2015; 7(10): 254-260).

arteria hepática derecha, esto puede deberse a que en el 95% de los casos esta arteria pasa por detrás de la vía biliar, haciéndola propensa a lesiones.

Li y colaboradores presentaron las siguientes indicaciones para hepatectomía en pacientes con lesión de vía biliar: la lesión vascular causante de necrosis hepática sin la posibilidad de reconstrucción vascular, fuga biliar descontrolada debido a una destrucción seg-

mentaria o conducto hepático seccionado sin la posibilidad de reconstrucción biliar, colangitis recurrente (más de cuatro episodios) refractaria al tratamiento endoscópico y lesiones no susceptibles de reparación por anastomosis bilioentérica debido a una imagen con evidencia de atrofia o cambios cirróticos del parénquima hepático.¹⁹ Con mayor frecuencia, la atrofia del hígado o necrosis, sepsis, y conductos hepáticos sin posibilidad de reconstrucción como complicaciones de lesiones complejas de vía biliar, y múltiples reparaciones anteriores fallidas son indicaciones para la hepatectomía. La hepatectomía elimina el tejido fibrótico, los segmentos atrofiados y la confluencia biliar enferma y permite un buen acceso a la vía biliar remanente para realizar una anastomosis segura y saludable.²⁰⁻²¹

Manejo especializado de lesiones de la vía biliar

Flum DR y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 7911 pacientes con lesión de la vía biliar común, que pertenecían al programa de cobertura de seguridad social Medicare de los Estados Unidos. Encontraron que el cirujano que realizaba la reparación de la vía biliar fue el mismo, que provocó el daño en un 75% de los casos, y tras el ajuste de variables, el riesgo de muerte era 11% mayor si el cirujano que provocaba el daño y reparaba era el mismo. Correspondientemente, el nivel de experiencia del cirujano se vincula directamente con una supervivencia aumentada. El riesgo de muerte disminuye 11% por cada caso de reparación agregado a la experiencia del cirujano.¹

En un estudio de 46 casos con lesión de vía biliar común, que progresaron a litigación, la tasa de éxito en una reparación primaria fue de solo el 27% contra un éxito del 79% entre los cirujanos de centros especializados. Stewart y Way reportaron que sólo se lograba una reparación primaria exitosa en un 17% de los casos, cuando esta era efectuada por el mismo cirujano causante del daño.²² En encuestas recientes, de casos de mala práctica médica, que involucran pacientes con lesiones de vía biliar común, se encontró que aquellos sometidos a procedimientos realizados por un cirujano inexperto tuvieron 2.2 reparaciones con resultados mucho más variables.²³ Curiosamente en el

estudio de Flum DR y colaboradores, los pacientes sometidos a más de una reparación no presentaban un riesgo significativamente más alto.¹

Con lo anterior queda más que claro que debido a la complejidad de las lesiones de la vía biliar, su manejo debe de realizarse en centros especializados con alto número de casos, además el tratamiento deberá ser efectuado por un equipo multidisciplinario que incluya al cirujano hepatobiliar como la piedra angular, al endoscopista, al radiólogo intervencionista y al gastroenterólogo, los cuales deberán ser expertos en el tema. Hasta cierto punto la experiencia del cirujano puede actuar como un marcador para mejores recursos hospitalarios y una mejor atención.

Podemos concluir entonces, que el manejo de las lesiones de la vía biliar debe ser multidisciplinario, ya que aproximadamente la mitad de las lesiones podrán ser resueltas a través de radiología intervencionista y las lesiones complejas requerirán una reparación quirúrgica, ya que, el éxito de esta es mayor al de la endoscopia y el procedimiento intervencionista (88 vs 50%).¹¹ También deberá ser especializado, específico y adecuado para cada paciente y, en el mejor de los casos hecho por un cirujano con experiencia en el tema, pues un aumento en la experiencia está ligado a mejores resultados.¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flum DR, Cheadle A, Prael C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA*. 2003;290(16):2168-2173.
2. Óscar Chapa-Azuela. Tratamiento quirúrgico de las lesiones iatrógenas de la vía biliar. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013;76(1):7-14.
3. Karvonen J, Gullichsen R, Laine S, Salminen P, Grönroos JM. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: primary and long-term results from a single institution. *Surg Endosc*. 2007;21:1069-1073.
4. Bujanda L, Calvo MM, Cabriada JL, Orive V, Capelastegui A. MRCP in the diagnosis of iatrogenic bile duct injury. *NMR Biomed*. 2003;16:475-478.
5. Mercado MA, Chan C, Orozco H, Tielve M, Hinojosa CA. Acute bile duct injury. The need for a high repair. *Surg Endosc*. 2003;17:1351-1355.
6. Waage A, Nilsson M. Iatrogenic bile duct injury: a population-based study of 152 776 cholecystectomies in the Swedish Inpatient Registry. *Arch Surg* 2006; 141:1207-13.
7. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991;324:1073-8.
8. Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56,591 cholecystectomies. *Arch Surg* 2005;140:986-92.
9. Mercado MA, Domínguez I. Classification and management of bile duct injuries. *World J Gastrointest Surg*. Apr 27, 2011; 3(4): 43-48.
10. Mercado DM. Identificación y reparación transoperatoria. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;67(Suppl 3):37-42.
11. Pitt HA, Sherman S, Johnson MS, et al. Improved outcomes of bile duct injuries in the 21st century. *Ann Surg*. 2013;258(3):490-9.
12. Pioche M, Ponchon T. Management of bile duct leaks. *J Visc Surg*. 2013;150(2 Suppl): S33-8.
13. Ahrendt SA, Pitt HA. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract. *World J Surg* 2001; 25: 1360-1365).
14. Stewart L. Iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. *Surg Clin North Am*. 2014 Apr;94(2):297-310. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.008. Review.
15. Pickleman J, Marsan R, Borge M. Portoenterostomy: an old treatment for a new disease. *Arch Surg*. 2000;135:811-817).
16. Mercado Ma, Chan C, Orozco H, et al. To Stent or Not to Stent Bilioenteric Anastomosis After Iatrogenic Injury: a dilemma not answered?. *Arch Surg*. 2002;137(1):60-63.
17. Montalvo J, Mendoza G, Valderrama A, et al. Absorbable bioprosthesis for the treatment of bile duct injury in an experimental model. *International Journal of Surgery*, Volume 20, August 2015, Pages 163-169.
18. Jablonska B. Hepatectomy for bile duct injuries: when is necessary?. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6348-52.
19. Li J, Frilling A, Nadalin S, Broelsch CE, Malago M. Timing and risk factors of hepatectomy in the management of complications following laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:815-820.
20. Laurent A, Sauvanet A, Farges O, Watrin T, Rivkine E, Belghiti J. Major hepatectomy for the treatment of complex bile duct injury. *Ann Surg*. 2008;248:77-83.
21. Sikora SS. Management of post-cholecystectomy benign bile duct strictures: review. *Indian J Surg*. 2012;74:22-28.
22. Stewart L, Way LW. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: factors that influence the results of treatment. *Arch Surg*. 1995;130:1123-1128; discussion 1129.
23. Kern KA. Medicolegal analysis of bile duct injury during open cholecystectomy and abdominal surgery. *Am J Surg*. 1994;168:217-222.

¿Podemos prevenir la pancreatitis post-CPRE?

Dr. Walter Kettenhofen Enríquez

Doctor en Edificio Médico Okabe

Aguascalientes, Aguascalientes

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica, en donde un instrumento especializado de visión lateral con elevador de cánula se introduce hasta a la segunda porción de duodeno admitiendo el paso de instrumentos a través de la ampolla de Vater a la vía biliar o pancreática que se resaltan mediante la inyección de medio de contraste radiopaco, lo que permite identificar alteraciones estructurales y aplicar intervenciones terapéuticas. Es un procedimiento complejo que implica equipo especializado y una curva de aprendizaje larga para alcanzar eficacia y eficiencia. Sus beneficios, en el manejo mínimamente invasivo de enfermedades pancreatobiliares, pueden ser anulados por el mayor potencial de complicaciones graves. Su uso se ha incrementado con el tiempo. En un estudio poblacional en el condado de Olmstead,¹ la utilización de la CPRE, pasó de 58 a 105 procedimientos por cada 100,000 personas en un periodo de 10 años. En forma similar a otros procedimientos endoscópicos, los determinantes para definir la seguridad de la CPRE incluyen: indicación apropiada o cuestionable, sedación, monitorización, edad, condición clínica del paciente, procedimiento diagnóstico o terapéutico, equipamiento y recursos de la unidad de endoscopia. El entrenamiento, experiencia, competencia del médico endoscopista y ayudantes son básicos para obtener buenos resultados con mínima morbilidad y mortalidad. Son estudios caros, por ser cotizados en moneda extranjera, necesitar accesorios, balones, esfinterotomos, guías, prótesis, ayudante, anestesiólogo, medicamentos, y equipo de radiología entre otros insumos. Son necesarias, por lo menos 180 estudios de diag-

nóstico y terapéutica, para alcanzar un nivel de competencia aceptable,² definido como canulación profunda en 70-80% de los casos, aún lejano del 90 a 95% alcanzado por expertos. Las indicaciones de CPRE están bien definidas. Ya no es considerada como un procedimiento diagnóstico, sino terapéutico, al existir otras modalidades de imagen, como colangioresonancia y ultrasonido endoscópico, que la han substituido, por tener menor riesgo. Existe un consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos donde se discuten las indicaciones de la CPRE.³

Hay varios mecanismos patogénicos potenciales, que pueden, en forma independiente o en combinación, inducir pancreatitis post-CPRE. Los más importantes probablemente sean el daño mecánico, por la instrumentación del conducto pancreático y el aumento de la presión hidrostática al inyectar medio de contraste.⁴ En un meta-análisis el tipo de contraste utilizado, iónico contra no iónico, no influyó en la incidencia de pancreatitis post-CPRE.⁵

La pancreatitis aguda constituye una de las complicaciones más frecuentes y temidas de la CPRE, lo que se asocia a importante morbilidad y mortalidad. La incidencia de pancreatitis post-CPRE varía de 0.4% hasta 15%. Esta variabilidad obedece en parte a la dificultad para definir pancreatitis en ese escenario clínico, la experiencia y entrenamiento de los operadores así como el grado de complejidad de los casos. En un análisis de 21 estudios observacionales que incluyó 16855 pacientes entre 1987 y 2003 se documentó pancreatitis, ocurrió en 585

pacientes (3.5%), si bien sólo fue grave en 0.4% de ellos, con 18 muertes 0.11%.⁶ Existen factores de riesgo bien identificados para el desarrollo de pancreatitis. Algunos de ellos relacionados con el paciente como son: disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis post-CPRE previa, lo que aumenta el riesgo hasta un 26%, pancreatitis previa o recurrente, esté o no, relacionada con instrumentación endoscópica biliar, bilirrubinas normales y mujeres jóvenes. Los factores de riesgo son acumulativos, los enfermos que tienen varios, presentan un riesgo mayor. Los siguientes factores probablemente sean protectores: pacientes añosos o con neoplasias pancreáticas tienen menor riesgo, seguramente por la obstrucción crónica del conducto pancreático y la atrofia del órgano. Otras variables, se encuentran relacionados con el procedimiento. El termino canulación difícil, es inespecífico, generalmente se refiere a dificultad para obtener acceso biliar profundo, después de múltiples intentos fallidos. Es un factor de riesgo importante, ya que generalmente implica trauma mucoso, y/o múltiples entradas o canulaciones, no intencionadas, del conducto pancreático. La

esfinterotomía con pre-corte también constituye un factor de riesgo independiente sin embargo estudios aleatorizados, sugieren que el trauma repetido por múltiples intentos de canulación, antes del pre-corte, es el verdadero factor causal. Un meta-análisis⁷ con 523 pacientes no mostró diferencia en relación a pancreatitis aguda, entre pre-corte temprano y terapia convencional. En cuanto a la dilatación papilar con globo, el riesgo atribuido a este procedimiento aumenta, significativamente, cuando se realiza sin esfinterotomía previa. Un estudio prospectivo, doble ciego aleatorizado⁸ mostró aumento del riesgo de pancreatitis, con dos muertes atribuidas a la pancreatitis, cuando la dilatación se realizó sin esfinterotomía. Esta técnica es aplicada más frecuentemente en Asia. La dilatación papilar para extracción de litos grandes posterior a esfinterotomía endoscópica es considerada generalmente segura. Otra maniobra que constituye un riesgo independiente, es la inyección repetida de material de contraste, en el conducto pancreático. Los factores de riesgo para pancreatitis se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo para pancreatitis post-CPRE

Factores operador	Factores paciente	Factores procedimiento
	Juventud	Canulación difícil
Entrenamiento inadecuado	Sexo femenino	Inyección conducto pancreático
Falta de experiencia	Bilirrubina normal	Manometría del esfínter de Oddi
	Pancreatitis recurrente	Esfinterotomía con precorte
	Pancreatitis poscppe previa	Dilatación con balón
	Disfunción del esfínter de Oddi	Esfinterotomía de papila menor
		Ampulectomía

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO DE PANCREATITIS.

Prótesis pancreáticas

Las prótesis pancreáticas reducen la probabilidad de pancreatitis al mejorar el drenaje pancreático y reducir la presión hidrostática en respuesta a la inyección de contraste. No obstante, las prótesis pancreáticas, han sido asociadas a complicaciones, sobre todo cambios en el conducto de Wirsung. Las prótesis pancreáticas profilácticas solo deben ser instaladas por endoscopistas expertos, que cuenten con todos los accesorios y ex-

periencia necesarios, en casos de alto riesgo, básicamente, en centros de tercer nivel. Se utilizan poco en la práctica diaria, por experiencia insuficiente, costo y riesgo potencial de pancreatitis, cuando no es posible, su colocación.⁹ Hay estudios¹⁰ que demuestran que la instalación profiláctica de prótesis pancreáticas plásticas reduce el riesgo de pancreatitis en pacientes de alto riesgo (Figura 1).

El uso de prótesis pancreáticas, no se recomienda para todos los pacientes. Típicamente se usa en enfermos de alto riesgo, en aque-

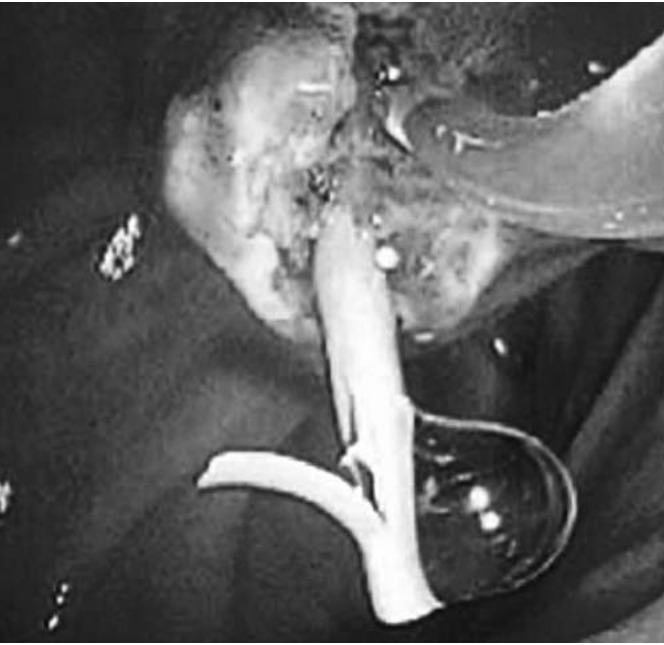


Figura 1. Prótesis pancreática

llos donde existió trauma ampular, inyecciones repetidas, intervenciones pancreáticas u otras maniobras que pudieron haber incrementado el riesgo de pancreatitis.

Canulación con guías hidrofílicas

El uso de inyección con contraste en el conducto pancreático, intentando canular la vía biliar, puede aumentar el riesgo de pancreatitis aguda. La intubación mediante guías hidrofílicas permite omitir el medio de contraste. Lo anterior implica la utilización de guías hidrofílicas, suaves y flexibles, bajo control endoscópico y fluoroscópico. La técnica ha demostrado ser segura, efectiva y se utiliza ampliamente (Figura 2). Existen varios estudios prospectivos, controlados, uno de ellos,¹¹ con más de 400 pacientes, sin casos de pancreatitis y canulación exitosa en el 98% de los casos. Otro protocolo retrospectivo, de 822 CPRE, encontró alta eficiencia, con 98% de intubación biliar y sólo 1% de casos de pancreatitis aguda.¹²

Otros autores¹³ demostraron que la utilización de esta técnica, disminuyó la frecuencia de pancreatitis aguda hasta en un 62%, comparada con la inyección de contraste (3.2% vs 8.7%). Un meta-análisis que incluyó 12 estudios aleatorizados con 3450 enfermos¹⁴, encontró mejor intubación (84% vs 77%) con menor riesgo de pancreatitis (3.5% vs 6.7%). Se calcula que, utilizando guías en lu-



Figura 2. Canulación con guía hidrofílica

gar de material de contraste, serían necesarios 31 pacientes para prevenir un caso de pancreatitis. No obstante otros estudios,¹⁵ no muestran resultados tan satisfactorios, lo que no sorprende, al ser una técnica operador dependiente. La técnica de doble guía, donde se deja una puesta en el conducto pancreático y se intenta canular la vía biliar, no ha demostrado facilitar la intubación selectiva, ni disminuye la incidencia de pancreatitis, aunque pudiera ser más efectiva en pacientes con estenosis por tumores.¹⁶ Otra opción para la canulación de la vía biliar en pacientes con coledocolitiasis y a los cuales se les está realizando colecistectomía laparoscópica es la técnica de “encuentro” o *rendez vous* en la cual el cirujano introduce una guía a través de conducto cístico, la avanza a través de la papila hasta el duodeno. El endoscopista atrapa la guía y la pasa a través del canal de duodenoscopia. Un esfinterotomo puede ser avanzado por la guía para realizar esfinterotomía y la extracción de litos. En dos estudios grandes se encontró que el uso de esta técnica disminuyó la incidencia de pancreatitis de 2.2 a 0.4% y 14% a 3.8%.^{17,18}

Electrocauterio

La utilización de electrocauterio, al realizar esfinterotomía biliar, podría aumentar el riesgo de pancreatitis. Los estudios al respecto

dan conclusiones variables. En dos series la incidencia de pancreatitis se redujo al utilizar solo corriente de corte, contra corriente mixta: corte y coagulación.^{19,20} No obstante otro estudio aleatorizado, no encontró diferencias entre corriente de corte contra mixta.²¹ Un meta-análisis de cuatro estudios con 804 pacientes tampoco encontró diferencia entre corriente mixta y corte puro. No obstante, el corte puro, tuvo mayor incidencia de hemorragia.²²

Uso de agentes farmacológicos para la prevención o reducción de pancreatitis post-CPRE

La utilización de fármacos para la prevención de pancreatitis aguda, ha sido extensamente evaluada, en múltiples protocolos. El número de pacientes, sin embargo, es pequeño. La nifedipina, somatostatina, glucocorticoides, interleucina 10, heparina, antioxidantes, antibióticos, antimetabolitos, toxina botulínica, calcitonina, glucagón, nitratos, pentoxifilina, factor activador de plaquetas, risperidona, secretina, epinefrina y xilocaina locales, han sido todos investigados como medio para prevenir pancreatitis, con resultados negativos o insuficientes.^{23, 24, 25} Los inhibidores de proteasas que disminuyen la función del tripsinógeno, como el gabexate, ulinastatin y nafamostat, también han sido estudiados. El gabexate ha mostrado resultados variables. Es utilizado sobre todo en algunas partes de Asia.²⁶ No obstante un meta-análisis no mostró ningún beneficio con el uso de estas drogas en la prevención de pancreatitis.²⁷

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden limitar el desarrollo de pancreatitis aguda al inhibir mediadores de la respuesta inflamatoria. Existen nueve meta-análisis en la literatura, que han demostrado una reducción en la incidencia de pancreatitis. El número de pacientes varió de 912 a 226, con administración de una dosis de diclofenaco o indometacina por vía rectal, ya sea antes o después de la CPRE, sin efectos secundarios.^{28-30,32} En algunos de ellos se encontró beneficio en pacientes de alto y bajo riesgo.³¹ El número de pacientes necesarios para prevenir un episodio de pancreatitis aguda, se estimó entre 11 y 17. Otro estudio, mostró que la administración de Indometacina rectal puede reducir la incidencia de

pancreatitis en pacientes de alto riesgo. Por razones no claras la vía bucal, intramuscular e intravenosa parecen ser menos efectivas que la rectal.³³ Todavía no es claro si la administración de AINE por vía rectal, durante o posterior a la CPRE es realmente efectiva, debido a la gran variabilidad de los estudios. En un estudio grande,³⁴ multicéntrico, que incluyó 665 pacientes, 100 mg de indometacina rectal, antes de la CPRE, no fue capaz de prevenir pancreatitis. Por tanto, aún existe controversia, sobre si los antiinflamatorios no esteroideos deben indicarse en todos los pacientes o sólo en aquellos de alto riesgo. El papel de los AINE en enfermos con prótesis pancreáticas profilácticas está mal analizado. No obstante, la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal en sus guías publicadas en 2010 recomiendan su administración profiláctica por vía rectal.³⁵

Hidratación agresiva

Existe evidencia que la hidratación vigorosa puede ser de utilidad para disminuir el riesgo de pancreatitis aguda sin estar asociada a sobrecarga de volumen. En estudio prospectivo,³⁶ 62 pacientes fueron aleatorizados a hidratación con solución de Ringer, 3 cc por Kg por hora durante el procedimiento, un bolo de 20 cc /kg después de la endoscopia y 3 cc/ kg por 8 horas posteriores. Los pacientes que recibieron hidratación intensiva tuvieron menor probabilidad de presentar pancreatitis (0 vs 18%). Llama la atención la alta incidencia de pancreatitis en el grupo control. Son necesarios más estudios para establecer su papel preventivo.

En conclusión las siguientes acciones pueden prevenir o reducir significativamente la aparición de pancreatitis:

1. Evitar CPRE diagnósticas y aquellas con indicaciones dudosas. Existen métodos alternativos más seguros y menos invasivos como la colangio resonancia y el ultrasonido endoscópico.
2. Entrenamiento adecuado de todo el equipo participante en la CPRE. Suficiente volumen para mantener habilidad y eficiencia.
3. Minimizar intentos de canulación.

4. Intubación selectiva de la vía biliar, si no es requerida la evaluación del Wirsung.

5. Minimizar el volumen y número de inyecciones al conducto pancreático.

6. Uso de guías hidrofílicas para acceso biliar profundo.

7. Colocación de prótesis pancreática en pacientes de alto riesgo para pancreatitis. Sólo debe ser realizada en centros de tercer nivel.

8. Realización de esfinterotomía, con precorte, solo por endoscopistas experimentados y expertos.

9. Uso cuidadoso de electrocauterio y técnica depurada.

10. La utilización de profilaxis farmacológica es controversial. Puede estar indicada en pacientes de alto riesgo como disfunción del Oddi, canulaciones difíciles, pancreatitis post-CPRE previa, mujeres jóvenes o sitios con poca experiencia y frecuentes complicaciones.

11. La hidratación agresiva pudiera ser útil en la prevención de pancreatitis aguda. Hace falta mayor información, para recomendar su uso, en la práctica diaria.

12. La técnica de “encuentro” o *rendez-vous* puede estar indicada en pacientes de alto riesgo, durante la realización de colecistectomía laparoscópica.

13. Es necesario realizar más investigación sobre la utilidad de AINE en la prevención de pancreatitis post-CPRE en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coelho-Prabhu N, Shah ND, Van Houten H, *et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. *BMJ Open* 2013; 3.
2. Chutkan RK, Ahmad AS, Cohen J, *et al.* ERCP core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:361. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, *et al.* National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:803.
3. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, *et al.* National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:803.
4. Sherman S. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:303.
5. George S, Kulkarni AA, Stevens G, *et al.* Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. *Dig Dis Sci* 2004; 49:503.
6. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, *et al.* Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1781.
7. Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early Precut Sphincterotomy Does Not Increase Risk During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Difficult Biliary Access: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1722.
8. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, *et al.* Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004 Nov; 127(5):1291-9.
9. Hanna MS, Portal AJ, Dhanda AD. UK wide survey on the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2014;5:2013.
10. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G *et al.* Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscópica retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75:156-163.
11. Lella F, Bagnolo F, Colombo E. A simple way of avoiding post – ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004 Jun;59(7):830-4.
12. Adler DG, Verma D, Hilden K. Dye free wire guided cannulation of the biliary tree during ERCP is associated with high success and low complications rates: outcomes in a single operator experience of 822 cases. *J Clin Gastroenterol* 2010 Mar;44(3):e57-62. doi: 10.1097/MCG.0b013181aacbd1. PubMed PMID:19636260.
13. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, *et al.* Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009 Dec;70(6):1211-9.
14. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45:605.
15. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, *et al.* Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:339.
16. Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, *et al.* Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy* 2015; 47:421.
17. Noel R, Enochsson L, Swahn F, *et al.* A 10-year study of rendezvous intraoperative endoscopic retrograde cholangiography during cholecystectomy and the risk of post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2013; 27:2498.
18. Swahn F, Nilsson M, Arnelo U, *et al.* Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:552.
19. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, *et al.* Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:149.
20. Siegel JH, Veerappan A, Tucker R. Bipolar versus monopolar sphincterotomy: a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1827.
21. Macintosh DG, Love J, Abraham NS. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:551.
22. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:283.
23. Budzyńska A, Marek T, Nowak A, *et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 2001; 33:766.
24. Bai Y, Gao J, Shi X, *et al.* Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol* 2008; 8:504.
25. Prat F, Amaris J, Ducot B, *et al.* Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:202.
26. Yoo YW, Cha SW, Kim A, *et al.* The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post- endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gut Liver* 2012; 6:256.
27. Andriulli A, Leandro G, Federici T, *et al.* Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:624.
28. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, *et al.* A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57:1262.
29. Ding X, Chen M, Huang S, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:1152.
30. Yaghoobi M, Rolland S, Waschke KA, *et al.* Meta-analysis: rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:995.
31. Ahmad D, Lopez KT, Esmadi MA, *et al.* The effect of indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2014; 43:338.
32. Sun HL, Han B, Zhai HP, *et al.* Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgeon* 2014; 12:141.
33. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, *et al.* Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 66:1126.
34. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, *et al.* Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20:10151.
35. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, *et al.* European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010;42:503.
36. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, *et al.* Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:303.0; 42:503.

Actualidades en el tratamiento médico de la pancreatitis aguda

Dr. Carlos Arnaud Carreño

Cirujano de aparato digestivo

Hospital General “Aurelio Valdivieso” de la Secretaría de Salud

Oaxaca de Juárez, Oaxaca

El tratamiento médico de un paciente con pancreatitis aguda (PA) consiste en hidratación apropiada, control del dolor y apoyo nutricional.

En todo enfermo con PA con excepción de pacientes con problemas cardiovasculares, nefropatía o con comorbilidades graves, la hidratación debe ser agresiva, solución salina normal o de ringer lactato a razón de a una velocidad de 5-10 ml / kg por hora, si se presenta hipotensión o taquicardia, la velocidad de perfusión debe ser más rápida, por ejemplo a razón de 20 ml / kg de líquido en 30 minutos, seguido de 3 ml / kg / hora durante 8 a 12 horas, cuidando la administración de ringer en pacientes con hipercalcemia dado que contiene 3 meq/lt de calcio.^{1,2} La tasa de reposición debe ajustarse en base a la frecuencia cardíaca (meta < 120 x'), TA media 8 (meta 65 a 85 mm de Hg), diuresis (meta >.5-1 cc /kg/hora), reducción del hematocrito (meta 35-44%).³⁻⁵ El nivel en el momento de la admisión y su modificación durante las primeras 24 horas de la hospitalización predicen mortalidad.⁶ Por lo que el aumento de los líquidos debe ser considerado en pacientes cuyos niveles de NdU permanecen estables o se incrementan. Es importante señalar que la oliguria puede ser secundaria a necrosis tubular aguda en lugar de depleción persistente de volumen. Habrá que evitar el edema periférico y pulmonar. De acuerdo a Gardner, la reposición de líquidos se ha asociado con una reducción en la morbilidad y la mortalidad.^{4,7,8} Existe alguna evidencia de que la reanimación con solución de ringer puede reducir la incidencia del síndrome de respuesta in-

flamatoria sistémica (SRIS) en comparación con la solución salina.³ Wu y colaboradores hicieron un pequeño ensayo aleatorizado en 40 pacientes que recibieron solución salina o solución de Ringer. Los enfermos que recibieron solución de Ringer tuvieron menores niveles de proteína C-reactiva (PCR) en comparación con los pacientes que recibieron solución salina. (52 vs 104 mg/dl) y una disminución significativa en la frecuencia de SRIS después de 24 horas (84 vs 0%). La hidratación inadecuada puede provocar hipotensión y necrosis tubular aguda. La hemoconcentración resultante, de persistir por más de 24 horas, se ha asociado al desarrollo de pancreatitis necrosante,⁹ que ocasiona el síndrome de fuga vascular, aumento de líquido al tercer espacio y empeoramiento de la hipo perfusión pancreática.¹⁰ Esta hidratación vigorosa se debe limitar a las primeras 24 a 48 horas, posterior a este tiempo habrá que ser muy cuidadosos, dado que se puede asociar a una mayor necesidad de intubación y al aumento de riesgo de síndrome compartamental abdominal.

El dolor abdominal suele ser el síntoma predominante en los pacientes con pancreatitis aguda, contribuye a la inestabilidad hemodinámica, el dolor puede ser incrementado por la acidosis láctica secundaria a la isquemia por hipovolemia, tercer espacio y hemoconcentración, se requiere para su control del uso de opiáceos por vía intravenosa, administrados en forma continua mediante una bomba de infusión. La hidromorfina o fentanil es eficaz sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal, cuidando siempre la función respiratoria, se administra tanto en bolo, como en infusión constante. La dosis

es de 20 a 50 microgramos en 10 minutos. La meperidina se ha visto favorecida sobre la morfina para la analgesia ya que los estudios muestran que la morfina provoca un aumento de la presión del esfínter de Oddi, sin embargo, no hay ensayos clínicos que sugieran que esta pueda agravar o causar pancreatitis o colecistitis,^{11,12} sin embargo dado que la vida media de la meperidina es corta las dosis repetidas hacen que se acumule en forma de normeperidina que puede causar efectos secundarios raros, como crisis convulsivas. Si la saturación de oxígeno es inferior a 90%, ésta puede obedecer a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, atelectasias, derrame pleural, o cortos circuitos intra-pulmonares, los pacientes con hipoxia persistente o progresiva deben ser transferidos a una unidad de cuidados intensivos para el apoyo ventilatorio.

La hipocalcemia debe corregirse si el calcio iónico es bajo o si hay signos de irritabilidad neuromuscular. La hipomagnesemia también puede causar hipocalcemia, la hiperglucemia, puede ser el resultado de la nutrición parenteral y puede aumentar el riesgo de infecciones pancreáticas secundarias, en estos pacientes puede haber disminución de la liberación de insulina, aumento de la gluconeogénesis y la disminución de la utilización de glucosa.

Apoyo Nutricional

Los pacientes con pancreatitis leve a menudo se pueden manejar con hidratación intravenosa sola ya que la recuperación se produce rápidamente, permitiendo a los pacientes reanudar la vía oral en una semana, el soporte nutricional se requiere en enfermos con pancreatitis moderadamente grave e invariablemente necesario en pacientes con pancreatitis grave, ya que es poco probable que se pueda reanudar la ingesta oral en una semana.¹⁴ La alimentación por sonda nasoyeyunal, utilizando una fórmula elemental o semi-elemental es preferible a la nutrición parenteral total. El tiempo para reiniciar la alimentación oral depende de la gravedad de la pancreatitis. En la pancreatitis leve, en ausencia de íleo, náusea o vómito, la alimentación oral pueden iniciarse tan pronto como el dolor disminuye y los marcadores inflamatorios mejoren.⁴ Esto ocurre generalmente 24 a 48 horas después de la aparición de la

pancreatitis, escalando la dieta con cautela, aunque esta no disminuye necesariamente la duración de la estancia hospitalaria^{15,16} en caso de no cumplirse las necesidades calóricas y proteicas en un paciente con ingesta oral, se tiene que iniciar alimentación enteral, coadyuvando a la mejoría de las complicaciones locales y sistémicas y debe indicarse cuando no se puede ingerir alimentos por vía bucal como en los enfermos que están en una unidad de cuidados intensivos con insuficiencia orgánica SRIS que persiste por más de 48 horas.^{4,20,55} Esta evaluación se efectúa en los primeros tres a cuatro días de la enfermedad. Algunas pautas nutricionales han sugerido que se dará inicio a la nutrición enteral temprana (de 24 a 48 horas) en todos los pacientes con pancreatitis aguda grave para disminuir el riesgo de infección, aunque la evidencia para apoyar esta recomendación es mínima.^{14,21,23} En un ensayo clínico aleatorizado 208 pacientes con PA grave fueron asignados a alimentación por sonda nasointestinal o dieta polimérica por vía bucal, en caso de no tolerar la vía en un periodo de 3 a 5 días se cambiaba a la vía enteral,²⁴ no hubo diferencias en la variable principal (infección grave o mortalidad en seis meses) entre los pacientes que recibieron vía oral temprana o alimentación por sonda nasointestinal (30 vs 27%, RR 1,07; IC del 95%: 0,8 a 1,4), tampoco las hubo en las tasas de infección y muerte entre los dos grupos (31% de los pacientes cambiaron la vía oral por la enteral). Si la colocación de un tubo de alimentación nasoyeyunal no es posible, se sustituye esta por alimentación nasogástrica. Dos ensayos controlados que compararon la alimentación nasogástrica con alimentación nasoyeyunal, no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones APACHE II, los niveles de PCR, el dolor o la necesidad de analgésicos.²⁵⁻²⁷ Los últimos meta-análisis sugieren que la nutrición enteral reduce significativamente la tasa de mortalidad de la PA grave en comparación con la alimentación parenteral, privilegiando la alimentación enteral por que mantiene la función de la barrera intestinal y previene la translocación bacteriana, evita las complicaciones asociadas con la nutrición parenteral incluyendo las secundarias al acceso venoso y las infecciones del torrente sanguíneo. La alimentación enteral se inicia a una velocidad de 25 cc por hora

y debe avanzar según la tolerancia a por lo menos 30 por ciento de los requerimientos diarios (25 kcal/kg de peso ideal), incluso en presencia de íleo. Las manifestaciones clínicas de intolerancia a la fórmula enteral incluyen aumento del dolor abdominal, vómito, distensión abdominal o diarrea mayor a 5 evacuaciones líquidas o más de 500 ml en 24 horas. Un meta-análisis de ocho ensayos registrados en 2010 en la base de datos Cochrane, liderados por Mc Clave, Petrov y Al-Omran demostraron que la nutrición enteral redujo significativamente la mortalidad, la falla orgánica múltiple, infecciones sistémicas y la necesidad de cirugía, en comparación con los que recibieron nutrición parenteral.²⁹⁻³¹ La presencia de colecciones líquidas intra abdominales o enzimas pancreáticas elevadas no es necesariamente una contraindicación para la alimentación oral o enteral. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes existe una correlación clara del dolor, la recurrencia de la pancreatitis o empeoramiento de colecciones de líquido con la alimentación, ya sea oral o enteral, estos pacientes a menudo tienen obstrucción de conductos pancreáticos y cúmulos de líquido. El drenaje de cúmulos de líquido puede permitir la reanudación de la ingesta oral. Si las acumulaciones de líquido no se consideran suficientes para el drenaje o si el objetivo de la alimentación enteral no se alcanza dentro de 48 a 72 horas debe proporcionar la nutrición parenteral suplementaria.

La nutrición parenteral debe iniciarse sólo en pacientes que no toleran la alimentación enteral.^{32,33} Un estudio observacional que incluyó a 2920 pacientes adultos en estado crítico, comparó la mortalidad a 60 días en los pacientes que recibieron nutrición enteral sola, nutrición enteral más nutrición parenteral inicial y un tercer grupo con nutrición enteral más nutrición parenteral tardía. La nutrición parenteral inicial o la tardía, se asoció con una mayor mortalidad en comparación con la nutrición enteral sola (35 vs 28%).³³ Casaer y cols., estudiaron 4640 enfermos graves que recibieron nutrición enteral. Estos fueron asignados a la nutrición parenteral suplementaria iniciada unos en las primeras 48 horas y otros una semana después de su ingreso a la UCI. Los pacientes en el grupo de administración parenteral

tardía tenían menores tasas de infecciones (23% vs 26%), menos necesidad de ventilación mecánica y menor insuficiencia renal, observando una reducción del riesgo relativo de 10%.³²

Antibióticos

Hasta un 20% de los pacientes con PA desarrollan una infección extra-pancreática, bacteriemia, neumonía e infecciones del tracto urinario.³⁴ Las Infecciones extra-pancreáticas se asocian con un aumento en la mortalidad,³⁵ por lo que, cuando se sospecha de una infección, se debe iniciar tratamiento con antibióticos mientras se investiga el origen de la infección, si los cultivos son negativos y ninguna fuente se identifica, deben suspenderse. Los antibióticos profilácticos no se recomiendan en pacientes con PA independientemente del tipo o gravedad.³⁶

Otros fármacos

Pentoxifilina: Se necesitan estudios para determinar el papel de este inhibidor de la fosfodiesterasa no selectivo, en el tratamiento de la PA. En un ensayo doble ciego controlado con placebo Vege y Atwal sortearon a 28 pacientes con PA grave a pentoxifilina o placebo en las primeras 72 horas del diagnóstico y por tres días o hasta su egreso hospitalario. Los pacientes tratados con pentoxifilina tuvieron menos ingresos en UCI y estancias hospitalarias de cuatro días menos, en comparación con los que recibieron placebo (0vs4 y 2vs8, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de marcadores inflamatorios, incluyendo los de factor de necrosis tumoral alfa entre los dos grupos.

Antifúngicos: Las infecciones por hongos se producen en el 9% de los pacientes con necrosis pancreática, sin embargo, no está claro si se asocian con una mayor mortalidad por lo que no se recomiendan de manera profiláctica.^{36,66}

Inhibidores de proteasas: Su papel sigue siendo poco claro, un meta-análisis dirigido por Seta demostró solo una reducción marginal de la mortalidad en pacientes con pancreatitis grave, estos inhibidores se administran por vía intra-arterial lo cual es otra desventaja.³⁷⁻⁴¹

Manejo de las complicaciones: Las complicaciones locales de la pancreatitis aguda incluyen colecciones líquidas extra-pancreáticas, pseudoquistes pancreáticos, colección necrótica estéril y necrosis infectada, en los pacientes con pancreatitis grave que presentan deterioro o sepsis en las primeras 72 horas de su ingreso, se les debe efectuar una TAC contrastada, para descartar necrosis pancreática o peri-pancreática.⁴³

La acumulación de líquido peripancreático: se desarrolla en la fase temprana de la pancreatitis, no tiene una pared bien definida, por lo general no presenta síntomas y se resuelve espontáneamente de 7 a 10 días sin necesidad de drenaje, persistiendo más allá de cuatro semanas como pseudoquiste pancreático en solo el 6.8%.⁴⁴

En la necrosis pancreática se afecta el páncreas y los tejidos peri-pancreáticos dando lugar a una colección necrótica aguda, que contiene una cantidad variable de líquido pero carece de una pared definida a diferencia del absceso que es una colección encapsulada de pared bien definida. Tanto la colección intra-pancreática como la necrosis son inicialmente estériles, pero en un tercio de los casos puede infectarse.²⁰ No existe una correlación entre la extensión de la necrosis y el riesgo de infección. Aunque la infección puede ocurrir temprano en el curso de la necrosis pancreática, se ve más a menudo después de 10 días.⁴⁵⁻⁴⁶ La mayoría de las infecciones (75%) son mono-microbianas habitualmente enterobacterias como *E.coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, y *Enterococos*. debiendo sospecharse en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática estéril que presentan leucocitosis, fiebre o que no mejoran después de 7 a 10 días de hospitalización. El manejo de los pacientes con sospecha de necrosis pancreática es aún motivo de controversia. Se debe aspirar la colección con punción guiada para obtener material para tinción de gram y cultivo y seleccionar el antibiótico apropiado. Los antibióticos empíricos se pueden iniciar sin PAAF.⁴⁷⁻⁴⁸ Usando de preferencia antibióticos que penetren en el tejido pancreático como carbapenémicos, quinolonas o metronidazol, en espera de la confirmación microbiológica, si los resultados del cultivo son

negativos, habrá que suspenderlos Si hay evidencia de una infección bacteriana, se debe considerar el desbridamiento de la necrosis pancreática (necrosectomía).^{39,45} Sin embargo, en pacientes estables con necrosis infectada, se intentará retrasar la necrosectomía al menos cuatro semanas. Lo que permite un desbridamiento mínimamente invasivo.⁴⁹⁻⁵² En estos pacientes, se debe privilegiar la necrosectomía mínimamente invasiva (radiológica o laparoscópica) y solo en casos que éstos procedimientos no sean suficientes se llevará a cabo la necrosectomía abierta.^{4,53} En un estudio controlado aleatorio, comparando, necrosectomía abierta, con el drenaje percutáneo, seguido si es necesario, por necrosectomía abierta, se observó la reducción en la tasa de complicaciones o muerte entre los pacientes con necrosis estéril y con necrosis infectada.⁵⁴ Si el material necrótico aspirado en la PAAF es estéril, se continúa el tratamiento conservador durante cuatro a seis semanas. No se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con necrosis estéril para prevenir el desarrollo de necrosis infectada.

Las indicaciones para la intervención (radiológica, endoscópica o quirúrgica) en un paciente con necrosis estéril, sin signos de infección incluyen: salida continua por la sonda nasogástrica de material gástrico, intestinal, o signos de obstrucción biliar, esto es debido al efecto de masa que se presenta de cuatro a ocho semanas después de la aparición de pancreatitis aguda,^{55,4} síntomas persistentes: dolor abdominal, náusea, vómito, anorexia o pérdida de peso ocho semanas después de la aparición de la PA, síndrome del conducto pancreático desconectado, con persistencia de colecciones sintomáticas con necrosis por ejemplo, dolor u obstrucción.⁴⁰

Las complicaciones vasculares peripancreáticas como la trombosis esplénica, portal y/o mesentérica superior, fueron analizadas por Nadkarni y cols., refiriendo que, dependiendo de la gravedad y de la modalidad de la imagen, se encuentran en el 1 a 24% de los pacientes con PA,⁵⁶ en el caso de una trombosis, esta puede tener resolución espontánea, sin embargo la anticoagulación debe iniciarse si hay extensión del coágulo sobre todo en los territorios portal o mesentérico,

aún con el riesgo teórico de una hemorragia en el sitio de necrosis o en las acumulaciones de líquido.⁵⁷

Los pseudoaneurismas son poco frecuente pero graves, este se debe sospechar cuando los pacientes tienen sangrado gastrointestinal inexplicable, disminución inexplicable del hematocrito, o la expansión repentina de una acumulación de líquido pancreático.

Otra complicación es el síndrome compartamental abdominal, se define como la presión intraabdominal sostenida mayor de 20mmHg asociado a una falla orgánica,⁴ los pacientes con pancreatitis grave tienen un mayor riesgo de hipertensión intraabdominal y síndrome compartamental abdominal debido al edema tisular secundario a la reposición agresiva de líquidos, inflamación peripancreática, ascitis e íleo.⁵⁸ Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos deben ser controlados para evitarlo y diagnosticarlo precozmente, el método para medir la presión intra abdominal es la cuantificación de la presión intravesical, debe ser obtenida al final de la espiración, con el paciente en decúbito supino, en ausencia de contracciones musculares abdominales voluntarias, calibrado el manómetro de pvc a cero, colocado a nivel de la línea axilar media en el área de la cresta iliaca, dado que el paciente tiene colocada una sonda vesical, es necesario, instilar solución salina (25ml) y medir tras 30-60 segundos.¹³

Complicaciones sistémicas: Los pacientes con pancreatitis aguda tienen un mayor riesgo de exacerbación de comorbilidades subyacentes (por ejemplo, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar crónica).

En este sentido estos pacientes son propensos al desarrollo de diabetes después de un primer episodio PA.⁵⁹ En un meta-análisis de 24 estudios prospectivos firmado por Das el 15% de los pacientes desarrollan diabetes mellitus antes de un año, aumentando significativamente la posibilidad hasta cinco años después del primer episodio (RR 2,7; IC del 95%: 1,9 a 3,8). Además de tratar la inflamación del páncreas y sus complicaciones asociadas, es importante abordar los factores predisponentes subyacentes.

En los casos de pancreatitis biliar, la mayoría de los cálculos pasan al duodeno, sin embargo, en una pequeña proporción de los pacientes, estos pueden causar obstrucción biliar persistente con el consiguiente riesgo de colangitis, en el caso de una obstrucción del conducto biliar y colangitis, detectada en las primeras 24 horas de su admisión, se podrá solicitar una colangiografía transendoscópica (CPRE) y papilotomía, en caso de no ser exitosa esta, considerar el abordaje quirúrgico. Esta medida puede disminuir la gravedad de la pancreatitis biliar.^{4,60-63} Otras indicaciones para la CPRE incluyen pacientes con obstrucción del conducto biliar común, demostrada con cálculo visible en la imagen, con dilatación del conducto biliar común, o el aumento de las pruebas de función hepáticas sin colangitis. En ausencia de obstrucción del conducto biliar común o colangitis, la CPRE no está indicada para ningún paciente, en caso de duda acerca de la obstrucción de la vía biliar en ausencia de colangitis, las pruebas de funcionamiento hepático son útiles, vigilando los incrementos de éstas, de persistir la duda se puede indicar una colangiopancreatografía por resonancia magnética o ultrasonido endoscópico (USE) para determinar si hay cálculos en el conducto biliar común. Estos dos estudios se pueden solicitar en las siguientes condiciones: Cuando existe elevación persistente de enzimas hepáticas o dilatación del conducto biliar sin colangitis, embarazo o anatomía biliar alterada previa a una CPRE. En los pacientes con pancreatitis biliar y obstrucción persistente sin colangitis, aunque puede ser necesaria la CPRE, puede ser controvertido efectuarla⁴. En este sentido, tres meta-análisis publicados por Van Santvoort (2009), Petrov (2008) y Moretti (2008) y un estudio multicéntrico registrado en la base de datos Cochrane en 2012 por Tse F, llegaron a conclusiones diferentes.⁶³⁻⁶⁵ Dos encontraron que la CPRE temprana en pacientes sin colangitis no condujo a una reducción significativa en el riesgo de complicaciones o en la mortalidad global, independientemente de la severidad.^{63,65} En otro de cinco ensayos aleatorios prospectivos que incluyeron 702 pacientes, una CPRE temprana reduce las complicaciones relacionadas con pancreatitis, pero no la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1070.
2. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, *et al.* Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. Ann Surg 2013; 257:182.
3. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, *et al.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:710.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13:e1.
5. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:410.
6. Wu BU, Johannes RS, Sun X, *et al.* Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; 137:129.
7. Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13:123.
8. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, *et al.* Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. Pancreatology 2009; 9:770.
9. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology 2002; 2:104.
10. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, *et al.* Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. Am J Gastroenterol 2010; 105:2287.
11. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7:CD009179.
12. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, *et al.* Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. Gut 1988; 29:1402.
13. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Am J Kidney Dis 2011; 57:159.
14. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, *et al.* International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; 36:284.
15. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. Clin Nutr 2007; 26:758.
16. Li J, Xue GJ, Liu YL, *et al.* Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. Páncreas 2013; 42:88.
17. Sathiraj J, Murthy S, Mansard MJ, *et al.* Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:777.
18. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, *et al.* A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:946.
19. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, *et al.* A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. J Clin Gastroenterol 2010; 44:517.
20. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guide lines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101:2379.
21. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, *et al.* Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med 2009; 35:2018.

22. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, *et al.* Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:277.
23. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006; 25:275.
24. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, *et al.* Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med 2014; 371:1983.
25. Eatock FC, Chong P, Menezes N, *et al.* A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100:432.
26. Singh N, Sharma B, Sharma M, *et al.* Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. Páncreas 2012; 41:153.
27. Kumar A, Singh N, Prakash S, *et al.* Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol 2006; 40:431.
28. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. Ann Surg 2006; 244:959.
29. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:704.
30. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD002837.
31. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 2004; 328:1407.
32. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, *et al.* Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 2011; 365:506.
33. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, *et al.* Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Crit Care Med 2011; 39:2691.
34. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, *et al.* Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg 2009; 96:267.
35. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. Gastroenterology 2008; 135:816.
36. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, *et al.* American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:1400.
37. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1996; 171:394.
38. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, *et al.* Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. Páncreas 2004; 28:369.
39. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, *et al.* Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42:681.
40. Morimoto A, Imamura T, Ishii R, *et al.* Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. Cáncer 2008; 113:1362.
41. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, *et al.* Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:1287.
42. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144:1272.
43. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102.
44. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (non necrotizing) pancreatitis abdominal complications and fate of fluid collections. AJR Am J Roentgenol , 2008; 190:643.
45. Beger HG, Bittner R, Block S, Böhler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. Gastroenterology 1986; 91:433.
46. Bradley EL 3rd, Allen KA. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. Am J Surg. 1991; 161:19.
47. Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, *et al.* Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29:102.
48. Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, *et al.* CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations. in patients with sterile and infected necrosis. AJR Am J Roentgenol 2009. 192:110.
49. Baron TH, Morgan DE. Endoscopic transgastric irrigation tube placement via PEG for debridement of organized pancreatic necrosis. Gastrointest Endosc 1999; 50:574.
50. Clancy TE, Ashley SW. Current management of necrotizing pancreatitis. Adv Surg 2002; 36:103.
51. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, *et al.* ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc 2005; 61:363.
52. Seewald S, Groth S, Omar S, *et al.* Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). Gastrointest Endosc 2005; 62:92.
53. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, *et al.* Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Páncreas 2012; 41:1176.
54. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, *et al.* A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010; 362:1491.
55. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132:2022.
56. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. Páncreas 2013; 42:924.
57. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. Ann Surg 2004; 239:876.
58. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, *et al.* Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. BMC Surg 2010; 10:22.
59. Das S, Singh PP, Phillips A, *et al.* New diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Gut 2014; 63.
60. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, *et al.* Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. Gastroenterology 1993; 105:157.
61. Fan ST, Lai EC, Mok FP, *et al.* Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl J Med 1993; 328:228.
62. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, *et al.* Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg 2009; 250:68.
63. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, *et al.* Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. Ann Surg 2008; 247:250.
64. Moretti A, Papi C, Aratari A, *et al.* Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Liver Dis 2008; 40:379.
65. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5:CD009779.
66. Trikudanathan, Navaneeth, Vege intraabdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review Am J gastroenterology 2011; 106:1118.

Necrosis pancreática infectada:
alternativas de tratamiento endoscópico

Dr. Félix Ignacio Téllez-Ávila

Dr. Luis Eduardo Casasola-Sánchez

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

Las colecciones pancreáticas se forman como consecuencia de cuadros de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, traumatismos y/o cirugías; de la primera entidad la Clasificación de Atlanta maneja dos tipos de colecciones posteriores a la pancreatitis aguda de acuerdo a las lesiones previas: el pseudoquiste pancreático (PQP) por una pancreatitis intersticial y necrosis encapsulada posterior a una pancreatitis necrótica.

Debido a que la gran mayoría de las colecciones son asintomáticas y a que el 50% se reabsorben de manera espontánea, se sugiere que inicialmente se tenga un manejo expectante y el consenso actual es que sólo en aquellos pacientes que presenten sintomatología se realice algún tratamiento. Los principales síntomas que pueden ocasionar estas colecciones son dolor abdominal, sepsis, obstrucción gástrica, obstrucción biliar e intolerancia a la vía oral.

El drenaje de colecciones, no importando la etiología, ha evolucionado a lo largo de los años conforme a nuevas técnicas que se desarrollan. Actualmente el drenaje endoscópico es una de las técnicas más eficaces y seguras. El uso del ultrasonido endoscópico (USE), ha demostrado ser tan exitoso como el abordaje endoscópico convencional y con semejante tasa de complicaciones en casos seleccionados; sin embargo el uso de USE tiene como consecuencia que un número mayor de colecciones sean susceptibles a ser drenadas.

A pesar de no haber demostrado ser superior a las diferentes técnicas existentes, el USE presenta algunas ventajas que lo hacen un tratamiento de elección para estos pacientes: la primera es la colocación de un drenaje interno en lugar de uno externo como el drenaje percutáneo, evitando molestias al paciente y el riesgo de infección por malos cuidados del catéter. Otra ventaja es que se puede colocar una sonda de irrigación interna, igualmente disminuyendo la recurrencia por disfunción de catéteres la cual se ha reportado hasta en el 70% de los casos. Finalmente una ventaja frente al drenaje convencional es la visualización de vasos en la zona de punción evitando lesionarlos y provocar sangrado durante el procedimiento. Los pacientes con hipertensión portal son un grupo con especial beneficio en este sentido. Un meta-análisis realizado por Panamonta *et al*, en el 2012, no demostró diferencias entre drenaje guiado por USE y endoscópicoconvencional,concluyendoque el USE se recomienda en pacientes con coagulopatía, hipertensión portal y con pseudoquistes no protruyentes.

NECROSIS PANCREÁTICA

Los casos de necrosis pancreática encapsulada tienen buenos resultados con el tratamiento endoscópico. Sin embargo las características propias de este tipo de colecciones hacen que la tasa de éxito sea menor a la obtenida en el caso de los PQP. Para mejorar la efectividad del drenaje endoscópico se han utilizado estrategias como la colocación de múltiples prótesis, el uso de prótesis de mayor calibre y la colocación de sonda nasocolección para irrigación e incluso, ya

Tabla 1. Estudios reportados hasta el momento en relación al drenaje de necrosis pancreática por endoscopia

Autor/año	N	Diseño	Éxito	Complicaciones	Recurrencia
Baron 1996	11	Prospectivo	81%	45%	9%
Baron 2002	43	Retrospectivo	72%	37%	29%
Seewald 2005	13	Retrospectivo	92%	15%	15%
Hookey 2006	8	Retrospectivo	25%	25%	15.5%
Jürgensen 2012	35	prospectivo	94%	9%	—
Rana 2013	20	prospectivo	95%	—	0%

de manera más invasiva, la necrosectomía endoscópica. La implementación de estas técnicas ha aumentado el éxito del drenaje endoscópico hasta un 70-90% como lo demuestran los estudios publicados.

En la Tabla 1 se muestran los estudios reportados hasta el momento.

Existen dos técnicas para la necrosectomía endoscópica:

- 1. La necrosectomía transmural, y
- 2. La necrosectomía endoscópica directa.

En el caso de la necrosectomía transmural el procedimiento terminal al colocar al menos dos prótesis doble cola de cochino con un extremo dentro de la colección y el otro dentro de la luz gástrica o duodenal.

TÉCNICA DRENAJE ENDOSCÓPICO

Se requiere el uso de un ecoendoscopio lineal con un canal de trabajo terapéutico. Una vez el paciente anestesiado y con intubación orotraqueal se introduce el ecoendoscopio hasta estómago o duodeno y se procede a la localización de la colección, se identifica la zona más cercana al tubo digestivo y se visualiza la pared y los vasos circundantes, intentando obtener una posición adecuada para la punción donde no haya torsión excesiva del equipo y nos permita una buena ventana terapéutica (Figura 1a). Usualmente los PQP son fáciles de identificar por su franco contenido líquido, no así las colecciones necrosadas cuyo contenido heterogéneo puede hacer más compleja la identificación y delimitación de la colección y más difícil su drenaje.⁸ Después de conseguir una visión adecuada del sitio a puncionar se introduce una aguja calibre 19G al canal del equipo y se realiza la punción, se aspira brevemente

y se observan las características del líquido y se obtiene muestra para cultivo o análisis de laboratorio. Posterior a la punción y toma de muestras, se avanza una guía 0.035” al interior de la colección y posteriormente se amplía la fístula creada para lo cual se puede utilizar un cistotomo 10F (Figura 1b), utilizado principalmente en Europa, que cuenta con un aditamento para cauterizar la zona de punción; aunque ha hecho más sencillo el procedimiento, no parece tener ventajas significativas o aumento de complicaciones. Como opción al cistostomo se pueden utilizar dilatadores de Soehendra de 6F. Posterior al uso de cistostomo o Soehendra, se utilizan balones de dilatación (CRE, Max Force, Hércules) para dilatar la fistula hasta 20 mm (Figura 1c); posteriormente se colocan las prótesis plásticas o metálicas, que perpetuarán la fistula recién creada (Figura 1d). En colecciones con detritus que comprendan más del 30% del contenido de la colección o en casos de necrosis, se aconseja utilizar un drenaje nasoquístico, con éxito reportado de 79-85% (Figura 2). La necrosectomía endoscópica directa (Figura 3) es recomendada por la mayoría de los autores. Esta consiste en introducir un endoscopio dentro de la colección y con ayuda de diferentes accesorios como canastillas de Dormia, pinzas de diente de ratón o cepillos se retiran los restos necróticos (Figura 3) y posteriormente se irriga con solución fisiológica, algunos autores usan peróxido de hidrógeno o incluso antibióticos, en ambos casos aún se requieren más estudios para evaluar su eficacia. Este procedimiento se repite hasta obtener un completo drenaje de la colección. En los últimos años han sido publicados varios estudios sobre el uso de prótesis metálica y/o plásticas, sus ventajas y desventajas; dentro de las ventajas teóricas que ofrecen las prótesis metálicas se



encuentran el tiempo más corto de procedimiento al colocar sólo una prótesis, mayor facilidad, el calibre mayor por el que incluso puede pasar un endoscopio y la menor tasa de obstrucción. Se han desarrollado prótesis tipo “yo-yo” que evitan la migración de las mismas sin necesidad de prótesis plásticas.

A pesar de las ventajas teóricas que se esperan con las prótesis metálicas estudios recientes han concluido que no existe diferencia en el éxito en comparación con la colocación de múltiples prótesis plásticas, la única ventaja demostrada fue un menor tiempo del procedimiento. Aún así existen casos reportados de éxito de prótesis metálica posterior al fracaso de las plásticas. Un meta-análisis que incluyó 17 estudios no encontró significancia estadística entre las diferentes prótesis (metálicas vs plásticas) ni con el uso de una o múltiples prótesis plásticas con tasas de éxito clínico, recurrencias y complicaciones similares tanto en drenaje de PQP como de necrosis pancreática. Un dato que aún queda sin respuesta, tanto en las prótesis metálicas como en las plásticas, es el tiempo de permanencia, que algunos autores recomiendan mínimo un mes de tratamiento y posterior valoración, o incluso mantener la prótesis de manera permanente.

En relación a las complicaciones, Seewald *et al*, reportaron que en necrosectomías endoscópicas el sangrado ocurrió en 15% de las realizadas, seguida por la perforación 8.7% y el embolismo portal 1.25% requiriendo cuatro pacientes cirugía. Aún así la tasa de éxito global con una media de seguimiento de 31 meses fue de 72.5%.

PUNTOS DE DEBATE EN EL DRENAJE DE COLECCIONES PERIPANCREÁTICAS

Dentro del tratamiento guiado por ultrasonido endoscópico de las colecciones peripancréaticas existen aún múltiples puntos no resueltos. Los más importantes que debemos considerar son:

1. Evaluación del conducto pancreático y drenaje transpapilar
2. Tipo de prótesis (metálicas vs plásticas)
3. Uso de drenaje naso-quístico y tipo de irrigación

¿La colocación de una prótesis pancreática en pacientes con drenaje transmural (TM) de una CLP tiene algún efecto en la tasa de éxito o en el tiempo al mismo?

En un trabajo retrospectivo por Gordon *et al*, realizado en 79 pacientes con PQP y necrosis encapsulada no se encontró diferencias entre los grupos en relación al éxito, tiempo a la resolución o complicaciones, sin embargo los pacientes con prótesis al pancreático tuvieron un mayor número de estudios realizados. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 13 centros en seis años, se incluyeron 310 pacientes divididos en dos grupos: TM únicamente (n=177; 57%) vs. drenaje mixto (TM + transpapilar; n=133; 43%). De acuerdo a sus resultados no se encontró diferencia entre los grupos en relación a la resolución clínica o radiológica o recurrencia a las dos semanas después del retiro de las prótesis.⁴⁴ Resultados similares se reportaron de un meta-análisis de siete estudios publicados entre 1995-2013 con un total de 551 pacientes, todos retrospectivos, en donde no encontraron diferencias entre los grupos en relación con el éxito clínico, complicaciones y recurrencia.

Hasta el momento no existen estudios dirigidos a evaluar el mejor momento para evaluar el conducto pancreático por medio de pancreatografía endoscópica. Aunque los estudios mencionados anteriormente evalúan el papel del drenaje del conducto pancreático en relación a la pasa de resolución y tiempo a la misma nosotros creemos que la verdadera pregunta en la evaluación del conducto pancreático debe estar dirigida a la probabilidad de recurrencia de la colección. En caso de pacientes con PQP o necrosis pancreática, en los cuales se tenga una fístula del conducto pancreático o síndrome del conducto desconectado, es de vital importancia lograr el diagnóstico y/o tratamiento de esta situación ya que de no hacerlo y retirar en algún momento las prótesis transmurales, dicho retiro dará pie a la recurrencia de la colección. En los pacientes con necrosis pancreática encapsulada el síndrome del conducto desconectado puede ocurrir hasta en el 50% de los casos. Por lo anterior conocer el status del conducto pancreático puede dar pie a dejar de manera indefinida las prótesis transmurales.

¿Las prótesis metálicas ofrecen una mayor tasa de resolución comparadas con las prótesis plásticas?, ¿es verdad que su mayor diámetro contribuye al éxito del tratamiento?

Estudios en relación con prótesis metálicas que tienen la capacidad de afrontar las paredes de las estructuras en los cuales están sus extremos (Axios) han sido expuestos recientemente. En un estudio multicéntrico europeo, Larghi *et al*,⁴⁶ se demostró que el sistema de estas prótesis es seguro, fácil de realizar y altamente efectivo, técnica y clínicamente. Un punto importante en la discusión del uso de prótesis metálicas vs plásticas, son los costos. Un interesante estudio demostró que, en caso de necrosis pancreática, el uso de prótesis metálicas disminuyen los costos totales al permitir que el procedimiento sea en un solo paso y se repita sin necesidad de utilizar nuevamente numerosos accesorios como guías, balones de dilatación y nuevas prótesis plásticas. Hasta el momento, un sólo estudio ha evaluado el efecto de las prótesis metálicas sobre la tasa de recurrencia de las colecciones líquidas. En dicho estudio, se demostró que la tasa de recurrencia es baja con el uso de estas prótesis (10%).

¿El uso de drenaje nasoquístico debe ser en todos los pacientes? ¿cuál debe ser la solución y cantidad de la misma para la irrigación de la colección drenada? ¿La irrigación debe ser de manera continua o en bolos?

En el drenaje de las colecciones líquidas peripancreáticas es necesario en algunas ocasiones dejar un drenaje nasoquístico. Hasta hace muy poco tiempo este era un tópico no estudiado. Recientemente, Siddiqui *et al*, realizaron un estudio retrospectivo donde se demostró que en los pacientes con colecciones que contengan detritus y que se realiza el drenaje con la presencia de un drenaje nasoquístico tienen hasta tres veces más posibilidades de éxito clínico comparados con los pacientes en los cuales sólo se colocan las prótesis transmural. Contrario al estudio mencionado, Lopes, *et al* reportaron que la colocación de un drenaje nasoquístico no demostró mayor éxito a la sólo colocación de múltiples prótesis.¹⁵ Jurgensen en un estudio prospectivo con 35 pacientes con seguimiento durante una media de 23 meses, concluyó que sin irrigación la tasa de éxito era comparable con la literatura existente.

Existen pocos datos en relación con el tipo de irrigación. Los resultados han sido muy buenos con catéteres de 7-10F y con irrigación de 200ml cada 3-4 horas o 1000 para 24 horas y aspiración diaria para ver las características de la colección. Aunque comúnmente se ha utilizado solución salina para la irrigación por el catéter nasoquístico varios autores han utilizado peróxido de hidrógeno o antibióticos. El tiempo de permanencia del mismo se recomienda aproximadamente dos semanas o cuando los signos de sepsis mejoren. Rana *et al*, recomiendan la aspiración diaria de contenido por el drenaje nasoquístico y al momento que éste sale claro realizar tomografía, si la colección ha mejorado se procede a retirar el catéter.

CONCLUSIÓN

La primera línea para el drenaje de colecciones peripancreáticas debe ser actualmente endoscópico y guiado por USE. Si bien el drenaje endoscópico sin guía de USE ha demostrado ser efectivo y las complicaciones bajas, se debe mencionar que cuando estas se presentan, son graves incluyendo la muerte. El uso del USE aumenta de manera significativa el número de pacientes candidatos al drenaje endoscópico y disminuye sustancialmente las complicaciones mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braden B, Dietrich C. Endoscopic ultrasonography-guided endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts and walled-off necrosis: New technical developments. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16191-16196.
2. Rotman S, Kahaleh M. Pancreatic Fluid Collection Drainage by Endoscopic Ultrasound: New Perspectives. *Endosc Ultrasound* 2012; 1: 61-68.
3. Fabbri C, Luigiano C, Maimone A. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 479-478.
4. Kwon Y, Gerdes H, Schattner M, Management of peripancreatic fluid collections following partial pancreatectomy: a comparison of percutaneous versus EUS-guided drainage. *Surg Endosc* 2013; 27: 2422-2427.
5. Giovannini M, Bories E, Téllez-Avila FI, Endoscopic Ultrasound-guided Bilio-pancreatic Drainage, *US endosc* 2012; 3: 119-129.
6. Panamonta N, Ngamruengphong S, Kijsirichareanchai K, et. al., Endoscopic ultrasound-guided versus conventional techniques have comparable treatment outcomes in draining pancreatic pseudocysts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1355-1362.
7. Puri R, Mishra S, Thandassery R, et. al., Outcome and complications of endoscopic ultrasound guided pancreatic pseudocyst drainage using combined endoprosthesis and naso-cystic drain, *J Gastroenterol Hepatol*, 2012; 27:722-727.
8. Mukai S, Itoi T, Moriyasu F; Interventional Endoscopy for the treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21: E75-E85.
9. Yasuda I, Iwata K, Mukai T, et. al. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage, *Dig Endosc* 2009; 21:S82-S86.
10. Seewald S, Ang T, Richter H, et. al., Long Term results after endoscopic drainage and necrosectomy of symptomatic pancreatic fluid collections, *Dig Endosc* 2012; 24: 36-41.
11. Antillon MR, Shah RJ, Stiegmann G, Chen YK, Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocyst, *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 797-803.
12. Krüger M, Schneider AS, Mann MP, Meier PN, Endoscopic Management of pancreatic Pseudocyst of abscess after an EUS-guided 1-step procedure for initial Access, *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 409-416.
13. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, et. al. Endoscopic Ultrasound drainage of pancreatic Pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage, *Endoscopy* 2006; 38: 355-359.
14. Varadarajulu S, Chistein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM, Prospective Randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic Pseudocysts, *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111.
15. Lopes C, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Giovannini M, Endoscopic Ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocyst, *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 17-21.
16. Park DH, Lee SS, Moon SH, et. al., Endoscopic Ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocyst: a prospective randomized trial, *Endoscopy* 2009; 41: 842-848.
17. Fabbri C, Luigiano C, Cennamo C, et. al., Endoscopic Ultrasound-guided transmural drainage of infected pancreatic fluid collections with placement of covered self-expanding metal stents: a case series, *Endoscopy* 2012; 44: 429-433.
18. Seewald S, Ang T, Teng K, EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis. *Dig Endosc* 2009; 21: S61-S65.
19. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ, Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis, *Gastroenterology* 1996; 111: 755-764.
20. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR, Outcomes differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts and chronic pancreatic pseudocysts, *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 7-17.

21. Seewald S, Groth S, Omar S, et. al., Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm, *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 92-100.
22. Hookey LC, Debroux S, Delhay M, et. al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques and outcomes, *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635-643.
23. Jürgensen C, Naser F, Boese-Landgraf J, et. al., Endoscopic Ultrasound-guided endoscopic necrosectomy of the pancreas: is irrigation necessary?, *Surg Endosc* 2012; 26: 1359-1363.
24. Rana S, Bhasin D, Rao C, Gupta R, Singh K, Non-fluoroscopic endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of symptomatic, non-bulging walled-off pancreatic necrosis, *Dig Endosc* 2013; 25:47-52.
25. Jah A, Jamieson N, Huguet E, et. al. Endoscopic Ultrasound-guided drainage of an abdominal collection following Whipple's resection. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 6867-6868.
26. Tilara A, Gerdes H, Allen P. Endoscopic Ultrasound-guided transmural drainage of postoperative pancreatic collections. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 33-40.
27. Azeem N, Baron T, Topazian M, et. al. Outcomes of Endoscopic and percutaneous Drainage of pancreatic Fluid Collections arising after pancreatic tail resection, *J Am Coll Surg* 2012; 215: 177-185.
28. Téllez-Avila FI, Carmona Aguilera GJ, Valdovinos-Andraca F, et. al. Postoperative abdominal collections drainage: percutaneous versus guided by endoscopic ultrasound, *Dig Endosc* 2015; DOI: 10.1111/den12475.
29. Onodera M, Kawakami H, Kuwatani M, et. al. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage for pancreatic fistula or pancreatic duct dilatation after pancreatic surgery. *Surg Endosc* 2012; 26: 1710-1717.
30. Talreja J, Kahaleh M, Endotherapy for pancreatic necrosis and abscess: endoscopic drainage and necrosectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16:605-612.
31. Topazian M, Endoscopic Ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *Clin Endosc* 2012; 45: 337-340.
32. Babich J, Friedel D, Endoscopic Approach to pancreatic pseudocyst: An american Perspective, *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 77-80.
33. Lin H, Zhan X, Jin Z, et. al., Prognostic factors for successful Endoscopic Transpapillary drainage of pancreatic pseudocyst, *Dig Dis Sci* 2014; 59: 459-464.
34. Lewis A, Partridge B, Haluszka O, The role of Endoscopy in the Management of pancreatic necrosis, *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16:2-5.
35. Bang J, Varadarajulu S, Endoscopic Ultrasound-guided management of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis, *Clin Endosc* 2014; 47: 429-431.
36. Lin H, Zhan X, Sun S, Stent selection for Endoscopic Ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: A multicenter study in china; *Gastroenterol Res Prac* 2014; 2014: 1-7.
37. Kawakami H, Itoi T, Sakamoto N, Endoscopic Ultrasound-guided transluminal drainage for peripancreatic fluid collections: Where are we now?, *Gut Liv* 2014; 8: 341-355.
38. Ge N, Liu X, Wang S, et. al., Treatment of pancreatic abscess with endoscopic ultrasound-guided placement of a Covered Metal Stent following failed balloon dilatation and endoscopic necrosectomy, *US Endosc* 2012; 1: 110-113.
39. Song T, Lee S, Endoscopic Drainage of Pseudocyst, *Clin Endosc* 2014; 47:222-226.
40. Bapaye A, Itoi T, Kongkam P, Dubale N, Mukai S, A new fully-covered large-bore wide-flare removable metal stent for drainage of pancreatic fluid collections – Results of a multicenter study, *Dig Endosc* 2014; 10.1111/den.12421.
41. Bang J, Hawes R, Bartolucci A, Varadarajulu S, Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review, *Dig Endosc* 2014; 10.1111/den.12418.
42. Iglesias-García J, Domingues-Muñoz J, Ante un paciente al que se le ha realizado un drenaje de un pseudoquiste de páncreas mediante una quistogastrostomía endoscópica o ecoendoscópica y la colocación de una prótesis entre el estómago y el pseudoquiste, ¿cuál será el momento más adecuado para retirar estas prótesis?, *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 376-377.
43. Gordon SR, Hyder SM, Sampath K, Gardner T. The Effect of Pancreatic Duct Stenting on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Endoscopic Cystenterostomy for Pancreatic Fluid Collections. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
44. Yang D, Sunil Amin S, Susana Gonzalez S, et al. Transpapillary Drainage Has No Benefit on Treatment Outcomes in Patients Undergoing EUS-Guided Transmural Drainage of Pancreatic Fluid Collections: a Multi-Center Study. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
45. Amin S, Yang D, Lucas A, Gonzalez S, DiMaio CJ. No Advantage to Pancreatic Duct Stenting When Performing Transmural Endoscopic Drainage of Pancreatic Fluid Collections: a Meta-Analysis and Review of the Literature. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
46. Larghi A, Kunda R, Dollhopf M, et al. EUS-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections Using a Novel Lumen-Apposing Metal Stent on an Electrocautery Enhanced Delivery System: a Large Retrospective Multicenter Study. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
47. Siddiqui A, Adler DG, Nieto J, et al. EUS Guided Drainage of Peripancreatic Fluid Collections and Necroses Using a Novel Lumen-Apposing Stent: a Large Multicenter U.S. Experience. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
48. Sanchez-Yague A, Gonzalez-Canoniga A, Lopez-Muñoz C, Sanchez-Cantos A, Soetikno R. Use of a Single-Step Lumen-Apposing Covered Metal Stent Delivery System Can Decrease the Cost of Pancreatic Cyst Drainage. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.
49. De la Serna C, Peñas I, Santos Santamarta F, et al. Low Recurrence RATES After EUS-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections (PFC) Using Lumen-Apposing Metal Stents (LAMS): a Long-Term Follow-Up Study. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington D.C: DDW; 2015.

Pancreatitis aguda: el papel actual de la cirugía

Dr. Carlos Chan Núñez*

Dra. Gabriela del Ángel

Dra. Denisse L. Staufert

Jefe del Servicio de Cirugía HPB*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas. La mortalidad varía de 3% en pacientes con pancreatitis edematosa intersticial a 17% en pacientes que desarrollan necrosis pancreática.¹ El dolor abdominal agudo es el síntoma más común, y las concentraciones elevadas de amilasa y lipasa sérica confirman el diagnóstico. Se presenta como pancreatitis aguda leve en 80% de los casos, que se recuperan sin complicaciones. El resto de los pacientes pueden tener enfermedad grave con complicaciones locales y sistémicas. La litiasis biliar y el consumo exagerado de alcohol son las causas más frecuentes de pancreatitis en adultos. Alrededor de 15-25% de episodios de pancreatitis aguda son de origen desconocido.² El tratamiento de la pancreatitis aguda leve es de soporte, pero en episodios graves es necesario el manejo multidisciplinario que incluye un equipo de gastroenterología, endoscopia, radiología intervencionista y cirugía. La patogénesis de la pancreatitis aguda, se relaciona con una activación inapropiada de enzimas pancreáticas y la falta de eliminación de éstas dentro del páncreas. La activación de estas enzimas digestivas, casusa el daño pancreático y da como resultado una respuesta inflamatoria. Esta respuesta puede causar por si sola un gran daño y progresar más allá del páncreas, hasta con una respuesta inflamatoria sistémica, falla multi-orgánica o muerte.³

CLASIFICACIÓN

La pancreatitis aguda puede clasificarse en dos tipos:

Pancreatitis edematosa intersticial

Se caracteriza por resolverse en la primera semana del cuadro y no requiere intervenciones quirúrgicas a menos que presente complicaciones. Se reconoce en la tomografía computada (TC), por la presencia de aumento en el tamaño del páncreas, debido al edema, un realce homogéneo, y cambios inflamatorios en la grasa peri-pancreática. Puede existir también, un poco de líquido peri-pancreático.⁴

Pancreatitis necrosante

Del 5% al 10% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan necrosis del parénquima pancreático. La pancreatitis necrosante se manifiesta como zonas de hipoperfusión que afecta tanto al páncreas como al tejido peri-pancreático. No presenta una imagen característica durante los primeros días en la TC abdominal, debido a que la perfusión alterada y los datos de necrosis del tejido toman algunos días en hacerse presentes. Suele representarse como la ausencia de realce del tejido pancreático después de la primera semana en la TC abdominal.^{4,5}

La necrosis pancreática puede infectarse causando un aumento en la morbimortalidad de estos pacientes. Se puede sospechar de esta cuando se encuentra en la TC abdominal gas extra-luminal en el páncreas o tejidos peri-pancreáticos. La mortalidad es de 15% aproximadamente en los pacientes con pancreatitis necrosante y del doble en aquellos con necrosis infectada.⁴

CLASIFICACIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA DE ACUERDO A SU GRAVEDAD

La pancreatitis puede ser clasificada de acuerdo a su severidad, con fines de identificar a los

pacientes con mayor riesgo, y que requieran un tratamiento agresivo desde su ingreso.⁴

Pancreatitis aguda leve

Se caracteriza por la ausencia de falla orgánica, complicaciones locales o sistémicas. En general no requiere estudios de imagen, son dados de alta en las primeras etapas y la mortalidad es rara.

Pancreatitis aguda moderada

Se caracteriza por falla orgánica transitoria, complicaciones locales o sistémicas sin falla orgánica persistente. Puede resolverse sin ninguna intervención, o bien puede requerir largos seguimientos por algún especialista. Existe mortalidad en este grupo sin embargo es mucho menor comparada con la pancreatitis aguda grave.

Pancreatitis aguda grave

Esta se caracteriza por la presencia de falla orgánica persistente, la cual se desarrolla desde las etapas tempranas. Cuando persistan indicadores de respuesta inflamatoria sistémica, el paciente debe ser clasificado como pancreatitis aguda severa y ser tratado como tal. La falla orgánica puede involucrar a uno o más órganos. Aquellos pacientes que presentan falla orgánica temprana tienen mortalidad de 36-50%, e incluso mayor cuando presentan necrosis pancreática infectada.

COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Las complicaciones de la pancreatitis aguda pueden clasificarse en locales o sistémicas. Las complicaciones locales son: colección peri-pancreática aguda, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis pancreática encapsulada. Otras complicaciones locales son alteraciones en el vaciamiento gástrico, trombosis de la vena porta y esplénica y necrosis de colon.

Colecciones líquidas pancreáticas y peri-pancreáticas: generalmente se desarrollan en la fase temprana de la pancreatitis. No tienen pared definida, generalmente son limitadas por las demarcaciones anatómicas. En su mayoría se mantienen estériles y resuelven sin ninguna intervención. Si persiste por más de 4 semanas es probable que evolucione a un pseudoquiste pancreático.

Pseudoquiste pancreático: son colecciones líquidas en el tejido peri-pancreático que se introduce parcial o totalmente en el tejido pancreático. Son bien definidos y es raro que contengan material sólido, el diagnóstico es morfológico. Se forman por una ruptura del conducto pancreático principal o alguna de sus ramas.

Colección necrótica aguda: estas contienen una cantidad variable de material sólido necrótico. Se pueden diferenciar por TC de las colecciones peri-pancreáticas líquidas a partir de la 1ª semana.

Necrosis encapsulada: consiste en tejido necrótico contenido en una pared fibrosa que se forma en respuesta a la reacción inflamatoria local. Generalmente la formación de la cápsula tarda aproximadamente cuatro semanas. En ocasiones se requiere de otros estudios de imagen como resonancia magnética, ultrasonido abdominal o endoscópico para su adecuada caracterización.

Necrosis pancreática infectada: puede ser una colección necrótica aguda o bien tratarse de una necrosis encapsulada. El dato sugerente de esta es la presencia de gas y líquido en las áreas de necrosis. En casos de duda se sugiere la toma de biopsia con aspiración por una aguja fina para tinción Gram y cultivo.

Las complicaciones sistémicas de la pancreatitis aguda consisten en insuficiencia multi-orgánica y la exacerbación de otras enfermedades sistémicas preexistentes en algunos pacientes.⁴

DIAGNÓSTICO

La tomografía es el método estándar para clasificar e identificar las complicaciones locales de la pancreatitis, raramente es necesaria para su diagnóstico. Su principal utilidad consiste en el diagnóstico de necrosis y en la determinación de la extensión de la misma. Así mismo es útil para el diagnóstico de otras complicaciones locales, incluyendo trombosis venosas y pseudoaneurismas.⁷

La resonancia magnética y la colangiografía, también detectan necrosis pancreática; igualmente son útiles para la detección

Tabla 1. Criterios diagnósticos en base a características morfológicas en la TC abdominal

Pancreatitis edematosa intersticial inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peri-pancreáticos, sin necrosis aparente. <ul style="list-style-type: none">• Realce del parénquima pancreático con contraste intravenoso.• Ausencia de necrosis peri-pancreática	Pancreatitis necrosante inflamación asociada a la necrosis del parénquima pancreático y tejidos peri-pancreáticos. <ul style="list-style-type: none">• Ausencia de realce del parénquima pancreático con agente intravenoso• presencia de datos de necrosis peri-pancreática.
---	--

de litos en el conducto biliar y el síndrome de conducto pancreático desconectado.

El ultrasonido endoscópico tiene la ventaja de tener la mayor sensibilidad para detectar litos en el conducto biliar, sin el riesgo de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, sin embargo, tiene la desventaja de ser operador dependiente.

De forma estándar el diagnóstico se realiza mediante criterios morfológicos en la TC abdominal.⁴ (Tabla 1)

TRATAMIENTO

En las guías publicadas en 2013 por el American College of Gastroenterology, en relación a la desbridación y el manejo mínimo invasivo de la necrosis pancreática, se declaró que la mortalidad de la necrosis pancreática infectada fue erróneamente considerada de 100% si no se realizaba cirugía de inmediato. Existe una amplia evidencia que la terapia antibiótica por sí sola puede resolver la infección, y en algunos pacientes evitar la cirugía. Por lo tanto, la noción de que la cirugía inmediata para pacientes con necrosis pancreática infectada en el tratamiento de elección, no es válida en la actualidad.⁶

Los métodos de intervención utilizados para la necrosis peri-pancreática y pancreática están enfocados en drenar y/o desbridar la necrosis. Estos procedimientos pueden dividirse en cirugía abierta, procedimientos quirúrgicos mínimo invasivos, que incluyen laparoscopia y retroperitoneoscopia, procedimientos percutáneos guiados por imagen y procedimientos endoscópicos. Actualmente los procedimientos mínimo invasivos son utilizados cada vez con mayor frecuencia.⁷

CIRUGÍA ABIERTA

La desbridación por medio de cirugía abierta ha sido históricamente el estándar de tratamiento para la necrosis infectada y para la necrosis estéril sintomática de colecciones necróticas encapsuladas, esto con el propósito de completar la remoción total del tejido necrótico. El abordaje mejor establecido incluye una laparotomía abierta o una incisión retroperitoneal con desbridamiento manual. La necrosectomía es realizada utilizando la técnica órgano-preservadora con disección roma; las cirugías resectivas se evitan para minimizar la incidencia de sangrado, fistula y pérdida de tejido vital. Después de la necrosectomía, el abdomen puede permanecer abierto (el retroperitoneo es “marsupializado”) empaquetado y desbridado continua y repetidamente hasta dejarse sin necrosis residual. Es permitido realizar un cierre abdominal de segunda intención. En contraste, existen otras dos técnicas quirúrgicas en donde se utiliza un cierre abdominal primario, llamadas “empaquetamiento cerrado” y “lavado postoperatorio continuo”. Cuando se utiliza el “empaquetamiento cerrado”, se hace un cierre abdominal dejando drenajes externos. Se utiliza a necrosectomía abierta repetida y el empaquetado es removido cuando ya no hay necrosis residual. Así mismo los drenajes son retirados eventualmente. El lavado postoperatorio continuo se realiza después de que se cierra el abdomen para permitir la eliminación continua del material necrótico residual por irrigación y para disminuir los mediadores inflamatorios. Se colocan múltiples catéteres en el omento menor/retro-peritoneo y detrás del colon para irrigación postoperatorias; se evitan re intervenciones y laparotomías en la mayoría de los casos, con una disminución en la morbilidad postoperatoria.

La necrosectomía abierta ha sido asociado con una morbilidad relativamente mayor (34-95%) y una mortalidad que varía entre 6-25%; esto dependiendo de las series, la severidad de la enfermedad, el tiempo de cirugía y otros factores.

Dentro de las complicaciones postoperatorias inmediatas se encuentran: falla orgánica múltiple, perforación intestinal, infección de la herida quirúrgica y hemorragia, éstas pueden llegar requerir una re operación. Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentran la fistula pancreatocutánea y enterocutánea crónica, diabetes mellitus, insuficiencia pancreática exocrina, y hernias de pared abdominal.⁷

TRATAMIENTO MÍNIMAMENTE INVASIVO

El tratamiento para la pancreatitis aguda necrosante ha evolucionado considerablemente en la última década, desarrollándose métodos alternos al tradicional abordaje quirúrgico.⁸

Gagner fue el primero en describir la cirugía mínimamente invasiva para pacientes con pancreatitis aguda en 1996, detalló el uso de laparoscopia de acceso retrocólico, retroperitoneo y transgástrica. A través de los años se han descrito otros métodos de invasión mínima y aunque son pocos los estudios, con pocos casos y en su mayoría de carácter retrospectivo, parecen ser alternativas factibles y seguras. En la mayoría de los estudios al respecto del tema, se considera éxito del tratamiento al no recurrir al tratamiento quirúrgico convencional.⁸

Los métodos de tratamiento mínimamente invasivos incluyen: nercrosectomía laparoscópica con accesos anterior o retroperitoneal, drenaje percutáneo mediante radiología intervencionista, desbridación video-asistida a través de una incisión retroperitoneal y drenaje endoscópico. A continuación describiremos brevemente los más relevantes:

Drenaje percutáneo

Se realiza el acceso al área de necrosis apoyándose del ultrasonido (USG) o mediante la TC, con el fin de colocar drenajes percutáneos y realizar lavados. En una revisión de ocho estudios, incluyendo en total 286 pacientes se encontró que este procedimiento

fue exitoso en 44% de los pacientes, 28% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación y la mortalidad fue 20.2%.⁸

El drenaje percutáneo sin necrosectomía es la técnica con mínima invasión actualmente más utilizada para el manejo de las complicaciones de la pancreatitis aguda necrosante.¹⁰ Sin embargo, no es una técnica útil en caso de colecciones extensas, sino es preferible en casos de colecciones únicas y localizadas en sitios accesibles para su drenaje.⁹

Las complicaciones asociadas a este procedimiento son: perforación de órganos vecinos, sangrado intra-abdominal, fistula gastrointestinal, obstrucción de la vía biliar, pseudoquistes pancreáticos, diabetes de presentación reciente y falla multi-orgánica.⁸

Necrosectomía endoscópica

Se utiliza un gastroscopio o duodenoscopia, usualmente con guía por USG, se localiza la colección con necrosis y se realiza un accesos trasgástrica, sin embargo, en una revisión de 352 pacientes incluidos en 10 estudios diferentes, el accesos duodenal se utilizó en un 10 a 50% de los casos. De estos pacientes 78% tuvieron éxito en el tratamiento endoscópico, la mortalidad fue de 5.6% (0-13%) y en 28% de los pacientes se presentaron complicaciones tales como: perforación a órganos vecinos, sangrado, hipotensión arterial, trombosis venosa profunda y pulmonar, neumoperitoneo, peritonitis y obstrucción intestinal.⁸

Recientemente un ensayo clínico aleatorio mostró la superioridad del desbridamiento endoscópico sobre la cirugía.¹⁰

Necrosectomía laparoscópica

El acceso laparoscópico tiene la ventaja de un acceso de mínima invasión, esta técnica permite el acceso a todos los compartimentos del abdomen y un desbridamiento exitoso de las colecciones necróticas en un solo momento. Una ventaja de este procedimiento es la posibilidad de realizar una colecistectomía simultánea en aquellos pacientes cuya pancreatitis es de origen biliar.⁷

Existen dos estudios de laparoscopia que reportan una acceso retroperitoneal, en estos se informa una tasa de éxito del 79%, una

tasa de complicaciones de 58% y una de mortalidad del 10.3%.⁸ En una revisión sistemática reciente muestran que la incidencia de complicaciones como falla multi-orgánica, hernia incisional e insuficiencia pancreática (exocrina/endocrina) fue significativamente menor en los pacientes tratados con accesos retroperitoneal que aquellos con necrosectomía abierta.⁹

Es factible realizar esta técnica en la mayoría de los pacientes, sin embargo, el 20% requerirán una re-intervención. En todos los casos es adecuado dejar drenajes abocados con el fin de realizar lavados subsecuentes.

Estos estudios muestran resultados favorecedores, sin embargo, es difícil sacar una conclusión pues la mayoría son retrospectivos e incluyen pocos pacientes. Los criterios para seleccionar a los pacientes candidatos a estos procedimientos no han sido claramente definidos y la necesidad de más de un procedimiento para estos, es frecuente.

Los métodos de tratamiento mínimamente invasivos han aumentado su uso y cada vez se acercan más a convertirse en el tratamiento estándar de la pancreatitis necrosante.

ABORDAJE COMBINADO

De forma histórica, el abordaje inicial de la pancreatitis aguda se ha caracterizado por un enfoque quirúrgico temprano, sin embargo el retraso de este hasta un mes después del inicio de los síntomas ha dado mejores resultados. Existen dos estrategias en el tratamiento de la pancreatitis aguda, la primera conocida como el *Step-down* es la estrategia clásica de tratamiento, consiste en realizar la intervención quirúrgica y posteriormente tratamientos menos invasivos en caso de ser necesario.¹⁰ La cirugía temprana puede potenciar la falla multiorgánica, los pacientes con este esquema de tratamiento tienen mayor riesgo de presentar complicaciones como hemorragia postquirúrgica y fistula intestinal.¹¹

Actualmente existe la tendencia a realizar una estrategia de tratamiento *Step-up* la cual consiste en iniciar con los procedimientos menos invasores antes de la cirugía abierta, realizándose ésta solo en pacientes que cursen con una mala evolución clínica.¹⁰

El uso de drenaje endoscópico percutáneo es el primer paso en la estrategia de tratamiento *Step-up*. Se colocan catéteres en el retroperitoneo dependiendo del sitio de la colección. Aunque el drenaje endoscópico percutáneo puede mejorar significativamente el estado clínico del paciente, tiene el riesgo de contaminar una colección estéril, por lo que es necesario documentar antes de cualquier tratamiento la presencia de infección mediante punción con aguja fina.¹¹

En un ensayo clínico controlado se describió el uso de drenaje endoscópico percutáneo, seguido de necrosectomía mínimamente invasiva, en caso de ser necesario. Comparando esta estrategia de tratamiento con una necrosectomía abierta, el primer grupo tuvo menor incidencia en complicaciones mayores (49% en comparación de 69%). De estos pacientes 35% requirieron únicamente el uso del tratamiento endoscópico.⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swaroop S. Management of acute pancreatitis. In: UpToDate, Post (Accessed on February 7, 2016).
2. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.
3. Whitcomb, DC. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-2150.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG *et al*. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
5. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *MJA* 2015; 202: 420-424.
6. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol* 2014; 20(45): 16925-16934.
7. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA *et al*. An International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for Necrotizing Pancreatitis Summary of a Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas* 2012;41: 1176-1194.
8. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6829-6835.
9. Tenner S, Baillie JB, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Managment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
10. Aranda-Narváez JM, González-Sánchez AJ, Montiel-Casado MC, Titos-García A, Santoyo-Santoyo J, Acute necrotizing pancreatitis: surgical indications and technical procedures. *World J Clin Cases* 2014; 2: 840-845.
11. Da Costa DW, Boerma D, Van Santvoort HC, Horvath HC, Werner J, Carter CR *et al*. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *BJS* 2014; 101: 65-79.

Pancreatitis crónica: ¿debería preocuparnos en México?

Notas sobre su epidemiología

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

Gastroenterólogo

Torre Médica de Irapuato

Irapuato, Guanajuato

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN

Para contestar la pregunta que hacen los editores, busqué el significado de “preocupar” en el Diccionario de la Real Academia Española;¹ la tercera acepción dice: “Dicho de algo que ha ocurrido o va a ocurrir: Producir intranquilidad, temor, angustia o inquietud.” Por lo tanto, la respuesta es no. Tal vez la pregunta se deba formular: ¿debería ocuparnos en México?; es decir, ¿es suficientemente frecuente en nuestro país para ocupar un sitio importante entre las prioridades de salud?

Peláez-Luna la define así²: “La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio persistente del páncreas que provoca cambios estructurales y funcionales que resultan en diferentes grados de insuficiencia exocrina y endocrina”. Hasta hace poco se consideraba que la principal diferencia entre la pancreatitis aguda y la crónica, es que en la primera generalmente se recupera la estructura y función de la glándula en forma completa mientras que en la crónica hay lesiones anatómicas persistentes caracterizadas por inflamación continuada, fibrosis y atrofia, afectando tanto al tejido endocrino como al exocrino. La pancreatitis aguda recurrente es un cuadro que puede llevar a pancreatitis crónica y además, clínicamente puede ser indistinguible, por lo que frecuentemente se estudian juntas³. Recientemente se han caracterizado dos formas de pancreatitis crónica en las que se ha logrado revertir las lesiones con tratamiento específico: la llamada obstruictiva y la autoinmune⁴. En el estudio referido³ se postulan las siguientes posibles causas de pancreatitis aguda recurrente y de pancreatitis crónica:

alcoholismo, fibrosis quística, colelitiasis, hiperlipidemia, hiperparatiroidismo, hereditaria, por medicamentos, páncreas divisum, trauma, idiopática.

En la mayor parte de las publicaciones se utiliza la clasificación TIGAR-O de los factores de riesgo tanto en pancreatitis aguda recurrente como en crónica. El citado estudio,³ llamado NAPS 2 la refiere así:

- Factores tóxico-metabólicos: alcoholismo, tabaquismo, hipercalcemia, hiperlipidemia, insuficiencia renal crónica, medicamentos, toxinas.
- Idiopática: De inicio precoz, de inicio tardío, tropical.
- Genética: mutación del gen del tripsinógeno catiónico, mutaciones CFTR, mutaciones SPINK-1, deficiencia de antitripsina alfa-1.
- Autoinmune: pancreatitis crónica autoinmune aislada. Síndromes de pancreatitis crónica autoinmune, que a su vez se dividen en pancreatitis crónica asociada con el síndrome de Sjögren, pancreatitis crónica asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis crónica asociada a cirrosis biliar primaria.
- Pancreatitis crónica asociada a pancreatitis aguda recurrente grave dividida en: postnecrótica (pancreatitis aguda grave), enfermedad vascular/isquemia, postirradiación.
- Obstruictiva: páncreas divisum, enfermedades del esfínter de Oddi, obstrucción de los conductos pancreáticos (tumores, p. ej.), quistes preampulares de la pared duodenal, cicatrices postraumáticas del conducto pancreático.

Como se puede apreciar, la contestación de la pregunta se complica; la pancreatitis crónica ya no tiene sólo las causas que aprendimos hace años: la más frecuente alcohólica y, mucho más raras, la hereditaria y la tropical. Esto vuelve más difícil conocer la epidemiología, en particular en México.

FISIOPATOLOGÍA

En las últimas décadas han aparecido varias teorías para explicar la formación de la pancreatitis crónica. A continuación resumo un artículo que las discute ampliamente, basado en la evidencia.⁵

Las cuatro teorías principales son: la tóxico-metabólica, el estrés oxidativo, la litogénesis con obstrucción de los conductos pancreáticos, y la necrosis-fibrosis. Cada uno de estos modelos ofrece un mecanismo para explicar la patogénesis.

TEORÍAS TRADICIONALES

Teoría del estrés oxidativo

Propone que la raíz de las enfermedades pancreáticas está en el exceso de actividad de las oxidasas hepáticas de función mixta. Aunque estas enzimas ayudan a la eliminación de sustancia tóxicas que se transportan por la sangre, los subproductos de esta actividad incluyen moléculas reactivas potencialmente causantes de daño por oxidación. El páncreas se expone a ellas por la sangre o a través del reflujo de bilis al conducto de Wirsung, lo que lleva a inflamación y daño tisular. El estrés oxidativo puede aumentar si el sustrato es abundante, como las grasas, o en la presencia de inductores, como el alcohol.

Teoría de la causa tóxico-metabólica

Propone que el alcohol es un tóxico directo para la célula acinar porque produce acumulación citoplásmica de lípidos que lleva a degeneración grasa, necrosis celular y fibrosis generalizada.

Teoría de la litogénesis

Preconizada por Sarles, postula que el alcohol aumenta la capacidad de formar cálculos de proteína en los conductos pancreáticos. El contacto de los cálculos con el epitelio de los conductos produce úlceras y cicatrices que obstruyen, provocan estasis de las secre-

ciones y promueven la formación de nuevos cálculos. Con el tiempo se producen atrofia y fibrosis.

Teoría de la necrosis/fibrosis

La enfermedad se desarrolla a partir de episodios recurrentes de pancreatitis aguda. La inflamación y la necrosis que conlleva terminan por causar cicatrices las cuales provocan estenosis de los conductos, formación de cálculos, fibrosis y atrofia. Se ha tratado de buscar conciliar estas dos últimas teorías con la propuesta de que la pancreatitis crónica requiere dos “golpes” para producirse: la formación inicial de tapones proteicos, seguida por la aparición de pancreatitis aguda, cicatrices y estenosis.

CONCEPTOS MÁS RECIENTES SOBRE FIBROGÉNESIS

Hipótesis del conducto primario

Elaborada sobre observaciones en pancreatitis no alcohólica, postula que el primer factor que lleva a la destrucción de los conductos es un ataque inmunológico contra el epitelio de los mismos, lo que produce inflamación y cicatrización. El blanco del ataque podría ser un antígeno genético o adquirido presente en el epitelio. Es decir, la pancreatitis crónica sería un análogo de la colangitis esclerosante primaria.

Hipótesis del episodio centinela de pancreatitis aguda

Incorpora recientes avances en el conocimiento de la célula estelar del páncreas y de la intervención de diversas citocinas en el proceso. Intenta unificar las teorías previas y ofrece una vía final común para explicar el efecto de las diferentes causas de pancreatitis crónica. Enfatiza el primer episodio de pancreatitis aguda como la señal de advertencia de lo que puede ocurrir en el futuro, además de proponer que ese sería el momento de instaurar un tratamiento preventivo, que en el futuro podría existir.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque hay autores que encuentran que la frecuencia de la pancreatitis crónica está aumentando en el mundo,⁶ no podemos conocer la situación en nuestro país porque los escasos estudios mexicanos son de autopsia

o de incidencia en relación con los internamientos en hospitales de concentración y no encontré ninguno reciente. Las cifras que siguen son de la referencia.⁶ La incidencia en EEUU se elevó de 1.9 por 100,000 habitantes en 1940 a 8.1 en 2004. En Europa el aumento es similar llegando en algunos países, como Finlandia, hasta el 13 por 100,000. En Japón se elevó de 2 en 1974 a 14 en 2002. Este aumento se atribuye a la mayor frecuencia de alcoholismo y tabaquismo y a la mejoría en los métodos diagnósticos. En los estudios iniciales la inmensa mayoría de los pacientes era del sexo masculino. Los más recientes informes encuentran en EEUU y Holanda un aumento notable del número de mujeres internadas por la enfermedad. También para explicar este cambio epidemiológico se invoca un aumento del consumo de bebidas alcohólicas por las mujeres como la causa.

En 1990⁷ se publicaron las características de la pancreatitis crónica en los pacientes internados en el entonces llamado, Instituto Nacional de la Nutrición, sobre la base de un análisis retrospectivo de 12 años. Se identificaron 150 casos, lo que hace una incidencia de 4.4 por mil ingresos al hospital, que aumentó a 5.4 en los últimos seis años estudiados. La pancreatitis crónica se atribuyó al alcoholismo en 68% de los casos; no se encontró causa en 29%. 74% de los pacientes tenían calcificaciones pancreáticas en el momento del diagnóstico; 21% estaban asintomáticos. Los pacientes con pancreatitis crónica idiopática eran más jóvenes que los alcohólicos y desarrollaban diabetes sintomática y datos de insuficiencia pancreática exocrina menos frecuentemente. ($p < 0.05$) Fue mucho más frecuente el sexo masculino en la alcohólica; la pancreatitis crónica idiopática no tuvo diferencia en sexo. La mortalidad los primeros 10 años fue del 30% y fue igual a los 20 años. El grupo de pancreatitis crónica no alcohólica tuvo tendencia a mayor sobrevida. Cinco pacientes desarrollaron cáncer del páncreas.

En los EEUU⁶ la pancreatitis estaba en 1999 en el lugar 235 como causa de muerte y la pancreatitis crónica fue la responsable del 16% de las defunciones por pancreatitis. La sobrevida a 20 años en casos de pancreatitis crónica estuvo entre 45% y 63%. Los pacien-

tes de más edad con pancreatitis crónica de origen alcohólico tienen una mortalidad mayor. Esto se explica porque estos pacientes tienden a morir de otras consecuencias de su estilo de vida, en particular cáncer relacionado con el tabaquismo, cirrosis alcohólica y sus complicaciones. El carcinoma del páncreas, en cambio, explica pocas muertes.

El Hospital General de México publicó en 1999 un estudio de pancreatitis crónica en 15,937 autopsias a lo largo de 20 años.⁸ Diagnosticaron 443 casos de pancreatitis crónica, o sea 2.7% del total de autopsias. 60% fueron hombres, la edad promedio fue 57 años, 66% alcohólicos. 20% padecieron diabetes mellitus y 4.7%, pseudoquistes pancreáticos. Casi 15% tuvieron litiasis biliar y sólo hubo dos niños en el grupo. El dato más notable de este estudio es que sólo en 7% de los pacientes se llegó al diagnóstico de pancreatitis crónica en vida. Llama la atención que en países en los que el alcoholismo es la causa más frecuente de la enfermedad como EEUU, Francia y Brasil, la frecuencia en estudios de autopsia sea del 0.3 al 0.5%,⁹ mucho menos que en el estudio mexicano mencionado, aunque en el Hospital de Especialidades CMN del IMSS y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se informa una frecuencia aún mayor, de 5% de las autopsias.⁹ Un cambio epidemiológico notable en los últimos años es la reducción de número de pacientes con el diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática;⁴ en algunos casos porque se pueden determinar causas genéticas y en otros, más frecuentes, porque se diagnostica pancreatitis autoinmune que se calcula es la causa de entre 5 y 11% de todos los casos. La pancreatitis autoinmune se trata en los textos en un capítulo separado de la pancreatitis crónica.

CAUSAS Y SU EFECTO EN LA EPIDEMIOLOGÍA

Uscanga y cols.¹⁰ publicaron en 1985 un análisis de las características epidemiológicas en relación con la causa de la pancreatitis crónica en 74 pacientes de su institución. La distribución de sexos según la causa fue: alcohólicos, 36 hombres, 3 mujeres; hereditaria, 2 hombres y 2 mujeres; idiopática 13 hombres y 17 mujeres. La alimentación en los alcohólicos fue más rica en carbohidratos, grasas, proteínas y se caracterizó por una ingesta total de calorías mayor que en los no alcohólicos y en un grupo control de sanos.

Por otro lado, está claro que tiene que haber otros factores en la patogenia de la pancreatitis crónica por alcohol desde el momento que menos de 20% de los alcohólicos padecen esta enfermedad.⁴ La dieta que, como señala el artículo antes citado,¹⁰ en México es diferente en los alcohólicos, el tabaquismo y tal vez factores genéticos deben considerarse. En cuanto al tabaquismo, hay ya evidencia de que es un factor de riesgo que se asocia al alcohol.⁶ La evidencia es obtenida de estudios de casos y controles. No hay un estudio prospectivo y es improbable que se lleve a cabo. Se ha mostrado que el tabaquismo aumenta el riesgo de progreso de la pancreatitis de aguda a crónica además de que la velocidad del progreso en las fases de la enfermedad crónica es mayor en los fumadores.

La historia natural de la pancreatitis crónica idiopática se puede dividir en dos cuadros bien definidos:⁶ inicio precoz o temprano, que se presenta en las primeras dos o tres décadas, se caracteriza por dolor intenso y progresa lentamente con unas manifestaciones clínicas comparables a las de la pancreatitis hereditaria, además de tener con frecuencia mutaciones genéticas similares a la hereditaria aunque menos marcadas. El segundo tipo de cuadro es de inicio tardío, que aparece en la quinta década, a menudo es indolora, con cuadros de insuficiencia exocrina y endocrina. Estos pacientes parecen tener mayor susceptibilidad a agresores como el tabaco y el alcohol.

La pancreatitis tropical⁶ es una forma de pancreatitis crónica juvenil no alcohólica con calcificaciones en los conductos que se observa casi exclusivamente en países tropicales subdesarrollados de Asia. Se manifiesta clínicamente por dolor abdominal, esteatorrea y diabetes en menores de 30 años. La fisiopatogenia completa no se conoce pero se postula que se relaciona con desnutrición infantil o intrauterina, dietas ricas en cassava (también llamada yuca, mandioca, casava o casabe) u otros tóxicos además de factores hereditarios y genéticos. Una investigación epidemiológica publicada en 2004 mostró que la pancreatitis tropical era la causa de la pancreatitis crónica en 58% de los casos de norte de La India, 70% de los del sur del mismo país, 46% de los de China y 30% de los

de Malasia. No fue identificada en Australia, Japón, Corea de sur y Singapur. La mayor prevalencia de pancreatitis tropical se encontró en el estado de Kerala en el sur de La India: entre 114 y 200 por 100,000 habitantes. Un estudio prospectivo más reciente de pancreatitis crónica en La India encontró que sólo 3.8% de los casos podía clasificarse como tropical y que 60.2% era pancreatitis crónica idiopática.

CONCLUSIÓN ¿DEBERÍA PREOCUPARNOS EN MÉXICO?

Creo que lo más preocupante es la carencia de datos epidemiológicos obtenidos de poblaciones representativas. La frecuencia en hospitales de concentración, siendo baja, no es despreciable. Otro hecho que resalta de los escasos estudios mexicanos es la poca sospecha del diagnóstico en los enfermos. Esa cifra del Hospital General de México⁸ de sólo 7% de diagnósticos premortem, aún con todos los defectos en cuanto a la aplicabilidad de un estudio de autopsia realizado en un hospital de concentración, es muy probable que refleje la realidad clínica que vivimos en México. Es probable que muchos enfermos no tengan síntomas y fallezcan de otras causas pero es seguro que otros, con el cuadro clínico que debe hacer sospechar la presencia de la enfermedad: dolor abdominal al comer, diarrea crónica, desnutrición y diabetes de reciente instalación, en particular cuando se presentan en un alcohólico, reciben diagnósticos de diferentes causas sin pensar en la posibilidad de pancreatitis crónica.

En los siguientes artículos aprenderemos que el diagnóstico no es difícil en la mayoría de los enfermos y que los tratamientos de la insuficiencia pancreática exocrina y de la endocrina están a nuestro alcance.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23a edición, 2014. Consulta en línea en www.rae.es.
2. Peláez-Luna M. Ecos internacionales de pancreatitis crónica y pancreatitis autoinmune. Rev Gastroenterol Mex 2015;80(supl 1):70-72.
3. Whitcomb DC, Yadab D, Adam S y cols. Multicentric Approach to Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis in the United States : The North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). Pancreatology 2008 ;8 :520-531.
4. Pélaez-Luna M, Robles G. Pancreatitis crónica. En Villalobos Gastroenterología. Editores Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA, Torres G. Editorial Méndez Editores, 6ª Ed. 2012 p. 801-810.
5. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments. Am J Gastroenterol 2004 ;99 : 2256-2270.
6. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010;24:219-231.
7. Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. Pancreas. 1990;5:479-83.
8. Aristi G, Galindo A, Cruz H y cols. Pancreatitis crónica, un problema oculto. Estudio clínico-patológico de 443 casos. Rev Med Hosp Gen 1999;60:54-59.
9. Peláez-Luna M, Duarte-Rojo A, Robles-Díaz G. Pancreatitis crónica. En Principios de Gastroenterología. Editores Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA, Torres G. Editorial Méndez Editores, 3ª Ed. 2010. p 879-895.
10. Uscanga L, Robles-Díaz G, Sarles H. Nutritional Data and Etiology of Chronic Pancreatitis in Mexico. Dig Dis Sci 1985;30:110-113.

Pancreatitis crónica:
¿podemos hacer el diagnóstico precoz?

Dr. Mario Peláez-Luna

Profesor Asociado de Medicina

División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria persistente, progresiva e irreversible del páncreas, que conduce al desarrollo de alteraciones estructurales crónicas (calcificaciones, atrofia), que eventualmente afectan al tejido exocrino y al endocrino afectando la función pancreática y provocando las diferentes manifestaciones clínicas que conocemos. La PC se asocia a gran morbilidad, con repercusiones en la calidad de vida.

El cuadro clínico típico de la PC corresponde a tres manifestaciones bien definidas: dolor abdominal, insuficiencia exocrina (IPEX) con diarrea crónica como su principal representante y la insuficiencia endocrina (IPEen) con diabetes secundaria. Sin embargo, la aparición de estas manifestaciones así como su intensidad varía durante el curso clínico.

El diagnóstico de la PC requiere acuciosidad clínica y se basa un conjunto de criterios clínicos, funcionales y morfológicos, que deben analizarse según el contexto de cada paciente. Lamentablemente, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se hace cuando la IPEX (mala digestión) se hace manifiesta o bien cuando las alteraciones estructurales como calcificaciones, dilatación y/o estenosis ductales aparecen en estudios de imagen, y si existe antecedente de algún factor etiológico (i.e. alcoholismo), el diagnóstico puede asumirse de manera confiable y confirmarse con estudios sencillos (elastasa fecal y radiografía de abdomen). Esto indica una enfermedad en estadios avanzados y suele acompañarse de complicaciones tales como bajo peso, desnutrición, trastornos en la densidad ósea

que pudieron prevenirse si el diagnóstico se hubiera realizado en etapas tempranas.

Esto nos lleva a preguntarnos si es posible detectar y diagnosticar PC en etapas iniciales. Para responder esta pregunta, es indispensable conocer la historia natural de la PC así como la fisiología de secreción pancreática.

Desde el punto de vista clínico y estructural, la PC en sus etapas iniciales se caracteriza por presentar dolor abdominal transfixivo, intermitente o continuo, de intensidad variable; incluso algunos pacientes presentan cuadros repetidos de PA. Durante estas etapas no suele existir evidencia de IPEX o IPEend, ni alteraciones estructurales. El dolor o los episodios agudos se presentan aproximadamente por 10 a 15 años, tiempo durante el cual va disminuyendo su frecuencia e intensidad y a la vez comienzan a aparecer las alteraciones estructurales y funcionales que conocemos.

Desde el punto de vista de fisiología y capacidad digestiva y su traducción clínica, estudios de fisiología pancreática indican que para que una persona presente esteatorrea clínicamente evidente y patológica (es decir más de 7 gr de grasa fecal en 24 horas) se requiere de la pérdida de más del 90% de la secreción o actividad de lipasa pancreática.

Esto significa que aún con una secreción y/o actividad de lipasa al 50% no existen manifestaciones clínicas evidentes lo que dificulta el diagnóstico, pues incluso en presencia de dolor abdominal recurrente o episodios de pancreatitis aguda recurrente (común en etapas iniciales), los métodos usuales que evalúan la estructura y función pancreática

como ultrasonido abdominal (US), tomografía computada (TC), resonancia magnética (RM), grasa en heces, colangio pancreatografía endoscópica (CPRE), incluso pruebas de función pancreática tanto indirectas (elastasa fecal, pancreolauril) como directas (poco disponibles) suelen ser normales (estas últimas suelen requerir hasta una pérdida de función pancreática del 60% o más). Esta evolución es la responsable de dificultar la detección de PC en etapas iniciales, sin embargo no es imposible. Pues estamos acostumbrados a diagnosticar pacientes con manifestaciones estructurales y funcionales, clínicamente evidentes, que suceden sólo en las etapas finales de la enfermedad.

La dificultad de un diagnóstico temprano radica en el hecho que los estudios de imagen y funcionales (útiles en etapas tardías) pueden o suelen ser normales (las calcificaciones que pueden ocurrir incluso en ausencia de digestión deficiente o diabetes se encuentran presentes en menos del 20% de los pacientes en etapas tempranas y es hasta 15 años después que se presentan en el 85%); además, como ya se mencionó, en etapas iniciales no existen manifestaciones evidentes de IPEx o IPEnd (que suelen ocurrir hasta 15 o 20 años después del inicio de la enfermedad).

Así, para diagnosticar tempranamente PC debemos buscar alteraciones sutiles en la estructura y función pancreática, que requiere el uso combinado de técnicas de imagen especializadas así como pruebas especiales de evaluación de función asociadas a un índice elevado de sospecha clínica.

DEFICIENCIAS NUTRICIAS

Aún y cuando la esteatorrea, digestión y absorción deficientes se hacen evidentes en etapas tardías, se ha observado que pacientes ya con diagnóstico establecido de PC recibiendo terapia de sustitución enzimática y sin esteatorrea presentan deficiencias nutricias que mejoran al incrementar la dosis de enzimas digestivas.

Esto sugiere que en etapas tempranas, aún y cuando no existan manifestaciones evidentes, muchos pacientes con PC podrían presentar deficiencias nutricias incipientes y progresivas, resultado de la fibrosis y la

consecuente disminución de la secreción de enzimas pancreáticas (lipasa, tripsina, etc.) y de bicarbonato que alteran la digestión de lípidos y proteínas.

Los estudios de laboratorio permiten identificar las secuelas de la insuficiencia exocrina y endocrina. En relación con esta última es fácil reconocer hiperglucemia, sin embargo sólo la afección exocrina intensa llega a ocasionar niveles bajos de albúmina, colesterol o triglicéridos y alteraciones en la citometría hemática, como consecuencia de absorción deficiente de proteínas, grasas y vitamina B12. Igualmente, se puede identificar deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que generalmente no es tan grave como para ocasionar síndromes clínicos, aunque en el caso de la vitamina D puede encontrarse osteopenia y osteoporosis. Por lo que más que utilizarse como métodos de diagnóstico temprano han resultado útiles en la monitorización de la PC ya diagnosticada para detectar la aparición de complicaciones, ajustar dieta y la dosis de enzimas pancreáticas.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA (EXOCRINA)

La identificación de insuficiencia pancreática puede hacerse mediante diversas pruebas que evalúan a diferentes niveles la función secretora exocrina del páncreas. Existen las que la miden de manera basal y que son especialmente útiles en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, las que lo hacen después de un estímulo fisiológico como comida o farmacológico con hormonas o análogos que permiten identificar anormalidades sutiles en estadios iniciales.

El estandar de oro en la evaluación de la función digestiva es la determinación del coeficiente de absorción grasa (CAG) al medir la excreción de grasa en heces colectadas durante 72 horas, sin embargo es poco práctico, por lo que se han desarrollado otras técnicas como la estimulación con colecistocinina (estudia la secreción de enzimas pancreáticas) y la estimulación con secretina (estudia la secreción de agua y bicarbonato); ambas correlacionan entre sí con la presencia de esteatorrea y el CAG, por lo que se pueden utilizar en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina.

PRUEBAS DIRECTAS DE ESTIMULACIÓN PANCREÁTICA

La prueba consiste en canular el duodeno o el conducto pancreático y aspirar la secreción pancreática (toma directa) después de administrar por vía parenteral el factor estimulante (estimulación directa), seguida de medición del volumen secretado y concentraciones de bicarbonato y/o enzimas pancreáticas, según sea el caso.

El diagnóstico de PC con esta prueba es de gran utilidad y permite identificar insuficiencia pancreática incluso antes de encontrar anormalidades en los estudios de imagen. Se estima que debe existir afección de 30-60% de la glándula para poder obtener una prueba anormal, en comparación con 75% necesario para observar anormalidades en la colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica, o bien, 90% para la esteatorrea.

A pesar de que esta prueba es útil para el diagnóstico en etapas tempranas, cada vez son menos los centros especializados que las realizan debido a su dificultad, y costo.

Debido a esto se desarrolló una prueba rápida (1 hora) de estimulación de secretina mediante endoscopia. El principio es el mismo, administrar secretina para estimular la secreción pancreática de bicarbonato, pero se realiza una endoscopia de tubo digestivo alto, colocando el endoscopio en la segunda porción del duodeno para obtener la secreción pancreática; se realizan recolecciones cada 15 minutos durante una hora y posteriormente se realiza la titulación de concentración de bicarbonato con lo que se establece o descarta el diagnóstico de IPEx.

PRUEBA DE ALIENTO CON ¹³C-TRIGLICÉRIDOS MIXTOS

Es una prueba que ha sido validada y comparada con el CAG, con una sensibilidad de 91% y especificidad de 91% para diagnosticar IPEx. Lamentablemente su disponibilidad es limitada y en los sitios donde se realiza se requiere de seis horas para completar el estudio. La prueba consiste en ingerir una cantidad determinada de grasa que contiene triglicéridos de cadena media marcados con C13 posterior a lo cual el paciente da mues-

tras de aire espirado cada 15 minutos hasta completar el protocolo. Se están realizando estudios para acortar el tiempo de la prueba, que hasta hoy se considera una de las mejores para el diagnóstico de IPEx en etapas tempranas y tardías.

OTRAS

Las pruebas indirectas (PABA, dilaurato de fluoresceína), medición de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en suero y de proteasas en heces (elastasa fecal), no son útiles en el diagnóstico precoz.

IMAGENOLOGÍA

La radiografía simple de abdomen, US, TC, CPRE es de poca utilidad en el estudio de la PC en estadios tempranos.

Lás técnicas con mayor utilidad son la RM, especialmente cuando se utiliza en combinación con inyección de secretina (no disponible en México) y el ultrasonido endoscópico (USE) cuya precisión diagnóstica incrementa cuando se cuenta con elastografía.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (CP-IRM)

Esta técnica ha desplazado progresivamente a la CPRE. Las reconstrucciones del conducto pancreático permiten visualizar sus anormalidades, correlacionando con la CPRE en 80-90% de los casos con dilatación y 70-90% con estenosis.

Aunque no es posible observar calcificaciones, es muy sensible en detectar o sugerir IPEx en etapas tempranas pues muestra cambios en la señal incluso antes de que ocurran cambios morfológicos evidentes. Estos cambios incluyen pérdida de la señal de alta intensidad normal en las secuencias T1. Durante la fase arterial después de la administración de gadolinio, la fuerza de señal disminuye dando una apariencia heterogénea, con un incremento progresivo en las etapas tardías del estudio.

Una nueva técnica que implica la inyección de secretina antes del estudio permite el diagnóstico en estadios tempranos dado que además de resaltar las alteraciones estructu-

rales, permite evaluar la función secretora, no visibles durante un protocolo estándar.

La inyección de secretina bajo condiciones normales incrementa el diámetro ductal, permitiendo la visualización de ramas secundarias además de incrementar la señal en segunda porción del duodeno resultado del bicarbonato y agua secretados por el páncreas.

Esto permite evidenciar alteraciones incipientes del conducto pancreático principal y sus ramas, además de permitir de manera simultánea evaluar la función pancreática exocrina mediante la cuantificación de líquido duodenal y coeficiente de difusión.

Así, un llenado o volumen de líquido duodenal disminuido posterior a la administración de secretina se ha correlacionado como indicador de IPEX incluso en etapas tempranas, aunque un llenado duodenal normal no la excluye.

ENDOSCOPIA

A pesar que la CPRE se ha considerado el estándar de oro para el diagnóstico basado en alteraciones estructurales, el desarrollo del USE y las nuevas técnicas de RM, además de los riesgos propios de la CPRE, la han desplazado a un papel meramente terapéutico.

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO (USE)

Se considera el método más sensible para diagnosticar PC, además de permitir la recolección de muestras de las pruebas de estimulación antes comentadas.

El USE permite identificar alteraciones en los conductos y parénquima pancreático. Entre las alteraciones que pueden observarse destacan: puntos hiperecogénicos, bandas hiperecogénicas o una acentuación del patrón lobular del páncreas, calcificaciones con sombra acústica (parenquimatosos o intraductales), irregularidad del conducto pancreático principal, dilatación del conducto principal o de los secundarios, paredes ductales hiperecogénicas entre otras.

La importancia y relevancia de cada uno de estos hallazgos ha sido ponderada, sin embargo, la precisión diagnóstica no ha mejora-

do. Un problema para su validación ha sido el estándar de oro con que se compara y que algunos criterios aparecen o son frecuentes en personas sanas mayores de 60 años, fumadores activos así como posterior a un evento de pancreatitis aguda, por lo que su presencia debe interpretarse tomando en cuenta estas consideraciones.

Al comparar el USE con CPRE y prueba de secretina, el acuerdo es 100% en formas avanzadas (>5 criterios USE), 50% en formas moderadas (3-5 criterios USE) y 13% en formas leves (0-2 criterios USE) de PC. De hecho, hasta 25% de los pacientes con una prueba de secretina-ceruleina positiva, muestran anormalidades sugerentes de PC en el USE.

Cuando el estándar de oro aplicado es la combinación de hallazgos de CPRE, prueba de secretina y datos clínicos, el USE muestra una sensibilidad mayor de 84% y especificidad cercana a 100%. Al compararse con histología, la sensibilidad del USE es mayor al 80% con especificidad de 100%, incluso existe una excelente correlación entre el número de criterios por USE y la gravedad de PC en histología. Se requieren al menos 4-5 criterios de USE para considerar el diagnóstico de PC como probable.

Recientemente se ha desarrollado e integrado al USE elastografía, y se ha observado una buena correlación entre el grado de fibrosis evaluado por elastografía con aquel reportado por histología así como con el grado de insuficiencia exocrina evaluada mediante la prueba de aliento con triglicéridos marcados. La elastografía y USE logran identificar correctamente aquellos casos sanos y con PC en sus diferentes etapas.

El diagnóstico de PC en etapas tempranas parece factible, sin embargo es complejo y requiere de un índice de sospecha elevado por parte del clínico así como la aplicación y disponibilidad de pruebas fisiológicas y de imagen especiales. Es importante recordar que aún y contando con una o todas ellas, cada una por separado no es capaz de realizar un diagnóstico temprano u oportuno de manera confiable y es la combinación la mejor forma de llegar a un diagnóstico temprano y confiable de PC.

PUNTOS SOBRESALIENTES

- La PC implica en la mayoría de los casos la presencia de daño pancreático persistente e irreversible.
- El diagnóstico de PC requiere además de evidencia clínica, la presencia de criterios funcionales y morfológicos. En la mayoría de los casos el diagnóstico puede establecerse con métodos no invasores (pruebas directas e indirectas, imagen) o bien, mediante USE.
- Los estudios de imagen habituales (TC, RM, CPRE, US, PSA) tiene un rendimiento diagnóstico bajo para detectar IPE en etapas tempranas.
- El coeficiente de absorción de grasa en heces colectadas 72 horas es el estándar de oro para diagnosticar IPEX.
- La prueba de estimulación con secretina estandar o su modificación endoscopia son las pruebas de función exocrina más precisas, pero poco disponibles y de difícil realización y reproducibilidad.
- La determinación de elastasa fecal es una prueba sencilla y accesible, pero poco sensible y precisa en la detección de IPEX temprana.
- Un volumen de llenado duodenal posterior a estimulación con secretina durante CPRM puede indicar IPEX, sin embargo un estudio normal no la descarta.
- La prueba de aliento con 13C-triglicéridos mixtos puede ser una alternativa adecuada al coeficiente de absorción grasa en el diagnóstico de IPEX.
- La prueba de aliento con 13C-triglicéridos mixtos, es la única que se ha comparado con el CA grasa demostrando adecuada correlación; con sensibilidad 91% y especificidad 91% para el diagnóstico de IPEX, pero tiene disponibilidad limitada.
- La combinación de pruebas funcionales y hallazgos de imagen (CPRM y/o USE) tienen una precisión adecuada para detectar o sospechar IPEX temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chari, S.T., Smyrk, T.C., Levy, M.J., *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic Experience. *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* 2006;4:1010-6.

2. Chowdhury, R.S., Forsmark, C.E. Review article: pancreatic function testing. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:733-90.

3. Etemad, B., Whitcomb, D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 2001;120:682-707.

4. Gorelick, F.S., Robles-Díaz, G. Alcohol and pancreatitis. Pathogenesis of chronic pancreatitis: Current state and trends. En: Buchler, M.W., Friess, H., Uhl, W., Malfertheiner, P. Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy. Blackwell Publishing. Oxford, UK. 2002, pp 85-100.

5. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973 Apr 19;288(16):813-5.

6. Hartel, M., Tempia-Caliera, A.A., Wente, M.N., *et al.* Evidence-based surgery in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2003; 388:132-9.

7. Keiles, S., Kammesheidt, A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas*, 2006;33:221-7.

8. Robles-Díaz, G. Tratamiento de la pancreatitis crónica. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2004;96 (Supl: II):66-68.

9. Robles-Díaz, G., Vargas, F., Uscanga, L., *et al.* Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas*, 1990;4:479-83.

10. Stevens, T., Conwell, D.L., Zuccaro, G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidenced-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:2256-70.

11. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, *et al.* Endoscopic versus Surgical Drainage of the pancreit duct in chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 2007;356:676-684.

12. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, *et al.* A randomized controlled trial of antioxidant supplementatio for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136:149-159.

13. Manfredi R1, Perandini S, Mantovani W *et al.* Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis. *Radiol Med.* 2012;117:282-92.

14. Sanyal R1, Stevens T, Novak E, Veniero JC. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:124-32.

15. Domínguez-Muñoz JE1, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:484-8.

16. Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, *et al.* Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol.* 2014;49:1183-92.

Dolor pancreático: un reto de tratamiento
Dr. Jorge Pérez Manauta
Hospital Español de México
Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica es una alteración inflamatoria del páncreas complicada por dolor incapacitante en prácticamente la mitad de los pacientes, llevando a estos a una pobre calidad de vida. Siempre fue considerada como una secuela del consumo excesivo de alcohol hasta el descubrimiento de que otros factores representaban hasta la mitad de la etiología de este padecimiento.¹

Estudios recientes, han comparado el índice de calidad de vida con la efectividad del tratamiento del dolor de origen pancreático y la evolución, incluyendo el tratamiento médico, endoscópico y quirúrgico. Actualmente hay una experiencia creciente sobre pancreatectomía total y autotransplante de islotes pancreáticos para el control del dolor.

Aproximadamente el 80 a 90% de los pacientes con pancreatitis crónica padecen dolor de origen pancreático, descrito como constante, sordo y severo localizado en epigastrio y con irradiación típica hacia la región dorsal, el cual incrementa con la ingesta de alimentos de alto contenido graso.²

MECANISMOS DEL DOLOR

Varias teorías se han propuesto para explicar el mecanismo del dolor en este padecimiento, principalmente basadas en cambios anatómicos, los cuales incluyen: aumento en la presión en el conducto pancreático, aumento en la presión en el parénquima pancreático y complicaciones en las estructuras pancreáticas y extra pancreáticas (por ejemplo: pseudoquistes, obstrucción biliar y/o duode-

nal, úlcera péptica, etc.). Estos cambios se cree que son estímulos nocivos que activan el dolor pancreático por medio de vías nociceptivas, sin embargo estas teorías tienen múltiples lagunas y solo explican el origen en forma simplística. Los estudios han demostrado persistencia del dolor, en ausencia de aumento en la presión del conducto pancreático, ni en los intra pancreáticos, más aún, el descomprimir el conducto y mejorar la presión no se relaciona con cambios en el dolor, no se encuentra dilatación del conducto en algunos pacientes con dolor severo ni se encuentran cambios en la estructura pancreática ni peri pancreática en estudios de imagen, por lo tanto el dolor no puede ser explicado únicamente por estímulos mecánicos sobre las vías nociceptivas.³

Además de factores mecánicos (aumento en la presión ductal/obstrucción), el dolor puede deberse a procesos inflamatorios, neurogénicos y neuropáticos, tanto en el páncreas como en órganos que lo rodean. La inflamación es la fuente principal del dolor pancreático, con células del sistema inmune infiltrando el páncreas y con liberación de citocinas, con infiltración de mastocitos e infiltración leucocitaria de los nervios, hipertrofia de los mismos y áreas de neuritis, sugiriendo tanto cambios inflamatorios como neuropáticos como contribuyentes al origen del dolor.

Algunos pacientes con dolor presentan cambios en el sistema nervioso central que sugieren alteraciones en la procesación central del dolor, por ejemplo, la expresión neuronal de genes (TRPV1, TRPA1, TRPV4 y PAR2) que sólo han podido ser demostradas en trabajos experimentales en donde se ha eviden-

ciado que el bloqueo de estos genes reduce el dolor, fibrosis e inflamación sostenida.⁴

Los factores genéticos, ambientales, emocionales y eventos nocivos en la infancia han demostrado contribuir a las manifestaciones variables de dolor en una gran cantidad de enfermedades sistémicas, actualmente los datos son insuficientes en humanos con dolor asociado a pancreatitis crónica para definir los mecanismos o la contribución a las manifestaciones del dolor. Los pacientes deben ser evaluados desde el punto de vista sociológico, psicológico y asociaciones con dolores de tipo funcional.

MANEJO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LA PANCREATITIS CRÓNICA

Tratamiento médico

El manejo médico del dolor debe ser la primera línea de terapia en pacientes con dolor en pancreatitis crónica no complicada. Si están presentes alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, abuso de opiáceos) deben ser manejadas en conjunción con la terapia dirigida al control del dolor. Las modificaciones de conducta acerca de la ingesta de alcohol y abuso de tabaco, ayudarán a proveer alivio del dolor; no hay datos específicos que favorezcan estas recomendaciones, sin embargo el consumo continuo de alcohol incrementa el riesgo de ataques recurrentes de pancreatitis y progresión de la enfermedad.⁵ Se recomienda cesar la ingesta de alcohol y tabaco en todos los pacientes con pancreatitis crónica, independientemente de la presencia o severidad del dolor.

Todos los pacientes con pancreatitis crónica que requieren analgésicos, deben de ir a una terapia racionalmente escalonada, iniciando con analgésicos no narcóticos (AINE) como elección inicial. Los medicamentos narcóticos deben ser considerados en aquellos pacientes con dolor constante o no controlados con AINE. La elección inicial de los narcóticos debe estar orientada a iniciar con aquellos más débiles (agonistas-antagonistas parciales, como por ejemplo el Tramadol), antes de iniciar el uso de morfínicos o codeínicos. Aquellos pacientes que requieren manejo a largo plazo, deben ser atendidos en clínicas del dolor. Puede ser útil agregar agentes neuromoduladores como

Pregabalina en pacientes que están bajo una terapia con narcóticos en forma prolongada.

Los suplementos enzimáticos se han usado y se siguen usando en forma amplia y frecuente en pacientes con pancreatitis crónica y dolor, a pesar de que hay muy poca evidencia que apoye su eficacia. En el mayor estudio (meta-análisis y revisión sistemática de estudios aleatorizados y controlados) con el fin de demostrar la utilidad de suplementos enzimáticos en el control del dolor secundario a pancreatitis crónica, se encontró que los suplementos de enzimas pancreáticas no parecen aliviar el dolor abdominal y que por lo tanto, no deben ser prescritos con ese fin.⁶

Sin embargo, en el manejo médico inicial, junto con analgésicos proveen alivio del dolor y se considera que el mecanismo es mediante retro alimentación que evita que el páncreas genere una secreción enzimática cuando están mermadas sus capacidades. No se debe olvidar que en pacientes con insuficiencia exócrina, reducen la esteatorrea y síntomas de mal digestión que afectan la calidad de vida de los pacientes.⁴

Cuando el tratamiento médico es inefectivo, en un período de tiempo limitado y el tratamiento endoscópico o quirúrgico están indicados, no deben retrasarse con la esperanza de que el paciente mejorará con el paso del tiempo, aquellos pacientes que rechacen los métodos endoscópico/quirúrgicos, deberán seguir con el tratamiento médico por tiempo indefinido.

Tratamiento endoscópico

Aquellos pacientes con persistencia de dolor con dilatación/estenosis del conducto pancreático, con o sin piedras intra ductales y fugas o pseudoquistes, son candidatos a terapia endoscópica. Los mejores candidatos para tratamiento endoscópico son aquellos con dolor por obstrucción ductal, generalmente identificados por TAC, en especial aquellos con estenosis dominante en la cabeza del páncreas; también es útil en pacientes con obstrucción biliar, pseudoquistes pancreáticos, fístula pancreática, estenosis y en aquellos con cálculos en el conducto pancreático en los que la litotripsia con ondas de choque extra corpóreas puede alcanzar niveles de éxito comprobables con la endos-

copia sola o con la combinación de ambos métodos, alcanzando reducción significativa del cuadro doloroso.⁴

El tratamiento endoscópico se usa en muchos centros como primera línea de tratamiento y sigue siendo una recomendación por las sociedades endoscópicas, la justificación está hecha sobre las bases de que es un método menos invasor, menos costoso y más disponible, aunque en casos bien seleccionados, la cirugía puede ser la primera elección.

La mayoría de los pseudoquistes sintomáticos, pueden ser tratados endoscópicamente mediante drenaje transmural guiado por ultrasonido, recordando que es tan o más efectivo que la cirugía, pero menos caro y menos invasor. Otro beneficio de la endoscopia es que puede mostrar el conducto pancreático y en caso que existan fugas/estenosis, colocar prótesis para disminuir la presión y mejorar el dolor.⁷

Tratamiento quirúrgico

Múltiples estudios clínicos proveen evidencia de que la cirugía es más efectiva a largo plazo que cualquier otra modalidad de tratamiento. Entre los pacientes con dolor, la cirugía es el método de tratamiento más efectivo cuando la etiología es obstructiva, con exacerbaciones del dolor en el post prandio y con el conducto pancreático principal dilatado. La cirugía debe ser considerada en pacientes con una gran carga de litos, especialmente en el cuerpo/cola del páncreas con dilatación ductal y/o estenosis, en estos casos hay ocasiones en que la endoterapia sirve de puente para la cirugía en aquellos pacientes que son candidatos pero que no están en condiciones y necesitan un tiempo de recuperación y preparación. El momento adecuado para la cirugía es un punto muy importante y ha demostrado ser más exitosa cuando se lleva a cabo dentro de los primeros tres años del inicio de los síntomas, hay que recordar la posibilidad de desarrollo de dolor central cuando la cirugía es diferida por más tiempo.⁸

Existen un gran número de opciones quirúrgicas, incluyendo resección, descompresión y combinaciones diversas, así como la tendencia más novedosa que consiste en pan-

createctomía total con autotransplante de islotes pancreáticos. Entre los procedimientos de drenaje, los pacientes con dilatación del conducto principal y sin masas inflamatorias en la cabeza del páncreas son mejor manejados con descompresión: pancreato-yeyunostomía longitudinal o resección de la cabeza del páncreas. En aquellos con una masa en la cabeza del páncreas en los que no se ha podido excluir malignidad, el procedimiento de Whipple es el requerido. En los pacientes en los que la pancreatitis crónica no es por abuso de alcohol, la pancreatectomía total con autotransplante de islotes da excelentes resultados que no son tan buenos cuando la etiología es el alcohol.

Los estudios prospectivos y aleatorizados sobre pancreato duodenectomía (procedimiento de Whipple), resección de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno (procedimiento de Beger) y resección de la cabeza del páncreas con pancreato yeyunostomía (procedimiento de Frey) indican grados equivalentes de alivio del dolor que oscilan entre 70 y 80%, tanto a corto como a largo plazo. El procedimiento de Frey es el que tiene menor riesgo de complicaciones peri y post operatorias y se ha convertido en el preferido por la mayoría de los cirujanos de páncreas sobre la pancreato yeyunostomía lateral (procedimiento de Puestow) la cual tiene mayor recurrencia de síntomas al no reseca la cabeza del páncreas siendo el sitio de mayor recurrencia de los fenómenos inflamatorios, por lo que drenar solamente el conducto no se considera ya como tratamiento para el dolor asociado a pancreatopatía obstructiva.

La pancreatectomía total con autotransplante de islotes pancreáticos es una opción novedosa para el tratamiento del dolor en pancreatitis crónica con calidad de vida pobre, en los cuales han fallado los intentos de terapia médica, endoscópica y quirúrgica. El aislamiento de los islotes pancreáticos es un reto técnico y requiere de un centro altamente especializado lo cual es una gran limitación, las cirugías previas con intentos de resecciones parciales o de descompresiones, limitan el número de islotes útiles, lo cual resulta en un menor número de candidatos para este procedimiento.⁸

CONCLUSIÓN

El dolor es el problema principal en pancreatitis crónica. Es la fuente mayor de morbilidad y disminución de la calidad de vida de los pacientes afectados. Estudios futuros deben dilucidar la relación entre signos clínicos y síntomas de la pancreatitis crónica, fenotipos del paciente con dolor, hallazgos neuropatológicos e influencia de factores genéticos y ambientales con el propósito de desarrollar estrategias más adecuadas de tratamiento. Se requieren nuevos conocimientos sobre los mecanismos que ocasionan dolor para comprender su historia natural y establecer la efectividad de los tratamientos. La complejidad del dolor pancreático es claramente un problema clínico que puede beneficiarse grandemente estableciendo un diálogo entre los clínicos y los investigadores de ciencias básicas. Solamente comprendiendo los mecanismos que contribuyen a las múltiples presentaciones del dolor pancreático será posible identificar los tratamientos con el mínimo de complicaciones y con la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mullady DK *et al.* Type of pain, pain associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011; 60(1): 77-84.
2. Atsawarungruangkit A, Pogprasobchai S. Current understanding of the neuropathophysiology of pain in chronic pancreatitis. *Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6(4) 193-202.
3. Bahuva R *et al.* Morphologic abnormalities are poorly predictive of visceral pain in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 6-10.
4. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM *et al.* Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary group. *Pancreatology* 2015; 1-12.
5. Yadab D, O’Connell M, Papachistou G. Natural history following the first attack of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136(3): 848-55.
6. Yaghoobi M *et al.* Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: Meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 1-7 In press.
7. Venables CW. Surgery of Chronic Pancreatitis. *Diseases of the Gut and Pancreas* 1997; 536-547. Editorial Blackwell.
8. Zaynab AR, Kyriakides Ch, Pai M *et al.* Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery* 2015; 1-7.

Pancreatitis crónica
Tratamiento sustitutivo: trucos para el uso apropiado de las enzimas pancreáticas
Dr. Jorge Hernández Calleros
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) se genera como respuesta a un proceso inflamatorio constante originado por distintos factores de riesgo. El daño produce muerte celular, tanto de células de acinos como de las ductales y endócrinas, y cambios morfológicos debidos a la sustitución del tejido normal por tejido conectivo. Las alteraciones son irreversibles y afectan la función pancreática endocrina y exocrina.

Los enfermos pasan por distintas etapas clínicas que van desde episodios de dolor abdominal de intensidad variable sin evidencia clara de pancreatitis, cuadros de pancreatitis aguda recidivante hasta terminar con insuficiencia exocrina y endocrina.

Los cambios morfológicos son evidentes en los estudios de imagen. La tomografía computada (TC) trifásica permite observar las alteraciones anatómicas en el páncreas y tejidos peri-pancreáticos. La resonancia magnética nuclear (IRM) es una alternativa en los pacientes alérgicos al material de contraste iodado o con insuficiencia renal.

Los estudios endoscópicos tienen una buena precisión en la observación del páncreas. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) se utilizó por mucho tiempo como método de diagnóstico. Sin embargo, el alto índice de complicaciones asociados al procedimiento y el advenimiento del ultrasonido endoscópico (USE) la han relegado al plano terapéutico. De hecho, el USE ha venido a revolucionar el diagnóstico y tratamiento en las enfermedades del páncreas y es ahora,

el método ideal de diagnóstico y una herramienta terapéutica similar a los procedimientos quirúrgicos.¹

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

El páncreas es un órgano muy activo y produce alrededor de 1 a 1.5 litros de secreción por día. La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es el término que se emplea para definir una limitación de la glándula para producir suficientes enzimas pancreáticas, sin importar cuál sea la causa. También se aplica para el caso de la inactivación de enzimas que se asocia a digestión deficiente y que se clasifica como IPE secundaria.²

La manifestación clínica más importante en los pacientes con IPE es la esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de hierro y vitaminas liposolubles. En algunos casos, la absorción se compromete aún más por la co-existencia de sobrepoblación bacteriana y la inapetencia asociada a los episodios de dolor abdominal.

Las principales causas de IPE en adultos son la PC, el cáncer de páncreas y la pérdida del parénquima pancreático, ya sea por resecciones quirúrgica o secundaria a necrosis como en los casos de pancreatitis aguda grave (PA). Otras situaciones en las cuales es esperable IPE son la gastrectomía subtotal con anastomosis gastro-yeyunal, la fibrosis quística, enfermedad celiaca y diabetes mellitus de larga evolución o con descontrol crónico.

El páncreas tiene una gran capacidad funcional que contribuye a que la esteatorrea y la pérdida de peso no se presenten sino hasta

que se ha perdido alrededor del 90% de esa capacidad. La digestión de carbohidratos puede ser sustituida adecuadamente por la amilasa salival y por disacaridasas intestinales; las proteínas son digeridas en el estómago por la pepsina y en el intestino delgado por proteasas intestinales, sin embargo, la lipasa lingual y la gástrica no son suficientes para la adecuada digestión de las grasas. Por esta razón, la manifestación tardía más importante es la esteatorrea acompañada de la pérdida de peso.³

Existen múltiples herramientas para diagnosticar IPE. Antes de llevar a cabo pruebas de funcionamiento pancreático, siempre es importante contar con estudios de imagen que muestren la morfología del páncreas, ya que cambios en la misma pueden ser suficientes para apoyar el diagnóstico de IPE.⁴

En la actualidad se utilizan métodos directos e indirectos para la medición de la función pancreática. Los métodos directos miden productos de la secreción en líquido pancreático. Se utiliza secretina para estimular la producción del mismo y obtener una curva de concentración. En las pruebas de función pancreática directa es necesario intubar el duodeno para obtener la secreción pancreática. Una alternativa es la medición del débito de agua medido por RMN.

Los métodos indirectos detectan disminución en la concentración de enzimas en sangre o heces o alteraciones en el proceso de la digestión. Estas pruebas tienen mayores posibilidades de ser afectadas por procesos extra-pancreáticos, por lo tanto su exactitud diagnóstica es menor. Aunque tienen la ventaja de ser menos invasoras y menos caras. Ejemplos de estos exámenes son la determinación de elastasa en materia fecal, la cuantificación de grasa en heces, la prueba de pancreolauril y las pruebas en aire espirado.⁵

Otro método de detección de IPE que se utiliza frecuentemente es la prueba terapéutica con administración de enzimas pancreáticas. Ésta consiste en dar tratamiento con enzimas pancreáticas a sujetos en los cuales se sospecha IPE. Si mejoran los síntomas y las alteraciones nutricionales se puede suponer que el diagnóstico es correcto.⁶

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

A lo largo de la historia se han descrito y desarrollado una gran variedad de productos para sustituir la función pancreática. La mayoría de los que se utilizan en la actualidad son provenientes de páncreas de cerdo. De todas las enzimas pancreáticas, la lipasa es la que se ha posicionado como la principal, debido a que su producción y secreción es casi exclusiva del páncreas. Por otro lado, es la enzima menos estable en ambientes ácidos, lo cual genera una necesidad importante: hacerla resistente para que pueda llegar al intestino delgado sin degradarse.

Como respuesta a esta necesidad, en las décadas de 1960 a 1990 se hicieron búsquedas importantes de otras enzimas que pudieran tener las capacidades digestivas de la lipasa humana, pero con mayor resistencia al ácido. Uno de los productos más prometedores en su tiempo fue una lipasa descubierta en extractos del hongo *rhizopus arrhizus*. Esta enzima era muy resistente a medios ácidos y su actividad lipolítica fue comprobada *in vitro*, sin embargo, se descubrió que se inactiva en presencia de sales biliares, lo cual la hace poco efectiva *in vivo*.^{7,8}

Las preparaciones enzimáticas no solamente consisten de lipasa, también son ricas en amilasa y proteasas, sin embargo la actividad enzimática se determina por la actividad de lipasa. Las enzimas porcinas son las que contienen el mayor porcentaje de actividad con respecto a las enzimas de otros animales.

Las preparaciones comerciales varían en cuanto a la concentración enzimática que poseen, sin embargo, en promedio, por gramo de pancreatina podemos encontrar 55,000 unidades de lipasa, 46,000 unidades de amilasa y 2,850 unidades de proteasa.

El efecto clínico de las preparaciones de enzimas pancreáticas puede ser sustancialmente distinto del efecto *in vitro*. Esto se debe tanto a factores del huésped como del medicamento.

La acidez gástrica y el pH duodenal son factores de mucha relevancia ya que la actividad de las enzimas depende en buena

medida del pH. Pacientes con disminución en la secreción de bicarbonato o aumento en la secreción de ácido clorhídrico tienen un efecto menor del esperado debido a la inactivación de las enzimas por un pH bajo. Asimismo la motilidad gástrica e intestinal y el tránsito normal del estómago al duodeno o la desviación del mismo hacia el yeyuno pueden generar que una menor cantidad de enzimas lleguen junto con el alimento y lo digieran adecuadamente.⁹

Los factores que pueden afectar la efectividad en relación con el medicamento son el contenido o cantidad de enzimas, el tamaño de la preparación, la presencia o no de capa entérica resistente al ácido y la misma estabilidad de las enzimas en un medio ácido.

Existen de forma comercial, preparaciones en polvo, en tabletas con o sin capa entérica y en cápsulas. La aplicabilidad de cada una de las formas de presentación es distinta, pero aquellas que han demostrado tener una efectividad mayor son las cápsulas que contienen esferas de enzimas pancreáticas de alrededor de 1 mm de diámetro. La medida es importante debido a que hay estudios que han demostrado que el tamaño de las partículas influye directamente en su paso a través del píloro. En el caso particular de la IPE es indispensable que las enzimas se activen en el intestino junto con la comida, por tal motivo, el paso al duodeno, tanto de las enzimas como del alimento debe simultáneo, hecho que se consigue cuando ésta se contienen en partículas menores a 1 mm.¹⁰

El objetivo del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas es la mejoría de los síntomas y del estado nutricional.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Existen ciertas consideraciones generales que hay que tomar en cuenta en el caso de un paciente con IPE. La primera es la causa de la insuficiencia. En el caso de la pancreatitis crónica secundaria a consumo excesivo de alcohol debe recomendarse abstinencia. Con esta medida se logran beneficios importantes para los pacientes. En primer lugar mejoría del dolor pancreático y en segundo, está demostrado que la disminución en el consumo de alcohol incrementa la producción de lipasa gástrica, que puede disminuir

la necesidad de enzimas pancreáticas aunque en grado leve.¹¹

Asimismo, se debe suspender el consumo de tabaco debido al papel que juega este en la calcificación de los conductos y el parénquima pancreático.¹²

La alimentación en los pacientes es muy importante y parte esencial de un adecuado aprovechamiento de los nutrientes con el uso de enzimas pancreáticas. No existe una dieta especial para pacientes con IPE, sin embargo se debe adaptar al grado de severidad de la misma y a la presencia o no de diabetes mellitus secundaria. Por tal motivo, se debe buscar de forma intencionada y de manera temprana la presencia de diabetes mellitus en este grupo de pacientes con la determinación de hemoglobina glucosilada o curvas de tolerancia oral a la glucosa.¹³

Por otro lado, la terapia sustitutiva no beneficia a los enfermos con alcoholismo activo que con frecuencia observa periodos de ayuno prolongado e ingesta inadecuadas de alimentos.

Los pacientes que han iniciado con la terapia sustitutiva podrán consumir la cantidad de lípidos que sea tolerable, sin que se genere diarrea o esteatorrea tomando en cuanto que los requerimientos calóricos en sujetos desnutridos es mayor. En lo que se refiere a legumbres, conviene su consumo moderado, ya que la fermentación de las mismas aumenta la producción de gas y la distensión intestinal que ocasionan un aumento de la velocidad del tránsito intestinal y una disminución del tiempo de digestión con la consiguiente disminución en la absorción de nutrientes.¹⁴

La malabsorción y la esteatorrea no tratadas pueden causar deficiencia de vitaminas liposolubles en distintos niveles. La más frecuente y quizá de la de mayores consecuencia es la deficiencia de vitamina D, ya que acelera el desarrollo de osteopenia u osteoporosis, en especial en mujeres y en pacientes con consumo crónico de alcohol. Por otro lado, los pacientes alcohólicos pueden tener, de forma concomitante deficiencia de vitaminas hidrosolubles (complejo B) y minerales como selenio, calcio, hierro, magnesio, manganeso y zinc.^{15,16}

INDICACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA

No existe un consenso claro del momento óptimo en el cual iniciar la sustitución de la función pancreática con enzimas exógenas. Sin embargo, es importante hacer notar que la terapia sustitutiva no debe verse como la simple administración de suplementos alimenticios para mejorar el estado nutricional. Representa una prescripción de mucha importancia como la de cualquier medicamento de uso crónico en patologías crónico-degenerativas.

La terapia sustitutiva se ha practicado desde hace muchos años, por lo menos desde mediados del siglo XIX, y se ha utilizado tanto para el mejoramiento de la digestión con posterior absorción, como para el mejoramiento de la función endocrina.

Se debe iniciar en caso de esteatorrea de más de 15 gramos de grasa por día acompañada o no de pérdida de peso. En el caso de pérdida de peso aun sin tener esteatorrea, en el contexto de IPE, es también necesario iniciar tratamiento enzimático, sin embargo se debe estudiar otros factores que expliquen la pérdida de peso.

Se inicia con la administración de 25,000 a 40,000 unidades de lipasa con cada comida fuerte (tres veces al día) y una dosis menor, de 10,000 a 25,000 unidades de lipasa con cada colación (dos veces al día) y de acuerdo a la respuesta clínica se realizan los ajustes necesarios. Es deseable que los enfermos observen de manera rigurosa los horarios de la ingesta y respeten las cantidades adecuadas de nutrientes.¹⁷

La respuesta terapéutica debe evaluarse en base a la mejoría sintomática si bien, pueden emplearse métodos de gabinete.¹⁸

En el caso de que no se observe mejoría clínica rápida y sostenida se aumenta la dosis de las enzimas pancreáticas. Si aun así no hay mejora, se tendrá que considerar que el paciente no está tomando la cantidad adecuada de enzimas o las ingiere de manera inadecuada, por ejemplo, alejadas de la ingesta. En estos casos se puede considerar administrar triglicéridos de cadena media

para garantizar una absorción no mediada por lipasa o la administración de bloqueadores del ácido clorhídrico.

Por último, otra condición que puede inhibir los buenos resultados de la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas es la presencia de sobrepoblación bacteriana. Las bacterias desconjugan e inactivan a las enzimas pancreáticas antes de que ejerzan su efecto terapéutico sobre la digestión de los alimentos. Puede ser conveniente, en pacientes que no mejoren con la administración del tratamiento sustitutivo, buscar intencionadamente sobrepoblación bacteriana o dar tratamiento empírico con antibióticos.

CONCLUSIÓN

La IPE es más frecuente de lo que se cree ya que se puede presentar no sólo en enfermedades pancreáticas. El diagnóstico se debe basar en exámenes morfológicos y funcionales. La prueba terapéutica es de utilidad en el diagnóstico de este grupo de padecimientos. El tratamiento debe incluir la administración de enzimas pancreáticas, en dosis adecuada, en momento adecuado y en combinación con una modificación dietética estricta. Además se deben sustituir las deficiencias vitamínicas y de minerales, sobre todo en el inicio del tratamiento. Los resultados son evidentes en poco tiempo e incluyen la mejoría clínica y la normalización del estado nutricional. En el caso de no tener resultados rápidos se deben evaluar varios factores como el apego a la prescripción, la acidez en el duodeno y la sobrepoblación bacteriana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, *et al.* Chronic pancreatitis. Lancet 2011;377:1184-1197.
2. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol 2013;19:7258-7266.
3. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973;288:813-815
4. Dominguez Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011;26suppl2:12-16.
5. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, *et al.* Tests of pancreatic exocrine function – clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:425-439.
6. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:337-347.
7. Noma A, Borgström B. The exocellular lipase from Rhizopus arrhizus. Scand J Gastroenterol 1971;6:217-223.
8. Schneider MU, Knoll Ruzicka ML, Domschke S, *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy: comparative effects of conventional and enteric-coated microspheric pancreatin and acid-stable fungal enzyme preparations on steatorrhoea in chronic pancreatitis. Hepatogastroenterology 1985;32:97-102.
9. Aloulou A, Puccinelli D, Sarles J, *et al.* In vitro comparative study of three pancreatic enzyme preparations: dissolution profiles, active enzyme release, and acid stability. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:283-292.
10. Löhr JM, Hummel FM, Pirilis K, *et al.* Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1024-1031.
11. Moreau J, Bouisson M, Balas D, *et al.* Gastric lipase in alcoholic pancreatitis. Comparison of secretive profiles following pentagastrin stimulation in normal adults and patients with pancreatic insufficiency. Gastroenterology 1990;99:175-180.
12. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, *et al.* Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005;54:510-514.
13. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, *et al.* Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. Pancreatology 2005;5:122-131.
14. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014;29:295-311.
15. Armstrong T, Walters E, Varshney S, *et al.* Deficiencies of micronutrients, altered bowel function, and quality of life during late follow-up after pancreatoduodenectomy for malignancy. Pancreatology 2002;2:528-534.
16. Vaona B, Stanzial AM, Talamini G, *et al.* Serum selenium concentrations in chronic pancreatitis and controls. Dig Liver Dis 2005;37:522-525.
17. Dominguez Muñoz JE, Iglesias García J, Iglesias Rey M, *et al.* Effect of the administration Schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:993-1000.
18. Domínguez Muñoz JE, Iglesias García J, Vilariño Insua M, *et al.* 13C mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:484-488.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en marzo de 2016 en Imprimex:
Antiguo Camino a Culhuacán 87, Col. Santa Isabel Industrial,
Del. Iztapalapa, C.P. 09820, Ciudad de México