

Las "Enfermedades Sistémicas" son situaciones clínicas que no pueden limitarse a ser estudiadas por una sola rama de la medicina. El abordaje multidisciplinario es fundamental para el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico diferencial en aquellas que, específicamente, tienen afección gastrointestinal, y cuyas manifestaciones pueden aparecer antes o después de la enfermedad sistémica con la que esté relacionada. En este volumen de las Clínicas Mexicanas de Gastroenterología se exponen mediante tablas e imágenes complementarias, así como información concisa y actualizada, las manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de las enfermedades sistémicas a lo largo de trece capítulos escritos por autores expertos en el tema.



CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 1

CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 1



Manifestaciones gastrointestinales y
hepatobiliares de las enfermedades sistémicas

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez,
Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez, Dr. Genaro Vázquez-Elizondo

CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 1

Manifestaciones gastrointestinales y
hepatobiliares de las enfermedades sistémicas

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez,
Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez, Dr. Genaro Vázquez-Elizondo



Conacyt
Registro Nacional de Instituciones
y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2200158

Dirección del Proyecto

Carlos Herver Díaz

Diseño y formación

Francisco Alberto Hernández de la Rosa

Corrección de estilo

Laura Elena Reina Barredo

Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024

Volumen 1

*Manifestaciones Gastrointestinales y
Hepatobiliares de las Enfermedades Sistémicas*

Ira. edición © 2024

Editores Titulares

Dr. Octavio Gómez Escudero
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco
Dr. Enrique Coss Adame

Editores invitados

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez
Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez
Dr. Genaro Vázquez-Elizondo

Derechos Reservados © 2024

Asociación Mexicana de Gastroenterología, A. C.
Calle Nicolás San Juan 233, Col. del Valle, Benito
Juárez, CDMX, C.P. 03100

Publicado por

Advanced Marketing, S. de R.L. de C.V.
Calle San Francisco Cuautlalpan No. 102 Bodega
"D", Col. San Francisco Cuautlalpan, Naucalpan
de Juárez, Edo. de México, C.P. 53569
Tel: +52 55 2451 5151

ISBN Obra Completa: 978-607-577-159-5

ISBN Volumen 1: 978-607-577-160-1

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida, archivada o transmitida en forma alguna o mediante algún sistema, ya sea electrónico, mecánico o de fotorreproducción, sin la previa autorización de los editores.

Impreso en México.

Índice

PRÓLOGO	7
PREFACIO	9
CAPÍTULO 1 Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares de las Enfermedades Sistémicas - Esclerosis Sistémica y Vasculitis <i>Dra. Eliana Carolina Morel Cerda, Dr. José Antonio Velarde Chávez</i>	11
CAPÍTULO 2 Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares en Autoinmunidad Sistémica: Síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica <i>Dra. Sandra C. Solórzano Olmos</i>	29
CAPÍTULO 3 Asociación de Hepatitis Autoinmune, Colangitis Biliar Primaria y Colangitis Esclerosante Primaria con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas <i>Dr. Aldo J. Montaña-Loza</i>	47
CAPÍTULO 4 Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares Asociadas con Enfermedades Dermatológicas <i>Dra. Alicia Sofía Villar Chávez, Dr. Daniel Ruiz Romero</i>	71
CAPÍTULO 5 Manifestaciones Hepáticas de Enfermedades Endócrinas Crónicas <i>Dr. Aldo Torre, Dra. Jacqueline Córdova-Gallardo</i>	91
CAPÍTULO 6 Tumores Neuroendocrinos del Aparato Digestivo <i>Dr. Sergio Cañedo Chávez</i>	103
CAPÍTULO 7 Manifestaciones Gastrointestinales de Enfermedades Neurológicas <i>Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz</i>	123

CAPÍTULO 8	135
Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares de los Tumores Extradigestivos	
Dr. Heriberto Medina Franco	
CAPÍTULO 9	151
Enfermedades Gastrointestinales y Hepatobiliares Asociadas con Trastornos Cardiovasculares y Renales	
Dr. Lissa María Cruz Rodríguez, Dr. Edgar Santino García Jiménez	
CAPÍTULO 10	163
Manifestaciones Gastrointestinales de la Inmunoterapia y Terapia Biológica	
Dr. Daniel García Domínguez, Dr. Giovanni Francisco Pérez Roa, Dr. Rosa María Miranda Cordero, Dra. María Sarai González-Huezo	
CAPÍTULO 11	179
Manifestaciones Gastrointestinales (AINE y Otros, No Hígado)	
Dr. Xochiquetzal Sánchez Chávez, Dra. Yolanda Zamorano Orozco, Dr. Adrián Vázquez Lesso	
CAPÍTULO 12	193
Manifestaciones Hepatobiliares por Fármacos Usados en Gastroenterología	
Dr. María de Fátima Higuera de la Tijera, Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez, Dr. Raúl Contreras Omaña	
CAPÍTULO 13	207
Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares en el Enfermo Crítico	
Dr. Aleida Bautista Santos, Dr. Luis Montiel López, Dr. Alfredo Torres Vilorio, Dr. Yvonne Tadeo Jiménez, Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza	

Prólogo

No es infrecuente que la sintomatología secundaria a la afección del tubo digestivo por una enfermedad sistémica sea la que conduce al paciente al consultorio y, a través de ella, se diagnostique dicha enfermedad.

Tampoco es raro que el tracto gastrointestinal se afecte en múltiples enfermedades sistémicas como en las enfermedades crónicas, tales como trastornos cardiovasculares, renales y endócrinos, enfermedades dermatológicas, reumatológicas, autoinmunes, neoplásicas, y en aquellos pacientes en estado crítico.

Por ejemplo, la afectación digestiva es una de las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades sistémicas inmunes y algunas de ellas cursan con síntomas gastrointestinales casi en la totalidad de los pacientes, mientras que, en otras, dichos síntomas están derivados más bien por los efectos secundarios de los fármacos utilizados para su tratamiento.

De la misma manera, estos fármacos pueden tener un impacto negativo en el tubo digestivo, como aquellos fármacos utilizados para el tratamiento oncológico, terapia biológica en enfermedades autoinmunes, antiinflamatorios no esteroideos y, por supuesto, medicamentos utilizados propiamente para el manejo de enfermedades gastrointestinales específicas.

Para el abordaje de esta problemática es fundamental la historia clínica completa y detallada, el conocimiento de las manifestaciones clínicas de las enfermedades sistémicas no solo en el tubo digestivo, sino también a nivel extraintestinal.

En este primer volumen de las Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024 se exponen de manera práctica y puntual, a lo largo de 13 capítulos, las manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de las enfermedades sistémicas más comunes y frecuentes para el abordaje diagnóstico, y para el diagnóstico diferencial dentro de nuestra práctica clínica diaria.

Iniciamos con las enfermedades reumatológicas como la Esclerosis Sistémica y la Vasculitis, Síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica. Pueden causar una amplia variedad de manifestaciones gastrointestinales, pero estas también pueden deberse a efectos secundarios o complicaciones de su tratamiento.

También se expone la relación de las hepatopatías autoinmunes con otras enfermedades sistémicas autoinmunes, basadas actualmente en dos teorías. Por un lado, se cree que las enfermedades autoinmunes extrahepáticas son parte de la afectación de múltiples órganos de un padecimiento autoinmune sistémico; y por el otro, se considera que las enfermedades autoinmunes hepáticas y extrahepáticas concomitantes son trastornos diferentes, vinculados por una vía patogénica común.

En relación con la piel, los gastroenterólogos debemos conocer y trabajar de manera multidisciplinaria y estar atentos a las manifestaciones dermatológicas, ya que estos cambios pueden ser el primer indicio de que un paciente tiene una enfermedad gastrointestinal o hepatobiliar subyacente.

Y así sucesivamente. El lector encontrará en este volumen una serie de descripciones clínicas y fisiopatológicas de la relación que el tracto gastrointestinal establece con enfermedades endócrinas crónicas, neoplasias, enfermedades neurológicas, trastornos cardiovasculares y renales, así como la lesión hepática y gastrointestinal inducida por medicamentos que van desde el uso cotidiano en gastroenterología, antiinflamatorios no esteroideos, hasta aquella relacionada con terapia biológica e inmunoterapia. Finalmente, se expone un capítulo especial sobre aquellas manifestaciones hepatobiliares y gastrointestinales en el paciente en estado crítico, tales como aquellas relacionadas al estrés metabólico, diarrea hospitalaria, uso de nutrición parenteral, trastornos de motilidad gastrointestinal, isquemia intestinal y lesión hipóxica hepática.

Esperamos que cada uno de los capítulos sea de interés para el lector y que impacte positivamente sobre el conocimiento general de las enfermedades sistémicas y genere un armamento útil para la práctica clínica diaria.

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Prefacio

EDITORES

En este año 2024 la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) continuará el proyecto de las Clínicas de Gastroenterología de México iniciado por la gestión anterior, con dos cambios: los editores en jefe serán el Presidente en funciones, el Coordinador del Comité Científico y el Coordinador del Comité de la Revista de Gastroenterología y publicaciones de la AMG, y serán publicados en forma trimestral en número de 4 durante el presente año.

Los temas a cubrir en este año serán los siguientes:

1. Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades sistémicas
2. Farmacología gastrointestinal-I
3. Farmacología gastrointestinal-II
4. Aspectos médico-legales que debe conocer el gastroenterólogo

En cada uno de los números se ha invitado a participar a tres editores huéspedes expertos en el tema, que han invitado a su vez a un grupo de gastroenterólogos de diferentes subespecialidades como colaboradores para cubrir los temas más relevantes de cada asignación.

Editores Titulares 2024

Dr. Octavio Gómez Escudero
Dr. José A. Velarde Ruíz Velasco
Dr. Enrique Coss Adame

AMG 2024 / Innovación, Ciencia y Convivencia

Capítulo 1

Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares de las Enfermedades Sistémicas - Esclerosis Sistémica y Vasculitis

Dra. Eliana Carolina Morel Cerda^A, Dr. José Antonio Velarde Chávez^B

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (SSc) es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples regiones del cuerpo. Se ha observado que en una muestra de 1,529 pacientes y otra de 2,739 pacientes, la incidencia bruta estimada, entre 2003 y 2008, fue de 4.6 casos por cada 100,000 personas por año. Asimismo, se registró una prevalencia anual de 13.5 a 18.4 casos por cada 100,000 personas en los periodos correspondientes a 2003 y 2008, respectivamente. Esto indica que la SSc es una condición relativamente poco común en la población general, con una tasa de incidencia y prevalencia que varía a lo largo de esos años. Es importante destacar que esta enfermedad no solo afecta un sistema específico del cuerpo, sino que tiene un impacto sistémico, lo que significa que puede involucrar varios órganos y tejidos.

La variación en la incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo puede estar influenciada por diversos factores, como cambios en la detección y diagnóstico, así como posibles factores ambientales y genéticos. Estos datos proporcionan una visión cuantitativa de la frecuencia de la SSc en la población durante el periodo mencionado, lo cual es fundamental para comprender la carga de esta enfermedad en términos de salud pública, y para guiar estrategias de prevención y tratamiento.¹ En distintos estudios se ha demostrado que las mujeres poseen mayor probabilidad de resultar afectadas por la enfermedad, diversas diferencias geográficas,² y grandes

^AServicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco.

^BServicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca. Guadalajara, Jalisco.

desigualdades en cuanto a las incidencias, por ejemplo, desde 7 casos por millón de habitantes (en Japón de 1974 a 1976), hasta 489 por millón (en Italia en 1992). Sin embargo, al excluir investigaciones que abordaban agrupaciones temporales o encuestas en poblaciones específicas como los indios choctaw, la prevalencia de la SSc osciló generalmente entre 50 y 300 casos por millón.³

BASES FISIOPATOLÓGICAS

Como en el resto de las enfermedades autoinmunes, en la SSc intervienen una amplia serie de factores; como lo describió la hipótesis del doctor Sjögren hace más de 30 años. En ella sugería que la SSc surgía de un proceso básico de 3 pasos: disfunción neural, atrofia del músculo liso y fibrosis. Estos resultan cruciales en la patogénesis y la fisiopatología de las manifestaciones gastrointestinales.⁴

Para explicar la fisiopatología de las distintas afecciones gastrointestinales, se debe profundizar en varios aspectos inmunológicos y moleculares, así como aspectos de ciencias básicas (entre ellos se destacan modelos animales utilizados para estudiar la SSc). En la literatura se muestran la existencia de diversos sistemas, inducidos y espontáneos, que reproducen ciertos aspectos inflamatorios, inmunológicos y fibróticos de la enfermedad.⁵ Un ejemplo, es el modelo descrito por Roberts y colaboradores, el cual plantea una lesión primaria neural o del músculo liso como factor desencadenante de atrofia y esta como factor principal de la disfunción gastrointestinal, y no la fibrosis como resultado principal de dicho evento.⁶

Se ha demostrado múltiple evidencia que sugiere un rol de las neuronas entéricas y el músculo liso, así como de auto-anticuerpos contra receptores muscarínicos 3 (M3R), desempeñando un papel crucial en la dismotilidad gastrointestinal debido a que dichos anticuerpos actúan bloqueando la unión de acetilcolina al músculo liso gastrointestinal y lo estimulan.⁷ No obstante, estos no han sido los únicos auto-anticuerpos que han sido identificados en la fisiopatología del involucro gastrointestinal en SSc. También se han encontrado a los auto-anticuerpos contra vinculina (sus títulos se han encontrado elevados en pacientes con manifestaciones gastrointestinales intensas en el espectro de la SSc), RNPC3 y receptores nicotínicos de acetilcolina en los ganglios autónomos (AChR); que resultan asociados a síntomas gastrointestinales.⁸ Sin embargo, no se ha demostrado con exactitud una asociación con algún signo o síntoma en particular, a excepción de los anti-AchR, debido a que los ganglios

interfieren con la transmisión sináptica colinérgica y se asocian con un tránsito gastrointestinal lento.⁹

Furness y colaboradores, en su trabajo del año 2014, identificaron la importancia que posee el nervio vago en la regulación de la motilidad esofágica y la función del esfínter esofágico inferior (EEI), los cuales pueden verse alterados en la SSc. La disfunción del sistema autónomo en individuos afectados por la enfermedad gastrointestinal en el espectro de la SSc, junto con una mayor manifestación global de síntomas autonómicos, está asociada a una mayor gravedad del trastorno gastrointestinal en general. Esto incluye, específicamente, problemas como trastornos de la motilidad anorrectal, distensibilidad gástrica y dificultades en el funcionamiento del esófago.¹⁰

Se ha sugerido la existencia de afectación vascular en la SSc, lo cual lleva a manifestaciones gastrointestinales, debido a que esta se traduce en mayor producción de especies reactivas de oxígeno y mayor liberación de citocinas proinflamatorias. También promueven la producción de factores de crecimiento que conducen al reclutamiento de linfocitos T y B, llevando a cabo una retroalimentación positiva en cuanto a mediadores de inflamación. Esto, consiguientemente, atrae macrófagos al intersticio de los tejidos afectados, resultando en un proceso dañino que llevará a fibrosis.¹¹

Estudios en pacientes con SSc han revelado pruebas contundentes de una disminución en el flujo sanguíneo de la mucosa, tanto en el duodeno, como en el antro gástrico. Los análisis histológicos detallados del esófago y el estómago han puesto de manifiesto la apoptosis de células endoteliales, así como la presencia de infiltrados de tejido alrededor de los vasos sanguíneos y un engrosamiento notable de la membrana basal. Además, se han identificado lesiones vasculares características como la ectasia vascular gástrica antral (GAVE) y la telangiectasia del tracto digestivo, subrayando la extensa vasculopatía que afecta al sistema gastrointestinal en pacientes con SSc. Esta evidencia respalda la compleja interacción entre los componentes vasculares y el tracto gastrointestinal en esta enfermedad.¹²

Hablando de la participación de la inmunidad celular en la fisiopatología de las manifestaciones gastrointestinales de la SSc, podemos observar distintos cambios relevantes. Las biopsias del estómago muestran una acumulación de células del sistema inmunitario, mayoritariamente linfocitos T CD4+, con una marcada proporción elevada de células T CD4+/CD8+. En pacientes con SSc se destaca una tendencia hacia la polarización predominante de células T CD4+ hacia el tipo 2 auxiliar (Th2). La interleucina

4 (IL-4) desencadena la transformación de células CD4+ vírgenes en células Th2, activando posteriormente STAT6 y GATA3, lo que resulta en una mayor producción de IL-4, IL-13 y citocinas Th2 reconocidas. La IL-4 en un ciclo de retroalimentación positiva, amplifica su propia respuesta y también regula de manera positiva la respuesta inmune humoral al estimular la producción de inmunoglobulinas y un cambio en el isotipo.¹³

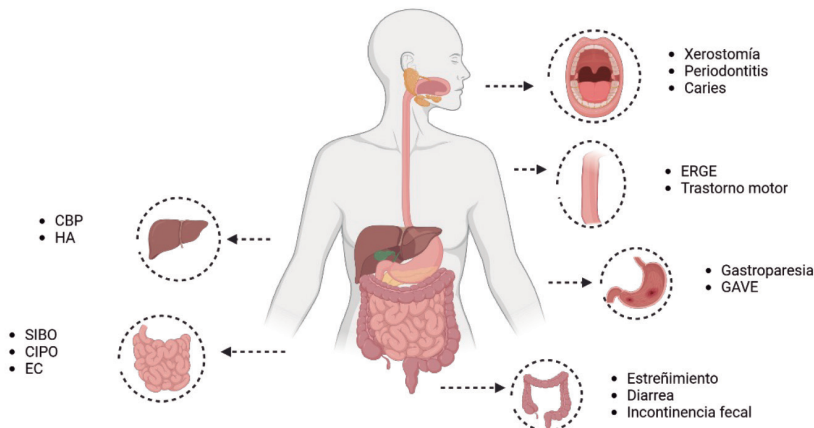
La IL-13 junto con la IL-6, liberada por diversas células, constituyen citocinas profibróticas, tanto a través de efectos profibróticos directos, como por la activación del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Se evidencia un incremento de células CD4+ en las especificaciones de biopsia gástrica, subrayando la respuesta inmune predominante en la mucosa gástrica en la SSc. Este fenómeno implica una interacción compleja entre células inmunitarias y citocinas, contribuyendo así a la patogénesis de la fibrosis observada en la enfermedad.¹⁴

La presencia de una mayor proporción de células T CD4+/CD8+ en los infiltrados inmunitarios destaca el predominio de la respuesta inmunitaria en la mucosa gástrica en el contexto de la SSc. Esta compleja interacción entre células inmunitarias y citocinas contribuye significativamente a la patogénesis de la fibrosis observada en esta enfermedad.^{15,16}

ESPECTRO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS GASTROINTESTINALES EN SSC

La SSc puede afectar a todo el sistema gastrointestinal. Las principales manifestaciones por sistema se describen a continuación.

Figura 1. Manifestaciones Gastrointestinales en Esclerosis Sistémica



ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. **GAVE:** Ectasia vascular antral gástrica. **CBP:** Colangitis biliar primaria. **HA:** Hepatitis autoinmune. **SIBO:** Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. **CIPO:** Pseudo-obstrucción intestinal crónica. **EC:** Enfermedad celiaca.

Cavidad Oral y Orofaringe

La región orofacial frecuentemente se ve afectada en los pacientes con SSc. Dentro de las manifestaciones maxilofaciales se encuentran: limitación en la apertura oral (microstomía), reducción en el tamaño de los labios (microqueilia), disminución en la distancia interincisiva, xerostomía, enfermedad periodontal, carcinoma de células escamosas de la lengua y trastornos de la articulación temporomandibular. La limitación en la apertura de la cavidad oral interfiere con la higiene y la masticación, siendo más frecuentes las caries dentales y la periodontitis.¹⁷ Hasta 50% de los pacientes tienen alteraciones faríngeas. En un estudio se les realizó videofluoroscopia de la deglución a 51 pacientes con SSc, encontrando trastornos de la deglución en 26%, como aspiración, retención e incoordinación del esfínter esofágico superior (EES).¹⁸

Esófago

El esófago es el órgano más afectado hasta en 90% de los casos. Es importante recordar que el tercio superior esofágico está compuesto por músculo estriado, y el tercio medio e inferior por músculo liso, siendo este último el afectado por la SSc. La peristalsis esofágica está coordinada, mayormente, por el sistema nervioso central (SNC), con neuronas pre-entéricas desde el núcleo motor dorsal del vago, innervando directamente los ganglios entéricos. Por lo tanto, una lesión en este núcleo puede afectar la motilidad en los dos tercios distales. Además, el nervio vago participa en la relajación del EEI para permitir el tránsito del bolo hacia el estómago, esto implica que, si existe una alteración en el reflejo inhibitorio vagal, se puede manifestar clínicamente con esofagitis por reflujo y daños en la mucosa, ambos frecuentes en la SSc.¹⁰

Los pacientes con SSc e involucre esofágico, generalmente reportan dos tipos de sintomatología: pirosis y regurgitación, debido a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y/o disfagia y dolor torácico asociados a dismotilidad esofágica. La disfagia no solamente se puede

relacionar con un trastorno motor, sino, también, con estenosis péptica o esofagitis por *Candida*. La ERGE puede contribuir a la enfermedad pulmonar intersticial mediante un mecanismo de microaspiraciones de ácido, que producen broncoconstricción.¹⁹

Estómago

El estómago funciona como reservorio para acomodar el alimento ingerido y como bomba para propulsar hacia el intestino delgado el bolo alimenticio en un tiempo adecuado. La acomodación gástrica implica una relajación del fundus mediado por el nervio vago, mientras que el vaciamiento gástrico (VG) depende de contracciones coordinadas que propulsan distalmente el bolo. Hasta 30-50% de los pacientes con SSC pueden tener retraso del vaciamiento gástrico. En un estudio publicado en el 2022 por Adler B y colaboradores, se les realizó gammagrafía intestinal completa a 97 pacientes con SSC, reportando que 35% cumplían criterios para gastroparesia (Gp); además, los niveles elevados de proteína B anti-centrómero (CENP-B) se correlacionaron con un VG más retardado.²⁰ Los síntomas asociados con Gp incluyen: saciedad temprana, plenitud posprandial, náusea, vómito, dolor epigástrico, distensión abdominal, síntomas de ERGE no controlados, anorexia y pérdida de peso.²¹

La disritmia gástrica es otro mecanismo fisiopatológico presente en los pacientes con SSC. Esta refleja una actividad irregular del marcapasos gástrico, caracterizado por una disminución y desacoplamiento de las ondas lentas normales, tanto en ayuno, como posprandial. Este mecanismo no solamente tiene correlación positiva con síntomas como náusea, distensión y dolor abdominal en pacientes con SSC, sino, también, con niveles séricos de péptido intestinal vasoactivo (regula la actividad del músculo liso y el flujo sanguíneo en el tracto digestivo) y motilina (hormona gastrointestinal que regula las contracciones interdigestivas).^{22,23}

La mayoría de los pacientes con SSC y GAVE se presentan con anemia por deficiencia de hierro sintomática o asintomática, y una minoría puede manifestarse como hemorragia gastrointestinal alta. En un estudio de casos y controles de pacientes con SSC-GAVE, 82% tenían anemia, requiriendo transfusión sanguínea en 45% de los casos. Asimismo, la GAVE se asoció con la presencia de anticuerpos anti-RNA-polimerasa III y aumento de las crisis renales.²⁴

Intestino Delgado

El intestino delgado es el segundo órgano digestivo más afectado en la SSc. La absorción de nutrientes depende de una adecuada función del intestino delgado. El sistema nervioso entérico juega un papel fundamental en dirigir los patrones de contracción intestinales, tales como: peristalsis, contracciones segmentarias, complejos migratorios mioeléctricos y retroimpulsión. La dismotilidad intestinal afecta hasta 60-80% de los pacientes y puede llevar a complicaciones como tránsito intestinal lento, pseudo-obstrucción intestinal crónica (CIPO), sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y neumatosis intestinal.^{10,17}

Los síntomas asociados a SIBO incluyen: diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, flatulencias, distensión abdominal, pérdida de peso y malabsorción de nutrientes (hierro, vitamina B12, vitaminas liposolubles como A, D y E).²⁵ Hasta un 3.9% de los pacientes pueden tener CIPO, siendo más frecuente en SSc difusa de más de 3 años de evolución. En un estudio con 175 pacientes e historia de pseudo-obstrucción, la CIPO se asoció al sexo masculino (HR=1.74), SSc difusa (HR=2.52), miopatía (HR=1.83) y con el uso de opioides (HR=2.38). La presencia de anti-RNA polimerasa II se asoció negativamente con CIPO (HR=0.34). Los síntomas de CIPO que sugieren obstrucción intestinal en ausencia de una causa mecánica, suelen ser crónicos y recurrentes, e incluyen los siguientes síntomas: náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal y distensión.²⁶

Adicionalmente, se ha reportado una prevalencia incrementada de enfermedad celíaca (EC) en pacientes con SSc, sin embargo, los resultados son conflictivos. En un estudio multicéntrico se comparó la prevalencia de EC en pacientes con enfermedades autoinmunes vs. controles sanos, encontrando una prevalencia más alta de EC en pacientes con SSc difusa (4.5%, $p \leq 0.002$ vs. controles).²⁷ Contrario a esto, Forbess y colaboradores reportaron una baja prevalencia de EC en 72 pacientes con SSc (3/72), concluyendo que la EC no es causa frecuente de síntomas gastrointestinales en esta población.²⁸

Colon y anorrecto

La afectación del colon por SSc se ha observado en 20-50% de los pacientes, y puede manifestarse con cambios en el patrón evacuatorio que van desde diarrea hasta estreñimiento. El estreñimiento crónico funcional se produce por múltiples mecanismos fisiopatológicos, siendo el tránsito de

colon lento uno de los principales. En pacientes con SSc, se ha reportado tránsito de colon lento en 48 de cada 100 pacientes con síntomas gastrointestinales mediante el uso de gammagrafía, y este se asocia positivamente con el sexo femenino, telangiectasia, tabaquismo y un puntaje de Medsger gastrointestinal ≥ 3 .²⁹

Las implicaciones clínicas de la afectación colónica pueden variar desde pacientes asintomáticos hasta la presencia de distensión abdominal, dolor, diarrea, incontinencia fecal (IF), estreñimiento crónico y pseudo-obstrucción. La diarrea puede ser multifactorial y se debe hacer un diagnóstico diferencial con: infecciosas, malabsorción de ácidos biliares, intolerancia a la fructosa y SIBO. Los trastornos anorrectales como la defecación disinérgica y la hiposensibilidad rectal, pueden exacerbar y contribuir a complicaciones como impactación fecal, pseudo-obstrucción e incluso perforación. La IF puede estar presente en 20-39% de los pacientes con SSc.³⁰

Hígado

La enfermedad hepática más frecuentemente asociada con SSc es la colangitis biliar primaria (CBP), la cual también se asocia con anticuerpos anti-centrómero. La prevalencia de CBP en SSc se ha reportado de 2-22%, y esta aumenta cuando se utilizan anticuerpos antimitocondriales, MIT3 y gp100 para el diagnóstico. El pronóstico es mejor cuando existe SSc-CBP que CBP solamente, debido a una progresión más lenta de la enfermedad hepática crónica avanzada. Adicionalmente, se ha descrito la sobreposición de SSc con hepatitis autoinmune, hipertensión portal idiopática, hipertensión portal intrahepática debido a hiperplasia nodular focal y colangitis esclerosante primaria.^{31,32}

ABORDAJE Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Y DISMOTILIDAD EN SSC

Cavidad Oral y Orofaringe

Independientemente de la presencia del síndrome de Sjögren, se recomienda un cuidado odontológico regular, debido a la reabsorción mandibular, pérdida dentaria y posible carcinoma de lengua. Es importante educar a los pacientes sobre la higiene bucal para prevenir infecciones. En pacientes con limitación severa de la apertura oral (<30mm) y trastornos de la articulación temporomandibular, deben ser referidos a programas

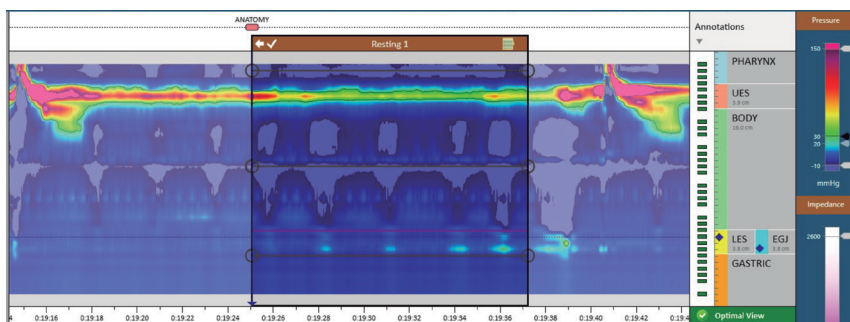
especiales de rehabilitación, uso de férulas oclusivas y prótesis flexibles dependiendo del caso.³³ Para abordar la disfagia orofaríngea, se recomienda la videofluoroscopia de la deglución.¹⁸ En caso de disfunción orofaríngea debe referirse al paciente a terapia del lenguaje para optimizar los mecanismos de la deglución y reducir el riesgo de aspiración.³⁴

Esófago

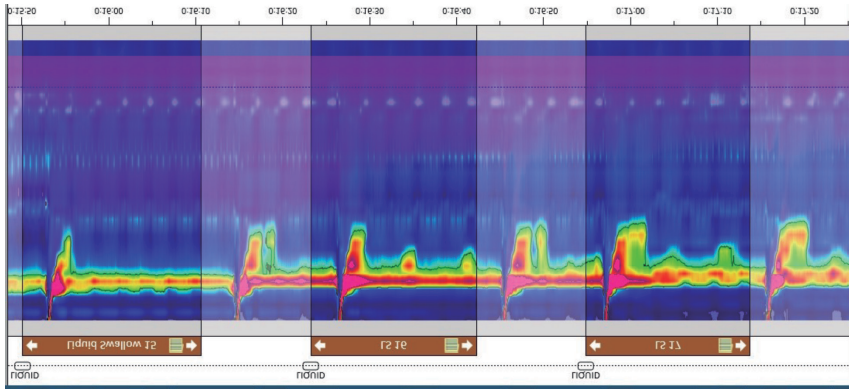
El primer paso en el abordaje de los síntomas esofágicos en SSc suele ser una endoscopia, sobre todo si el síntoma principal es disfagia. La endoscopia sirve para diagnosticar esofagitis de diversas etiologías como ERGE, esofagitis eosinofílica, infecciosas, y puede ser terapéutica en el caso de estenosis péptica.³⁵ Los síntomas de ERGE en pacientes con endoscopia normal o esofagitis grado A de Los Ángeles, se pueden evaluar mediante pHmetría ambulatoria, con o sin impedancia, ya que ayuda no solo a establecer un diagnóstico definitivo de ERGE, sino, también, a establecer asociación sintomática.³⁶

La manometría esofágica de alta resolución (MEAR) es el estándar de oro para evaluar la motilidad esofágica. Los hallazgos manométricos típicos en SSc incluyen: disminución de la presión del EEI (50% de los pacientes) (Imagen 1A) y peristalsis inefectiva (hasta 60%) o ausente del cuerpo esofágico. El esófago clásico de SSc por MEAR corresponde a la contractilidad ausente (Imagen 1B). Otro hallazgo frecuente es la ausencia de reserva peristáltica evaluada mediante la maniobra de tragos múltiples (Imagen 1C). La presencia de anticuerpos anti-Sc170 y la ausencia de anti-centrómero se han asociado con dismotilidad esofágica.^{35,37}

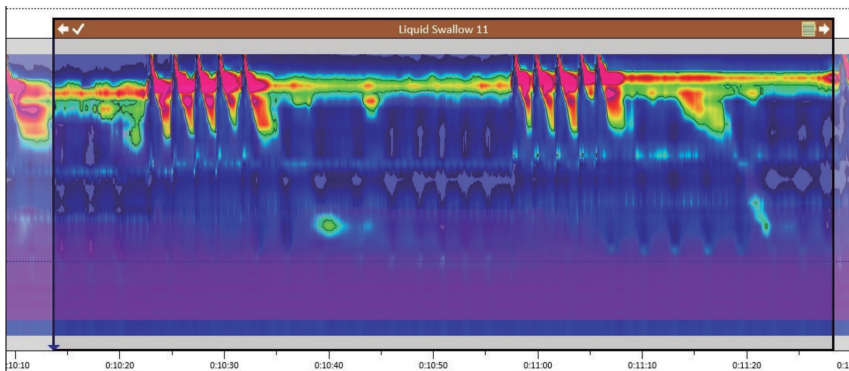
Imagen 1A, 1B, 1C. Manometría Esofágica de Alta Resolución en Pacientes con SSc



A) Hipotensión del esfínter esofágico inferior.



B) Ausencia de contractilidad.



C) Maniobra de tragos múltiples con ausencia de reserva peristáltica.

En general, el tratamiento es de soporte, se deben dar recomendaciones como masticar bien los alimentos, evitar grandes bocados y tomar agua como complemento de la ingesta de sólidos. No existen ensayos clínicos que evalúen el uso de procinéticos a largo plazo en pacientes con dismotilidad por SSc.³⁸ En pacientes con ERGE o síntomas de dismotilidad se puede utilizar tratamiento farmacológico, de acuerdo con las guías locales e internacionales.^{39,40} Para considerar cirugía antirreflujo en un paciente con SSc y contractilidad ausente, se necesita un equipo multidisciplinario. El *bypass* gástrico en Y-de-Roux es otra opción terapéutica en casos seleccionados.¹⁷

Estómago

La gammagrafía de VG con sólidos de 4 horas es el estándar de oro para el diagnóstico de Gp, siendo anormal cuando existe retención gástrica de un 10% o más de la comida radiomarcada a las 4 horas. Otra alternativa, es la prueba de aliento con carbono 13 utilizando ácido octanoico incorporado a una comida sólida.⁴¹ Las estrategias terapéuticas en Gp dependen de la severidad de los síntomas e inician con medidas generales, como una dieta baja en grasas y de partículas pequeñas, y el soporte nutricional. Existen múltiples procinéticos y antieméticos que se pueden utilizar en Gp y SSc, como metoclopramida, domperidona, itoprida y prucaloprida. Otras opciones terapéuticas como la inyección de toxina botulínica, la miotomía gástrica endoscópica oral (GPOEM) y el neuroestimulador gástrico, se reservan para casos refractarios después de una discusión multidisciplinaria.^{2,20,35}

En pacientes con anemia o sospecha de hemorragia digestiva oculta, la endoscopia es el estándar de oro por su potencial para diagnosticar lesiones vasculares, angiodisplasias y GAVE (estómago en sandía). El tratamiento de la anemia sintomática en SSc se basa en transfusiones sanguíneas intermitentes y suplementación con hierro. La coagulación con plasma argón por endoscopia es el tratamiento de primera línea para GAVE, en casos refractarios se ha descrito el uso de ablación por radiofrecuencia. El tratamiento quirúrgico, es decir, la antrectomía, se reserva para pacientes que no responden a manejo médico ni endoscópico.⁴²

Intestino Delgado

La obtención de imágenes transversales del intestino delgado (resonancia magnética o tomografía axial computarizada) es el método de elección para evaluar pseudo-obstrucción y dilatación de asas en ausencia de obstrucción mecánica. El tratamiento de CIPO en SSc es similar al de otras etiologías, incluyendo el uso de procinéticos, laxantes y, ocasionalmente, enemas. En casos severos se requiere hospitalización para reposo intestinal, colocación de sonda nasogástrica, hidratación intravenosa y corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos. El manejo quirúrgico generalmente no se recomienda por el riesgo de íleo prolongado y falla en la anastomosis.¹⁷

Para el diagnóstico de SIBO, el cultivo de aspirado yeyunal sigue siendo el estándar de oro ($>10^3$ unidades formadoras de colonias) con la

desventaja de ser un procedimiento invasivo.⁴² Es por esto que las pruebas de aliento con hidrógeno-metano, utilizando como sustrato glucosa o lactulosa, son de preferencia por su naturaleza no invasiva y mayor disponibilidad. Se consideran positivas cuando la concentración de hidrógeno aumenta ≥ 20 ppm en los 90 minutos posteriores a la ingesta de glucosa/lactulosa, o un incremento ≥ 10 ppm en los niveles de metano. Tienen una sensibilidad del 60% y especificidad del 80% para SIBO.⁴³ La rifaximina es el antibiótico no absorbible más estudiado para el tratamiento de SIBO en pacientes sin SSc, se recomienda por su eficacia y seguridad. Otros antibióticos como ciprofloxacino, metronidazol y neomicina también se han utilizado, pero con mayores efectos adversos.^{35,42}

Colon y Anorrecto

El abordaje diagnóstico del estreñimiento crónico en SSc se realiza de la misma forma que un paciente sin SSc. La exploración y tacto rectal son fundamentales para evaluar la presencia de patología anorrectal como fisuras y/o hemorroides, además de inspeccionar el tono en reposo del esfínter anal, la contractilidad y la coordinación de la defecación. En pacientes con datos de alarma como hematoquecia, rectorragia, pérdida de peso y/o edad mayor a 45 años, se debe realizar una colonoscopia diagnóstica.

El tránsito de colon se puede valorar mediante marcadores radioopacos, gammagrafía o cápsula de motilidad inalámbrica, dependiendo de la disponibilidad. En pacientes con sospecha de disinergia defecatoria se debe realizar una manometría anorrectal y, de ser confirmada, realizar terapia de biorretroalimentación como tratamiento de primera línea.^{34,35,42} El tratamiento del estreñimiento crónico abarca las medidas higiénico-dietéticas como tratamiento farmacológico, de acuerdo con los diferentes consensos y guías nacionales e internacionales.^{44,45}

El tratamiento de la diarrea en SSc debe ir orientado hacia la etiología para obtener mejores resultados. La primera línea de tratamiento incluye modificaciones en la dieta o, incluso, una dieta baja en FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables). Respecto a la IF, las modalidades diagnósticas incluyen la manometría anorrectal, el ultrasonido endoanal y la defecografía. El tratamiento de la IF se basa en modificaciones de la dieta, uso de fibras hidrosolubles y fármacos antidiarreicos. La terapia de biorretroalimentación para IF ha demostrado mejoría de síntomas y calidad de vida.⁴² En casos severos, la estimulación del nervio sacro ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con SSc.⁴⁶

Hígado

Algunas consideraciones importantes en el manejo de las enfermedades hepáticas incluyen el ajuste de las dosis de los medicamentos metabolizados por el hígado y uso cauteloso de la prednisona. En pacientes con SSc, el uso de prednisona se asocia a un incremento en el riesgo de crisis renal. Cuando existe sobreposición con hepatitis autoinmune y/o CBP, se recomienda que los pacientes sean evaluados por el servicio de hepatología.³⁵

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones gastrointestinales en SSc conllevan una morbilidad y mortalidad significativa, por lo tanto, es de importancia conocer los mecanismos fisiopatológicos, afectaciones sistémicas, abordaje y tratamiento de las principales patologías digestivas que afectan a estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Furst DE, Fernandes AW, Iorga ŞR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of Systemic Sclerosis in a Large US Managed Care Population. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):784–6.
2. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Sep 12;114(9):1441–54.
3. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):223–35.
4. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1994 Aug;37(9):1265–82.
5. Bocchieri MH, Jimenez SA. Animal models of fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Feb;16(1):153–67.
6. Roberts CGP, Hummers LK, Ravich WJ, Wigley FM, Hutchins GM. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Gut*. 2006 Dec 1;55(12):1697–703.

7. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blomain ES, *et al.* Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016 Jun 1;310(11): G1052–60.
8. Suliman Y, Kafaja S, Oh SJ, Alemam M, Bagnato G, Abignano G, *et al.* Anti-vinculin antibodies in scleroderma (SSc): a potential link between autoimmunity and gastrointestinal system involvement in two SSc cohorts. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun 24;40(6):2277–84.
9. McMahan ZH, Domsic RT, Zhu L, Medsger TA, Casciola-Rosen L, Shah AA. Anti- `<scp>RNPC</scp>` -3 (U11/U12) Antibodies in Systemic Sclerosis in Patients With Moderate-to-Severe Gastrointestinal Dysmotility. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep 6;71(9):1164–70.
10. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control. In 2014. p. 39–71.
11. Gabrielli A, Avvedimento E V., Krieg T. Scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 2009 May 7;360(19):1989–2003.
12. Marie I, Antonietti M, Houivet E, Hachulla E, Maunoury V, Bienvenu B, *et al.* Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul 2;40(2):189–99.
13. Chizzolini C, Boin F. The role of the acquired immune response in systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015 Sep 8;37(5):519–28.
14. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015 Sep 8;37(5):543–57.
15. O'Reilly S, Hugel T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology*. 2012 Sep 1;51(9):1540–9.
16. Manetti M, Neumann E, Müller A, Schmeiser T, Saar P, Milia AF, *et al.* Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2866–73.
17. Luquez-Mindiola A, Atuesta AJ, Gómez-Aldana AJ. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis: An updated review. *World J Clin*

Cases. 2021 Aug 6;9(22):6201–17.

18. Fraticelli P, Pisani AM, Benfaremo D, De Marino L, Campioni D, Carboni N, *et al.* Videofluorography swallow study in patients with systemic sclerosis: correlation with clinical and radiological features. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 119(4):108–14.
19. Denaxas K. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol.* 2018.
20. Adler B, Hummers LK, Pasricha PJ, McMahan ZH. Gastroparesis in systemic sclerosis: a detailed analysis using whole-gut scintigraphy. *Rheumatology.* 2022 Nov 2;61(11):4503–8.
21. Volkmann ER, McMahan Z. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: pathogenesis, assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Nov;34(6):328–36.
22. McNearney T, Lin X, Shrestha J, Lisse J, Chen JDZ. Characterization of gastric myoelectrical rhythms in patients with systemic sclerosis using multichannel surface electrogastrography. *Dig Dis Sci.* 2002 Apr;47(4):690–8.
23. McNearney TA, Sallam HS, Hunnicutt SE, Doshi D, Wollaston DE, Mayes MD, *et al.* Gastric slow waves, gastrointestinal symptoms and peptides in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterology and motility.* 2009 Dec;21(12):1269-e120.
24. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, *et al.* Prevalence, Correlates and Outcomes of Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: A EUSTAR Case-control Study. *J Rheumatol.* 2014 Jan;41(1):99–105.
25. Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Mar;47(1):193–208.
26. Dein E, Kuo PL, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):405–10.
27. Bartoloni E, Bistoni O, Alunno A, Cavagna L, Nalotto L, Baldini C, *et al.* Celiac Disease Prevalence Is Increased in Primary Sjögren's Syndrome and Diffuse Systemic Sclerosis: Lessons from a Large Multi-Center Study. *J Clin Med.* 2019 Apr 19;8(4):540.

28. Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, Bosworth BP, Lyman S, Davids ML, *et al.* Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatology*. 2013 May 1;52(5):939–43.
29. Cheah JX, Perin J, Volkmann ER, Hummers LK, Pasricha PJ, Wigley FM, *et al.* Slow Colonic Transit in Systemic Sclerosis: An Objective Assessment of Risk Factors and Clinical Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Feb 13;75(2):289–98.
30. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ, *et al.* Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Mar 6;19(3):166–81.
31. Skare TL, Nisihara RM, Haider O, Azevedo PM, Utiyama SRR. Liver autoantibodies in patients with scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2011 Jan;30(1):129–32.
32. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, *et al.* Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2250–6.
33. Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, *et al.* Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1126–33.
34. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, *et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327–39.
35. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018 Feb;44(1):15–28.
36. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, *et al.* Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2023 Sep 21; gutjnl-2023-330616.
37. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, *et al.* Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0 ©. *Neurogastroente-*

rology & Motility. 2021 Jan 29;33(1).

38. Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):165–70.
39. Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, Hernández-Guerrero A, Torres-Villalobos G, Ramos-de la Medina A, *et al*. [The Mexican consensus on gastroesophageal reflux disease. Part II]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(4):231–9.
40. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):984-994.e1.
41. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M, *et al*. Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 6;15(5):291–308.
42. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, *et al*. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine*. 2022 Nov 11;101(45): e31780.
43. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, *et al*. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 May;112(5):775–84.
44. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, *et al*. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020 Feb 22;32(2).
45. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopéz-Colombo A, Amieva-Balmori M, Carmona Sánchez R, Charúa Guindic L, *et al*. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 Apr;83(2):168–89.
46. Kenefick NJ. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut*. 2002 Dec 1;51(6):881–3.

Capítulo 2

Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares en Autoinmunidad Sistémica: Síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica

Dra. Sandra C. Solórzano Olmos^A

Las enfermedades sistémicas autoinmunes son un grupo de desórdenes inmunológicos con el común denominador de la presencia de un proceso sistémico autoinmune idiopático. Pueden causar una amplia variedad de manifestaciones gastrointestinales (GI), pero estas también pueden ser complicaciones de su tratamiento.¹

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Es una enfermedad sistémica autoinmune de causa desconocida que puede afectar cualquier órgano. Se caracteriza por la producción de auto-anticuerpos y es considerada la enfermedad autoinmune prototípica. Generalmente, afecta hasta 90% de mujeres en edad reproductiva. La actividad del LES en el sistema gastrointestinal (GI) es relativamente infrecuente, puede ser severa y potencialmente mortal.^{2,3} Se presenta en 50% de los pacientes en el transcurso de su vida por actividad del LES o por efectos colaterales de su tratamiento, infecciones subyacentes, o algún otro proceso recurrente. Los factores de riesgo para afección GI son el fenómeno de Raynaud, hipocomplementemia y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).³

^APractica Privada, Hospital México Americano. Estado de Guadalajara.

La enteritis lúpica engloba un amplio espectro de alteraciones GI. Se presenta en 2-5.8% de los pacientes, con una media de edad de 34 años y un promedio de 34.3 meses después del diagnóstico de LES. La actividad GI sin actividad de LES es poco común y se define como inflamación o vasculitis del intestino delgado. Es confirmada por estudios de imagen o biopsias, el síntoma predominante es el dolor abdominal, que varía en carácter y severidad. La mortalidad en pacientes con LES y dolor abdominal es 11%.²

Aproximadamente 25-50% de los pacientes presentan úlceras orales indoloras que involucran el paladar duro. Otras manifestaciones orales incluyen lesiones hiperqueratóticas e infiltrados liquenoides inflamatorios mononucleares que aparecen como máculas y placas a la visualización directa.² La disfagia es la molestia GI más frecuente, 20-70% de los pacientes también pueden presentar dolor torácico retroesternal, pirosis, regurgitación u odinofagia. Los síntomas pueden ser secundarios a un desorden de motilidad esofágica subyacente que no se encuentra asociado a la actividad de la enfermedad o su duración.

Sin embargo, puede estar asociado al fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP), no está clara su asociación a la presencia de otro desorden del tejido conectivo. El mecanismo es desconocido, puede ser por reacción inflamatoria, isquemia o cambios por vasculitis en el plexo de Auerbach. Los pacientes con LES tratados con inmunosupresores tienen riesgo de infecciones esofágicas (*Candida*, citomegalovirus, herpes simple), de daño a la mucosa por pastillas y, rara vez, vasculitis con isquemia, o en casos extremos, perforación esofágica.

Los pacientes con LES pueden presentar dolor o malestar epigástrico, sensación de plenitud, saciedad temprana y náuseas por enfermedad ácido péptica, o ser asintomáticos hasta que presentan sangrado GI, obstrucción de la salida gástrica, penetración, fistulización o perforación de una úlcera péptica. No se conoce si el incremento en el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica es secundario al LES, al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o por infección por *Helicobacter pylori*. Los glucocorticoides no incrementan el riesgo de úlcera péptica, pero exacerban el riesgo inducido por AINES. Se recomienda examinar para *H. pylori* antes del tratamiento con AINES a largo plazo y el uso de inhibidor de bomba de protones (IBPs) en quienes requieren AINES y tienen riesgo de toxicidad GI.

La pseudo-obstrucción intestinal es una complicación poco frecuente en el colon e intestino delgado, con signos y síntomas de obstrucción mecánica sin lesión obstructiva intestinal. Usualmente se observa en

pacientes con LES activo, pero puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Se presenta con dolor agudo, recurrente o crónico y distensión abdominal. Su causa es desconocida, los mecanismos posibles incluyen depósito de complejos inmunes en las células del músculo liso o vasculitis con isquemia crónica e hipomotilidad secundaria a daño visceral al músculo liso y nervios entéricos, lo cual causa disfunción del sistema nervioso autónomo y compromete la motilidad GI.⁴ El diagnóstico se realiza con estudios de imagen y manometría, las radiografías de abdomen muestran datos de obstrucción intestinal.² El tratamiento con LES involucra altas dosis de esteroides solos o combinados, con agentes inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida, uso de procinéticos y soporte nutricional.

La enteropatía perdedora de proteínas es inusual. Se presenta en mujeres jóvenes con aparición de edema importante e hipoalbuminemia sin proteinuria en rango nefrótico. Los mecanismos propuestos son alteración de la permeabilidad de la pared intestinal y conversión del complemento con daño mediado por citoquinas, vasodilatación y/ o linfangiectasia.⁵ Se presenta diarrea severa en 50% de los pacientes y LES clínicamente severo con involucro multiorgánico. Deben excluirse otras causas de hipoalbuminemia como proteinuria, enfermedad hepática, disminución de la síntesis de proteínas o malnutrición proteica.

El diagnóstico se basa en la escintigrafía con Tc 99 y estudios fecales de alfa-1-antitripsina. Niveles de albúmina sérica menor de 22 g/L y proteína urinaria menor de 0.84 g/dl tienen alta especificidad y valor predictivo positivo para identificarla.² El manejo debe mantener el estatus nutricional y el tratamiento del LES. Los pacientes responden a los glucocorticoides, a la azatioprina y ciclofosfamida.

La asociación con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es poco común, la prevalencia de colitis ulcerativa es comparable a la población general. La asociación con enfermedad Crohn se estima del 0.3-0.7%. Desde el uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) en IBD es difícil discernir cuando las características del LES representan LES inducido por drogas o por inflamación sistémica de la enfermedad.⁶ El 11-26% de los pacientes con IBD tratados con adalimumab tienen ANA positivos, así como 45% de los tratados con infliximab.

Las anormalidades en los exámenes hepáticos son comunes, con elevación de transaminasas del 15-55% de los pacientes, hepatomegalia hasta en 40% y las alteraciones significativas son infrecuentes. Las causas son factores como daño inducido por drogas: AINES, metrotexato, azatioprina, micofenolato, corticoides y otras condiciones asociadas. Estas pueden

ser hemólisis, esteatosis, hepatitis viral, trombosis vascular (especialmente por Síndrome antifosfolípido), sobreposición con hepatitis y colangitis autoinmune o por actividad del LES.³

En patología de la vía biliar se considera que el daño en la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la colecistitis autoinmune, es por vasculitis subclínica en la red capilar intramural y eventualmente, progresa a colecistitis acalculosa.² En un estudio de 206 pacientes con LES, 124 tenían alguna alteración en las pruebas de función hepática y 43 de ellos cumplían los criterios para enfermedad hepática. En la biopsia hepática de 33 pacientes que persistieron con alteraciones, se observó lo siguiente: cirrosis hepática, hepatitis crónica activa, hepatitis granulomatosa, necrosis con colestasis centrolobulillar, hepatitis crónica persistente, colangitis biliar primaria (CBP), esteatosis y toxicidad por drogas. De 9 pacientes con biopsias hepáticas seriadas, en 4 progresó la enfermedad y 3 fallecieron.⁷ Durante otra revisión de 40 pacientes con LES y anormalidad en enzimas hepáticas evaluados por el gastroenterólogo, se encontró que la enfermedad terminal hepática es infrecuente, 3 de los pacientes presentaron CBP, 4 tuvieron anormalidades secundarias a drogas, 6 hepatitis autoinmune, 8 hígado graso y 8 hepatitis viral.⁸

Las complicaciones atribuidas a los anticuerpos antifosfolípido son el Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad hepática venooclusiva, hiperplasia nodular regenerativa, infarto hepático y elevación transitoria de las enzimas hepáticas por trombos de fibrina. La hepatitis lupoide es la hepatitis autoinmune con similitudes clínicas y serológicas secundarias al LES. Es la hepatitis autoinmune tipo I, una hepatitis crónica activa con anticuerpos circulantes contra el núcleo (ANA) y/o el músculo liso (ASMA). Es relativamente rara en los pacientes con LES y los estudios retrospectivos la reportan de 1.3%-4.7%.

La hepatitis lúpica es una entidad distinta e insidiosa con elevación de transaminasas, pocas veces aguda en pacientes con diagnóstico de LES y frecuentemente con anticuerpos anti-ribosoma P positivos. En la biopsia se observan áreas de infiltración linfocítica peri-portal con áreas aisladas de necrosis. No hay evidencia de que el LES tenga un rol patogénico en la hepatitis. Las transaminasas se elevan 2 a 3 veces de lo normal y, en casos severos, se observan elevaciones significativas hasta 10 veces sobre su límite. Los síntomas son inespecíficos, como fatiga, malestar y anorexia, en casos severos, ictericia, hepatomegalia o ascitis. Ambas manifestaciones responden al tratamiento con glucocorticoides.

La pancreatitis aguda ocurre en 0.7-22% de los pacientes, es más prevalente en los primeros años del inicio de los síntomas del LES. En la

mayoría de los pacientes con LES activo, su presentación no difiere de aquellos sin LES. Se han detectado niveles de amilasa elevados en ausencia de pancreatitis.⁹ El mecanismo patogénico se desconoce, se ha propuesto el daño vascular secundario a vasculitis por trombosis, frecuentemente asociado a anticuerpos antifosfolípidos y factores de riesgo de los pacientes sin LES, litos vesiculares, alcohol, infección e hipertrigliceridemia. La azatioprina se ha implicado como causa de pancreatitis inducida por drogas. La mayoría de los casos son idiopáticos y no hay evidencia que sugiera que los glucocorticoides o la azatioprina sean causas potenciales. El manejo es el mismo que el de todas las pancreatitis agudas y hay estudios que sugieren que los glucocorticoides disminuyen la mortalidad, pero en los que claramente hay evidencia de LES activo.

La isquemia y vasculitis mesentérica son complicaciones infrecuentes del LES y de alta letalidad. Se pueden presentar insidiosamente con dolor abdominal postprandial, aversión a la comida, pérdida de peso, náusea, vómito y diarrea secundarios a isquemia mesentérica crónica. Los pacientes con trombosis mesentérica e infarto pueden presentar abdomen agudo, perforación y peritonitis. Los mecanismos propuestos incluyen la vasculitis y depósito de complejos inmunes, anticuerpos antifosfolípidos circulantes y activación del complemento que activa las células endoteliales y plaquetas con trombosis de los vasos del intestino delgado.⁹

El yeyuno e íleon son los segmentos más afectados. Macroscópicamente el examen revela edema, hiperemia o isquemia intestinal de la pared, con o sin infarto.² En etapas tempranas los estudios radiográficos pueden no mostrar alteraciones como dilatación segmentaria intestinal, niveles hidroaéreos, impresiones dactilares, o estrechamiento del lumen y pseudo-obstrucción. La tomografía computada (TAC), resonancia magnética (RM) y angiografía pueden revelar asas intestinales dilatadas, adelgazamiento difuso, realce anormal de la pared intestinal, edema mesentérico, estenosis o ingurgitación de los vasos mesentéricos.

La TAC es el estudio de elección, muestra hasta en 98% de las imágenes edema de pared intestinal, y en 71%, imagen en doble halo, incremento en la visibilidad de los vasos mesentéricos y atenuación de la grasa. La media de la proteína C reactiva (PCR) se reporta en 2.0 mg/dl con niveles bajos de complemento en 88%, ANA positivos en 92% y con Ac DNA presentes en 74%, anti-rnp en 28%, anti SSA en 26% y anti-SM positivos en 24% y proteinuria en 47%.⁹ El tratamiento incluye reposo completo del intestino, y al descartar la perforación intestinal, altas dosis de glucocorticoides hasta el control de la enfermedad. En pacientes que no responden o con recurrencia de síntomas puede agregarse ciclofosfamida

intravenosa. La cirugía se reserva para pacientes con isquemia avanzada o sin respuesta rápida a la terapia médica.²

La peritonitis secundaria a LES no es común, se encuentra presente en 10% de los pacientes durante una recaída de la enfermedad con dolor abdominal y abdomen agudo. Esta puede enmascararse por el uso de inmunosupresores y puede presentar peritonitis crónica y el desarrollo gradual de ascitis indolora.² La ascitis no es frecuente, otras causas de la peritonitis secundaria a LES son la falla cardiaca congestiva, hipoalbuminemia por Síndrome nefrótico o enteropatía perdedora de proteínas (debe realizarse paracentesis abdominal para determinar la causa). La peritonitis aguda o crónica por LES responde al tratamiento con glucocorticoides, cloroquina, azatioprina y ciclofosfamida.

La farmacoterapia utilizada en los pacientes con LES puede provocar daño GI y hepatobiliar. Los AINES pueden provocar gastritis, ulceraciones de la mucosa del estómago, sangrado GI y elevación de las enzimas hepáticas. Los corticoides pueden provocar hiperlipidemia, hígado graso y complicaciones por obesidad central. La hidroxicloroquina puede provocar calambres abdominales, náusea, vómito y diarrea. La azatioprina, además de los efectos GI adversos, se ha asociado a pancreatitis. El metotrexato puede ocasionar hepatotoxicidad y, en ocasiones, cirrosis, por lo que debe realizarse vigilancia y se contraindica en pacientes con otras hepatitis crónicas.²

SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

Es un desorden autoinmune infiltrativo mediado por linfocitos con destrucción de las glándulas exocrina, disfunción secretora y sequedad de las membranas mucosas.¹⁰ Debe hacerse un diagnóstico diferencial con la alta prevalencia de ojo y boca seca, fatiga y dolor musculoesquelético de otras enfermedades. Los ANA y hallazgos histopatológicos de la sialoadenitis pueden imitar al SS. Es el segundo desorden reumático autoinmune más común después de la artritis reumatoide (AR), es infradiagnosticado con predominio femenino de entre 9:1 a 24:1,¹¹ es más común en caucásicos entre la 4^a y 6^a décadas de la vida.

Su patogénesis no se conoce del todo, es una compleja interacción con disfunción de células T y B. La causa es la infiltración mononuclear de las estructuras glandulares. Las células T son el constituyente clave en los infiltrados en las biopsias. Se sugiere que las células T auxiliares y sus citoquinas contribuyen al proceso inflamatorio y las interleucinas 17 y 18

se asocian a enfermedad avanzada. La hiperactividad de las células B se ha implicado en las manifestaciones extraglandulares mediadas por el factor activador de linfocitos B.¹² La biopsia de glándulas salivales (del labio y glándulas parótidas) es la piedra angular en el diagnóstico con sialoadenitis linfocítica y agregados de al menos 50 linfocitos y la presencia de más de un agregado inflamatorio de 50 o más células mononucleares por 4 mm² de tejido glandular.

La xerostomía y xeroftalmia son los síntomas clásicos de sicca en SS, 25-30% de los pacientes presentan involucro extraglandular y manifestaciones GI severas, en donde es común la disfagia. Se presenta gastritis y anticuerpos anti-células parietales en 23% de los pacientes con dolor en epigastrio, náusea, vómito, distensión y saciedad temprana. La pancreatitis, la insuficiencia pancreática y la esteatorrea son poco frecuentes. Las manifestaciones hepáticas incluyen CBP y aceleración de la hepatitis C. El 49% de los pacientes con SS presentan anomalías hepáticas.¹²

Los síntomas se presentan en relación con la duración de la enfermedad, la falta de saliva disminuye los factores protectores, por lo cual son frecuentes las infecciones oportunistas como *Candida albicans* en 87% de los pacientes con infección de la lengua, fisuras, candidiasis generalizada y queilitis angular. Como consecuencias se aceleran las caries dentales, se presenta daño periodontal, queilitis angular, resequeidad labial, úlceras y aftas inespecíficas. Los cambios en la composición de la saliva causan sobrecrecimiento de organismos implicados en carcinogénesis con propensión a desarrollar linfomas, particularmente en glándulas salivales. Se estima que los pacientes tienen 44 veces más probabilidades de desarrollar linfoma tipo B que la población general. El diagnóstico por imagen incluye escintigrafía salival usando Tecnecio-99 pertechnetato de sodio. El daño de las glándulas parótidas puede evaluarse con sialografía por RMN y USG.¹³

ESCLEROSIS SISTÉMICA (SSC)

Es una enfermedad de fisiopatología no totalmente definida. Es más frecuente en mujeres con un predominio de 5:1 y se presenta un peor pronóstico si se manifiesta a temprana edad, y en enfermedad difusa (dcSSc). Está caracterizada por alteraciones de la inmunidad humoral y celular, y un estado inflamatorio autoinmune junto con alteraciones fibroproliferativas en la microvasculatura con depósito de fibras de colágeno. En la enfermedad temprana predomina la inflamación, mientras que, en la tardía, la fibrosis. El fenómeno de Raynaud y la esclerosis de la piel son

los hallazgos clínicos más visibles. La complicación más frecuente en los órganos internos en 90% de los pacientes es la afectación GI; afecta cualquier región entre la boca y el ano, tiene una alta correlación entre la actividad de la enfermedad y la alteración del tracto digestivo superior.

En 10% de los casos la manifestación inicial es el daño GI en ausencia de enfermedad en la piel. En el género masculino existe mayor riesgo de severidad en la dismotilidad, miopatía y síntomas de sicca.¹⁴ A los 2 años del diagnóstico, el compromiso GI se reporta en 9.1% de los pacientes, y a los 4 años, en 16%. La afectación GI severa disminuye la calidad de vida e incrementa el riesgo de muerte al doble, la sobrevida a 9 años es del 15%.¹⁵ El compromiso GI es la tercera causa de muerte después del daño cardiopulmonar y renal. Los pacientes con anticuerpos anti-RNA polimerasa III presentan un menor compromiso GI que aquellos con anticuerpos anti-topoisomerasa I o anticuerpos anti-centrómero. La enfermedad puede ser limitada (lcSSc) en 80% de los pacientes o difusa (dcSSc) en 20%; la región facial se ve afectada en ambas manifestaciones de la enfermedad.

La fibrosis progresiva por depósito de colágeno y componentes de la matriz extracelular causan disfunción neuromuscular, fenómenos vasculares y autoinmunes con dismotilidad, malabsorción, malnutrición, dilatación del intestino con pseudo-obstrucción intestinal, perforación y neoplasia. La hiperrespuesta del endotelio vascular en los eventos de vasoconstricción con subsecuente reperfusión manifestada por el fenómeno de Raynaud llevan a hipoxia e isquemia, generando radicales libres de oxígeno que estimulan la proliferación de fibroblastos e incrementan la producción de la matriz extracelular.

Los cambios orofaciales en 2/3 de los pacientes limitan la apertura de la boca (microstomía) y los labios (microquelia), reducen la distancia intersticial, generan xerostomía, enfermedad periodontal, ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, carcinoma de células escamosas de la lengua, resorción del arco cigomático y del ángulo mandibular, proceso coronoide y cóndilo, que lleva a fracturas patológicas y desórdenes de la articulación temporomandibular. La sicca ocurre hasta en 70% de los pacientes con problemas de masticación e higiene oral, caries dental, disgeusia, disfagia y estomatodinia. Las anomalías faríngeas ocurren en 50% de los pacientes y para la deglución en 26%, con escape oral, retención, aspiración leve a moderada e incoordinación del esfínter esofágico superior. La severidad se correlaciona con la duración del daño en la piel y el fenómeno de Raynaud.¹⁶

El esófago es el órgano interno más afectado hasta un 90% con compromiso de la motilidad esofágica y síntomas como disfagia, dolor torácico y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), aun en pacientes asintomáticos se encuentran alteraciones en la mucosa esofágica.¹⁷ El estudio incluye endoscopías, Ph-metría e impedancia, siendo los hallazgos manométricos típicos la peristalsis débil o ausente del cuerpo esofágico e hipotensión del EEI, (el llamado esófago clásico de ESSc).¹⁴ La pérdida de la reserva peristáltica evaluada con múltiples tragos rápidos es el hallazgo más común.¹⁸ El tratamiento de soporte es comer pequeños bocados, masticar bien, evitar alimentos secos o fibrosos, y tomar abundante agua con los sólidos. No hay estudios que evalúen los procinéticos a largo plazo en SSc, se recomiendan con grado C de fuerza de recomendación mayor. El manejo es con IBPs, cambios en el estilo de vida, y procedimientos endoscópicos y quirúrgicos en casos seleccionados.¹⁴ Los resultados de la cirugía antirreflujo son subóptimos por dismotilidad esofágica, se utiliza la funduplicatura con *bypass* e Y de Roux. La ERGE y las alteraciones pulmonares llevan a enfermedad pulmonar terminal.

En 50% de los pacientes se reporta gastroparesia y ectasia vascular antral, por lo que SSc es un factor de riesgo independiente para sangrado GI. Se han reportado ectasias vasculares en todo el tracto GI probablemente por vasculopatía difusa y su manejo se realiza con Aragón.¹⁹ El diagnóstico de la gastroparesia se lleva a cabo con escintigrafía de fase sólida de 4 horas. El tratamiento depende del grado e incluye cambios en la dieta, soporte nutricional, procinéticos, antieméticos, sintomáticos y manejo endoscópico o quirúrgico.¹⁴ Los procedimientos invasivos son la inyección de bótox, los implantes de estimuladores gástricos y la miotomía gástrica peroral.

El intestino delgado es el segundo órgano más afectado con dismotilidad en 80% de los casos, dependiendo de la duración de la enfermedad. El tránsito intestinal lento causa sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) hasta en 40% de los pacientes y pseudo-obstrucción intestinal crónica (CIPO) con malabsorción, diarrea, distensión abdominal, pérdida de peso, esteatorrea, deterioro nutricional, deficiencia de hierro, vitaminas B12 y liposolubles. El diagnóstico se realiza con prueba de aire expirado con glucosa y lactosa. Se recomienda el uso intermitente de antibióticos o alternarlos. La rifaximina es el medicamento más estudiado en pacientes con SSc, se prefiere por su efectividad, limitada absorción y efectos sistémicos.²⁰ CIPO es un raro desorden de motilidad, causa náusea, vómito, constipación, dolor e hinchazón, asociados a síntomas

de SIBO. En los rayos X se observan asas intestinales dilatadas y niveles hidroaéreos sin lesión del lumen. Se utiliza TAC de abdomen para descartar otras causas de obstrucción anatómica.

El colon está comprometido en 20-50% de los pacientes con alteración en la evacuación, distensión abdominal, malabsorción, malnutrición, dolor, pseudo-obstrucción, megacolon, impactación fecal, úlceras estercolares y sangrado GI. Se asocian factores como ausencia o disminución de contracciones del colon, alteración en el reflejo gastro-cólico por alteración en su tránsito con la combinación de neuropatía con hipertrofia del plexo mientérico y atrofia del músculo liso. Esto provoca divertículos de boca ancha en el borde antimesentérico hasta en 42% de los pacientes y dilatación del colon con pérdida de las haustras en 50%.¹⁴

El diagnóstico se realiza con tránsito colónico con marcadores radiopacos, escintigrafía y, en casos de alarma, con pérdida de peso y sangrado rectal, colonoscopia. Como parte del tratamiento se han utilizado la prucaloprida, lubiprostona y linaclotida. La fibra puede generar distensión abdominal y flatulencia. Se ha usado piridostigmina en casos severos. En caso de que se presente pseudo-obstrucción o vólvulo, se requerirá de descompresión colónica. En pacientes con gangrena intestinal el manejo tendrá que ser quirúrgico. Las alteraciones de motilidad anal se manejan con terapia de biorretroalimentación, reparación anal y, en casos severos, estoma con desfuncionalización y terapia de estimulación del nervio sacro.^{14,21}

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Es un desorden reumatológico común con una prevalencia estimada de 0.5-1% en adultos. Predomina en mujeres 3:1. La prevalencia ha disminuido en la mayoría de los grupos de edad y se ha incrementado en los de mayor edad. Los factores de riesgo son sexo femenino, tabaquismo y ciertos agentes infecciosos como los patógenos GI, riesgo genético y factores ambientales.²² Se sugiere que el tracto GI juega un papel mayor en su patogénesis, derivado de la asociación epidemiológica entre AR y periodontitis, lo que supone un factor causal, además de la artritis reactiva causada por patógenos como el *Campylobacter*, la *Chlamydia* y *Salmonella*.

Después de un *bypass* íleo-yeyunal que causa sobrecrecimiento bacteriano, se presenta artritis inflamatoria hasta en 50% de los pacientes. La enfermedad de Whipple es un caso prototípico de artritis inflamatoria

en un huésped susceptible.²² Los microbios pueden causar una interacción compleja en el intestino y el sistema inmune. El *Bacteroides fragilis* y ciertas especies de clostridia son capaces de regular directamente la actividad de las células T. La hipótesis es que la disbiosis o el cambio en el balance homeostático de las bacterias comensales altera el balance de las interacciones pro y antiinflamatorias, llevando a la desregulación local de la respuesta inmune y resultando en la migración de las células T locales al tejido linfático distal, permitiéndoles ejercer efectos distantes al sitio de activación en el intestino.²²

Las muestras fecales de pacientes con AR comparados con aquellos con fibromialgia tienen significativamente menos bifidobacteria y bacterias de los grupos *Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*, *Bacteroides fragilis* y *Eubacterium rectale-Clostridium coccooides*.²³ Los pacientes tratados con drogas modificadoras de la enfermedad reumática (DMARDs) tienen restauración parcial del microbioma saludable.²⁴ Estudios recientes apuntan a que las bacterias comensales orales *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pueden funcionar como un conductor potencial para la formación de anticuerpo péptido cíclico citrulinado (ACPA), parece inducir la desregulación de la citrulinación en los neutrófilos, resultando en la hipercitrulinación de proteínas.²⁵ Estos hallazgos sugieren un papel complejo del microbioma oral e intestinal en la patogénesis de la AR modulado por el huésped, el medio ambiente y el genoma.

La incidencia de vasculitis reumatoide (VR) ha declinado considerablemente desde su descripción. Las hipótesis para esta disminución incluyen mejoría en los tratamientos para AR, disminución del uso a largo plazo de altas dosis de esteroides y del tabaquismo, y cambios en la microbiota oral.²⁶ La VR en el tracto GI es poco común, manifestándose como abdomen agudo o colitis en 10% de los pacientes. Se presenta desde enfermedad cutánea del lecho ungueal, hasta involucro de órganos con riesgo para la vida.

El paciente típico tiene seropositividad de larga evolución, AR erosiva y nodular, pérdida de peso, y es común la hepatoesplenomegalia. Se asocia a otras manifestaciones sistémicas y es similar a las otras vasculitis del tracto GI. El tratamiento es empírico y basado en la evidencia observacional. Se utiliza la combinación IV de ciclofosfamida, glucocorticoides²² y biológicos como el rituximab, abatacept y tocilizumab, en casos seleccionados. El uso de inhibidores TNFs es controversial, se utilizan con éxito en casos refractarios; sin embargo, ciertos estudios sugieren que pueden, paradójicamente, desencadenar vasculitis.²⁷

Se han reportado altos índices de disfagia subjetiva y cambios manométricos que incluyen peristalsis de baja presión, reducción en la presión del EEl y peristalsis anormal. Son estudios pequeños sin control en los medicamentos y comorbilidades como amiloidosis y Síndrome de Sjögren. Otros estudios no han encontrado diferencia en la disfagia subjetiva y ERGE en pacientes con AR u osteoartritis que usaban AINES y prednisona.²⁸ La disfagia orofaríngea es común en pacientes con involucro de la articulación temporomandibular con alteración en la masticación, dolor y fatiga. Puede ocurrir disfagia por compresión del nervio craneal en la subluxación atlantoaxial y en deformidades cervicales de la AR.²⁹ La amiloidosis puede causar dismotilidad y estar asociada a bocio con compresión esofágica extrínseca.³⁰ La enfermedad ulcerosa péptica es frecuente como resultado de la terapia farmacológica y la incidencia de gastritis crónica atrófica es mayor que en la población general.¹

La amiloidosis (AA) es una extraña complicación de las enfermedades crónicas inflamatorias incluyendo la AR, causada por el depósito del reactante de fase aguda de la proteína amiloide A sérica. La AR es la causa más común de esta enfermedad.³¹ Su prevalencia es del 0.6-1.1% en pacientes con AR. Es una enfermedad subclínica, ya que en biopsias aleatorias de almohadilla grasa se reporta a un 29% de los pacientes con AR. No se conoce su prevalencia en la era de los biológicos.

Las manifestaciones GI se presentan en 10-70% de los pacientes con pérdida de peso, dolor abdominal, ERGE, dismotilidad o sangrado como resultado de la friabilidad de los vasos. En pocos casos se presenta una enteropatía perdedora de proteínas y malabsorción. También puede presentarse hepatoesplenomegalia con síntomas de ictericia obstructiva, esteatorrea e hipertensión portal. El tratamiento es de la enfermedad subyacente.

La enfermedad hepática en el Síndrome de Felty es una complicación infrecuente de la AR caracterizada por la triada de artritis, esplenomegalia y neutropenia en una AR severa con nódulos y manifestaciones extraarticulares. Las anomalías hepáticas son comunes, 50% de los pacientes presentan alteración en los exámenes de función hepática. La biopsia hepática reporta hiperplasia nodular regenerativa, linfocitosis sinusoidal e hipertensión portal secundaria a la esplenomegalia.²²

La AR es la causa más común del Síndrome de Sjögren secundario, de 3-31% de los pacientes presentan síntomas similares al sicca con menor porcentaje de xerostomía y daño de parótidas. Es menos frecuente que se presenten anticuerpos anti-SSA o SSB y con títulos menores. Las manifestaciones extraglandulares como vasculitis, adenopatía, daño renal,

neuropatía y artritis, son similares, mientras que las manifestaciones GI, son comunes.²²

El riesgo de malignidad GI en AR está modestamente incrementado para todas las enfermedades malignas, comparado con la población general con un índice ratio de 1.09 (1.06-1.13). El incremento se explica por las altas incidencias de linfoma de 2.26 (1.82-2.81), melanoma de 1.23 (1.01-1.49) y cáncer pulmonar de 1.64 (1.51-1.79). La incidencia de cáncer colorrectal parece ser menor en los pacientes con AR de 0.78 (0.71-0.86), esto al parecer secundario al uso de AINES. El riesgo para otros cánceres GI es menos claro.³²

La enfermedad hepática autoinmune en la AR se presenta en 2-4% de los pacientes, se reportan ACPA y factor reumatoide en 8-10% de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune (hepatitis autoinmune, CBP y CEP), mientras que 5% de ellos tienen un diagnóstico concomitante de AR. Por lo que deben de tener algún riesgo genético compartido con la AR.²² Por otro lado, la inflamación colónica puede presentarse como colitis colágena con diarrea profusa, dolor, flatulencia y pérdida de peso.¹ Estudios con pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y controles, tienen un riesgo de 1.9 a 2 veces de desarrollar AR. La IBD también se asocia a artropatía, por lo que debe evaluarse el fenotipo clínico con exámenes de laboratorio para factor reumatoide y ACPA, para distinguir entre ambas.³³

La enfermedad celiaca y la AR comparten ciertas asociaciones epidemiológicas y genéticas, y pueden ocurrir en un mismo paciente. Las artralgiyas y la artritis inflamatoria pueden presentarse en los pacientes con enfermedad celiaca.³⁴ Las complicaciones GI de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR son comunes. Los esteroides y agentes biológicos se asocian al riesgo de infecciones oportunistas. Los pacientes con terapias biológicas tienen riesgo incrementado para tuberculosis activa de 3.7 a 4 veces. Pueden presentar enteritis tuberculosa y puede ser el sitio primario de la infección, enfermedad diseminada o miliar. Afecta comúnmente el peritoneo, íleon, colon, ano-recto y yeyuno. Debido a que los síntomas son inespecíficos, el diagnóstico es un reto, dado que pueden presentar dolor, cólico relacionado a obstrucción, pérdida de peso, fiebre, cambios en la evacuación, malabsorción, anorexia, náuseas, vómitos o hemorragia GI. También puede imitar a la enfermedad de Crohn o carcinoma con engrosamiento, ulceración o inflamación de la pared intestinal y de la válvula ileocecal.²²

Puede presentarse histoplasmosis con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y úlceras esofágicas en pacientes con inmunocompromiso en

manejo con TNFs, especialmente infliximab, esteroides y DMARD's convencionales. La infección por el virus de herpes se incrementa con el uso de terapia biológica 1.9 veces. Puede presentarse con lesiones ulcerosas dolorosas orales y en faringe, esofagitis, proctitis, incluso en estómago, yeyuno y colon. Muy pocas ocasiones causa hepatitis viral fulminante. En pacientes con diverticulitis debe evitarse el uso de tocilizumab y tofacitinib por riesgo de perforación intestinal.

En los pacientes con AR debe mantenerse un mayor índice de sospecha de causas más comunes de síntomas GI que los relacionados en sí a la AR, sobre todo en ERGE y en diarrea, que es más probable que sean secundarias a infecciones comunes o autolimitadas.²²

REFERENCIAS

1. Solórzano SC. 2016. Manifestaciones Gastrointestinales en enfermedades sistémicas. Bielsa M, Icaza M, Noble A(Ed) La Gastroenterología del futuro: Enfoque para una nueva epidemiología. Semana nacional de Gastroenterología, Asociación mexicana de Gastroenterología, AC.1edición: 198-205.ISBN:978-607-437-380-6.
2. Brewer B, Kamen D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.*2918 Feb;44(1): 165-175.
3. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol: Research and Reviews.* 2022; 14 243-253.
4. Wang JL, Liu G, Liu T, Wei JP. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* Dec 2014 93(29): e248.
5. Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systemic review. *Rheumatol Int.* Aug; 2011 31 (8):995-1001
6. Beigel F, Schnizler F, Paul Laubender R, *Et al.* Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* Jan;2011 17 (1):91-98.
7. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease

in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literatura. *Am J Med* 1980; 69:187.

8. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol* 2008; 35:2159.
9. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literatura review. *Lupus. Dec*; 2016 25 (14): 1509-1519.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, *et al.* Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 2012; 344:e3821.
11. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol* 2017.
12. Popov Y, Salomon-Escoto, Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 44(2018):143-151.
13. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, *et al.* Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:146.
14. Luquez A, Atuesta A, Gomez-Aldana A. Gastrointestinal manifestation of systemic sclerosis: An updated review. *World J Clin Cases*. 2021;6;9(22):6201-6217.
15. Kumar S, Singh J, Rattan S, *et al.* Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45: 883-898.
16. Jung S, Martin T, Schmittbuhl M, *et al.* The Spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a Challenging management. *Oral Dis* 2017;23: 424-439.
17. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, *et al.* Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int* 2012; 32: 165-168.
18. Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, *et al.* Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1502-1506.

19. Lin YT, Chuang YS, Wang JW, *et al.* High risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res ther* 2019; 21:301
20. Gatta L, Scarpignato C. Systemic review with meta-analysis: rifaximina is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 604-616.
21. Schmeiser T, Saar P, Jin D, *et al.* Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2012; 32:2471-2478
22. Craig E, Cappelli L. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 44(1):89-111.
23. Vaahtovuori J, Munukka E, Luukkainen R *et al.* Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35(8): 1500-1505.
24. Zhang X, Zhang D, Jia H *et al.* The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015; 21 (8): 895-905.
25. Koning MF, Abusleme L, Reinholdt J, *et al.* *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercytrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016; 8(369):369ra 176.
26. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI *et al.* Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatol.* 2014; 53(1): 145-152.
27. Jarret S, Cunnane G, Conaghan P, *et al.* Anti tumor necrosis factor- α therapy-induced vasculitis case series. *J Rheumatol.* 2003; 30(10):2287-2291.
28. Wolfe F, Hawley DJ. The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1668-1673.
29. Ebata S, Hatsushika K, Ohba T *et al.* Swallowing function after occipitocervical arthrodesis for cervical deformity in patients with rheumatoid arthritis. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(2): 299-304.

30. Uzum G, Kaya FO, Uzum AK *et al.* Amyloid goiter associated with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Case Rep Med.* 2013; 2013:1-3.
31. Real de Asua D, Costa R, Galvan J *et al.* Systemic AA Amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol.* 2014; 6:369-377.
32. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, *et al.* Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 212.
33. Weng X, Liu L, Barcellos LF, *et al.* Clustering of inflammatory bowel disease with immune mediated diseases among members of a northern California-managed care organization. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(7):1429-1435.
34. Lerner A, Matthias T, Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: Joint get that gut feeling. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(11): 1038-1047

Capítulo 3

Asociación de Hepatitis Autoinmune, Colangitis Biliar Primaria y Colangitis Esclerosante Primaria con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Dr. Aldo J. Montaña-Loza^A

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes del hígado comprenden la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Estas patologías también pueden coexistir con otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas, lo que conlleva no solo daño hepático, sino también a lesiones extrahepáticas. Sin embargo, la asociación entre las enfermedades autoinmunes del hígado y las extrahepáticas no está totalmente dilucidada. Actualmente, existen dos teorías, por un lado, se cree que las enfermedades autoinmunes extrahepáticas son parte de la afectación de múltiples órganos de un padecimiento autoinmune sistémico, particularmente en enfermedades autoinmunes no específicas como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES) y el síndrome de Sjögren (SS). La otra teoría es que las enfermedades autoinmunes hepáticas y extrahepáticas concomitantes son trastornos diferentes, vinculados por una vía patogénica común, por ejemplo, la coexistencia de enfermedad hepática autoinmune y la tiroiditis linfocítica crónica, el hipertiroidismo autoinmune, la miastenia grave o la anemia perniciosa. En el cuadro uno se muestran la frecuencia de la asociación concomitante de las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas relacionadas con la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

^AMD, MSc, PhD, Profesor de Medicina, Presidente del Comité Educativo de la Asociación Canadiense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (CASL), Director de Investigación Clínica, Director del Programa de Hepatología, Universidad de Alberta, División de Gastroenterología y Unidad Hepática, Universidad de Alberta, Canadá.

Las enfermedades extrahepáticas asociadas pueden presentarse antes de la aparición de las enfermedades hepáticas autoinmunes o coincidir con su aparición. Con mayor frecuencia, pueden aparecer durante su curso e incluso ocurrir años después del diagnóstico de estas enfermedades. No está claro si las enfermedades autoinmunes extrahepáticas concomitantes afectan el curso natural y el pronóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes, ya que hay pocos estudios que evalúan esta asociación. En este capítulo presentamos las generalidades de diagnóstico y manejo de la HAI, CBP y la CEP, y su asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

Cuadro 1. Frecuencia de la Asociación Concomitante de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas con HAI, CBP y CEP

Enfermedades extrahepáticas autoinmunes sistémicas	Síndrome de Sjögren	Enfermedad tiroidea autoinmune	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide	Esclerosis sistémica o escleroderma	Enfermedad inflamatoria intestinal
Hepatitis autoinmune	30-62%	1.4-35%	10-23%	0.7-19%	1.8-13%	1.2-3.5%
Colangitis biliar primaria	37-67%	3.5-47%	14.4-24%	1.0-5%	1.8-17%	0.8-12%
PSC	60-80%	2 casos	7.6%	2 casos	6%	1 caso

Enfermedades extrahepáticas autoinmunes sistémicas	Dermatomiositis o polimiositis	Fenómeno de Raynaud	Enfermedades del tejido conectivo	Púrpura trombocitopénica autoinmune	Anemia perniciosa
Hepatitis autoinmune	2.0-8%	3.6%	—	2.0-4.0%	1 case
Colangitis biliar primaria	2.0-7.5%	0.6-3%	18.0-24.0%	0.6-0.8%	1.0%

Enfermedades extrahepáticas autoinmunes sistémicas	Dermatomiositis o polimiositis	Fenómeno de Raynaud	Enfermedades del tejido conectivo	Púrpura trombocitopénica autoinmune	Anemia perniciosa
PSC	1.7-70%	—	—	—	—

HAI, hepatitis autoinmune, CBP, colangitis biliar primaria, CEP, colangitis esclerosante primaria. Adaptado de (19) Guo L, et al. *Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists.* *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2376231.

HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune (HAI) representa un reto diagnóstico debido a que su presentación es heterogénea. No existe un hallazgo patognómico único para realizar el diagnóstico. La HAI es diagnosticada con base en anormalidades histológicas, hallazgos de laboratorio compatibles con el diagnóstico y detección de auto-anticuerpos. Incluso estos criterios son imperfectos debido a que 25-39% de los pacientes con HAI aguda tienen valores normales de inmunoglobulina G (IgG) y entre un 9-17% tienen pruebas negativas para auto-anticuerpos. La importancia del diagnóstico preciso de HAI se debe a los riesgos asociados con la inmunosupresión a largo plazo que es requerida en el manejo de la HAI, así como el incremento de morbilidad y mortalidad en pacientes no diagnosticados o con tratamiento subóptimo.^{1,2} En el cuadro 2 se presentan los criterios diagnósticos simplificados de la hepatitis autoinmune y sus puntajes.

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos de HAI Simplificados

Variable	Valor de corte	Puntaje
ANA o AML	≥1:40	+1
ANA o AML	≥1:80	+1
LKM1	≥1:40	+2
SLA/LP	Positivo	+2

Variable	Valor de corte	Puntaje
IgG	> LSN	+1
	>1.1 veces LSN	+2
Histología hepática	Compatible con HAI	+1
	Típica de HAI (hepatitis de interfase)	+2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	+2
Interpretación		
• HAI probable	≥6	
• HAI definitiva	≥7	

AML, anticuerpos antimúsculo liso; ANA, anticuerpos antinucleares; LKM1, anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón tipo 1; LSN, límite superior normal; HAI, Hepatitis autoinmune; IgG, inmunoglobulina G; SLA/LP, anti-antígeno soluble/hígado páncreas.

La HAI se presenta en todos los grupos étnicos y en todas las edades. Una distribución bimodal se ha descrito con picos alrededor de la pubertad, y entre la cuarta y sexta décadas.³ La HAI se subdivide en tipo 1 y tipo 2. La tipo 1 se distingue por la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (AML) con o sin anticuerpos antinucleares (ANA). La HAI tipo 2 se presenta con anticuerpos microsomales de hígado y riñón (anti LKM-1) tipo 1 o anticuerpos anti-citosol hepático (anti-LC) tipo 1.

Manifestaciones y Presentación Clínica

La HAI es asintomática en 25-34% de los pacientes y la fatiga fácil es el síntoma principal en 85% de pacientes.^{2,4} Aproximadamente, un tercio de los pacientes presentan hepatitis ictericia aguda, ocasionalmente progresando a falla hepática aguda. Esta presentación clínica es más común en niños y es infrecuente en mayores de 30 años. La HAI aguda se presenta en 25-75% de los pacientes, la falla hepática aguda asociada con encefalopatía ocurre en 3-6% de pacientes norteamericanos y europeos.⁵ En series de Latinoamérica, la presentación de HAI aguda con ictericia parece ser más común, ya que se ha reportado hasta en 50% de los casos.⁶

A pesar de la presentación subclínica en pacientes caucásicos, un tercio de todos los pacientes adultos y casi 50% de los niños tienen cirrosis al momento del diagnóstico, y en estudios Latinoamericanos,

la incidencia de cirrosis al momento del diagnóstico varía de 36-62%. En un estudio realizado en Estados Unidos, la población hispana tuvo la prevalencia más alta de cirrosis (55%) comparada con otros grupos étnicos y una mortalidad del 5%. Los signos físicos generalmente están ausentes, con excepción de signos de enfermedad crónica avanzada o manifestaciones de enfermedad extrahepática autoinmune (vitiligo, EII).²

Asociación de HAI con Otras Enfermedades Autoinmunes Extrahepáticas

Un estudio demostró que las enfermedades autoinmunes de la piel son más prevalentes en la HAI tipo 2 que en el tipo 1 (30 *versus* 7%, $P = 0.009$), lo que sugiere que la presencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas podría influir en el fenotipo clínico de la HAI. Los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes extrahepáticas se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con HAI, que sin antecedentes familiares (56 *versus* 38%, $P = 0.002$). Además, los pacientes con enfermedades autoinmunes extrahepáticas son frecuentemente mujeres (85 *versus* 76%, $P = 0.008$), tenían mayor frecuencia de fibrosis leve al momento del diagnóstico (21 *versus* 7%, $P < 0.001$) y, en menor frecuencia, tenían ascitis (6 *versus* 14%, $P = 0.008$) y coagulopatía. Sin embargo, la presencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas no afectó la progresión, el pronóstico y la sobrevida de la HAI.⁷

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS-1) es un trastorno monogenético recesivo causado por mutaciones en el gen regulador autoinmune (Aire). Los pacientes con APS-1 siempre desarrollan SS, anemia, diabetes, alopecia, vitiligo y gastritis, y hasta 20% tienen HAI, principalmente tipo 2.⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de HAI requiere de hallazgos histológicos compatibles y es subsecuentemente validado por los siguientes criterios: elevación de niveles séricos de aminotransferasas, elevación de niveles de IgG y/o marcador(es) serológico(s) positivo, y exclusión de enfermedades virales, hereditarias, metabólicas, colestásicas y asociadas con medicamentos que puedan semejar HAI.⁹ (Hágase referencia al cuadro 2). Los criterios diagnósticos simplificados son una herramienta útil en la práctica clínica cotidiana, mientras que los criterios diagnósticos revisados pueden ser de utilidad en el diagnóstico de casos complejos.^{2,9}

Al momento de su presentación los ANA se detectan en 80% de adultos caucásicos, mientras que los anticuerpos AML se encuentran presentes en 63% y los anti-LKM1 se presentan en 3%. Un 49% de pacientes tienen ANA, AML, o anti-LKM1 como hallazgo serológico único y 51% presentan anticuerpos múltiples. Los ANA y AML son concurrentes en <10% de enfermedades hepáticas no asociadas con HAI, y la precisión diagnóstica para HAI se incrementa de aproximadamente 58-74%, si dos anticuerpos se encuentran presentes al momento del diagnóstico.

Los anticuerpos anti-LKM1 deben ser parte de la evaluación inicial en todos los pacientes pediátricos y en pacientes adultos con serología negativa para ANA y AML. Tienen una sensibilidad muy baja; sin embargo, en la población pediátrica 12-38% de los pacientes con HAI tienen anticuerpos positivos contra LKM1. Los ANA también puede presentarse como un hallazgo serológico aislado en CEP (29%), infección crónica por hepatitis C (26%) y hepatitis B (32%), enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (34%) y enfermedad hepática crónica asociada al uso de alcohol (4%).^{2,9}

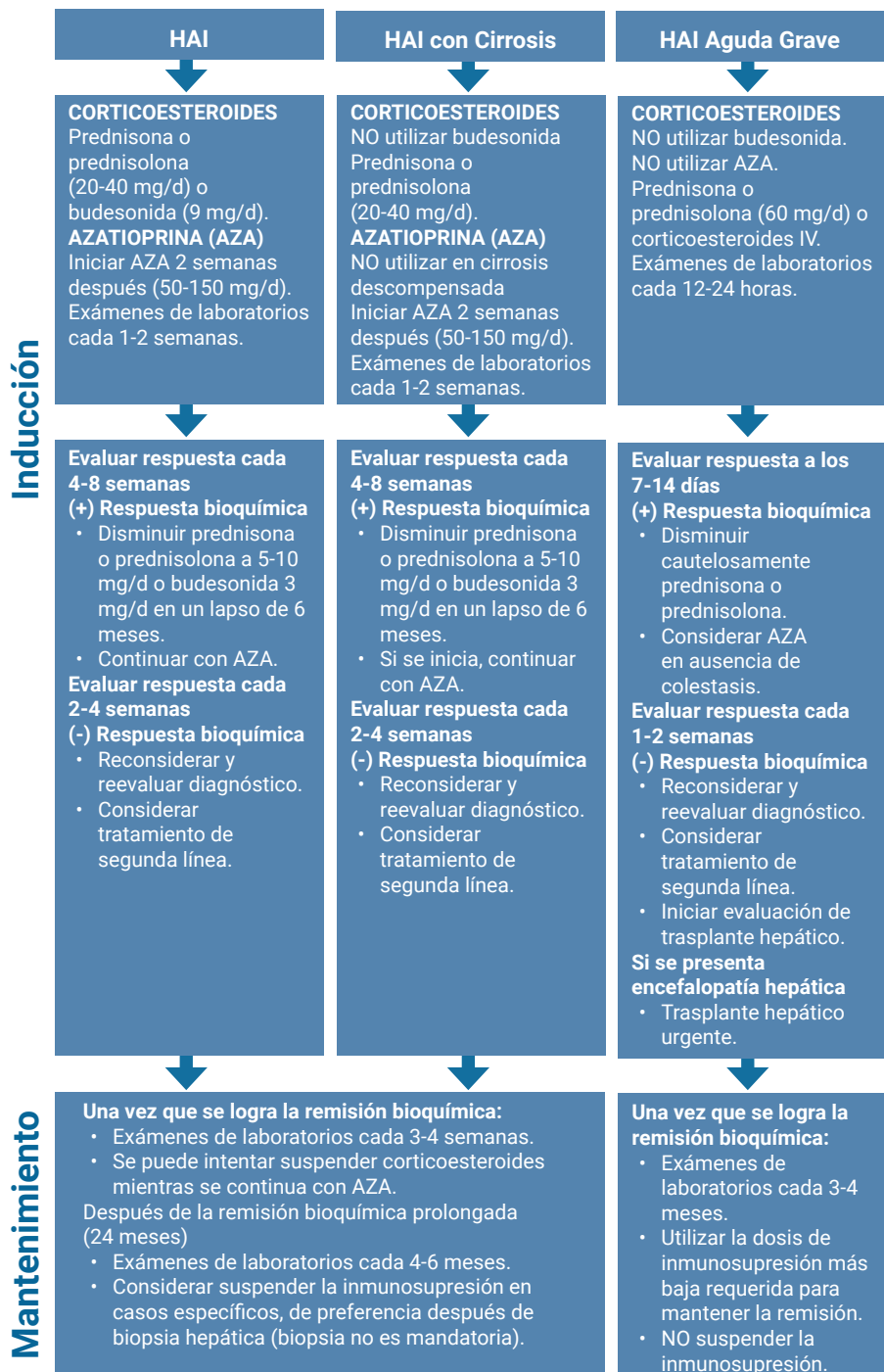
La evaluación histológica es un prerrequisito para el diagnóstico de HAI y debe de formar parte del abordaje diagnóstico inicial. No existen características histológicas que sean patognomónicas de HAI, pero la hepatitis de interfase, necrosis periportal, emperipolesis y las rosetas de hepatocitos, son sugestivas de HAI. Estas características deben ser descritas por el patólogo, además del grado (índice de actividad de hepatitis) y estadio de la enfermedad (fibrosis).

Tratamiento

Desde la década de los 70, tres ensayos controlados clínicos demostraron la eficacia de la terapia con corticoesteroides en pacientes con HAI. El tratamiento con prednisona, prednisolona o budesonida en combinación con azatioprina, se considera la terapia estándar. Sin embargo, no todos los pacientes responden a este tratamiento y, los que responden, pueden recaer después del suspenderlo.

El tratamiento estándar para adultos con HAI es prednisona, prednisolona o budesonida en combinación con azatioprina. El tratamiento debe continuarse al menos por 2 años; sin embargo, la duración debe determinarse con base en la respuesta y la tolerancia a los medicamentos. La duración media del tratamiento requerida para la resolución de los síntomas, normalización de las pruebas de función hepática y la mejoría de los hallazgos histológicos es de 2 años.

Figura 1. Tratamiento de Primera Línea para Hepatitis Autoinmune (HAI)



Adaptado de Mack CL, et al.²

La resolución de los hallazgos histológicos generalmente se presenta después de 6 meses de la remisión clínica y bioquímica. El objetivo principal del tratamiento es la normalización completa de los síntomas clínicos, aminotransferasas, IgG y hallazgos histológicos. La normalización de las aminotransferasas, de la γ -globulina y de los niveles de IgG con la resolución histológica, reduce el riesgo relativo de recaída después del retiro de los medicamentos, de 3 hasta 11 veces en comparación con los pacientes que no alcanzan la normalización de estos parámetros.

La biopsia hepática antes del retiro total del tratamiento es el mejor método para confirmar la resolución completa de la enfermedad y decidir si es factible suspender totalmente el tratamiento. Esto se debe a que hasta 50% de los pacientes con niveles normales de aminotransferasas e γ -globulinas tienen hepatitis de la interfase en la biopsia, y estos pacientes generalmente recaen después de suspender el tratamiento; por lo tanto, su identificación es indicación para la prolongación del tratamiento inmunosupresor.^{2,9}

Las respuestas subóptimas al tratamiento incluyen la falla al tratamiento, la respuesta incompleta y la toxicidad a medicamentos. La *falla del tratamiento* se define como el deterioro de la función hepática durante el tratamiento, caracterizada por aumento progresivo de las aminotransferasas o bilirrubina. Estos pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar cirrosis hepática, requerir trasplante hepático o morir por insuficiencia hepática. Una *respuesta incompleta* se declara después de 6 meses de terapia convencional sin alcanzar remisión completa. Los pacientes mejoran, pero no a un grado para satisfacer criterios de remisión completa y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y sus complicaciones.

Estudios multicéntricos recientes han demostrado que la respuesta completa (normalización de aminotransferasas e IgG) se observa en menos del 60% de los pacientes a un año del tratamiento.¹⁰ Es importante verificar los niveles de vitamina D en los pacientes con HAI y suplementar apropiadamente, ya que la deficiencia severa de vitamina D se asocia con falta de respuesta al tratamiento, progresión a cirrosis y muerte relacionada a falla hepática o necesidad de trasplante hepático.¹¹ Los efectos secundarios son frecuentes y se reportan hasta en 80% de los pacientes que usan prednisona después de dos años y conlleva a discontinuación en 15%; mientras que los efectos secundarios a la azatioprina se reportan hasta en 25% después de dos años y conlleva a discontinuación en 10%.¹²

En pacientes con efectos secundarios a la prednisona y con HAI moderada sin cirrosis, la budesonida es una opción apropiada, mientras que los pacientes con efectos secundarios a la azatioprina, el uso de mico-fenolato de mofetilo es una opción adecuada.^{12,13} Las recaídas después de suspender el tratamiento ocurren de 40-85% de los pacientes, dependiendo de los valores de pruebas de función hepática y resultados histológicos antes del retiro del medicamento. Las recaídas se caracterizan por aumento de los niveles de aminotransferasas por arriba de dos a tres veces el valor superior normal (VSN). Si se realiza una biopsia hepática (si bien no es necesaria para el diagnóstico de recaída), generalmente revela hepatitis de interfase moderada a severa.

El retratamiento con el régimen original induce típicamente otra remisión, pero las recaídas se repiten hasta en 70% después de seis meses del retiro de los medicamentos. Con cada recaída y retratamiento aumenta la frecuencia de cirrosis y sus complicaciones, la posibilidad de requerir un trasplante hepático y los efectos secundarios relacionados a los medicamentos. Por lo tanto, los pacientes con más de dos recaídas son candidatos para recibir tratamiento indefinidamente con dosis baja de prednisona o azatioprina.

Trasplante Hepático

El trasplante hepático está indicado en pacientes con cirrosis descompensada secundaria a HAI y en pacientes con presentación aguda grave que no responde a tratamiento o pacientes con falla hepática fulminante. La sobrevida del paciente y del injerto después del trasplante es de 80-90% a los 5 años y del 75% a los 10 años. La recurrencia de HAI después del trasplante es de aproximadamente 20% de pacientes después de los 5 años, especialmente en los individuos que reciben tratamiento inmunosupresor de forma inadecuada.^{14,15} Los ajustes en el régimen inmunosupresor generalmente controlan la enfermedad recurrente, e infrecuentemente se presenta cirrosis del injerto.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria (CBP), denominada previamente cirrosis biliar primaria, es una enfermedad autoinmune coleostásica crónica, secundaria al daño de las células del epitelio biliar que ocasiona destrucción de conductos biliares de pequeño y mediano calibre interlobares y septales.¹⁶

La historia natural de la CBP se caracteriza por diferentes fases, iniciando con la fase preclínica, donde solamente hay evidencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA); siguiendo la fase asintomática, en la que se presenta elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y que puede evolucionar a una fase sintomática, que se caracteriza predominantemente por la presencia de fatiga y prurito; concluyendo con la fase terminal, en la que se presentan las complicaciones asociadas con el desarrollo de cirrosis hepática.¹⁷

La patogénesis de la CBP no está totalmente dilucidada; sin embargo, parece ser multifactorial. Para su desarrollo, parece ser necesaria la participación de factores genéticos, epigenéticos, medioambientales y probablemente infecciosos.

Epidemiología

La CBP es una enfermedad que predomina en las mujeres, principalmente en mayores de 40 años. La CBP no se presenta en la niñez y actualmente se estima que una de cada 1,000 mujeres mayores de 40 años tiene CBP, con una incidencia estimada de uno a dos por 100,000 habitantes por año.¹⁶

Asociación con Otras Enfermedades Autoinmunes Extrahepáticas

Estudios previos han demostrado que más del 50% de los pacientes con CBP tienen al menos una afección autoinmune extrahepática y 43% de los pacientes desarrollaron enfermedad tiroidea antes de la detección de la CBP, mientras que 50% de los pacientes presentaron enfermedad tiroidea al mismo tiempo o después del diagnóstico de CBP. Además, una frecuencia importante de pacientes presenta síntomas de esclerosis sistémica antes del diagnóstico de CBP.

Los pacientes con CBP y lupus eritematoso sistémico (LES) tienen niveles más bajos de γ -glutamyl transpeptidasa (γ -GGT) e inmunoglobulina M (IgM), lo que sugiere que la presencia de LES en pacientes con CBP podría tener un efecto protector contra la progresión de la CBP. Por otra parte, los pacientes con CBP y artritis reumatoide (AR) tienen niveles altos de inmunoglobulina G (IgG) y fosfatasa alcalina (FA). Esto sugiere que la presencia de AR podría ser un factor perjudicial en el pronóstico de la CBP.

El síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica y la polimiositis no parecen tener ningún impacto en el curso clínico y el pronóstico de la CBP; sin embargo, los pacientes con CBP y síndrome de Sjögren tienen con mayor frecuencia fiebre, elevación de la velocidad de sedimentación globular, seropositividad al factor reumatoide (FR) y enfermedad pulmonar intersticial, lo que sugiere un cuadro inflamatorio más severo. Los pacientes con CBP y esclerosis sistémica tienen una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial; mientras que los pacientes con CBP y polimiositis tienen una mayor incidencia de afectación miocárdica. Sin embargo, estudios han demostrado que el riesgo de trasplante hepático o muerte fue significativamente menor en pacientes con CBP y esclerosis sistémica.¹⁸

Un estudio en pacientes mexicanos con CBP demostró que la frecuencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas es de 63%. El síndrome de Sjögren fue la enfermedad más comúnmente asociada (30%).¹⁹ Además, parecen existir diferencias en la gravedad y progresión de la enfermedad por raza y etnia en pacientes con CBP. En un estudio con 535 pacientes, 86% eran caucásicos. Los pacientes no caucásicos incluyeron 42 hispanos (8%), 21 afroamericanos (4%) y 10 de otras etnias (2%).

La progresión a cirrosis hepática descompensada, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices fue más frecuente en pacientes no caucásicos. Los pacientes no caucásicos también tenían niveles más bajos de actividad física y prurito más severo.²⁰ Además, los pacientes hispanos con CBP tienen tasas de respuesta menores al ácido ursodesoxicólico (AUDC), mayor frecuencia de síndromes de sobreposición con HAI y mayor probabilidad de tener complicaciones de cirrosis descompensada, en comparación con los pacientes no hispanos.²¹

Estratificación del Riesgo de Progresión de la CBP

Los pacientes con CBP deben tener una evaluación de los riesgos para la gravedad de la enfermedad al diagnóstico y durante el tratamiento. El pronóstico de pacientes con CBP es variable y por lo tanto se han desarrollado diversas escalas para predecir la sobrevida en pacientes con CBP, ya sea sin tratamiento (*score* de la Clínica Mayo), o después de iniciar tratamiento con AUDC, en etapas tempranas (estadios 1 y 2) (Paris II) o avanzadas (estadios 3 y 4) (Paris I). De forma más reciente se han desarrollado otras escalas a partir de cohortes internacionales que incluyeron miles de pacientes con CBP y que parecen ser más precisas (GLOBE y UK-PBC), como se puede ver en el cuadro 3.²²

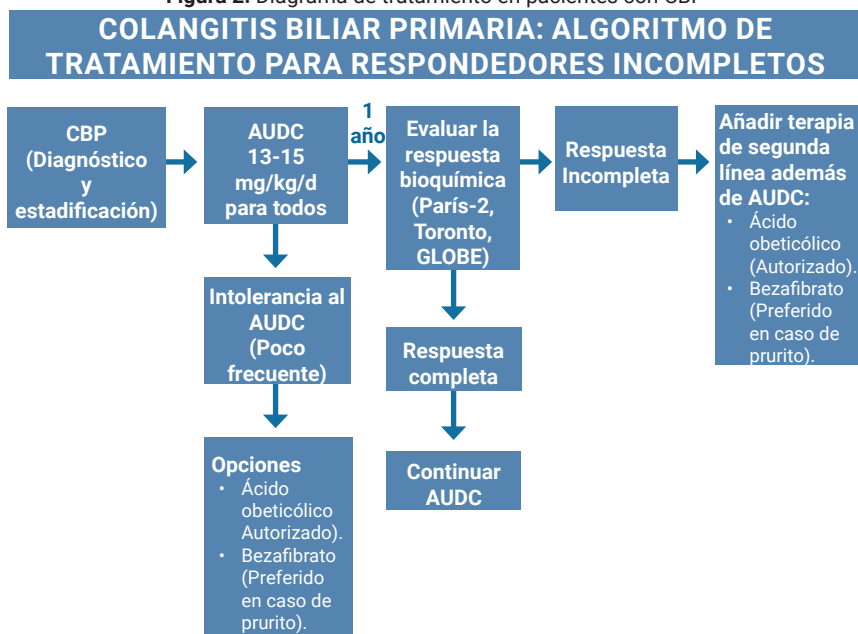
Cuadro 3. Estudios que Establecen una Definición Binaria o Continua para Pacientes con CBP que no Responden al AUCD.

Definiciones Binarias	Tiempo (meses)	Falla al Tratamiento
Rochester	6	Fosfatasa Alcalina (FA) ≥ 2 veces el valor superior normal (VSN) o Mayo score ≥ 4.5
Barcelona	12	Disminución de la FA $\leq 40\%$ y FA $\geq 1x$ VSN
Paris-I	12	FA $\geq 3x$ VSN o AST $\geq 2x$ VSN o bilirrubina >1 mg/dl
Rotterdam	12	Bilirrubina $\geq 1x$ VSN y/o albúmina $<1x$ VSN
Toronto	24	FA $>1.67x$ VSN
Paris-II	12	FA $\geq 1.5x$ VSN o AST $\geq 1.5x$ VSN o bilirrubina >1 mg/dl
Ehime	6	Disminución de Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) $\leq 70\%$ y GGT ≥ 1 VSN
Puntajes Continuos	Tiempo (meses)	Parámetros del Score
UK-PBC	12	12 meses: bilirrubina, FA y AST (o ALT) Al momento del diagnóstico: albúmina y plaquetas.
GLOBE	12	12 meses: bilirrubina, FA, albúmina, y cuenta de plaquetas. Al momento del diagnóstico: Edad.

Tratamiento de Primera y Segunda Línea para la CBP

El AUCD es un ácido biliar secundario que es un subproducto metabólico de las bacterias intestinales. El AUCD estimula la señalización postranscripcional de las proteínas de transporte y los canales hacia sus membranas blanco. El AUCD es el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con CBP. Con este tratamiento 70-80% de los pacientes son considerados como respondedores completos después de 6 a 12 meses de tratamiento.¹⁶

Figura 2. Diagrama de tratamiento en pacientes con CBP



El AUDC es generalmente una terapia de por vida. La respuesta al tratamiento bioquímico debe ser determinada después de 6 a 12 meses de AUDC. La estratificación de pacientes incluye la evaluación del estadio de la enfermedad al inicio del estudio y durante el seguimiento. El tratamiento complementario para pacientes con respuesta incompleta consiste en ácido obeticolico (OCA) como primera opción, con bezafibrato y ensayos clínicos como alternativas. El estadio de la enfermedad es importante para la prescripción segura de todas las terapias y la institución de una vigilancia adecuada en pacientes cirróticos.

ALP, fosfatasa alcalina; AMA, anticuerpo antimitocondrial; ANA, anticuerpo antinuclear; OCA, ácido obeticolico; UDCA, ácido ursodesoxicólico; LSN, límite superior de lo normal.

Adaptado de Montano-Loza AJ, et al. Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 20:30926-5.

Un estudio de pacientes mexicanos demostró que la respuesta al tratamiento fue mayor en el grupo que recibió AUDC. En cinco años de seguimiento, las tasas de supervivencia fueron significativamente más altas en el grupo de AUDC, en comparación con otros tratamientos. La razón de riesgo de muerte fue mayor en el grupo de otros tratamientos,

en comparación con el grupo de AUCD (HR 8.78, IC 95%, 2.52-30.61). Además, la puntuación de riesgo de la Clínica Mayo y el sexo masculino se asociaron de forma independiente con el riesgo de muerte. Este estudio confirmó que el uso de AUCD en países con un programa limitado de trasplante hepático aumenta la supervivencia.²³

Trasplante Hepático

El trasplante hepático está indicado en los pacientes con CBP que progresan a cirrosis descompensada, que tienen una puntuación de MELD ≥ 15 , o que desarrollan hepatocarcinoma dentro de los criterios de trasplante.²⁴ Otra indicación para trasplante hepático en CBP incluyen prurito intratable.²⁴ La CBP recurre en más del 20% de los pacientes, y reduce las probabilidades de supervivencia del injerto y del paciente.²⁵

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad poco frecuente que afecta conductos biliares principales. Esta enfermedad se caracteriza por estenosis multifocales de los conductos biliares y enfermedad hepática progresiva. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) coexiste en la mayoría de los pacientes con CEP. La prevalencia de CEP es de uno a 16 por 100,000 habitantes, y esta enfermedad autoinmune afecta más frecuentemente a hombres. Es importante enfatizar que los pacientes con CEP tienen un riesgo alto de carcinoma hepatobiliar y colónico.

La CEP está fuertemente asociada con la EII, ya que afecta hasta 5% de los pacientes con colitis ulcerativa y hasta 3.6% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Por otra parte, la mayoría (>90%) de los pacientes con CEP también tienen EII, aunque algunos pacientes pueden tener solo síntomas gastrointestinales leves. Generalmente la EII se presenta antes que la CEP, aunque puede presentarse después de ella y, en algunos casos, la aparición de ambas afecciones puede estar separada por muchos años. La edad media de diagnóstico de la CEP es la quinta década de la vida.

El riesgo aumenta en aquellos con antecedentes familiares de CEP, lo que sugiere una predisposición genética. La colitis ulcerativa asociada con la CEP es característicamente leve, se asocia con preservación del recto y enfermedad más grave del colon derecho. La CEP también se asocia con otras enfermedades autoinmunes, siendo la diabetes mellitus y la enfermedad de Graves, las más comunes. El 25% de los pacientes con

CEP tienen una o más enfermedades autoinmunes, en comparación con 9% de los pacientes con EII aislada.²⁶

Manifestaciones y Presentación Clínica

Frecuentemente, el diagnóstico es incidental. El 50% de los pacientes con CEP son asintomáticos al momento del diagnóstico y después de 5 años de seguimiento, 20% desarrolla síntomas clínicos, y 75% tiene evidencia de progresión de la enfermedad bioquímica o radiográfica. Los síntomas más frecuentes son fatiga, prurito, dolor abdominal, ictericia y fiebre. Los pacientes con síntomas al momento del diagnóstico tienen una mediana de supervivencia libre de trasplante hepático de nueve años, en comparación con los pacientes sin síntomas, que tienen una mediana de supervivencia de 12 hasta 18 años.^{27,28}

El curso clínico de la CEP es muy variable. La cohorte más grande de pacientes con CEP reportó los resultados de 7,121, provenientes de 37 centros en Europa, América del Norte y Australia. De estos, la CEP clásica o de conductos grandes constituyó 90%, la enfermedad de conductos pequeños 4% y el síndrome de sobreposición con HAI fue del 6%. El 70% tenían EII concomitante (56% colitis ulcerativa y 11% enfermedad de Crohn). Este estudio demostró que los factores asociados a mejor pronóstico de la CEP fueron la ausencia de EII o enfermedad de Crohn, sexo femenino y la CEP de conducto pequeño; mientras que los factores de pronóstico negativo fueron el sexo masculino y la presencia de colitis ulcerativa.²⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP se basa en la colangiografía por resonancia magnética (CRM) o por colangiografía endoscópica retrogradada (CRE), con base en la identificación de estenosis fibróticas y dilataciones segmentarias de los conductos biliares intrahepáticos y/o extrahepáticos. La CRM es una modalidad efectiva y segura, y constituye la prueba diagnóstica de primera línea con sensibilidad de 0.6 y especificidad de 0.94. Las estenosis y dilataciones pueden estar presentes en los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Si se realiza una biopsia hepática, el hallazgo típico es fibrosis periductal, tipo piel de cebolla.³⁰

Estratificación del Riesgo de la CEP

La CEP puede considerarse de *bajo riesgo* de progresión si: 1) es de conductos pequeños y sin evidencia de cirrosis, 2) CEP clásica y los pacientes

son asintomáticos con bilirrubina, albúmina, plaquetas e INR normales y FA <1.5 VSN, rigidez hepática por ETVC <6.5 kPa y cambios biliares limitados en CRM. Por otro lado, los pacientes se consideran con *alto riesgo* de progresión si: 1) los pacientes tienen síntomas, FA >1.5 VSN, bilirrubina, albúmina, plaquetas o INR anormales, rigidez hepática por ETVC >9.9 kPa, y con cambios biliares significativos (especialmente biliares intrahepáticos) en la CRM.³¹ Las puntuaciones genéricas (Child-Pugh y el modelo para enfermedad hepática terminal [MELD]) son relevantes en la enfermedad en etapa avanzada, pero no en la CEP temprana, ya que se desarrollaron para personas con cirrosis.

Se han realizado varios intentos para desarrollar modelos de pronóstico o estratificación del riesgo específico de la CEP (Véase cuadro 4), pero aún no se ha realizado una comparación directa entre los modelos recientes. La puntuación de riesgo de la Clínica Mayo revisada específicamente para la CEP, es el modelo más utilizado a pesar de su predicción a corto plazo (4 años) y la información limitada que proporciona en la enfermedad en estadio temprano. Debido a la naturaleza progresiva de la CEP, es importante realizar evaluaciones en visitas secuenciales, dado que pacientes clasificados como de bajo riesgo pasan a ser de alto riesgo con el tiempo (25% en 5 años con el modelo Ámsterdam-Oxford). En el cuadro 4 se muestran los diferentes estudios que muestran los sistemas de puntaje que se han tratado de establecer para dilucidar un pronóstico para los pacientes con CEP.

Cuadro 4. Estudios que Muestran los Sistemas de Puntaje Pronóstico para Pacientes con CEP

Autor / Institución	Wiesner 1989	Farrant 1991	Broome 1996	Puntaje revisado de la Clínica Mayo 2000	Boberg 2002
Edad	Sí	Sí	Sí*	Sí	Sí*
Bilirrubina	Sí		Sí	Sí	Sí
Albúmina				Sí	Sí
AST				Sí	
FA		Sí			
Hemoglobina	Sí				
Plaquetas					
EIII	Sí				

Histología	Sí	Sí	v		
Esplenomegalia/ Hepatomegalia		Sí			
Hemorragia variceal				Sí	
Colangiografía					
Desenlace clínico	Mortalidad	Mortalidad relacionada a evento hepático/ Trasplante.	Mortalidad relacionada a evento hepático/ Trasplante.	Mortalidad.	Mortalidad Relacionada a CEP/Trasplante.

Autor / Institución	Ponsioen 2002	Tischendorf 2007	Amsterdam Oxford 2017	UK-PSC 2019	PREsTo 2020
Edad	Sí*	Sí	Sí*	Sí	Si (+ duración de la CEP)
Bilirrubina		Sí	Sí	Sí	Sí
Albúmina		Sí	Sí	Sí	Sí
AST			Sí		Sí
FA			Sí	Sí	Sí
Hemoglobina				Sí	Sí (+ sodio)
Plaquetas			Sí		Sí
EIII					
Histología					
Esplenomegalia/ Hepatomegalia		Sí			
Hemorragia variceal				Sí	
Colangiografía	Sí	Sí	Sí (conductos pequeños vs. grades).	Sí	
Desenlace clínico	Mortalidad Relacionada a evento hepático/ Trasplante.	Mortalidad/ Trasplante.	Mortalidad relacionada a CEP/ Trasplante.	Mortalidad/ Trasplante.	Descompensación hepática.

Adaptado de³¹. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761-806.

Tratamiento

En la actualidad, no hay un tratamiento médico efectivo para la CEP. Se puede administrar el AUDC en dosis de 15 mg/kg/d, ya que puede mejorar las pruebas hepáticas y esto se asocia a un mejor pronóstico. Sin embargo, no se debe administrar AUDC en dosis mayores, ya que un estudio norteamericano se interrumpió prematuramente, porque uso de AUDC en dosis de 28 a 30 mg/kg/d aumentó el riesgo de progresión de la enfermedad. Como consecuencia se tuvieron peores desenlaces clínicos, definidos como desarrollo de cirrosis, várices, colangiocarcinoma, trasplante hepático o muerte, en comparación con el placebo. Estos eventos se presentaron principalmente en pacientes con CEP en etapa temprana. Las dosis altas de AUDC también se asociaron con un mayor riesgo de neoplasias colorrectales en pacientes con colitis ulcerativa.³²⁻³⁴

El uso de AUDC aún se recomienda debido a que existe una asociación entre niveles reducidos de ALP y mejor sobrevida en CEP. Un estudio reciente analizó los resultados de un estudio escandinavo donde los pacientes recibieron aleatoriamente AUDC (17-23 mg/kg/d) o placebo, entre 1996-2001, con seguimiento hasta el 2010. Este estudio demostró que no hubo diferencias de sobrevida entre ambos grupos (AUDC o placebo, $P = 0.8$); sin embargo, los respondedores bioquímicos tuvieron una mejor sobrevida.³⁵ Por lo tanto, actualmente se recomienda utilizar en pacientes con CEP y FA elevada, y solo continuarlo si se presenta mejoría en los niveles de FA después de seis meses de tratamiento. Adicionalmente, no se recomienda el uso prolongado de antibióticos para el tratamiento de la CEP en ausencia de colangitis bacteriana recurrente.

Estenosis de Alto Grado y Vigilancia de Cáncer Hepatobiliar en CEP

Las nuevas guías para el manejo de la CEP recomiendan abandonar el término “estenosis dominante” y utilizar el término “estenosis de alto grado”, definida como una estenosis biliar por CRM con una reducción mayor de 75% del diámetro del conducto colédoco o en los conductos principales hepáticos. Todas las estenosis de alto grado requieren una evaluación diagnóstica con CRE con cepillados para evaluación por citología. La técnica de colangioscopia endoscópica parece tener mejor sensibilidad y tiene la ventaja de adquirir micro-biopsias.

Una “estenosis relevante” se define como una estenosis biliar de alto grado con signos o síntomas de colestasis obstructiva y/o colangitis bacteriana. Las estenosis relevantes ameritan terapia endoscópica con

dilatación usando balón. En todos los pacientes con CEP se recomienda la vigilancia con ultrasonido y/o CRM al menos una vez al año para vigilancia, detección temprana de colangiocarcinoma y cáncer de la vesícula biliar, independientemente del estadio de la enfermedad. El CA 19-9 no se considera apropiado para fines de vigilancia debido a su baja precisión. Además, se recomienda vigilancia de hepatocarcinoma cada 6 meses en pacientes con CEP y cirrosis.

Las estrategias de seguimiento varían considerablemente. Un estudio reciente demostró que la evaluación programada con US/CRM se asociaron con una mejor sobrevida. Múltiples factores pueden contribuir a este resultado, incluida la detección temprana de tumores y un mayor tratamiento endoscópico de las estenosis biliares benignas asintomáticas.³⁶ Por otra parte, un estudio evaluó el efecto protector de la aspirina en una cohorte de 2,395 casos de colangiocarcinoma (1,169 intrahepático, 995 perihilar, 231 distal) evaluados en la Clínica Mayo del 2000-2014. Este estudio demostró que la CEP fue el factor de riesgo más significativo para colangiocarcinoma, con una razón de momios (RM) ajustado de 171 (IC 95% 72.6-404; $P < 0.001$). Asimismo, existió una asociación inversa del uso de aspirina con todos los subtipos de colangiocarcinoma, incluyendo el intrahepático (RM ajustado 0.35 (IC 95% 0.29-0.42), el perihilar (RM ajustado 0.34, IC 95% 0.27-0.42) y el distal (RM ajustado 0.29, IC 95% 0.19-0.44)).³⁷

Manejo del Prurito en CEP

En caso de prurito de nuevo inicio o prurito progresivo, se recomienda excluir estenosis de alto grado. Si están presentes y son accesibles, las estenosis relevantes deben tratarse mediante dilatación endoscópica con balón. En relación al tratamiento farmacológico del prurito moderado a severo, se recomienda utilizar los tratamientos siguientes: de primera línea, bezafibrato (400 mg/d), segunda línea (rifampicina 150-300 mg/d) y tercera línea, naltrexona (12.5-50 mg/d).³¹

Trasplante Hepático

El trasplante hepático está indicado en los pacientes con CEP que progresan a cirrosis descompensada, tienen una puntuación de MELD ≥ 15 , o desarrollan hepatocarcinoma dentro de los criterios de trasplante.²⁴ Otras indicaciones para trasplante hepático en CEP incluyen prurito intratable, colangitis bacteriana recurrente y colangiocarcinoma hilar (masa radial

<3cm) bajo un protocolo complejo que incluye radioterapia, braquiterapia, quimioterapia y laparoscopia de estadificación.²⁴

REFERENCIAS

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, *et al.* Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, *et al.* Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
3. Montano-Loza AJ, Allegretti JR, Cheung A, Ebadi M, Jones D, Kerkar N, *et al.* Single Topic Conference on Autoimmune Liver Disease from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can Liver J.* 2021;4(4):401-25.
4. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203.
5. Enke T, Livingston S, Rule J, Stravitz T, Rakela J, Bass N, *et al.* Autoimmune hepatitis presenting as acute liver failure: A 20-year retrospective review of North America. *Liver Transpl.* 2023;29(6):570-80.
6. Terrabuio D, Porta G, Cancado E. Particularities of Autoimmune Hepatitis in Latin America. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;16(3):101-7.
7. Wong GW, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int.* 2017;37(3):449-57.
8. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, *et al.* Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016;1(13).
9. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.

10. Plagiannakos C, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Pallotta J, Mason AL, Qumosani KM, *et al.* A 1000 Patient Canadian Network for Autoimmune Liver Disease Evaluation of Clinical and Demographic Patterns of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2022;76:S1488-S9.
11. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Lytvyak E, Mason A, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):173-82.
12. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, *et al.* Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2020;73(6):1496-506.
13. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, *et al.* Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841-9.
14. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G, Elwir S, *et al.* Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022;77(1):84-97.
15. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl*. 2019;25(1):152-66.
16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
17. Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med*. 2012;4:61-71.
18. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, Burroughs AK. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55(3):388-94.
19. Guo L, Zhou L, Zhang N, Deng B, Wang B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:2376231.

20. Peters MG, Di Bisceglie AM, Kowdley KV, Flye NL, Luketic VA, Munoz SJ, *et al.* Differences between Caucasian, African American, and Hispanic patients with primary biliary cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2007;46(3):769-75.
21. 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 ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1398-405.
22. Montano-Loza AJ, Corpechot C. Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
23. Melchor-Mendoza YK, Martinez-Benitez B, Mina-Hawat A, Rodriguez-Leal G, Duque X, Moran-Villota S. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Limited Liver Transplantation Availability. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):430-5.
24. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(4):485-500.
25. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, *et al.* Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology*. 2019;156(1):96-107 e1.
26. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3195-9.
27. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1161-70.
28. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323.
29. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, *et al.* Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84 e8.

30. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145(3):521-36.
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761-806.
32. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, *et al*. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50(3):808-14.
33. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, Kowdley KV, Luketic VA, Edwyn Harrison M, *et al*. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1185-92.
34. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, *et al*. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1638-45.
35. Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):841-6.
36. Bergquist A, Weismuller TJ, Levy C, Rupp C, Joshi D, Nayagam JS, *et al*. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2023;43(1):127-38.
37. Choi J, Ghazizadeh HM, Peeraphatdit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, *et al*. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2016;64(3):785-96.

Capítulo 4

Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares Asociadas con Enfermedades Dermatológicas

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez^A, Dr. Daniel Ruiz Romero^B

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y puede considerarse como un espejo que refleja el estado metabólico, bioquímico, funcional y protector de nuestros órganos internos. Los gastroenterólogos deben conocer y trabajar de manera multidisciplinaria y estar atentos a las manifestaciones dermatológicas, ya que estos cambios pueden ser el primer indicio de que un paciente tiene una enfermedad gastrointestinal (GI) o hepatobiliar subyacente.¹

Las manifestaciones GI en enfermedades dermatológicas se pueden clasificar de acuerdo con el área afectada y dividirse en dos categorías (como lo podemos ver en la figura 1): manifestaciones dermatológicas en enfermedades gastrointestinales benignas y manifestaciones dermatológicas en enfermedades gastrointestinales malignas.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

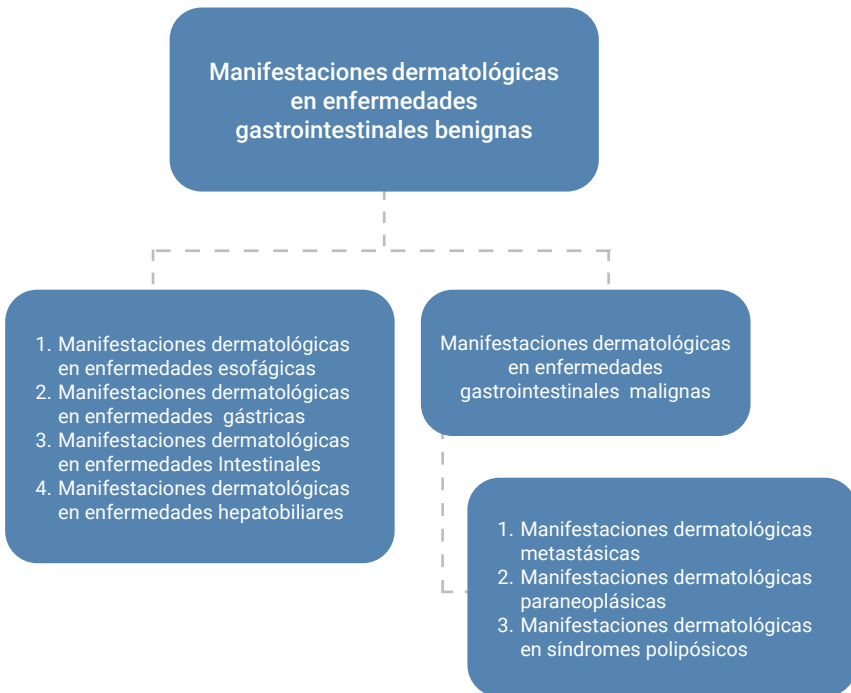
La piel y el esófago tienen orígenes embriológicos distintos; sin embargo, ambos están revestidos por epitelio escamoso estratificado, contienen células

^AGastroenterología, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal. Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México.

^BMedicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Ultrasonido Endoscópico. Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

de Langerhans y macrófagos que funcionan como células presentadoras de antígenos, lo mismo que las propias células epiteliales. Este razonamiento puede explicar por qué algunas enfermedades se presentan tanto en la piel como en el esófago.^{2,3}

Figura 1. Manifestaciones Dermatológicas en Enfermedades GI.¹



Enfermedades Autoinmunes

Esclerosis Sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por fibrosis cutánea extensa, alteraciones vasculares y auto-anticuerpos contra varios antígenos celulares. Se clasifica tradicionalmente según el grado de afección cutánea y de órganos, así como la presencia de sobreposición con otras enfermedades reumatólogicas en: ES cutánea difusa (EScd), ES cutánea limitada (EScl), ES sin escleroderma y ES con síndrome de sobreposición.^{4,5} Esta clasificación se puede apreciar claramente en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de Esclerosis Sistémica.^{4,5}

Esclerosis Sistémica Cutánea Limitada
<ul style="list-style-type: none"> • Fenómeno de Raynaud. • Afectación cutánea limitada a cara, manos, pies y antebrazos (distribución acral). • Capilares periungueales dilatados. • Hipertensión arterial pulmonar tardía (10-15%), con/sin calcificación cutánea, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias (síndrome de CREST: calcinosis, Raynaud, esofagitis, esclerodactilia y telangiectasias) o enfermedad intersticial pulmonar. • Afectación renal. • Anticuerpos anticentrómero (ACA) (50-60%), anticuerpos anti-Scl-70 y anti-ARN-polimerasa (5-10%).
Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa
<ul style="list-style-type: none"> • Fenómeno de Raynaud, seguido de cambios cutáneos edematosos de menos de un año de evolución. • Afectación cutánea troncal y acral. • Dilatación capilar periungueal, pérdida de capilares. • Aparición temprana y significativa de afectación renal, pulmonar intersticial, gastrointestinal difusa y miocárdica. • Anticuerpos anti-Scl-70 (30%) y anti-ARN-polimerasa-i, ii o iii (12-15%).
Esclerosis Sistémica sin Escleroderma
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis pulmonar, afección renal, GI, cardíaca. • Sin afección cutánea. • Fenómeno de Raynaud. • Anticuerpos ACA, anti-Scl-70 y anti-ARN-polimerasa.
ES con Síndrome de Sobreposición
<ul style="list-style-type: none"> • ES con otras enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis, síndrome de Sjögren.

Las manifestaciones cutáneas (MC) son una característica casi universal de la ES, siendo los dedos, las manos y la cara, generalmente, las primeras áreas del cuerpo afectadas. El edema, el prurito y el eritema preceden a la induración de la piel, hay hiperpigmentación o despigmentación de la piel en “sal y pimienta”, pérdida de cabello, piel seca, cambios capilares en el lecho ungueal, lipoatrofia, ulceraciones sobre las articulaciones interfalángicas distales y proximales relacionadas con microtraumatismos repetitivos sobre la piel tensa, úlceras en las yemas de los dedos, telangiectasias y calcinosis cutánea.⁵

El 90% de los pacientes con ES tiene alguna manifestación GI y 50% de estos se encuentran asintomáticos, siendo el esófago la parte más afectada hasta un 80% de los casos, seguido del intestino delgado

hasta en 20-60% con problemas de malabsorción intestinal por sobrecrecimiento bacteriano, pseudo-obstrucción intestinal y desnutrición. La presencia de malabsorción intestinal y disfunción esofágica en pacientes con ES se asocia con mal pronóstico, ya que pueden afectar a otros órganos, en particular la fibrosis pulmonar por microaspiración y manifestaciones cardíacas por desnutrición y desequilibrios hidroelectrolíticos.^{4,5}

En los pacientes con ES el músculo liso de los 2/3 inferiores del esófago es reemplazado por tejido fibroso, y tanto la lámina propia como la submucosa, a menudo contienen cantidades elevadas de colágeno y la mucosa muestra cambios inflamatorios de esofagitis. Sin embargo, la disfunción del músculo esofágico en la ES puede ser secundaria o precedida por una anomalía neuronal, y no solo por el depósito excesivo de colágeno.³

Debido a estos cambios histopatológicos, los pacientes con ES tienen un esfínter esofágico inferior incompetente y dismotilidad esofágica marcada, manifestándose con síntomas de pirosis, regurgitación, disfagia, dolor torácico y complicaciones graves de ERGE, como estenosis péptica, esofagitis erosiva severa y esófago de Barrett, así como hallazgos endoscópicos de telangiectasias y/o esofagitis por *Candida*.² Durante la manometría esofágica de alta resolución (MAR), encontraremos trastornos motores como ausencia de contractilidad en 56% de los pacientes, motilidad normal en 20%, motilidad esofágica infectiva en 10% y un esfínter esofágico inferior hipotenso.⁶

El tratamiento de la ES se debe individualizar y depende de la gravedad de los síntomas. Para el gastroenterólogo, el tratamiento va dirigido a la dismotilidad esofágica subyacente y a la ERGE (o complicaciones de esta). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son la base del tratamiento. Se prefieren los IBP en dosis altas, dadas las tasas de respuesta subóptimas a los IBP en dosis convencionales. La respuesta incompleta al tratamiento con IBP es frecuente, y se pueden agregar alginatos o cambiar a bloqueadores de ácido competitivos de potasio (PCABs).

La cirugía antirreflujo debe individualizarse en pacientes con esclerodermia debido a la frecuente dismotilidad esofágica que predispone a la disfagia posfunduplicatura, la cual debe evitarse en aquellos pacientes con ausencia de la contractilidad. Si el paciente se presentara con disfagia esofágica, se justifica la endoscopia para evaluar la presencia de estenosis esofágica y realizar una dilatación endoscópica cuando sea necesario; no hay datos que sugieran un método de dilatación sobre otro. El uso de medicamentos procinéticos para la dismotilidad esofágica es

controversial y solo se justifica en el caso de sobreposición con gastroparesia.²

Otras manifestaciones GI en pacientes con ES son las afecciones orofaríngeas debido a la reducción de la apertura bucal por engrosamiento de la piel, xerostomía y disfagia orofaríngea (25%), gastroparesia, ectasia vascular antral gástrica (GAVE), insuficiencia pancreática exocrina, diarrea, estreñimiento, inercia colónica, incontinencia fecal y colangitis biliar primaria que se puede presentar en 2-18% de los pacientes con ES.⁷⁻⁹

Dermatomiositis

La dermatomiositis (DM) es un tipo de miopatía inflamatoria idiopática poco frecuente con una incidencia de 9.63 por 1 millón de personas. Afecta al músculo esquelético, presentándose con debilidad muscular proximal, simétrica y progresiva, elevación de enzimas musculares y manifestaciones cutáneas características, como son exantema heliotropo, pápulas y signo de Gottron. Estas manifestaciones preceden o son concomitantes al desarrollo de la miositis, lo que en muchas ocasiones permite al dermatólogo ver por primera vez al paciente y realizar el diagnóstico de la enfermedad.

El exantema heliotropo, llamado así por su característica coloración violácea, casi siempre afecta los párpados de forma bilateral y simétrica, y suele acompañarse de un cierto grado de edema. Por otro lado, las pápulas de Gottron son pápulas y placas violáceas acompañadas de descamación leve o, en ocasiones, de descamación prominente de tipo psoriasiforme que se asientan sobre las articulaciones metacarpofalángicas y las articulaciones interfalángicas. El signo de Gottron aparece sobre otras articulaciones como codos y rodillas. También podemos observar el exantema rosado-violáceo en cuero cabelludo, la V del cuello, los hombros, las superficies extensoras de las extremidades superiores, la parte superior del tórax y la parte superior de la espalda.¹⁰

Se debe tomar en cuenta que la orofaringe y el tercio superior del esófago están compuestos por músculo estriado, que se ve afectado por la inflamación en la DM, y en 32% de los pacientes se manifestará como disfagia orofaríngea, que puede causar complicaciones como desnutrición, deshidratación, mala calidad de vida y neumonía por aspiración, lo cual aumenta el riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria prolongada. El estudio de elección para la disfagia orofaríngea es la videofluoroscopia y, además, se pueden solicitar pruebas complementarias como la endoscopia y MAR. La remisión de la disfagia ocurre con el tratamiento dirigido a la DM. Entre las opciones que se

tienen actualmente son: corticosteroides (tanto orales como por pulsos) que incluyen prednisona y metilprednisolona, inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida), agentes inmunomoduladores (IgIV e hidroxiclороquina) y biológicos como rituximab.¹¹

El diagnóstico de DM implica la evaluación de la piel, la fuerza muscular, enzimas musculares elevadas, CK, LDH, AST, aldolasa, auto-anticuerpos específicos de DM como Mi2, TIF1, MDA5, NXP2, SAE, auto-anticuerpos antisintetasa como el Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, y otros anticuerpos contra enfermedades del tejido conectivo como ANA, Ro/La, dsDNA, anti-SM, Scl-70.² Es importante que el gastroenterólogo conozca que los pacientes con DM tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollar diversos tipos de cáncer como en ovario, pulmón, mama, gástrico, páncreas y colorrectal, con una prevalencia del 20%, siendo el riesgo mayor al año del diagnóstico y permanecerá elevado en los 5 años posteriores. Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de carcinomas, como son la evidencia del daño capilar en la biopsia muscular, necrosis cutánea, vasculitis leucocitoclástica cutánea, edad avanzada al diagnóstico, disfagia y anticuerpos (TIF)-1 gamma, (NXP)-2 (anti-MJ o anti-p140). Por lo tanto, los pacientes deben recibir pruebas de detección apropiadas para su edad y dirigidos a los síntomas.^{12,13}

Enfermedades Bulosas

Pénfigo Vulgar

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampollas autoinmunitarias que afectan la piel y las mucosas asociadas con la existencia de auto-anticuerpos, la mayor parte de tipo IgG. Estas inmunoglobulinas tienen como blanco a las cadherinas presentes en los desmosomas (desmogleínas), lo que produce pérdida de la adherencia celular entre queratinocitos (acantólisis), que en términos clínicos se traduce como ampollas, bulas o ambas. Los métodos diagnósticos incluyen la toma de biopsia de mucosas o piel para su estudio histopatológico, así como pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta. Los hallazgos histológicos incluyen la existencia de ampollas intraepiteliales y acantólisis suprabasal, mientras que la inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgG y, en menor cuantía, IgM y C3 en los espacios intercelulares. También pueden realizarse pruebas de ELISA en sangre para la búsqueda de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3.

Debe sospecharse en todo paciente con ampollas o erosiones mucocutáneas, y la mucosa oral es el primer sitio de afección, pero también afecta a tórax, cara, piel cabelluda, espalda y zonas de traumatismo. A la exploración

física se encuentra el signo de Nikolsky positivo, que consiste en la separación de la epidermis al realizar presión en la piel aparentemente sana adyacente a una lesión.¹⁴ La afección en mucosas incluye cavidad oral, faringe, conjuntivas, vagina, cérvix y canal anal. En 47-68%, el esófago se ve afectado sobre todo en la parte proximal, y los pacientes se quejan de odinofagia y disfagia.

En la endoscopia se podrán encontrar vesículas, puntilleo rojo, estenosis, erosiones, úlceras, ampollas, lesiones vesículoampollosas y surcos en todo el esófago. El revestimiento esofágico puede desprenderse fácilmente durante la endoscopia (signo de Nikolsky positivo), lo cual puede conducir a una esofagitis disecante superficial. Se deben enviar biopsias esofágicas para inmunofluorescencia directa e indirecta para un diagnóstico preciso.

No existe un tratamiento específico para las lesiones esofágicas, aunque responden bien a combinaciones de prednisona con inmunomoduladores como ciclofosfamida y azatioprina, y a plasmaféresis o micofenolato de mofetilo. La forma paraneoplásica de pénfigo generalmente se asocia con tumores malignos del sistema linforreticular, que también afecta al esófago.^{2,3}

En pacientes con enfermedades penfigoides, la endoscopia solo debe realizarse en aquellos sujetos sintomáticos y preferiblemente por proveedores experimentados. Debido a que la mucosa esofágica es frágil y el endoscopio puede causar erosiones longitudinales, hemorragias subepiteliales y formación de ampollas. Además, los pacientes tienen un mayor riesgo de perforación esofágica después de la dilatación. Es importante distinguir entre lesiones activas y cicatriciales, porque las lesiones activas requieren tratamiento médico y las estenosis pueden requerir dilatación esofágica.²

Infecciosas

Infección por Virus de Herpes Simple, Citomegalovirus y Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), afectan tanto la piel (13%) como el esófago, y se presentan con odinofagia, pirosis, fiebre, dolor torácico y disfagia. Endoscópicamente, la esofagitis por VHS afecta el esófago medio y distal con múltiples úlceras pequeñas en sacabocado (<2cm), con apariencia en volcán (que se unen entre ellas), con un borde amarillo y con vesículas. Histológicamente, presenta inclusiones eosinófilas intranucleares (cuerpos de Cowdry A) e infectará principalmente a pacientes

inmunocomprometidos, pero también a inmunocompetentes. Su aparición puede deberse a la reactivación de una infección viral previa o, con menor frecuencia, a una primoinfección como tal, siendo el herpes tipo 1 el responsable en la mayoría de las ocasiones.

El diagnóstico se hace mediante biopsias esofágicas en el borde de la úlcera (62%) y cultivo viral (58%), este último considerado como “el estándar de oro”.^{2,15} El VIH y el CMV se caracterizan por úlceras en el esófago distal de mayor tamaño, profundas y longitudinales y, al igual que VHS, el CMV pertenece a la familia *Herpesviridae*. La esofagitis por CMV se presenta en pacientes que han sido sometidos a trasplante, diálisis a largo plazo, infectados por el VIH o aquellos con terapia con esteroides de larga duración y, hasta el momento, no se ha descrito ningún caso en pacientes inmunocompetentes.

La biopsia es confirmatoria donde se demuestra la destrucción del tejido y la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplasmáticos.¹⁶ La esofagitis por VHS se trata con aciclovir, valaciclovir o famciclovir, y la duración del tratamiento está determinada por el estado inmunológico: los individuos inmunocompetentes reciben 7 a 10 días y los inmunocomprometidos 14 a 21 días.

La terapia antiviral profiláctica puede estar indicada en personas inmunocomprometidas. El tratamiento de la esofagitis por CMV es con ganciclovir o valganciclovir; los pacientes deben recibir ganciclovir intravenoso diariamente durante 3 a 6 semanas y la esofagitis por VIH se trata con esteroides.²

Inflamatorias

Liquen Plano

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, aunque se ha asociado con infecciones, especialmente virus de hepatitis C con prevalencias desde 0% hasta 4.9%, y en México hasta del 7%, así como a medicamentos o autoinmunidad.¹⁷ Afecta al epitelio escamoso de piel y mucosas, como la piel, uñas, cabello, mucosa genital y oral. Los pacientes pueden presentar pápulas y placas pruriginosas y violáceas, más comúnmente sobre superficies extensoras y, en la afección oral, pueden tener un patrón similar a un cordón blanco, conocido como estrías de Wickham.

El liquen plano con afección oral supone un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma epidermoide, no obstante, su potencial de malignización en la afectación esofágica está menos descrita. En estos pacientes el involucro esofágico es poco común (26-50%), y la mayoría son asintomáticos, en pocas ocasiones refieren disfagia, odinofagia, pirosis y regurgitación. Para el diagnóstico se deben tener en cuenta los hallazgos característicos de la piel y mucosas, así como los endoscópicos, como son anillos concéntricos, mucosa friable, edema mucoso, erosiones, pérdida de vascularidad, estenosis y placas blancas. El desprendimiento de la mucosa durante la endoscopia o al dilatar, puede ser un signo específico del liquen plano esofágico. En la biopsia esofágica se encuentra inflamación liquenoide, desprendimiento del epitelio y queratinocitos necróticos (cuerpos de Civatte), y en la inmunofluorescencia, depósitos de fibrina a lo largo de la membrana basal.^{2,3}

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDADES GÁSTRICAS

Melanoma Maligno Metastásico

El melanoma es un tumor maligno común en las extremidades, cabeza y cuello, que a menudo se presenta como cáncer metastásico, y la tasa de supervivencia global a 2 años es del 4%. Los sitios metastásicos más comunes son ingles, pulmón, hígado y cerebro, y también pueden metastatizar al tracto GI hasta en 25% de los casos, afectando principalmente intestino delgado (50%), colon (31.3%), recto (25%) y, muy ocasionalmente, al esófago (0.2%) y estómago.

Generalmente, los pacientes con melanoma metastásico del estómago presentan síntomas clínicos atípicos como distensión abdominal, reflujo, dispepsia, así como complicaciones, las cuales pueden ser anemia, sangrado y perforación. Se ha reportado una sobrevida de 5.4 a 48.9 meses después de la cirugía en pacientes con metástasis GI.¹⁸ El melanoma primario del tracto GI es una entidad mucho menos frecuente, que constituye aproximadamente 1.4% de los melanomas, y se presenta principalmente en el anorrecto, seguido del esófago como segunda localización; en estómago, se han reportado menos de 50 casos en todo el mundo. Se ha informado en todo el tracto gastrointestinal y en ocasiones se encuentra en más de un sitio.¹⁹

Manifestaciones Dermatológicas Paraneoplásicas

Acantosis Nigricans Maligna

La acantosis nigricans maligna (ANM) ocurre en 2 de cada 12.000 pacientes con cáncer. Su aparición aguda en adultos con afección cutánea extensa y de mucosas, prurito intenso e hiperqueratosis palmoplantar, debe hacernos pensar en la forma maligna de esta entidad. El tipo de tumor asociado en la mayoría de los casos es un adenocarcinoma, y en el 94%, es de localización abdominal, especialmente gástrico (69%), seguido por el cáncer pancreático, ginecológico y pulmonar. Los carcinomas son de alto grado de malignidad, y la supervivencia media es menor a un año en ausencia de tratamiento.

La ANM puede coexistir también con otras manifestaciones cutáneas que indican una malignidad oculta, como el signo de Leser-Trélat, caracterizado por queratosis seborreica múltiple de aparición aguda, la papiomatosis cutánea florida y la hiperqueratosis palmoplantar. En 95% de los casos experimentan una mejoría de las lesiones cutáneas después del tratamiento del tumor primario.²⁰

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDADES INTESTINALES

Dermatitis Herpetiforme

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollar crónica autoinmune de base genética, siendo una manifestación cutánea de la enfermedad celíaca (EC). Ambas condiciones comparten aspectos genéticos y etiopatogénicos que conducen a manifestaciones cutáneas e intestinales que mejoran con una dieta libre de gluten (DLG). La frecuencia de EC es cercana al 1% de la población mexicana o 2% mundial, y 13% de ellos desarrollarán DH.

Las lesiones son pápulas eritematosas o vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, a menudo reemplazadas por pápulas costrosas, distribuidas característicamente en superficies extensoras de codos, rodillas, región sacra y glúteos con excoiaciones y discromías debido al prurito intenso asociado, que es el síntoma principal de la DH. El hallazgo más frecuente en la biopsia de piel con la utilización

de inmunofluorescencia directa es el depósito granular de IgA en las papilas dérmicas.

La evidencia de la eficacia de la DLG en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales de DH es contundente; sin embargo, es conocido que la resolución de los síntomas cutáneos tarda más, aproximadamente 2 años, y que las manifestaciones cutáneas recurren invariablemente dentro de 12 semanas posteriores a la reintroducción de gluten. La dapsona es un bacteriostático que inhibe la quimiotaxis y reduce el daño tisular mediado por neutrófilos en los sitios lesionales, el cual es el fármaco de elección para la supresión de los síntomas. Se prescribe 6 a 24 meses, hasta que la DLG sea eficaz.²¹

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con sus dos subtipos, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, no se limita solo al tracto GI, sino que, también afecta piel, sistema músculo esquelético, hepatobiliar, renal y ocular. De este modo se catalogan como manifestaciones extraintestinales (MEI). Estas son frecuentes en 30-50%, afectando a la piel hasta un 15-20%, y pueden aparecer durante el curso de la enfermedad o pueden precederla, aumentando considerablemente la morbimortalidad de los que las padecen.

Las MC se clasifican en:

- Manifestaciones específicas.
- Manifestaciones reactivas.
- Manifestaciones asociadas.
- Manifestaciones por complicaciones inducidas por el tratamiento.

Las manifestaciones cutáneas específicas y reactivas tienen características patológicas similares a la actividad subyacente de la EII, mientras que las manifestaciones cutáneas asociadas son más comunes, pero no comparten características histopatológicas con la EII. Además, una de las complicaciones de la EII es la malabsorción, por lo que ciertas manifestaciones mucocutáneas son producto de déficits carenciales (vitaminas, folatos, hierro, proteínas, ácidos grasos esenciales).^{22,23} En la tabla 3 se incluyen ejemplos, patología y clínica de estas manifestaciones.

Tabla 3. Clasificaciones de las Manifestaciones Cutáneas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.²³

Manifestaciones Específicas
<ul style="list-style-type: none"> • Ejemplo: EC Oral, perianal y vulvar. • Patología: Visto como una extensión de la EII con alteraciones e histopatología inmunes/inflamatorias similares. • Clínica: Lesiones orales (labios, mucosa bucal y gingival), periostomales y perianales (fisuras, fístulas, abscesos, estenosis, úlceras). La EC vulvar puede presentarse con edema, ulceración y fisuras, con lesiones de "corte con cuchillo".
Manifestaciones Reactivas
<ul style="list-style-type: none"> • Ejemplo: Síndrome de Sweet, pénfigo vulgar, pioderma gangrenoso. • Patología: Los mecanismos inmunes subyacentes son similares a los de la EII primaria, pero la histología difiere ya que la infiltración de neutrófilos es más común. • Clínica: El síndrome de Sweet se presenta con placas y nódulos eritematosos dolorosos en las extremidades y la espalda; mientras que en el pénfigo vulgar son ampollas en mucosas, o en cabeza y cuello. En el pioderma gangrenoso hay pápulas/pústulas eritematosas únicas o múltiples, necrosis o úlceras con material purulento (estéril).
Manifestaciones Asociadas
<ul style="list-style-type: none"> • Ejemplo: Eritema nodoso, úlceras aftosas, epidermólisis ampollosa adquirida. • Patología: Pueden tener factores de riesgo comunes (ej. genes del antígeno leucocitario humano) con vías inmunes similares. • Clínica: El eritema nodoso son nódulos subcutáneos rojos y dolorosos que suceden con mayor frecuencia en las extremidades inferiores. Las úlceras aftosas tienen un borde bien definido y ocurren en la mucosa bucal o labial. La epidermólisis ampollosa adquirida se presenta como ampollas no inflamatorias y cicatrices asociadas que acontecen en superficies que son expuestas a traumatismos (manos, pies, rodillas).
Manifestaciones por Complicaciones Inducidas por el Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones cutáneas inducidas por anti-TNFα, reacciones de hipersensibilidad a las tiopurinas. • Clínica: Lesiones exantemáticas o lesiones psoriásicas en cuero cabelludo y áreas de flexión.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN SÍNDROMES POLIPÓSICOS

Existen condiciones hereditarias que representan 15% de los cánceres colorectales como la poliposis adenomatosa familiar, cáncer de colon hereditario sin poliposis como el síndrome de Lynch y de Muir-Torre, síndrome

de Peutz-Jeghers, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan Riley-Ruvulcaba y síndrome Cronkhite-Canada. Las manifestaciones cutáneas distintivas de estos síndromes tienen un valor importante en el diagnóstico oportuno, ya que estos síndromes se asocian a neoplasia de tubo digestivo.²⁴ En la tabla dos se muestran las manifestaciones dermatológicas en síndromes polipósicos.

Tabla 2. Manifestaciones Dermatológicas en Síndromes Polipósicos.²⁴

Síndrome	Patrón de herencia	Gen afectado	Manifestaciones dermatológicas	Asociación con neoplasias
Poliposis adenomatosa familiar	Autosómico dominante	<i>APC</i>	Quiste epidermoide, lipomas, tumores desmoides	CCR, duodeno, tiroides, meduloblastoma, tiroides, hígado
Síndrome de Gardner	Autosómico dominante	<i>APC</i>	Quiste epidermoide, lipomas, tumores desmoides	CCR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Autosómico dominante	<i>STK11</i>	Máculas hiperpigmentadas en cara, labios, lengua y dedos	CCR, estómago, duodeno,
Síndrome colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch, síndrome de Muir-Torre)	Autosómico dominante	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PS2</i>	Adenoma sebáceo, epitelioma, adenomas sebáceos, carcinoma sebáceo y queratoacantoma	Lynch: CCR, endometrio, urológicos, intestino delgado, ovario, hepatobiliares y cerebrales. Muir: CCR, duodeno, laríngeo, ámpula de Vater, urológicos
Síndrome de Cowden	Autosómico dominante	<i>PTEN</i>	Múltiple Tricoleomomas, papilomatosis oral, pápulas faciales, queratosis acral	Mama, tiroides, CCR, endometrio, testicular
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Autosómico dominante	<i>PTEN</i>	Máculas hiperpigmentadas en genitales, acrocordones, lipomas.	Mama, tiroides, riñón y endometrio
Síndrome de Cronkhite-Canada	-	-	Distrofia ungueal, alopecia, onicólisis, onicomadesis, hiperpigmentación	Controversial
Síndrome de poliposis juvenil	Autosómico dominante	<i>MADH4, BMPRTA</i>	Osler-Weber-Rendu, telangiectasias	CCR, I. delgado, gástrico, páncreas

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDADES HEPATOBILIARES

Colangitis Biliar Primaria (CBP)

La CBP es una enfermedad hepática colestásica inmunomediada de baja prevalencia, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de los ductos biliares interlobulares, originando colestasis, fibrosis y cirrosis. Se debe de sospechar en mujeres >40 años, con fosfatasa alcalina elevada >1.5 veces del límite superior normal, con anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos a títulos >1:40, sin obstrucción biliar extrahepática y con prurito, fatiga, ictericia o pérdida de peso inexplicable, así como dolor en hipocondrio derecho. En más del 40% de los pacientes tendrán hiperpigmentación (50%), ictericia, xantomas, xantelasmas, xerosis, dermatografismo, e infecciones fúngicas de los pies o las uñas.

El prurito es la principal manifestación cutánea en 20-70% de los pacientes y precede a la ictericia, empeora por la noche y con el uso de prendas apretadas o ásperas, bajo estrés, en asociación con piel seca, y en climas cálidos y húmedos. La piel puede ser normal inicialmente, pero las excoriaciones al rascarse debido al prurito pueden ser lo suficientemente graves como para causar sangrado. El tratamiento va dirigido a la enfermedad de base con ácido ursodesoxicólico (UDCA), 13-15 mg/kg/d dividido en dos a tres tomas; sin embargo, este no controla el prurito y su indicación de manera aislada, solo servirá en mujeres embarazadas.

Si el prurito es leve, indicaremos baños tibios y emolientes, y los anti-histamínicos también pueden ser útiles (especialmente para pacientes con insomnio). En prurito moderado a severo, iniciaremos colestiramina 4-16 g/d, de no existir buena respuesta a las 2 o 4 semanas, bezafibrato 200-400 mg/d o rifampicina a dosis de 150-300 mg dos veces al día. En caso de persistir con prurito, cambiaremos a naltrexona 12.5 a 50 mg/d o medicamentos como sertralina 50-100 mg/d o gabapentina 100-3600 mg/d y luz ultravioleta B.^{25,26,27}

Enfermedades Hepáticas Virales

La hepatitis viral B o C constituyen un verdadero problema de salud pública y estas se presentan con manifestaciones cutáneas, como la poliarteritis nudosa (PAN) en hepatitis B, en poco menos del 4%, mientras que en hepatitis C la prevalencia oscila entre 5 y 12%. También en pacientes con hepatitis B se observan vasculitis crioglobulinémicas tipo II en 2/3

de los casos, y frecuentemente sintomáticas que presentan púrpura en 78% de los casos, necrosis cutánea en 22% y úlceras en 17%.

En el caso de la hepatitis C ocurren crioglobulinemias mixtas que tienen una evolución clínica benigna, en más del 50%. El cuadro clínico manifiesto en solo 15% de los pacientes, incluye púrpura necrótica, úlcera, livedo, síndrome de Raynaud, artralgia y astenia, asociadas de forma variable a la afectación renal, o del sistema nervioso periférico o central. Por otro lado, el liquen plano es 4.5 veces mayor en los pacientes con hepatitis C y la urticaria, en menos del 3% de los casos.²⁸ Se han encontrado lesiones de las glándulas salivares en 49% de los pacientes con hepatitis C, siendo necesario distinguir la simple alteración histológica asintomática de la sialoadenitis linfocítica del verdadero síndrome de Sjögren, idéntico al primario e individualizado bajo el término síndrome de Sjögren, secundario a la infección por el VHC.

Se pueden considerar los siguientes datos: se observa un síndrome seco clínico, más a menudo oral que ocular, en aproximadamente 1/3 de los pacientes con VHC. La sialoadenitis linfocítica asociada al VHC es pericapilar y sin destrucción de los conductos glandulares, a diferencia del síndrome de Sjögren, en el que es periductal y destructiva.²⁸ El riesgo de desarrollar síndrome de Sjögren es 2.5-3.3 veces mayor durante la infección por VHC. Ya que se trata de una asociación importante, hay que considerarla dada la posible evolución a linfoma tipo B.²⁸

Cirrosis Hepática

La cirrosis es un término histopatológico caracterizado por pérdida de la masa funcional de hepatocitos, los cuales son sustituidos por tejido fibroso denso que forma septos y circunda a los hepatocitos desarreglados en forma de nódulos regenerativos. Lo anterior ocasiona pérdida de la arquitectura hepática normal, que de manera secundaria conduce al colapso de los sinusoides hepáticos y de las venas centrales, lo que provoca hipertensión portal.²⁹ La etiología de la cirrosis hepática es multifactorial, pero las tres más importantes son:³⁰

- A.** Consumo crónico y alto de alcohol.
- B.** Infección crónica por virus de hepatitis C o B.
- C.** Esteatohepatitis no alcohólica asociada al síndrome metabólico.

La cirrosis compensada suele ser asintomática y, frecuentemente, solo se identifica de manera incidental con base en estudios bioquímicos, serológicos, de imagen o examen de elastografía.²⁹ En pacientes con cirrosis

compensada la frecuencia de desarrollo de várices esofágicas se estima en 7% y 8% al año, y la progresión hacia la descompensación es 5% anual.³¹ Los datos clínicos pivote que indican descompensación, son el desarrollo de ascitis y la hemorragia variceal. Otros marcadores de descompensación de la enfermedad hepática son la presencia de encefalopatía hepática manifiesta y el desarrollo de ictericia, estos signos suelen mostrarse en la enfermedad hepática avanzada y agregan muy mal pronóstico, pues cuando se manifiestan, la supervivencia se estima menor a 20% a cinco años.³²

En relación con los numerosos cambios en la piel asociados a cirrosis hepática de cualquier etiología, se encuentran como hallazgos los angiomatos estelares y telangiectasias. Estas lesiones cutáneas predominan en la cara y la parte superior del tronco. Por otro lado, la red venosa colateral abdominal que vemos muy frecuentemente en estos pacientes, es secundaria a la hipertensión portal. El prurito e ictericia se explican por la presencia de sales biliares en la piel debido a la colestasis intra o extrahepáticas.²⁸ Además, en algunos pacientes observamos atrofia testicular, piel delgada y lampiña, así como ginecomastia debido a hiperestrogenismo.

Otras manifestaciones dermatológicas menos comunes son la hiperpigmentación difusa o localizada, hipocratismo digital, y leuconiquia total o signo de las uñas blancas de Terry, caracterizada por cambios en los 2/3 proximales de la lámina ungueal, la cual se torna blanca, mientras que el tercio distal presenta el color rojo en el lecho ungueal.²⁸

CONCLUSIONES

Es importante tener el conocimiento de las asociaciones entre las manifestaciones cutáneas y GI, donde los hallazgos dermatológicos pueden ser el primer indicio de que un paciente tiene una enfermedad GI o hepatobiliar subyacente. Una buena anamnesis y un examen físico cuidadoso harán que el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes sean más oportunos y, de esta manera, instaurar medidas preventivas para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen.

REFERENCIAS

1. Nijhawan M, Agarwal P, Nijhawan S, et al. Skin manifestations of gastrointestinal diseases: a review. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2014;3(9):2357-2372

2. Arar AM, DeLay K, Leiman DA, *et al.* Esophageal Manifestations of Dermatological Diseases, Diagnosis and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2022;20(4):513-528.
3. Wise JL, Murray JA. Esophageal manifestations of dermatologic disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Jun;4(3):205-12.
4. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32:223.
5. Aspe Unanue L, González Hermosa M. R., Gardezabal García J. Esclerodermia (esclerosis sistémica). *Piel (Barc., Ed. impr.)*,2010; 25(5), 252–266.
6. Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, *et al.* Esophageal motor abnormalities in patients with scleroderma: heterogeneity, risk factors, and effects on quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):207–13
7. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, *et al.* Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:412.
8. Thoua NM, Schizas A, Forbes A, *et al.* Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1596.
9. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, *et al.* Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 2009; 36:2250.
10. Bielsa Marsol, I. Dermatomiositis. *Reumatol Clin.* 2009;5(5)216–222
11. Cheng I, Wong CS. A systematic review and meta-analysis on the prevalence and clinical characteristics of dysphagia in patients with dermatomyositis. *Neurogastroenterol Motil.* 2023 Sep;35(9): e14572.
12. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, *et al.* Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R70.

13. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):283–96.
14. González-Ruiz V, Cordero-Martínez CF, Domínguez-Cherith J, *et al.* Pénfigo vulgar. *Med Int Mex.* 2019;35(5):708-712.
15. Bando T, Matsushita M, Kitano M, *et al.* Herpes simplex esophagitis in the elderly. *Dig Endosc.* 2009 Jul;21(3):205-7.
16. Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis, and treatment of infectious esophagitis. *Prz Gastroenterol.* 2013;8(6):333-7.
17. Montoya Pilar L, Cortés-Franco, R, Vega-Memije ME. Liquen plano e infección por virus de hepatitis C: ¿Existe una asociación? *Gaceta médica de México,* 2005; 141(1), 23-25
18. Hu Q, Zhou F, Sun Y. Case report: Malignant melanoma of the lower limb with gastric metastasis. *Front Oncol.* 2023;11; 13:1181728.
19. Mellotte GS, Sabu D, O'Reilly M, *et al.* The challenge of primary gastric melanoma: a systematic review. *Melanoma Manag.* 2020;23;7(4): MMT51.
20. Yu Q, Li XL, Ji G, *et al.* Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2017;25;15(1):208.
21. García C, Araya M. Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca. Del intestino a la piel [Dermatitis herpetiformis and celiac disease]. *Rev Med Chil.* 2021;149(9):1330-1338.
22. Fenton, C., Lee, A. Common skin conditions in inflammatory bowel disease are manageable. *Drugs Ther Perspect* 2023;39, 191–194
23. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413-427.
24. Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(Suppl 1): S44-54.
25. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, *et al.* Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:541.

26. Cazzagon N, Floreani A. Primary biliary cholangitis: treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;37(2):99-104.
27. Düll MM, Kremer AE. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022;26(4):727-745.
28. Buche S, Delaporte E. Manifestaciones cutaneomucosas de las afecciones hepatobiliares y pancreáticas. *EMC Dermatología* 2020;54(2):1-11
29. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-51
30. Toosi AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment, a review. *Rom J Intern Med* 2015; 53:304-14
31. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68:563-76
32. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowsky S, *et al.* Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2012; 32:1407-14

Capítulo 5

Manifestaciones Hepáticas de Enfermedades Endócrinas Crónicas

Dr. Aldo Torre^A, Dra. Jacqueline Córdova-Gallardo^B

El hígado es un órgano que puede ser afectado no solo por situaciones locales o propias, sino también por enfermedades sistémicas. Varias infecciones bacterianas, virales, parasitarias y micóticas pueden inflammar al hígado y causar alteración de las pruebas de función hepática. De igual forma, varias enfermedades sistémicas pueden inflammar, infiltrar o alterar el metabolismo de las células hepáticas, ocasionando alteración de las pruebas de función hepática, así como otras alteraciones estructurales.¹

Las enfermedades endócrinas crónicas y la alteración en las secreciones hormonales pueden ocasionar varias afectaciones en el hígado mediante alteraciones por depósito, metabolismo o afección vascular.²

EL HÍGADO Y SU RELACIÓN CON ÓRGANOS ENDÓCRINOS

El hígado tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo, así como una relación estrecha con diversos órganos endócrinos.

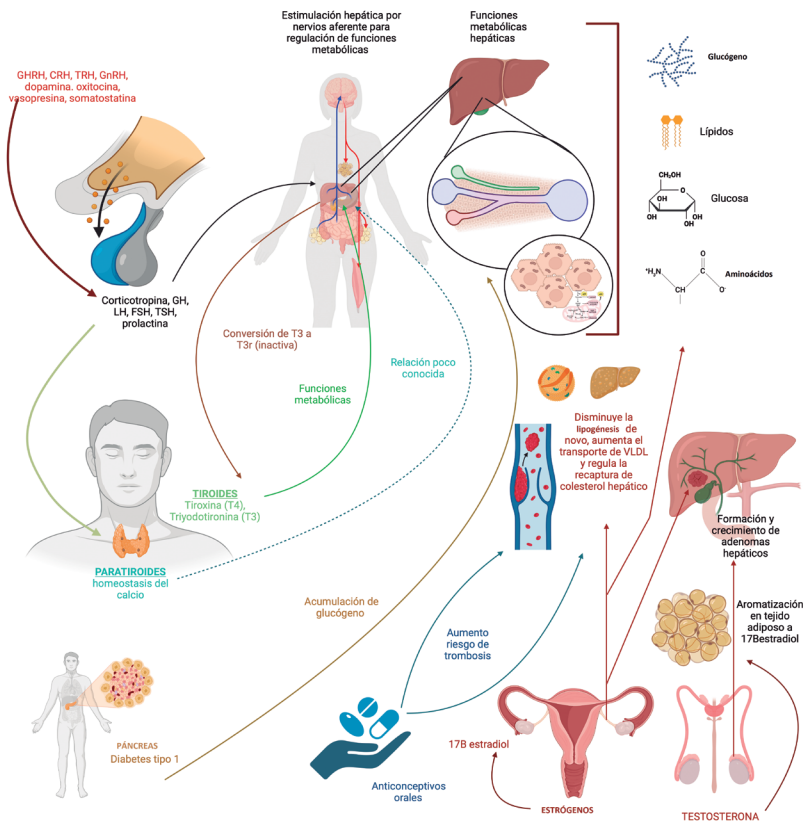
^AInvestigador Invitado: Unidad Metabólica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. Investigador invitado: Unidad de Hepatología, Hospital General de México.

^BDepartamento de Hepatología, Servicio de Cirugía General y Endoscopia Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

El hígado metaboliza las hormonas tiroideas y, por otro lado, la tiroxina y la triyodotironina regulan el metabolismo, el crecimiento y desarrollo de los hepatocitos. Debido a esto, la afección tiroidea puede ocasionar alteración de las pruebas de función hepática.

Otro órgano endócrino estrechamente relacionado con el hígado, son las glándulas suprarrenales. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden experimentar, igualmente, elevación transitoria de transaminasas. Se desconoce el mecanismo de esta afectación y generalmente regresan a su basal posterior al inicio del tratamiento de reemplazo. Así mismo, los pacientes con hipercortisolismo pueden experimentar aumento del acumulo de grasa hepática, llevando a estos pacientes al desarrollo de hígado graso.²

Figura 1. La Relación del Hígado con Órganos Endócrinos³



HÍGADO Y TIROIDES

La tiroides secreta dos hormonas principales, la L-tiroxina (T4) 110 nmol/d y la 3,5,3-L-triyodotironina (T3) 10 nmol/d; estas hormonas entran a la célula mediante receptores nucleares. Los receptores de las hormonas tiroideas poseen 6 dominios y una región central que se une al DNA para regular la expresión genética mediante elementos respondedores de tiroides (TREs). Estos receptores se distribuyen de forma específica y en diversas concentraciones particulares dependiendo del tejido.

La T3 es 10 veces más afín que la T4, por lo tanto, constituye la molécula activa. Existen 3 enzimas que regulan el metabolismo de hormonas tiroideas mediante la activación de T4 a T3, la conversión de T3r a T2 o T3, y la inactivación de T4 a triyodotironina inversa, forma inactiva (T3r), y son la deiodinasa tipo 1, 2 y 3. La deiodinasa tipo 1 y 3 se encuentran principalmente en el hígado, por lo tanto, este órgano constituye un tejido extratiroideo esencial para el metabolismo y producción de T3, así como para la inactivación de T4 y T3. De igual forma, el hígado constituye un órgano indispensable para funciones de metabolismo y transporte de hormonas tiroideas, mediante el transporte de estas con globulina fijadora de tiroxina (TBG), prealbúmina y albúmina, proteínas producidas por el hígado.⁴

En pacientes con enfermedades sistémicas, existe una reducción de la actividad de D1 y aumento de la actividad de D3, con variación de la concentración de TBG, lo que ocasiona una alteración en el metabolismo con consecuente disminución de T3 y T3L, con un aumento de la T3r, T4L y T4T normal, conociéndose como eutiroides enfermo.^{4,5}

El hipotiroidismo puede confundirse con enfermedades hepáticas sistémicas pues presentan síntomas similares, en pacientes con mixedema la presencia de ascitis puede ser alta en proteínas, probablemente por un aumento en la permeabilidad endotelial. Normalmente los pacientes con ascitis secundaria a hipotiroidismo por mixedema resuelven tras el inicio de terapia hormonal tiroidea sustitutiva. Otra alteración que puede observarse en pacientes con hipotiroidismo es una disminución en la uridin-difosfato glucoronil transferasa, ocasionando una reducción en la conjugación de la bilirrubina, por lo que estos pacientes pueden presentarse con datos de ictericia colestásica.

Además de la disminución de la expresión de esta enzima, el hipotiroidismo altera la expresión de transportadores caniculares de bilirrubina,

lo que afecta la excreción de bilirrubina, aumenta la producción de colesterol y disminuye la motilidad de la vesícula biliar, lo cual aumenta el riesgo de litiasis vesicular.⁴

El hipertiroidismo puede ocasionar daño hepático con patrón hepatocelular o con patrón colestásico. En pacientes con tirotoxicosis se cree que los hepatocitos pueden sufrir daño por hipoxia en regiones perivenu-lares por aumento en requerimientos de oxígeno y sin adecuada perfusión. Generalmente esta alteración es autolimitada, sin embargo, se han descrito casos de falla hepática aguda.^{2,4}

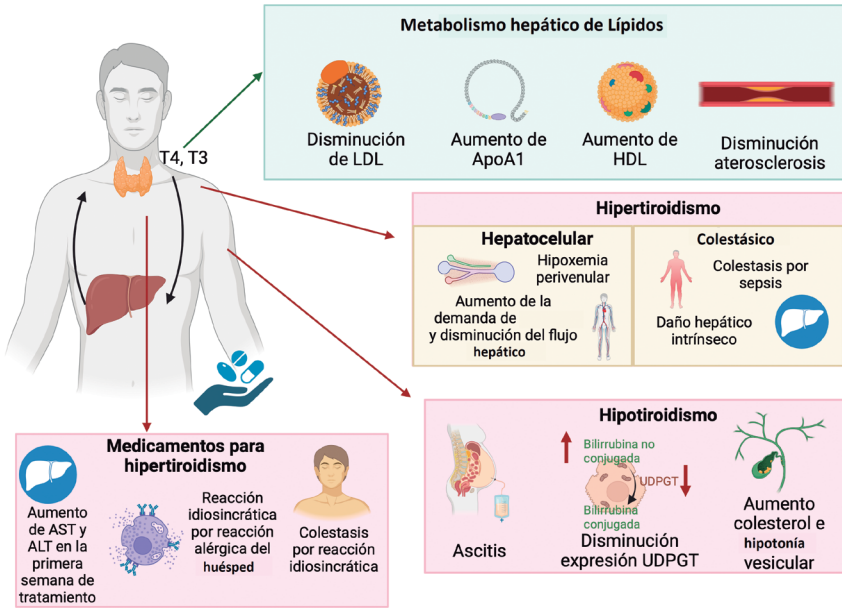
En el caso de daño colestásico con aumento de fosfatasa alcalina, gama-glutamil transpeptidasa y bilirrubina, este tipo de daño se observa principalmente en pacientes con tirotoxicosis que presentan falla cardíaca o sepsis. En estos pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina, es importante pensar que esta elevación puede ser ocasionada por otros órganos como el hígado.⁴

Normalmente después de controlada la enfermedad tiroidea, las enzimas hepáticas regresan a sus valores basales, de no ser así, deberán descartarse otras enfermedades hepáticas que puedan asociarse a enfermedades tiroideas.² De igual forma, algunos medicamentos utilizados para el hipertiroidismo pueden ocasionar elevación transitoria de la AST y ALT, generalmente, de curso benigno.^{2,4}

Las reacciones idiosincráticas con alteración de las pruebas de función hepática secundaria a medicamentos para tratar el hipertiroidismo ocurren, generalmente, en los primeros 2 a 3 meses después de iniciado el tratamiento, y es más frecuente en mujeres menores de 30 años. Estas alteraciones pueden persistir por algunos meses a pesar de suspender el medicamento, siendo menos frecuentes con carbimazol y metimazol. Por lo tanto, para cualquier paciente con tratamiento antitiroideo se recomienda la realización de pruebas de función hepática en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento.⁴

Siendo la T3 la principal hormona tiroidea activa, cuya conversión es mediante las enzimas D1 y D2, la disfunción hepática ocasiona disminución de la actividad de estas enzimas, principalmente la D1, esto provoca una variación en los niveles circulantes libre de T3. Esto es asociado a una reducción en la producción de proteínas transportadoras de hormona tiroidea, entre ellas la tiroglobulina, la albúmina y la transtirretina, lo que resulta en una disminución de los niveles de T3 circulante, lo cual normalmente se resuelve al recuperarse la función hepática o posterior al trasplante.³

Figura 2. Hígado y Tiroides^{2,4}



HÍGADO Y PARATIROIDES

La relación entre estas dos glándulas es poco descrita y conocida, se conoce su asociación en enfermedades autoinmunes, entre ellas, la poliendocrinopatía autoinmune. Lo único que se ha descrito es una probable alteración de la actividad osteoclástica y mineralización ósea debido a la disminución en la producción de factor de crecimiento, semejante a la insulina tipo 1 en pacientes con cirrosis. Esto ha sido asociado a una aminoración en los niveles de estrógenos y testosterona que aumentan la vida media de los osteoclastos y disminuye la de los osteoblastos, lo cual ocasiona una mayor reabsorción ósea y predispone a estos pacientes a un mayor riesgo de osteoporosis.³

PÁNCREAS E HÍGADO

En pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) se ha descrito el aumento en la producción de glucógeno ocasionando el depósito de este a nivel hepático, lo cual pudiera confundirse con esteatosis hepática. En sujetos con esta condición, la insulina regula a la baja la expresión de los transportadores de glucosa tipo 2, aumenta la síntesis de ácidos grasos y

disminuye la glucogénesis hepática, por lo que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de hígado graso. Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con DT1 tienen menor riesgo de desarrollo de hígado graso comparado con los pacientes con DT2.

Es probable que esto se deba a la reducción de la síntesis de triglicéridos y de ácidos grasos intrahepáticos debido a la supresión de la lipólisis con la terapia con insulina.³ Por otro lado, se ha descrito la estrecha relación entre la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 (DT2) y el desarrollo de hígado esteatósico metabólico.⁶

SUPRARRENALES E HÍGADO

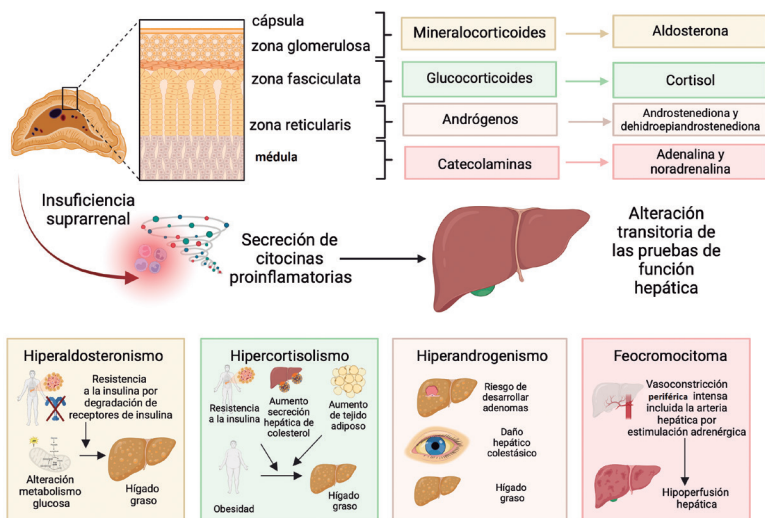
En pacientes con insuficiencia suprarrenal se ha descrito una variación transitoria de las pruebas de función hepática, esta alteración se cree que pudiera ser debida al proceso inflamatorio ocasionado por la secreción de citosinas pro-inflamatorias. Esta variación transitoria de pruebas de función hepática es generalmente leve y mejora después del inicio del tratamiento con glucocorticoides.³

En pacientes con hipercortisolismo se ha descrito un aumento de la obesidad, resistencia a la insulina, aumento en la producción hepática de colesterol y síndrome metabólico que predispone al desarrollo de hígado graso.³

El hiperaldosteronismo se ha asociado al desarrollo de resistencia a la insulina con una predisposición al desarrollo de hígado graso, esto se cree que es debido a que la aldosterona ocasiona un aumento de la degradación de receptores de insulina, así como una resistencia por el aumento de la expresión del RNA mensajero de enzimas gluconeogénicas, alterando el metabolismo normal de la glucosa.^{3,7} En dos estudios en ratas se describió que con el uso de espironolactona (bloqueadores selectivos de aldosterona) se inhibió el receptor mineralocorticoide y resultó ser benéfico para disminuir el hígado graso.^{7,8}

El aumento de la secreción de catecolaminas, principalmente en pacientes con feocromocitoma, provoca alteración de las pruebas de función hepática. Se ha propuesto que es secundaria a la excesiva estimulación adrenérgica con aumento en la vasoconstricción de la vasculatura hepática con consecuente hipoperfusión.³

Figura 3. Relación de las Glándulas Suprarrenales y el Hígado^{3,7,8}



ÓRGANOS SEXUALES, HORMONAS E HÍGADO

El principal estrógeno circulante en mujeres es el 17-B estradiol (E2), durante la edad fértil su producción es principalmente ovárica, sin embargo, a lo largo de la postmenopausa y en hombres, se produce en el tejido adiposo, posterior al proceso a través de aromatización de la testosterona. Los estrógenos realizan varias funciones a nivel hepático, entre ellas, la disminución de la lipogénesis de *novo*, así como el aumento de la excreción de VLDL y la disminución de la importación de ácidos grasos hacia el hígado. Debido a esto, el déficit de estrógenos durante la menopausa aumenta el riesgo en estas pacientes de padecer enfermedad por hígado graso.³

Las pacientes con síndrome de poliquistosis ovárica presentan un aumento de la resistencia a la insulina, obesidad central, dislipidemia y mayor prevalencia de hígado graso, muy probablemente secundario a un hiperandrogenismo.^{3,4} Esto asociado a la lipotoxicidad ocasionada por la obesidad central, provoca un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias.⁹

Ahora bien, los tratamientos hormonales, entre ellos los estrógenos, pueden ocasionar enfermedades vasculares como la peliosis hepática y el aumento del riesgo de trombosis, que pudiera ocasionar síndrome

de Budd-Chiari.³ Así mismo, el uso de estrógenos aumenta el riesgo de crecimiento de lesiones hepáticas benignas, principalmente el adenoma hepático y, con menos relación, la hiperplasia nodular focal y los hemangiomas. Los andrógenos, de igual manera, se encuentran asociados a la alteración de las pruebas de función hepática. Estos tratamientos hormonales pueden ocasionar daño inducido por medicamentos con patrón predominantemente colestásico, y pueden propiciar el desarrollo y crecimiento de adenomas hepáticos con un incremento del riesgo de malignización.

HORMONA DE CRECIMIENTO Y EL HÍGADO

La hormona de crecimiento (GH) es una hormona con funciones de crecimiento y metabolismo que es secretada de forma pulsátil por la hipófisis. Esta se une a su receptor de membrana activando varias vías complejas, entre ellas el JAK/STAT, PI3K/AKT y el MAP/ERK1. Estas vías de activación estimulan cascadas antiinflamatorias y proliferativas, además de activar al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que también es promitogénico, por lo que esta hormona puede llegar a tener efectos pro-oncogénicos y de crecimiento celular. Es conocido que los pacientes con acromegalia tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer, sobre todo de colon, próstata y mama.¹⁰

El hígado representa el principal órgano blanco de la GH. La GH tiene efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos mediante el IGF-1. La GH promueve la lipólisis y el consumo de grasa para la obtención de energía. Este cambio de fuente de energía ocasiona a nivel muscular el desarrollo de resistencia a la insulina con consecuente hiperglucemia y predisposición al desarrollo de diabetes tipo 2.¹¹ Sin embargo, disminuye el riesgo de hígado graso, probablemente debido a lipólisis periférica y a la disminución de lipogénesis de *novo* a nivel hepático.¹²

Se observó que la administración de GH con la activación de JAK/STAT puede ocasionar inflamación hepatocelular progresiva, daño hepatocelular, hiperplasia regenerativa y el desarrollo de adenomas, con su potencial conversión a hepatocarcinoma, asociado a un aumento de la expresión nuclear de PCNA, promotor de proliferación celular. En un estudio experimental se encontró que, en ratones, posterior a la administración de GH, este efecto desaparece en 4 semanas, revirtiendo la hipertrofia hepática y la activación de vías oncogénicas.¹⁰

PROLACTINA Y EL HÍGADO

La prolactina representa una hormona polipeptídica secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis. Esta hormona se encuentra estrechamente relacionada con la lactancia, reproducción, fase lútea, supresión de la fertilidad, inmunidad, apetito, entre otras. Se ha descrito que la prolactina pudiera estar relacionada con el desarrollo de DT2, mediante la proteína de elemento de unión regulatorio de prolactina (PREB), puesto que esta proteína regula la expresión de genes metabólicos como la glucocinasa y la insulina en las células beta o β pancreáticas.

Se demostró en un estudio que la sobreexpresión de PREB disminuye los niveles de glucosa en ayuno, con aumento de la sensibilidad a la insulina. La PREB tiene un rol en la homeostasis de la glucosa hepática, así que la sobreexposición o la depleción de PREB mejoraba o alteraba la disposición de glucosa. La depleción de PREB ocasiona la secreción de glucagón y de glucocorticoides con el consecuente aumento de la gluconeogénesis hepática.¹³

Se ha descrito que niveles bajos de prolactina se asocian al desarrollo de hígado graso.¹⁴ Por lo tanto, la prolactina y la expresión de PREB pudieran estar relacionados con la homeostasis metabólica y el desarrollo de esteatosis hepática. Esto se estudió también en mujeres lactantes, observando que, al presentar aumento en la secreción de prolactina, experimentaban una disminución en la concentración de triglicéridos intrahepáticos, así como en la lipogénesis de *novo* (DNL).¹⁶

REFERENCIAS

1. Gonzalez HC, Gordon SC. Hepatic Manifestations of Systemic Diseases. *Med Clin North Am.* 2023 May;107(3):465-489. doi: 10.1016/j.mcna.2023.01.008
2. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Aug;27(4):553-63. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.014
3. Malespin M, Nassri A. Endocrine Diseases and the Liver: An Update. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):233-246. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.006.

4. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002 Sep;95(9):559-69. doi: 10.1093/qjmed/95.9.559.] [Malespin M, Nassri A. *Endocrine Diseases and the Liver: An Update*. *Clin Liver Dis*. 2019 May;23(2):233-246. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.006.
5. Afraz S, Kapila N. Endocrinology for the hepatologist. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 May 16;22(1):1-6. doi: 10.1097/CLD.000000000000037.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne C, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer D, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot B, Korenjak M, Kowdley K, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell E, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
7. Wada T, Kenmochi H, Miyashita Y, Sasaki M, Ojima M, Sasahara M, Koya D, Tsuneki H, Sasaoka T. Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high-fat and high-fructose diet. *Endocrinology*. 2010 May;151(5):2040-9. doi: 10.1210/en.2009-0869.
8. Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Aihara Y, Yamazaki M, Namisaki T, Kitade M, Yoshii J, Yanase K, Kawaratani H, Tsujimoto T, Fukui H. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Int J Mol Med*. 2010 Sep;26(3):407-13
9. Chen MJ, Ho HN. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov; 37:119-128. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.003.
10. Piazza VG, Cicconi NS, Martinez CS, Dominici FP, Miquet JG, Sotelo AI. Liver impact of growth hormone (GH) intermittent treatment during the growth period in mice. *Mol Cell Endocrinol*. 2023 May 1;566-567:111911. doi: 10.1016/j.mce.2023.111911.

11. Martinez CS, Piazza VG, González L, Fang Y, Bartke A, Turyn D, Miquet JG, Sotelo AI. Mitogenic signaling pathways in the liver of growth hormone (GH)-overexpressing mice during the growth period. *Cell Cycle*. 2016;15(5):748-59. doi: 10.1080/15384101.2016.1148844.
12. Friedbichler K, Themanns M, Mueller KM, Schleder M, Kornfeld JW, Terracciano LM, Kozlov AV, Haindl S, Kenner L, Kolbe T, Mueller M, Snibson KJ, Heim MH, Moriggl R. Growth-hormone-induced signal transducer and activator of transcription 5 signaling causes gigantism, inflammation, and premature death but protects mice from aggressive liver cancer. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):941-52. doi: 10.1002/hep.24765.
13. Park JM, Kim MY, Kim TH, Min DK, Yang GE, Ahn YH. Prolactin regulatory element-binding (PREB) protein regulates hepatic glucose homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Jun;1864(6 Pt A):2097-2107. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.03.024.
14. Zhang J, Guan J, Tang X, Xu J. Prolactin is a Key Factor for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Horm Metab Res*. 2023 Apr;55(4):251-255. doi: 10.1055/a-2043-1044.
15. Park JM, Kim MY, Kim TH, Min DK, Yang GE, Ahn YH. Prolactin regulatory element-binding (PREB) protein regulates hepatic glucose homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Jun;1864(6 Pt A):2097-2107. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.03.024.
16. Ramos-Roman MA, Syed-Abdul MM, Casey BM, Alger JR, Liu YL, Parks EJ. Lactation alters the relationship between liver lipid synthesis and hepatic fat stores in the postpartum period. *J Lipid Res*. 2022 Nov;63(11):100288. doi: 10.1016/j.jlir.2022.100288.

Capítulo 6

Tumores Neuroendocrinos del Aparato Digestivo

Dr. Sergio Cañedo Chávez^A

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias que se originan en el sistema neuroendocrino. Los correspondientes al tracto digestivo y páncreas (TNE-GEP) son encontrados cada vez con más frecuencia, por lo que no es excepcional que el gastroenterólogo clínico se enfrente a estos casos.¹ Esto hace conveniente conocer el abordaje inicial de estos pacientes y referirlos a grupos multidisciplinarios de expertos en esta patología.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los TNE se ha incrementado continuamente en décadas recientes. El programa de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Cáncer de EE. UU., el SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) informó en 2017 un aumento de 6.4 veces en la incidencia de los TNE entre 1973 y 2012, con una cifra anual ajustada para la edad de 6.98 casos por 100,000 personas.² Este incremento se ha atribuido, en buena medida, a la mayor capacidad de detección con los estudios de imagen y de endoscopia actuales. Asimismo, dado que los pacientes tienen sobrevida larga (9.3 años en promedio), aún con metástasis, su prevalencia de 35 por 100,000 es solo inferior a la del carcinoma colónico.

Ese mismo programa analiza la tendencia epidemiológica de los TNE durante un periodo de 9 años (1995 a 2014) y reporta los diferentes sitios de origen digestivo de la siguiente manera: 17.5% rectales, 12.4% de intestino

^AGastroenterología. Centro Médico ABC, Ciudad de México.

delgado, 8.9% pancreáticos, 4-7% gástricos, 3.9% del apéndice, 3.5% colónicos y 2.6% del ciego. Además, el pronóstico para los tumores grado 1 y localizados ha mejorado progresivamente con sobrevida global media de 233 meses, aunque en las neoplasias grado 3 o con enfermedad metastásica, este sigue siendo malo.³

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

Se usa el término “Neoplasias Neuro Endócrinas” (NEN) para referirse en general a todos los tumores de esta estirpe celular. Se distingue entre el “Tumor Neuro Endócrino” (TNE) como neoplasia bien diferenciada, de lento crecimiento y con pronóstico relativamente bueno, en contraste con el “Carcinoma Neuro Endócrino” (CNE) como tumor poco diferenciado, de crecimiento más rápido y en general de mal pronóstico. Finalmente, el término histórico de “tumor carcinoide” fue por fin abandonado (OMS, 2010), excepto para hacer referencia al síndrome carcinoide.

Las NEN se clasifican en función de diversos parámetros, como el sitio de origen, su tamaño y, sobre todo, sus características histopatológicas. Los tumores se dividen también en funcionantes cuando secretan hormonas y otras sustancias vasoactivas con expresión clínica específica, y no funcionantes cuando no las secretan o bien producen péptidos clínicamente inactivos (calcitonina, ghrelina, cromograninas, polipéptido pancreático, etc.). Todos estos parámetros determinan el tratamiento, así como su evolución y pronóstico.⁴

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En la actualidad, los TNE son frecuentemente diagnosticados en forma incidental durante una endoscopia o estudio de imagen multisectorial realizado por una indicación no relacionada.^{5,7,8} Los tumores no funcionantes suelen presentarse con síntomas GI inespecíficos, como cambios en el hábito intestinal o dolor abdominal, ocasionando a menudo retraso en el diagnóstico hasta por varios años. Por la misma razón, se encuentra metástasis en 20–70% de los pacientes al momento del diagnóstico.⁶

En este sentido, puede haber casos con manifestaciones no específicas en un contexto clínico no habitual que podría sugerir la necesidad de

realizar mayores investigaciones. Así que, con síntomas de inicio reciente en sujetos no jóvenes, en quienes un diagnóstico nuevo de intestino irritable sería menos probable, o bien, síntomas persistentes como diarrea o dolor abdominal, la presencia de rubor facial, pérdida de peso, ictericia obstructiva o datos que sugieran obstrucción intestinal o sangrado digestivo, pueden evocar estos tumores.¹

Por su parte, los TNE del apéndice son característicamente descubiertos de manera incidental durante el análisis histopatológico de los especímenes de las apendicectomías.⁵ Por otro lado, una minoría de casos (40%) presenta síntomas específicos derivados de la secreción hormonal por las células neoplásicas, constituyendo un síndrome clínico característico (en la tabla 1 podemos ver el estado funcionante y características de los TNE-GEP). Estos reciben su denominación según el producto secretado y sus manifestaciones.^{1,9} Finalmente, ante un TNE cabe siempre considerar la posibilidad de que forme parte de algún síndrome hereditario genéticamente determinado, a pesar de que estos representan menos del 5% de todos los casos.

Tabla 1. Características de los TNE-GEP y su Estado Funcionante

Denominación	Tipo celular	Secreción dominante (asociada)	Localización Pancreática	Extrapancreática	Manifestación clínica
Carcinoide	EC EC-L	Serotonina	Excepcional	Apéndice, ID, recto Estómago	Rubor cutáneo, diarrea Dolor abdominal
Insulinoma	Beta	Insulina (PP, glucagón)	98%	2%	Hipoglicemia
Gastrinoma	G	Gastrina (PP, glucagón, Insulina)	70-80%	20-30% duodeno Estómago	Enfermedad ulcerosa atípica, diarrea crónica
Glucagonoma	A	Glucagón (insulina, PP)	99%	1% riñón	Eritema necrolítico migratorio, diarrea, DM
Vipoma		VIP (PP)	80%	20% cadena simpática	Diarrea acuosa profusa, s hipokalemia, aclorhidria
Somatostatina	D	Somatostatina	56%	46% duodeno	DM, esteatorrea, litiasis vesicular
Ppoma	PP	Péptido pancreático	90%		Efecto de masa tumoral

EC, enterocromafin; EC-L, semejante a EC; ID, intestino delgado; DM, diabetes mellitus; VIP, péptido intestinal vasoactivo

El más común de estos es la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (NEM-1), de transmisión autosómica dominante y en la que los tumores pancreáticos ocurren en 40% de los casos (gastrinoma > insulinooma). Es relevante el hecho de que dichos tumores son pequeños y multifocales en páncreas y duodeno, por lo que la curación mediante resección quirúrgica suele no conseguirse. Otros síndromes hereditarios poco frecuentes son el síndrome de Von Hippel-Lindau, la Esclerosis Tuberosa y la Neurofibromatosis tipo 1.¹⁰ La relevancia de la identificación y caracterización de estos síndromes radica en las implicaciones para el tratamiento y conveniencia de su escrutinio en otros miembros de la familia.⁶

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

El análisis del tejido tumoral es indispensable para el diagnóstico e incluye la caracterización histológica y la determinación del grado tumoral y otros parámetros moleculares. Las técnicas inmunohistoquímicas son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico. Los marcadores más utilizados son la cromogranina y la sinaptofisina, siendo la primera más específica y la segunda más sensible para confirmar dicha estirpe celular. Otros marcadores son la enolasa neuronal-específica (ENE), la molécula de adhesión neuronal (CD56 o NCAM) y la proteína 1 asociada al insulinooma (INSM1).

El grado tumoral de la NEN es de la mayor importancia para su clasificación y se define según la proporción de células neoplásicas que se encuentran proliferando. Este se determina mediante inmunohistoquímica obteniendo el índice Ki-67 y con la cuenta del número de mitosis. Se obtiene cuantificando las células marcadas con el anticuerpo contra el antígeno Ki-67, que es una proteína presente en el núcleo durante todas las fases activas del ciclo celular y, según su densidad, los tumores se clasifican en grados 1, 2 y 3. Estos parámetros son la base de la Clasificación de la OMS actual que correlaciona con su evolución clínica y pronóstico.^{11,12} En la Tabla 2 se muestra la clasificación del grado de TNE y los parámetros previamente mencionados. El valor pronóstico del índice Ki-67 es particularmente útil en los TNE del páncreas, aunque su relevancia es menos clara en los TNE de íleon, apéndice y recto, en los que resulta más conveniente combinarlo con las características locales, la invasión vascular o linfática, y la invasión tumoral de la pared.¹³⁻¹⁵

Tabla 2. Clasificación del Grado de TNE de la OMS (versión 2019)

Terminología (%)	Diferenciación	Grado	Tasa mitótica (mitosis/2 mm ²)	Índice Ki-67
TNE, G1	Bien diferenciado	Bajo	< 2	< 3
TNE, G2	Bien diferenciado	Intermedio	2-20	3-20
TNE, G3	Bien diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNE, CNECP	Poco diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNE, CNECG	Poco diferenciado	Alto	> 20	> 20
Mixto	Bien o poco dif.	Variable	Variable	Variable

CNE: Carcinoma Neuroendocrino; CNECP: CNE de Células Pequeñas; CNECG: CNE de Células Grandes; Mixto: neoplasia neuroendocrina y no neuroendocrina.

En años recientes, la secuenciación del exoma practicado en el tejido de diferentes NEN, particularmente pancreáticos, ha logrado describir mutaciones e inactivación de genes específicos en tumores de diverso grado. Estos descubrimientos han podido demostrar que los TNE y los CNE son entidades distintas con perfiles moleculares diferentes.¹⁶⁻¹⁸ En un futuro próximo, es posible que dicha información contribuya al mejor conocimiento de la patogénesis de estas neoplasias y la posible identificación de blancos terapéuticos potenciales.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

La prueba bioquímica ideal sería aquella capaz de cuantificar marcadores tumorales con utilidad no solo diagnóstica, sino que pueda informar sobre la evolución, la respuesta terapéutica, la recurrencia y el pronóstico de la neoplasia. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún analito que cumpla con todas esas características.¹⁹ Los marcadores actualmente disponibles se determinan mediante la técnica ELISA, y corresponden a los productos de secreción de las células neuroendocrinas, tales como cromogranina A (CgA), pancreastatina, ENE y neurocinina A. Estos productos tienen sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas y son incapaces de informar sobre la actividad tumoral propiamente dicha.²⁰

La CgA es el analito de uso más común, aun cuando su sensibilidad (32-92%) y especificidad (10-35%) son bajas. Por ello, no es útil como prueba

de escrutinio, y más bien es apropiada para el seguimiento de la actividad del tumor primario y sus metástasis. Su valor puede mantenerse dentro de parámetros normales en casos de tumores pequeños y localizados; o bien, encontrarse elevada en pacientes sin TNE, siendo las causas más comunes de valor falso positivo el uso de IBP, la insuficiencia renal o hepática, gastritis atrófica autoinmune, hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal y adenocarcinoma.²¹

El biomarcador importante en los pacientes con síndrome carcinoide es el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), que es metabolito de la serotonina. Se cuantifica preferentemente en orina, y posee sensibilidad de 70% y especificidad de 90-100%.²² Sus valores pueden resultar falsamente elevados en situaciones como el consumo reciente de alimentos ricos en serotonina, triptófano y dopamina, así como estados de malabsorción intestinal. Cuando existe cardiopatía carcinoide es de utilidad la medición del péptido natriurético ventricular (NT-BNP).^{29,30}

Existen nuevos marcadores, como los anticuerpos anti-antígeno paraneoplásico Ma2 y factores angiogénicos (Angiopoyetina-2 y el receptor de tirosina cinasa Tie-2), actualmente en evaluación y cuya utilidad está por demostrarse.²³ Asimismo, se está evaluando la utilidad de la medición simultánea de múltiples analitos para mejorar la precisión en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las NEN.²⁴ Un ejemplo de ello, es el ensayo de transcripción de genes neuroendocrinos conocido como NETest®.

Esta constituye la primera biopsia líquida de TNE, que por PCR detecta 51 firmas transcriptómicas y parece prometedora para identificar la progresión tumoral temprana, evaluar la respuesta terapéutica, así como determinar si la resección quirúrgica del tumor ha sido completa.^{25,26} Otros abordajes moleculares en estudio incluyen la identificación de miRNAs específicos para diferentes tipos de TNE y la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) mediante secuenciación de próxima generación.^{27,28}

IMAGENOLÓGÍA ANATÓMICA

Los estudios de tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son herramientas indispensables para la caracterización, localización y estadificación de los TNE-GEP, así como para el seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica a través del tiempo. En términos generales, son tumores hipervasculares que muestran

reforzamiento en fase arterial tardía, característica que suelen compartir con las lesiones metastásicas.³¹ Para la detección de metástasis hepáticas, la RMN es más sensible que la TAC, especialmente cuando se utiliza medio de contraste de excreción biliar, como el gadoxetato disódico, que alcanza valores de sensibilidad y especificidad de 86 y 94%, respectivamente, al compararse con otros contrastes.³²

IMAGENOLÓGÍA FUNCIONAL

Los estudios de imagen funcional se basan en la detección gamma gráfica de receptores de somatostatina que suelen existir abundantemente en los diferentes TNE. Los estudios que utilizan Indio (111 In) pentetrotida, como análogo de somatostatina radiomarcada, han sido recientemente superados por aquellos que utilizan lutecio Lu 177-dotatate marcado con Galio (Ga⁶⁸-DTANOC y Ga⁶⁸-DOTATATE), demostrando un incremento del 30% en su rendimiento diagnóstico.³³ Además, es posible obtener información estructural y funcional combinadas mediante la asociación de la imagen por tomografía por emisión de positrones (PET) y de TAC con mejor capacidad para identificar lesiones óseas, mientras que cuando se asocia a RMN, se consigue mayor capacidad para detectar lesiones hepáticas en TNE de grado 1 y 2.³⁴

En las neoplasias de alto grado y en los CNE los tumores suelen tener altas tasas de metabolismo de glucosa, pero menor expresión de receptores para somatostatina, por ello el ^{F18}-FDG PET tiene mejor rendimiento diagnóstico en estos casos.³⁵ Ya se está explorando la aplicación de automatización e inteligencia artificial para mejorar la precisión diagnóstica de la imagenología funcional para los TNE-GEP.³⁶

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

Esta técnica combina la endoscopia con ultrasonido *in situ* para evaluar anatómicamente lesiones de tracto gastrointestinal y páncreas, así como estructuras adyacentes como vasos sanguíneos y ganglios linfáticos, lo que permite establecer diagnóstico y estadificación regional del tumor.³⁷ El ultrasonido endoscópico (USE) es especialmente útil para los TNE en estómago, duodeno, páncreas y recto, en los que tiene mayor sensibilidad diagnóstica que los estudios de imagen convencionales. La imagen obtenida suele mostrar una lesión hipoeoica bien definida dentro de la capa mucosa profunda o submucosa.

Además, proporciona información sobre la profundidad de la invasión tumoral, la existencia de metástasis ganglionares y el involucro de estructuras vasculares. Se puede realizar también un aspirado y biopsias con aguja fina para obtener tejido para su análisis citológico, inmunohistoquímico y molecular.³⁸ Las desventajas del USE son, por un lado, su condición operador dependiente, y por el otro, los límites de evaluación anatómica más allá del área local en comparación con las técnicas de imagen multisectorial.³⁹

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS

Los TNE-GEP suelen presentarse como lesiones firmes, no móviles, redondeadas o polipoideas, recubiertas por mucosa lisa, aunque pueden mostrar una erosión o depresión centrales. La coloración puede ser rojiza o amarillenta. Es importante registrar y reportar en el informe endoscópico el número, tamaño y localización de las lesiones observadas. A diferencia de otras lesiones subepiteliales, las biopsias con pinza endoscópica suelen obtener el diagnóstico histológico del tumor debido a que surgen a partir de células endócrinas de la capa mucosa que infiltran la submucosa.^{1,40} Es importante tener presente que los tumores con bajo potencial maligno no pueden diferenciarse endoscópicamente de aquellos de mayor grado y, por consecuencia, pueden ser más agresivos.⁴⁰ Por lo anterior, cuando se trata de lesiones de >1 cm, es recomendable la realización de USE para la estadificación correcta de la lesión.⁴⁸

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El tratamiento de los TNE-GEP debe ser multidisciplinario, orientado en las guías existentes, adaptado a cada caso con opciones que incluyan la vigilancia activa o resección endoscópica de lesiones pequeñas y asintomáticas, resección quirúrgica, y una variedad de tratamientos médicos para casos avanzados.⁵⁶ La decisión estará determinada por factores como el sitio del tumor primario, el estadio, el grado tumoral, funcionalidad, la existencia y localización de metástasis, así como la disponibilidad de estudios especiales, de cirujanos expertos en el área, la preferencia y condición general del propio paciente, de su edad y comorbilidades.

En principio, si un TNE está localizado y es resecable, debería ser extirpado. Las excepciones pueden ser los casos de tumor duodenal pequeño y no funcionante en paciente anciano, de tumor pancreático pequeño y no funcionante, o de TNE tipo 1 <15 mm y otros casos en los que se

justificaría una conducta de “observar y esperar” si los tumores son de bajo grado. En cambio, si se trata de un paciente con buen pronóstico y se encuentra relativamente asintomático, pero presenta un pequeño tumor de intestino delgado, así sea de bajo grado, localizado y de lento crecimiento, la resección quirúrgica con protocolo oncológico puede disminuir el riesgo futuro de reacción desmoplásica que ocasione obstrucción intestinal inoperable.

TNE GÁSTRICOS

Representan del 5-23% de todas las NEN del tracto digestivo, no obstante, su incidencia se ha incrementado notablemente debido al uso creciente de la gastroscopía.⁴¹ Pueden descubrirse incidentalmente o presentarse con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, anemia o sangrado digestivo.⁴² Son neoplasias formadas por células EC-L y se catalogan en 3 subtipos diferentes en función de los niveles de gastrina y el estado secretor del estómago (hiper o aclorhídrica)⁴³ (En la tabla 3 se pueden ver todas las características de los TNE gástricos). Para esto último, se requiere la toma de biopsias de la mucosa gástrica circundante de antro y cuerpo, así como la medición de pH del aspirado gástrico.

El tipo 1 es el más frecuente, ocurre en pacientes de 60-70 años, portadores de gastritis crónica atrófica y su pronóstico es excelente.⁴⁴ El tumor tipo 2 se asocia al gastrinoma, la mucosa gástrica muestra pliegues de aspecto hipertrófico y con pH gástrico bajo; su sobrevida a 5 años es del 60-75%.⁴⁵ El tipo 3 es de naturaleza agresiva y, frecuentemente, se descubren metástasis al momento del diagnóstico, siendo la sobrevida promedio 5 años menor al 50%. No se asocia a hipergastrinemia ni a patología gástrica subyacente, habitualmente es una neoplasia única, voluminosa (>2 cm) y ulcerada.⁴⁶

Tabla 3. Clasificación de los TNE Gástricos

Característica	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Enfermedad asociada	Gastritis crónica Atrófica A y anemia Perniciosa	SZE y NEM-1	Ninguna
Frecuencia	70-80%	5%	15-25%
Sitio del tumor	Fondo/cuerpo	Fondo/cuerpo a veces antro	Antro y fondo
Número de tumores	Múltiples	Múltiples	Único
Tamaño del tumor	<1 cm	<1 cm	2-5 cm

Gastrina sérica	Elevada	Elevada	Normal
Secreción gástrica	Baja	Elevada	Normal
Ganglios linfáticos	<5%	10-30%	>50%
Resección endoscópica	Sí, T1N0	No	Sí, T1N0
Pronóstico	Bueno	Bueno	Malo

SZE, Síndrome de Zollinger-Ellison; NEM-1, Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1

Más recientemente, se han descrito nuevas variantes. El tipo 4 es un tumor de gran tamaño que no tiene origen en las células EC-L, y su crecimiento es independiente de gastrina con alto potencial de invasión y desarrollo de metástasis.⁴² Finalmente, se ha sugerido la existencia de neoplasia tipo 5, asociado a hipergastrinemia moderada, relacionada con el uso crónico de IBP, con mejor pronóstico con respecto al tumor tipo 3.^{47,48}

El tratamiento consiste en la resección endoscópica para tumores bien diferenciados, menores a 2 cm, sin invasión profunda ni afectación de ganglios linfáticos (en caso contrario se requiere de tratamiento quirúrgico).⁴⁵ Se requiere seguimiento con endoscopia cada 1 a 3 años. La polipectomía convencional no es suficiente para los tumores más agresivos debido al alto riesgo de resección incompleta. En los pacientes con enfermedad múltiple o asociada a gastrinoma se puede recurrir a la administración de análogos de somatostatina (ASS) e incluso la antrectomía quirúrgica.

TNE DEL INTESTINO DELGADO

Los TNE del duodeno ocurren, en 90% de los casos, en la 1ª o 2ª porción y son de cuatro tipos: el gastrinoma, el somatostatina peri-ampular, el paraganglioma gangliocítico y los tumores no funcionantes (estos últimos son los más frecuentes).⁹ Las lesiones duodenales pequeñas (<1 cm), no ampulares, bien diferenciadas y sin involucro de la musculatura propia, pueden researse mediante endoscopia, pues el riesgo de metástasis ganglionar es bajo (2%). Los tumores de 1-2 cm se asocian con 4.7% de riesgo de afectación ganglionar, mientras que el riesgo se eleva a 20% con tumores de >2 cm. Suele ser difícil conseguir una resección completa del tumor (R0), lográndose solo en 50-60% de los casos. Si el análisis histopatológico demuestra la existencia de márgenes positivos, invasión linfo-vascular o tumor G2/3, se vuelve necesaria la resección quirúrgica.⁴⁶

Las NEN del intestino delgado distal se originan especialmente en los últimos 100 cm del íleon y suelen descubrirse en etapas avanzadas con presencia de metástasis a distancia. Sus manifestaciones clínicas son dolor abdominal, oclusión e isquemia intestinales, debido a los cambios desmoplásicos y las reacciones fibrosas en tejidos adyacentes, así como las propias del síndrome carcinoide.⁴⁹ Esto ocurre como manifestación inicial en 35% de los casos y hasta en >60% en centros de referencia especializada.⁵⁰

Los tumores de yeyuno e íleon se presentan como lesiones polipoides pequeñas que pueden ser múltiples, de superficie lisa y con aspecto normal de la mucosa que los reviste. Con frecuencia el diagnóstico se sospecha al detectar lesiones hepáticas metastásicas, y puede ser difícil la localización subsecuente del tumor primario en intestino delgado, requiriendo de estudios de cápsula endoscópica o de enteroscopia, antes de la exploración quirúrgica.⁵¹

TNE COLORRECTAL Y DE APÉNDICE CECAL

Los tumores del recto son los más frecuentes y son comúnmente benignos, en comparación con los del resto del colon. La neoplasia puede presentarse con síntomas no específicos como dolor o distensión abdominales, cambios en el hábito defecatorio o sangrado, y es infrecuentemente asociado a síndrome carcinoide. Presentan enfermedad metastásica en 40% de los casos.⁵²

En casos de tumor apendicular menor a 1 cm con bordes de resección libre, no se requiere otra evaluación. Cuando este mide 1–2 cm y tiene márgenes libres, algunos expertos recomiendan la realización de un estudio de imagen multisectorial para descartar metástasis ganglionares. Si el tumor mide más de 2 cm o existe tumor residual en bordes quirúrgicos, la indicación es llevar a cabo el estudio de imagen e incluso considerar la realización de estudio funcional.⁹

Los TNE colorrectales suelen descubrirse incidentalmente durante estudios de colonoscopia rutinarios y la mayoría son lesiones polipoides pequeñas (<1 cm), de superficie lisa y a menudo localizados en los últimos 5-10 cm del margen anal. La clave para su diagnóstico es el alto índice de sospecha y la toma de biopsia para su análisis, dejando suficiente tejido o marcándolo con tatuaje para orientar la resección curativa ulterior. Debe considerarse la estadificación con USE o RMN.

TNE DE PÁNCREAS

Constituyen 1-2% de los tumores malignos de páncreas. Los tumores funcionantes comprenden la tercera parte de ellos y son productores de cantidades masivas de hormonas y péptidos con actividad biológica diversa, ocasionando diferentes síndromes clínicos⁵³ (hacer referencia a la tabla 1). La mayor parte de los TNE del páncreas son no funcionantes y suelen identificarse en estudios de imagen. No obstante, pueden alcanzar dimensiones que ocasionen complicaciones relacionadas con el efecto de masa como dolor abdominal, ictericia obstructiva o asociados a metástasis hepáticas.⁵⁴ El diagnóstico se confirma mediante la biopsia o aspirado, y obtenidos con aguja fina guiada por USE. Los TNE de páncreas se estadifican de acuerdo con los criterios definidos por las guías de Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) y que han sido adoptadas por el Comité Conjunto sobre el Cáncer de EE. UU. (AJCC).⁵⁵ Como se puede ver en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación del Estado de los TNE de Páncreas (AJCC, 2017)

Característica	Tipo 1
T1	Tumor confinado al páncreas, <2 cm
T2	Tumor confinado al páncreas, 2-4 cm
T3	Tumor limitado al páncreas, >4 cm, o que invade duodeno o vía biliar
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes *
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

*Estructuras adyacentes: estómago, bazo, colon, glándula suprarrenal, grandes vasos tales como el tronco celiaco o arteria mesentérica superior.

La pancreatometomía es el tratamiento de elección, sin embargo, la cirugía se asocia a morbilidad significativa a corto y largo plazos. Las complicaciones incluyen la fístula pancreática, que ocurre en más del 50% de los casos, los trastornos del vaciamiento gástrico y la hemorragia post-operatoria.⁵⁷ Por ello, recientemente, se ha recurrido a intervenciones de invasión mínima, como la ablación con etanol o radiofrecuencia guiadas por USE,⁵⁸ especialmente para los tumores funcionantes en los que, aun sin obtener la eliminación total de la neoplasia, se consiguen resultados clínicos satisfactorios en el control de las manifestaciones hormonales. En el caso de los TNE de páncreas no funcionantes, se puede considerar

una conducta más conservadora y vigilar aquellas neoplasias de menos de 2 cm descubiertas de forma incidental en pacientes asintomáticos.^{59,60}

Los recursos no quirúrgicos para los TNE funcionantes incluyen la administración de análogos de somatostatina inyectables (octreotida LAR, lanreotida) para reducir los síntomas causados por los péptidos secretados. En algunos casos se puede recurrir a la embolización arterial de metástasis hepáticas. Más recientemente, se dispone del telotristat, un nuevo inhibidor de la hidroxilasa de triptófano para el control paliativo del síndrome carcinoide resistente a otras medidas.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Se ha demostrado un retraso en la progresión tumoral con la administración de análogos de somatostatina para el tratamiento de TNE no funcionales, no resecables, localmente avanzados o metastásicos de grado bajo o intermedio. También existe la alternativa de la resección hepática, o bien, la embolización o ablación por radiofrecuencia de las metástasis hepáticas. Para los tumores de alto grado, puede recurrirse a la quimioterapia sistémica, los inhibidores de tirosina-cinasa como el sunitinib o la administración de everolimus.

En casos de TNE pancreáticos y los derivados del intestino medio con progresión tumoral durante el tratamiento de primera línea, existe la terapia con radionúclidos dirigidos contra receptores de somatostatina, como tratamiento de segunda línea. Para ello se infunde el análogo de somatostatina marcado con un elemento radioactivo (Lutecio¹⁷⁷-DOTATATE) que incide directamente en las células tumorales.⁵⁸ No obstante, los tumores poco diferenciados y metastásicos (carcinomas neuroendocrinos) muestran pobre respuesta a estos tratamientos, por lo que se recurre a la quimioterapia convencional basada en platino, con fines meramente paliativos.

Finalmente, es importante reconocer el papel del gastroenterólogo en el manejo no oncológico de estos pacientes. A lo largo de su evolución, los pacientes experimentan síntomas gastrointestinales crónicos de diversa índole, dependientes del tumor mismo o como consecuencia de los tratamientos que afectan su calidad de vida. Estos pueden incluir malabsorción de ácidos biliares, insuficiencia pancreática o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, en cuyo manejo el gastroenterólogo puede intervenir favorablemente.^{1,40}

REFERENCIAS

1. Yang J, and Kim MK. What Every Gastroenterologist Should Know About Gastrointestinal NETs *Am J Gastroenterol* 2023; 00:1–4.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3:1335–42.
3. Sackstein PE, O’Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Seminars in Oncology* 2018; 45:249-258
4. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3-17.
5. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and How to Treat? *Surg Clin North Am* 2018; 98: 157-167.
6. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, Langer SW, Kjaer A, Arola J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Welin S, Thiis-Evensen E, Sorbye H. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021; 60: 931-941.
7. Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Thomas D, Tsolakis AV, Gross D, Grossman AB. Current concepts in the diagnosis and management of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 157-168.
8. Scherübl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 162-165.
9. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, Katona BW. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin N Am* 2022; 51:625-647.
10. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(11):1407–19.

11. Assarzadegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 145: 664-677.
12. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29: 165-183.
13. La Rosa S. Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. *Endocrine Pathology* (2023) 34:79–97.
14. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, Klersy C, Maragliano R, Capuano F, Persichella A, Martino M, Inzani F, Luinetti O, Di Sabatino A, Sessa F, Paulli M, Corazza GR, Rindi G, Bordi C, Capella C, Solcia E (2018) Prognostic evaluations tailored to specific gastric neuroendocrine neoplasms: Analysis of 200 cases with extended follow-up. *Neuroendocrinology* 107:114–126.
15. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, Maragliano R, Manca R, Luinetti O, Milione M, Doglioni C, Rindi G, Capella C, Solcia E (2017) Four neuroendocrine tumor types and neuroendocrine carcinoma of the duodenum: analysis of 203 cases. *Neuroendocrinology* 104:112-125.
16. Fang JM, Shi J. A Clinicopathologic and Molecular Update of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms With a Focus on the New World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1317-1326.
17. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, Schulick RD, Tang LH, Wolfgang CL, Choti MA, Velculescu VE, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Hruban RH, Papadopoulos N. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199-1203.
18. Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, de Wilde RF, Maitra A, Hicks J, Demarzo AM, Shi C, Sharma R, Laheru D, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Hruban RH, Tang LH, Klimstra DS, Iacobuzio-Donahue CA. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 173-184.

19. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 656-669.
20. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 791-802.
21. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *W J Gastroenterol* 2022; 28:1009-1023.
22. Öberg K. Molecular Genomic Blood Biomarkers for Neuroendocrine Tumors: The Long and Winding Road from Berzelius and Bence Jones to a Neuroendocrine Destination. *Neuroendocrinology* 2021; 111: 297-303.
23. Figueroa-Vega N, Díaz A, Adrados M, Alvarez-Escolá C, Paniagua A, Aragonés J, Martín-Pérez E, Leskela S, Moreno-Otero R, González-Amaro R, Marazuela M. The association of the angiopoietin/Tie-2 system with the development of metastasis and leukocyte migration in neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 897-908.
24. Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, Callahan S, Teixeira N, Bodei L, Kidd M. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 615-628.
25. 44Modlin IM, Kidd M, Malczewska A, Drozdov I, Bodei L, Matar S, Chung KM. The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 485-504
26. Al-Toubah T, Cives M, Valone T, Blue K, Strosberg J. Sensitivity and Specificity of the NETest: A Validation Study. *Neuroendocrinology* 2021; 111: 580-585.
27. Korotaeva A, Mansorunov D, Apanovich N, Kuzevanova A, Karpukhin A. MiRNA Expression in Neuroendocrine Neoplasms of Frequent Localizations. *Noncoding RNA* 2021; 7.
28. Burak GI, Ozge S, Cem M, Gulgun B, Zeynep DY, Atil B. The emerging clinical relevance of genomic profiling in neuroendocrine tumours. *BMC Cancer* 2021; 21: 234.

29. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194-202.
30. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwekkeboom D, Strosberg J, Meyer T, Moss SF, Washington K, Wolin E, Liu E, Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015; 16: e435-e446.
31. Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 919-935.
32. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvallard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R, Baudin E. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 70-78.
33. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (⁶⁸Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751-1757.
34. Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 919-935.
35. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447-2455.
36. Pfaehler E, Mesotten L, Kramer G, Thomeer M, Vanhove K, de Jong J, Adriaenssens P, Hoekstra OS, Boellaard R. Repeatability of two semi-automatic artificial intelligence approaches for tumor segmentation in PET. *EJNMMI Res* 2021; 11: 4.
37. Walczyk J, Sowa-Staszczak A. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound. *J Ultrason* 2019; 19: 228-235.

38. Hasan MK, Hawes RH. EUS-guided FNA of solid pancreas tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 155-167.
39. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38-61.
40. Khan MS, Pritchard DM. Neuroendocrine tumours: what gastroenterologists need to know *Frontline Gastroenterology* 2022;13:50–56.
41. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsiewicz P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124.
42. Köseoglu H, Duzenli T, Seizikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World J Gastroenterol* 2021; 9:7973-7985
43. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
44. Tsolakis AV, Ragkousi A, Vujasinovic M, Kaltsas G, Daskalakis K. Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5376- 5387.
45. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 13.
46. Panzuto F, Campana D, Massironi S, Faggiano A, Rinzivillo M, Lamberti G, Sciola V, Lahner E, Manuzzi L, Colao A, Annibale B. Tumour type and size are prognostic factors in gastric neuroendocrine neoplasia: A multicentre retrospective study. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1456-1460.
47. Trinh VQ, Shi C, Ma C. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis. *Histopathology* 2020; 77: 865-876.
48. Corey B, Chen H. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 333-343.
49. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, *et al*. The distal predilection of small bowel neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3207–13.

50. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(1):22–35.
51. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, *et al.* Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010;145(3): 276–80
52. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, *et al.* ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):139–43
53. Jensen, R.T.; Cadiot, G.; Brandi, M.L.; de Herder, W.W.; Kaltsas, G.; Komminoth, P.; Scoazec, J.Y.; Salazar, R.; Sauvanet, A. Kianmanesh, R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012, 95, 98–119
54. Cloyd, J.M.; Poultsides, G.A. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 9512–9525
55. Elkelany OO, Karaisz FG, Davies B, Krishna SG. Overview of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and an Update on Endoscopic Techniques for their Management. *Curr Oncol* 2023; 30:7566-7580
56. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, *et al.* Neuroendocrine and adrenal tumors, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(7):839–68.
57. Jilesen, A.P.; van Eijck, C.H.; in't Hof, K.H.; van Dieren, S.; Gouma, D.J.; van Dijkum, E.J. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J. Surg.* 2016, 40, 729–748
58. Falconi, M.; Eriksson, B.; Kaltsas, G.; Bartsch, D.K.; Capdevila, J.; Caplin, M.; Kos-Kudla, B.; Kwekkeboom, D.; Rindi, G.; Klöppel, G.; *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016, 103, 153–171

59. Haynes, A.B.; Deshpande, V.; Ingkakul, T.; Vagefi, P.A.; Szymonifka, J.; Thayer, S.P.; Ferrone, C.R.; Wargo, J.A.; Warshaw, A.L.; Fernández-del Castillo, C. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: Short-term and long-term patient outcomes. *Arch. Surg.* 2011, 146, 534–538
60. Facciorusso, A.; Kovacevic, B.; Yang, D.; Vilas-Boas, F.; Martínez-Moreno, B.; Stigliano, S.; Rizzatti, G.; Sacco, M.; Arevalo-Mora, M.; Villarreal-Sanchez, L.; *et al.* Predictors of adverse events after endoscopic ultrasound-guided through-the-needle biopsy of pancreatic cysts: A recursive partitioning analysis. *Endoscopy* 2022, 54, 1158–1168

Capítulo 7

Manifestaciones Gastrointestinales de Enfermedades Neurológicas

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz[^]

El sistema nervioso central (SNC) regula la fisiología del tubo digestivo a través de conexiones neurales con el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso entérico (SNE), también conocido como eje cerebro-intestinal. También existe una regulación mediada a través del eje hipotálamo- hipófisis-adrenales y recientemente se ha demostrado la función reguladora del eje cerebro-intestino-microbiota. Esta estrecha conexión entre el cerebro, el SNA, el SNE y la microbiota intestinal puede también explicar el desarrollo de disfunción gastrointestinal en presencia de enfermedades neurológicas.¹⁻⁴ En este capítulo se discuten las manifestaciones gastrointestinales que ocurren en los trastornos neurológicos más comunes.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Disfagia

La disfagia orofaríngea o dificultad al momento de la deglución es muy común en los trastornos neurológicos como los eventos cerebrovasculares (ECV), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer (EA) y miastenia *gravis* (MG). Se caracteriza por la dificultad para transferir el bolo alimentario al esófago, antes y durante el acto de la deglución. Se acompaña de tos, sensación de asfixia, alteraciones de la voz, regurgitación nasal y, en los casos graves, neumonía por aspiración. Se produce por lesiones en la corteza y tallo cerebral, y en los núcleos

[^]Servicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México

o los nervios que inervan los más de 40 músculos que participan en la deglución. Su frecuencia se ha estimado entre 20 a 70% de los pacientes con enfermedades neurológicas.

El diagnóstico incluye la evaluación clínica mediante la prueba de volumen de viscosidad, la videofluoroscopia, laringoscopia, manometría de alta resolución con impedancia y determinación de potenciales evocados. El tratamiento incluye dieta, espesantes, medidas posturales, rehabilitación muscular, neuroestimulación y, en los casos graves, con broncoaspiración y colocación de sonda de gastrostomía para apoyo nutricional.⁴

Gastroparesia

La gastroparesia se define como la presencia de síntomas que incluyen náusea, vómito, llenura, saciedad temprana y dolor abdominal, en ausencia de obstrucción mecánica. Puede ocurrir en trastornos del SNC, SNA y SNE como en tumores cerebrales, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (EM), síndromes paraneoplásicos y en las disautonomías primarias. El diagnóstico se establece descartando la obstrucción mecánica del estómago mediante endoscopia o estudio de imagen, y demostrando el retraso del vaciamiento gástrico, mediante gammagrafía con comida marcada con ⁹⁹Tc. El tratamiento incluye apoyo nutricional con dieta en partículas pequeñas, procinéticos, antieméticos, G-POEM o piloroplastia quirúrgica, y neuroestimulación gástrica.⁵

Pseudo-obstrucción Intestinal Crónica

La pseudo-obstrucción intestinal crónica (POIC) es un síndrome caracterizado por datos clínicos sugestivos de obstrucción intestinal (náusea, vómito, dolor, distensión abdominal, estreñimiento) en ausencia de una causa mecánica. Este síndrome ocurre por un trastorno grave de la motilidad intestinal. La POIC puede tener causas miopáticas o neuropáticas. Las causas de origen neuropático incluyen neuropatías viscerales familiares, amiloidosis, diabetes mellitus, porfirias, EP, EM, secciones de la médula espinal, infecciones, fármacos, como los opioides, y enfermedad paraneoplásica.

El diagnóstico se basa en descartar una causa mecánica mediante estudios de imagen o endoscopia. La manometría gastrointestinal permite identificar patrones neuropáticos o miopáticos que orientan a la etiología. La biopsia transmural del intestino delgado se debe realizar

en caso de duda diagnóstica. El tratamiento incluye apoyo nutricional, procinéticos y antibióticos para el manejo de la sobrepoblación bacteriana. En casos avanzados, las enterostomías descompresivas ayudan a mejorar la distensión y el dolor abdominal. Desafortunadamente, los pacientes pueden evolucionar con falla intestinal en donde la nutrición parenteral total y el trasplante de intestino se utilizan como últimos recursos terapéuticos.¹⁻⁶

Estreñimiento

El estreñimiento es un problema frecuente en pacientes neurológicos, se estima una prevalencia de 29 a 79%. Se presenta después de eventos cerebrovasculares, puede ser el síntoma inicial en la EP y es muy común en pacientes con EA (principalmente, en enfermos en instituciones para cuidado de personas de edad avanzada). Es un problema grave en los pacientes que tienen sección medular o mielitis transversa. Los mecanismos del estreñimiento abarcan desde la disminución de la ingesta de líquidos y fibra, hasta la inmovilización, resultado del déficit neurológico. La hipomotilidad asociada a la pérdida del control neural por el SNA o el SNE, y la hiposensibilidad rectal que suprime el deseo de defecar y la disminución del control voluntario de los esfínteres, son algunos de los mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento en los trastornos neurológicos.

La evaluación diagnóstica requiere de estudios de imagen para descartar causas mecánicas, como la medición del tránsito colónico con marcadores radiopacos, la evaluación de la función esfinteriana y del piso pélvico con manometría anorrectal, la prueba de expulsión con balón y la defecografía. El tratamiento comprende la ingesta suficiente de líquidos y fibra soluble, laxantes osmóticos, procinéticos como prucaloprida, secretagogos como linaclotida o lubiprostona y, en casos avanzados y seleccionados, la estimulación de nervios sacros o la colectomía.⁶

Incontinencia Fecal

La incontinencia fecal puede presentarse en 2 a 40% de los pacientes con enfermedades neurológicas. Es más común en pacientes con demencia e institucionalizados. Puede ocurrir después de un evento cerebrovascular y en la esclerosis múltiple. Los mecanismos de la incontinencia en estos pacientes incluyen la disfunción esfinteriana, la hiposensibilidad rectal y

el deterioro cognitivo (en pacientes con demencia). La evaluación incluye una manometría anorrectal y la medición de potenciales evocados. El tratamiento incluye biorretroalimentación, procedimientos que aumenten el esfínter anal y la neuroestimulación.⁶

ENFERMEDADES CEREBRALES

Enfermedad Cerebrovascular

Las manifestaciones gastrointestinales ocurren en la mitad de los enfermos después de un evento cerebrovascular (ECV), siendo la disfagia, el estreñimiento y la hemorragia digestiva, las más frecuentes. La disfagia orofaríngea puede presentarse hasta en 75% de los casos y persistir en 40% de los sobrevivientes a un ECV, (30% requerirán de apoyo nutricional mediante gastrostomía). La disfagia en estos pacientes aumenta los riesgos de neumonía por aspiración, desnutrición y duración de estancia hospitalaria.

La disfagia grave incrementa 8.5 veces el riesgo de muerte y es el mayor predictor de mortalidad a los 3 meses del ECV. El tratamiento oportuno con modificaciones a la dieta, espesantes, rehabilitación neuromuscular y neuroestimulación, ayudan a mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar complicaciones.

Enfermedad de Parkinson

Aproximadamente 70% de los pacientes con EP presentan alguna manifestación gastrointestinal durante la evolución de la enfermedad, siendo la sialorrea, disfagia, gastroparesia y estreñimiento, las más frecuentes.⁸

Sialorrea

La sialorrea se define como el exceso de saliva por afuera del margen de los labios. Puede deberse a hiperproducción o a problemas para la remoción de la saliva. Parece ser que en la EP no hay mayor producción de saliva y la dificultad en la deglución, la rigidez de la mandíbula e incapacidad para cerrar completamente la boca, son los mecanismos de la sialorrea en este padecimiento.

La sialorrea puede ocasionar aislamiento social, depresión y otras complicaciones como infección de la piel, halitosis y aumento de las bacterias en la cavidad oral. También puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración. Su manejo debe ser multidisciplinario por la terapeuta del lenguaje, dentista y fisioterapeutas. La inyección de toxina botulínica en las parótidas y el uso de anticolinérgicos como escopolamina, glicopirrolato, hioscina e ipratropio, están indicados en el tratamiento farmacológico de la sialorrea.

Disfagia

Puede ocurrir hasta en 80% de los pacientes con EP. Los trastornos en las vías dopaminérgicas y no dopaminérgicas, disfunción del tallo cerebral y atrofia muscular, son los mecanismos responsables. Las tres fases de la deglución, oral, faríngea y esofágica, pueden afectarse en la EP. Es causa de neumonía por aspiración e incrementa la tasa de mortalidad.

Náusea y Vómito

La náusea y el vómito pueden ser parte de una manifestación de gastroparesia o una consecuencia del tratamiento con levodopa o agonistas de dopamina en la EP. La prevalencia exacta de gastroparesia en EP se desconoce. El retraso del vaciamiento gástrico puede ser un factor que altere la farmacocinética de la levodopa y contribuya a fluctuaciones en la respuesta terapéutica. El uso de metoclopramida está contraindicado en EP por ser antagonista de dopamina. Se prefiere el uso de prucaloprida como procinético.

Estreñimiento

El estreñimiento es uno de los síntomas prodrómicos de la EP. Se informa una prevalencia del 7 al 71%. Puede aparecer en cualquier etapa y su frecuencia aumenta con la progresión de la enfermedad. Generalmente es resultado de un tránsito colónico lento, aunque también se ha encontrado disinerxia defecatoria. Su manejo incluye el incremento en la ingesta de líquidos, fibra soluble, laxantes osmóticos, secretagogos como lubiproston o linaclotida, procinéticos del tipo de la prucaloprida y biorretroalimentación, en casos de disinerxia defecatoria.^{8,9}

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Los pacientes con ELA y parálisis bulbar progresiva pueden desarrollar debilidad importante de la musculatura inervada por el nervio vago y el glossofaríngeo. La disfagia orofaríngea es una complicación frecuente que resulta en desnutrición y neumonía por aspiración. Muy pocas veces, la disfunción vagal se manifiesta como POIC.⁶

Enfermedad de Alzheimer

La EA está asociada con una mayor incidencia de manifestaciones del tubo digestivo alto y bajo, además, el tratamiento de la demencia con medicamentos anticolinesterásicos, como donepezilo o rivastigmina, se asocian con síntomas como náusea, vómito y diarrea.⁶

Migraña

La migraña es una cefalea compleja, polifacética e incapacitante que, frecuentemente, se asocia a trastornos gastrointestinales como gastroparesia, dispepsia funcional y vómito cíclico idiopático (VCI). Esta asociación sugiere una fisiopatología común de la migraña y los trastornos de la interacción cerebro-intestino, que incluye mediadores de inflamación, disbiosis, neuropéptidos y las vías de serotonina.

Además, los fármacos usados para la dispepsia y gastroparesia como la domperidona y la metoclopramida también son efectivos para controlar un ataque agudo de migraña. En pacientes pediátricos, el VCI se asocia frecuentemente con migraña. La neuroestimulación vagal se ha usado efectivamente como terapia abortiva en migraña, y también se ha demostrado que funciona para el control de la náusea y vómito en pacientes con gastroparesia.^{6,1}

TRASTORNOS DEGENERATIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Pandisautonomías y Disautonomías Selectivas

Las pandisautonomías se caracterizan por lesiones pre o posganglionares que afectan nervios simpáticos y parasimpáticos. Vómitos, íleo

paralítico, estreñimiento o POIC se han reportado en las disautonomías agudas, crónicas o familiares. La disautonomía colinérgica selectiva afecta las glándulas sudoríparas y puede alterar la motilidad del tubo digestivo alto o bajo. Puede ocurrir después de una infección viral como la mononucleosis infecciosa.⁶

Síndrome de Taquicardia Postural

El síndrome de taquicardia postural o POTS, por sus siglas en inglés, presenta las siguientes características:

- a) Incremento de la frecuencia cardiaca. Adultos >30 latidos/ 10 minutos después de ponerse de pie. Adolescentes >40 latidos.
- b) Ausencia de hipotensión ortostática (caída sostenida de la TA >20/10 mmHg al minuto de ponerse de pie).
- c) Síntomas de intolerancia al ortostatismo por más de 6 meses.
- d) Ausencia de otras causas que expliquen los síntomas.

El POTS se manifiesta por síntomas de hipoperfusión cerebral e hiperactividad simpática con el ortostatismo, y abarcan visión borrosa, alteraciones de la conciencia, debilidad de extremidades, síncope, palpitaciones, dolor torácico y parestesias. Se presume que el POTS es una disfunción simpática vasomotora paradójica, cuya causa aún no se ha aclarado. El POTS puede acompañarse de manifestaciones gastrointestinales por alteraciones motoras o funcionales como distensión abdominal, dolor abdominal crónico, estreñimiento, diarrea, disfagia, náusea y vómito.

Se asocia al síndrome de hipermovilidad (Ehlers Danlos), a trastornos por activación de mastocitos y a comorbilidad psicológica como ansiedad, depresión y ataques de pánico. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y los criterios arriba mencionados. Las pruebas de inclinación y pruebas de función autónoma deben realizarse en todos los pacientes, además de las pruebas de función motora para las manifestaciones gastrointestinales. El tratamiento de los síntomas digestivos está encaminado al manejo del síntoma predominante. La hidratación con 4 litros de agua y 4 a 5 g de sodio por día, o la infusión de solución salina IV 2 a 3 veces por semana (midodrina y/o florinef) y el ejercicio físico, son la base del tratamiento de los síntomas por ortostatismo.^{6,10}

Esclerosis Múltiple

La EM es un trastorno autoinmune caracterizado por neuroinflamación que lleva al desmielinización y neurodegeneración con afección axonal. Se caracteriza por una gran variedad de síntomas motores y sensitivos con un curso variable, pero que eventualmente es progresivo. La disfunción gastrointestinal forma parte de la EM. La afección del cerebro o de los ganglios basales se asocian con alteraciones motoras del tubo digestivo, del hipotálamo con pérdida del apetito, del área postrema con náusea, vómito e hipo.

Las lesiones de la médula espinal también producen disfunción motora. El estreñimiento es el síntoma más frecuente, seguido de dispepsia, disfagia e incontinencia fecal. El tratamiento de la EM incluye esteroides o inmunoterapias que actúan sobre receptores de interleucina 6, proteína C5 del complemento y anti CD20 humanizado.⁶

Miastenia *gravis*

La miastenia *gravis* se caracteriza por debilidad muscular debido al bloqueo de la transmisión en la placa neuromuscular por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Puede manifestarse por disfagia, disfonía e hipomotilidad esofágica en la manometría, que mejora con la administración de edrofonio. También puede ocurrir gastroparesia por disfunción autonómica.⁶

Neuropatía Paraneoplásica

Se ha informado que en >95% de pacientes con carcinoma de células pequeñas del pulmón tienen síntomas gastrointestinales. Pueden tener estreñimiento, gastroparesia, dismotilidad esofágica y POIC. En estos casos se ha detectado la presencia de anticuerpos IgG contra núcleos de las neuronas entéricas, también llamados anti-Hu, sugiriendo que los plexos entéricos son el objetivo de este proceso paraneoplásico. Por ello, pacientes con POIC deben ser estudiados con TAC de tórax y determinar la presencia de anticuerpos anti-Hu. Otras neoplasias asociadas con esta neuropatía son los tumores del riñón.⁶

Neuropatías Periféricas

La disfunción autonómica asociada con infecciones virales agudas puede causar náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. En el síndrome

de Guillain-Barré, la afección visceral puede causar dilatación gástrica o íleo adinámico. También pueden presentarse alteraciones motoras con infecciones por herpes zoster, virus Epstein-Barr o botulismo B. El citomegalovirus se ha identificado en el plexo mientérico de algunos pacientes con POIC.

Las neuropatías periféricas crónicas secundarias a diabetes mellitus, amiloidosis familiar o adquirida y, porfiria, también pueden cursar con síntomas gastrointestinales de gastroparesia, dismotilidad intestinal, diarrea, estreñimiento e incontinencia fecal.⁶

ENFERMEDADES MUSCULARES

Distrofia Muscular de Duchenne y Becker.

Estas distrofias se asocian con disfagia orofaríngea y gastroparesia. La elevación de creatinfosfoquinasa y lactato deshidrogenasa caracterizan el daño muscular.

Encefalopatía Neurogastrointestinal Mitocondrial

La encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE, por sus siglas en inglés) puede manifestarse por POIC asociado a oftalmoplejía externa, ptosis y sordera. También puede presentarse con divertículos intestinales, sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción, neuropatía periférica, leucoencefalopatía y daño muscular con fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo esquelético, que reflejan megamitocondrias. La MNGIE se asocia hasta con 50 mutaciones de los genes TYMP que codifican para la fosforilasa de timidina. El trasplante de células madre alogénico se ha propuesto como tratamiento temprano en pacientes que aún no presentan manifestaciones clínicas.⁶

CONCLUSIONES

Las enfermedades del SNC, SNA y SNE, suelen cursar con manifestaciones gastrointestinales, siendo las más frecuentes, disfagia, gastroparesia, POIC, estreñimiento e incontinencia fecal. Estas manifestaciones son comunes en la población general como trastornos de la interacción

cerebro-intestino. Por ello, el gastroenterólogo debe realizar una historia clínica y examen físico detallados, y pruebas diagnósticas en estos pacientes para identificar o descartar una enfermedad neurológica asociada.

REFERENCIAS

1. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. *F1000Res*. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1800.
2. Kamperidis N, Nightingale J. *Curr Opin Gastroenterol* 2022, 38:299 – 306
3. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13:517-28
4. Halabi M., Arwani R., Parkman H. Dysphagia in Neurological Disorders *Semin Neurol* 2023;43:530–539
5. Naing LY, Mathur P, Chhabra G, *et al*. Gastroparesis and Gastroparesis Syndromes as Neuromuscular Disorders. *Semin Neurol*. 2023; 43:540-552
6. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest*. 2021;131: e143771.
7. Yong HYF, Ganesh A, Camara-Lemarroy C. Gastrointestinal Dysfunction in Stroke. *Semin Neurol*. 2023; 43:609-625.
8. Klingelhoefer L, Reichmann H. Parkinson's Disease and Gastrointestinal Non Motor Symptoms: Diagnostic and Therapeutic Options - A Practise Guide. *J Parkinsons Dis*. 2015; 5:647-58.
9. Safarpour D, Sharzei K, Pfeiffer RF. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Drugs*. 2022; 82:169-197.
10. DiBaise JK, Harris LA, Goodman B. Postural Tachycardia Syndrome (POTS) and the GI Tract: A Primer for the Gastroenterologist. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:1458-1467.

11. Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, Hindiyeh N, Nguyen L. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut-brain connection. *Headache*. 2021; 61:576-589.

Capítulo 8

Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares de los Tumores Extradigestivos

Dr. Heriberto Medina Franco^A

Hace más de cien años se reconoció que ciertas neoplasias malignas causan síntomas que no son atribuibles a invasión o compresión directa por parte del tumor.¹ Se les denominaron “síndromes paraneoplásicos” en 1940² y, actualmente, los mejor descritos se atribuyen a la secreción por parte del tumor de péptidos u hormonas (como en el caso de síndromes paraneoplásicos endócrinos) o manifestaciones inmunológicas (reacción cruzada entre el tumor y tejidos normales del huésped, como en el caso de los síndromes neurológicos).

En años recientes se han hecho avances en el entendimiento de la patogénesis de los síndromes paraneoplásicos, su diagnóstico y tratamiento. En algunas ocasiones, el síndrome paraneoplásico puede manifestarse antes del diagnóstico de la neoplasia maligna. Así, el diagnóstico del síndrome puede guiar al diagnóstico de un tumor oculto, en una etapa aún dentro de un potencial curativo. Este escenario ocurre más frecuentemente con síndromes paraneoplásicos de tipo neurológico.

Se ha estimado que los síndromes paraneoplásicos afectan hasta 8% de los pacientes con cáncer,³ prevalencia que puede incrementarse conforme aumenta la esperanza de vida de los pacientes con tumores malignos. La mayoría de los síndromes paraneoplásicos dan manifestaciones endocrinológicas y neurológicas, seguido por síndromes reumatológicos, dermatológicos y hematológicos.

^ACirujano Oncólogo, FACS, Hospital Ángeles Morelia, Estado de Michoacán.

En las siguientes líneas describiremos las manifestaciones paraneoplásicas gastrointestinales y hepatobiliares mucho menos frecuentes. No se describirán las manifestaciones por afección directa del tracto gastrointestinal por tumores gastrointestinales. Es importante señalar, como dato epidemiológico, que el tumor más frecuente que da metástasis al intestino delgado es el melanoma y las manifestaciones de estas son hemorragia digestiva u oclusión intestinal; sin embargo, esto no responde a la definición de un síndrome paraneoplásico.

DISMOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Cuando ocurre como síndrome paraneoplásico, refleja una respuesta inmune contra una neoplasia que generalmente está oculta. El carcinoma de células pequeñas de pulmón (SCLC, por sus siglas en inglés) es la neoplasia más frecuentemente encontrada en este contexto.^{4,5} El inicio de la dismotilidad gastrointestinal (GI) generalmente precede al diagnóstico de cáncer.⁶ La sospecha de dismotilidad GI paraneoplásica se basa en el hallazgo de anomalías neuropáticas en la manometría antro-duodenal.⁷ Sin embargo, dado que es una prueba no fácilmente disponible, se requiere de un alto índice de sospecha y en la realización de pruebas que excluyen obstrucción mecánica. Por otra parte, la mayoría de la literatura consiste en reportes de casos, siendo la serie más grande reportada la de la clínica Mayo⁶ con 12 casos entre 1985 y 1996, 9 de los cuales fueron por SCLC.

La asociación entre SCLC y síndromes paraneoplásicos, especialmente aquellos que involucran al sistema nervioso central,² se encuentra bien establecida. La pseudo-obstrucción intestinal y otros trastornos de la motilidad GI se han reconocido asociados con esta neoplasia.⁸ El hallazgo de infiltrado inflamatorio y la evidencia de degeneración neuronal en los plexos neurales entéricos en este trastorno sugiere que el sistema nervioso entérico es el blanco “remoto” de este síndrome,⁹ sin embargo, su patogénesis no ha sido bien establecida.

En 1991 se reportaron 5 pacientes con SCLC y pseudo-obstrucción intestinal crónica: en uno de ellos se identificó infiltrado inflamatorio consistente con un proceso autoinmune afectando las neuronas del plexo mientérico, y en 4 pacientes se identificaron anticuerpos IgG que se unían selectivamente a elementos neuronales de los plexos mientérico y submucoso. Dichos anticuerpos no se encontraron presentes en 29 pacientes control con SCLC sin pseudo-obstrucción intestinal, en 8 pacientes con

pseudo-obstrucción intestinal crónica idiopática o en 33 controles sanos; sugiriendo que el síndrome de pseudo-obstrucción paraneoplásica tiene una patogénesis autoinmune.⁸ Además de las implicaciones en la patogénesis, los auto-anticuerpos neuronales entéricos tienen implicaciones en el diagnóstico diferencial con la pseudo-obstrucción idiopática.

Frecuentemente, los pacientes con SCLC y pseudo-obstrucción intestinal tienen neuropatías asociadas (sensoriomotor periférica o autonómica), degeneración cerebelar o encefalopatía, todas ellas con sospecha de naturaleza autoinmune.¹⁰ Los hallazgos histopatológicos en pseudo-obstrucción intestinal consisten en infiltración del plexo mientérico por células plasmáticas y linfocitos con degeneración axonal y neuronal.⁹ Los anticuerpos antineuronales nucleares tipo 1 (ANNA-1 o anti-Hu) son reactivos con elementos nucleares y citoplasmáticos tanto de células tumorales y neuronas, y se encuentran más frecuentemente en pacientes con SCLC y neuropatías paraneoplásicas.¹¹

Estos mismos auto-anticuerpos se encuentran en pacientes con SCLC y dismotilidad intestinal.^{10,12} Los anticuerpos ANNA-1 se unen *in vitro* a antígenos del sistema nervioso central y periférico, incluyendo el plexo mientérico.^{8,11} Aunque ANNA-1 es un marcador IgG valioso para pseudo-obstrucción intestinal y otras neuropatías paraneoplásicas asociadas con SCLC, no se ha demostrado que los anticuerpos tengan la especificidad suficiente para ser, *per se*, patogénicos para las neuronas. Sin embargo, una especie patogénica de IgG (sea ANNA-1, *per se*, o coexistente con ella) se ha implicado con un mecanismo efector en un reporte de Caras y cols,¹³ en el que el reflejo ascendente excitatorio de un segmento ileal aislado de un conejillo de indias fue reducido un 70% después de incubación con IgG policlonal preparado con plasma ANNA-1 positivo de dos pacientes con SCLC y dismotilidad GI.

Si bien el SCLC es la neoplasia más frecuentemente asociada a trastornos de la motilidad GI, se han reportado también otras neoplasias. Un leiomioma retroperitoneal se asoció con gastroparesia sin evidencia de efecto mecánico que explicara el cuadro clínico. La resección del tumor condujo a la resolución sintomática y radiológica del cuadro.¹⁴

En la serie de la clínica Mayo,⁶ tres pacientes se presentaron con tumores diferentes a SCLC, uno de ellos con linfoma retroperitoneal tenía anticuerpos tipo N-anti-canales de calcio, sugiriendo patofisiología autoinmune. La ataxia cerebelar autoinmune asociada a linfoma de Hodgkin tiene como marcador un anticuerpo característico, PCA-Tr.¹⁵ En esta misma serie, otro paciente presentaba adenocarcinoma pulmonar de la misma

célula troncal que da origen al SCLC, mientras que el tercero era una paciente con carcinoma de ovario con seropositividad para el auto-anticuerpo PCA-1;¹⁶ la primera en ser reportada con una neuropatía autonómica en un contexto oncológico. Más recientemente, se ha reportado un caso con auto-anticuerpos contra células intersticiales de Cajal y se ha propuesto como parte de la patogénesis de la dismotilidad GI en pacientes con SCLC.¹⁷

Para establecer el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico se deben excluir enfermedades que causen dismotilidad GI como:

1. Enfermedades infiltrativas (ej. Amiloidosis o escleroderma).
2. Endocrinopatías que producen síntomas de pseudo-obstrucción intestinal (ej. Hipotiroidismo o neuropatía diabética).
3. Síntomas asociados al uso de medicamentos como quimioterapia, narcóticos, anticolinérgicos o desequilibrio hidro-electrolítico.

Debe hacerse notar que todas estas condiciones son mucho más frecuentes que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico. La dismotilidad GI es un síndrome neurológico y, como tal, su diagnóstico se ajusta a los criterios diagnósticos para síndromes neurológicos paraneoplásicos que se muestran en la Tabla 1.¹⁸

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos¹⁸

<i>Definitivos</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. El síndrome clásico y el cáncer se desarrollan dentro de 5 años. 2. El síndrome es no clásico, pero se resuelve o mejora después del tratamiento del cáncer sin el uso de inmunoterapia concomitante. 3. El síndrome no clásico con anticuerpos onconeurales asociados y el cáncer se desarrollan dentro de 5 años. 4. El síndrome se presenta con anticuerpos onconeurales bien caracterizados y no desarrolla cáncer.
<i>Posible</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. El síndrome es clásico sin anticuerpos onconeurales y no hay desarrollo de cáncer, pero hay alto riesgo de tumor subyacente. 2. Síndrome presente con anticuerpos onconeurales parcialmente caracterizados y no se desarrolla cáncer. 3. Síndrome no clásico sin anticuerpos onconeurales y el cáncer se desarrolla dentro de los 2 años siguientes.

Los síntomas de presentación incluyen pérdida de peso, náusea y vómito, saciedad temprana, dolor abdominal, disfagia, constipación y

distensión abdominal aguda. En todos los pacientes, los síntomas GI son de relativamente rápida instalación y progresan rápidamente. De hecho, un curso progresivo y subagudo (menor de 6 meses), asociado a discapacidad severa, es altamente sugestivo de etiología paraneoplásica de dismotilidad GI. Sin embargo, una evolución lenta, progresiva o aún benigna, no excluye el diagnóstico.

Dada la rareza de estos síndromes, se conoce poco de su epidemiología, incluida su distribución por género y edad de inicio. Algunos reportes sugieren que las mujeres se ven más afectadas, con una edad promedio de 66 años.⁹ Sin embargo, debe considerarse una etiología paraneoplásica particularmente en hombres ancianos, a pesar de la elevada prevalencia de estos trastornos de origen no neoplásico en mujeres jóvenes.

Aunque los pacientes con dismotilidad GI paraneoplásica pueden tener afección predominante de un segmento del tracto GI, la mayoría tienen involucrados varios segmentos con una gran variedad de síntomas. El espectro de diagnóstico de trastornos de dismotilidad GI incluye la dismotilidad intestinal crónica, gastroparesia, acalasia y pseudo-obstrucción colónica, así como trastornos inespecíficos de la motilidad esofágica.

En la serie de la Clínica Mayo,⁶ en pacientes con SCLC, los síntomas de dismotilidad GI preceden al diagnóstico de neoplasia maligna con una mediana de 8.7 meses (rango 1-24 meses); pero en pacientes con otras neoplasias, los síntomas de dismotilidad GI iniciaron después del diagnóstico de la neoplasia maligna. En otras series, en hasta 80% de los pacientes los síntomas GI preceden al diagnóstico de la neoplasia en semanas o años (usualmente <6 meses) y, ocasionalmente, el tumor solo se diagnostica en la autopsia. Muchos de estos pacientes tienen otras manifestaciones neurológicas, psiquiátricas, dolor crónico o trastornos autoinmunes.

El estudio más utilizado en el diagnóstico es la manometría antroduodenal (8 o 12 canales). Incluye un periodo de ayuno de 3 horas y un periodo posprandial de dos horas después de un alimento de 511 kcal. Los trazos manométricos se revisan para identificar la presencia de los siguientes puntos:

- 1) Configuración anormal y propagación de fase III del complejo motor migratorio (MMC).
- 2) Descargas en ayuno o posprandiales de actividad fásica de gran amplitud (>20 mmHg, frecuencia 10-12 por minuto y duración mayor de 2 minutos).

- 3) Actividad de presión fásica sostenida (>20 mmHg y duración mayor de 30 minutos).¹⁹
- 4) Contracciones pilóricas prolongadas (≥ 3 minutos e intensas ≥ 10 mmHg).
- 5) Hipomotilidad antral posprandial (índice de motilidad 2 h (MI) <13.67, $MI=1n [\Sigma \text{amplitud} \times \text{número de ondas} + 1]$).
- 6) Falla de cambio del patrón del intestino delgado de ayuno a alimentario.

En la serie de la Clínica Mayo,⁶ entre 1985 y 1996, 414 pacientes fueron diagnosticados con trastornos neuropáticos de la motilidad GI usando la manometría antroduodenal, de los cuales 12 correspondieron a síndromes paraneoplásicos (9 de los cuales tenían SCLC). Además de los estudios manométricos, otros estudios diagnósticos útiles son el estudio de vaciamiento gástrico utilizando comida marcada con Tc⁹⁹, las pruebas de función de sistema nervioso autónomo, dada la asociación de disfunción del mismo con trastornos de la dismotilidad del tracto GI, así como la electromiografía para descartar neuropatía sensorio-motora.

El diagnóstico de acalasia y trastornos inespecíficos de la motilidad esofágica se establecen de acuerdo con criterios establecidos.²⁰⁻²² La estasis gástrica o gastroparesia se diagnostica cuando los síntomas de saciedad temprana, náusea y vómito, se asocian a actividad gástrica residual, >44% a las 4 horas en estudio de vaciamiento por scintigrafía.²³⁻²⁵ La dismotilidad intestinal crónica se diagnostica en pacientes con datos recurrentes de obstrucción intestinal, en el cual se ha descartado obstrucción mecánica mediante estudio contrastado con bario o laparotomía, y si la manometría gástrica o intestinal es anormal como fue descrita anteriormente.^{7,12,26}

La pseudo-obstrucción colónica se diagnostica cuando hay una dilatación colónica progresiva sin evidencia de obstrucción mecánica.²⁷ Se ha descrito disinerxia del piso pélvico como síndrome paraneoplásico en 4 pacientes, de los cuales 3 tenían anticuerpos AchR (anti-receptor de acetilcolina), y uno con auto-anticuerpos de canales de potasio. No se han realizado evaluaciones formales de motilidad colónica y anorrectal en dichos pacientes.²⁸

Para establecer el diagnóstico de síndrome paraneoplásico se deben realizar pruebas serológicas dependiendo del tipo de neoplasia asociada. Los más utilizados se asocian a SCLC y son los anticuerpos antineuronales tipo 1 (ANNA-1, a veces llamados anti-Hu) y tipo 2 (ANNA-2 o anti-Ri), anticuerpo anfifisina, anticuerpo anticitoplasmático

para célula de Purkinje tipo 1 (PCA-1, a veces llamado anti-Yo), PCA-2, PCA-Tr y CRMP-5 (*collapsing response-mediator protein-5*) mediante inmunofluorescencia.

Aproximadamente 20% de los pacientes con el auto-anticuerpo neuronal y glial citoplasmático CRMP-5 tienen síntomas de dismotilidad GI.²⁹ El PCA-1 se asocia con carcinomas de mama y ovario, PCA-Tr con linfoma de Hodgkin, ANNA-2 con mama y SCLC, y el resto con SCLC. No hay evidencia suficiente para justificar la búsqueda de anticuerpos paraneoplásicos en todos los pacientes con dismotilidad GI, sin embargo, en pacientes de alto riesgo o con síntomas atípicos, se debe alertar su búsqueda.

La presencia de dismotilidad GI y ANNA-1 positivos debe alertar la búsqueda de una neoplasia oculta, particularmente SCLC. Aun si el examen inicial es negativo (ej. TC de tórax), debe hacerse una búsqueda más intensiva (ej. PET-CT, broncoscopia) y considerarse monitorización continua (ej. TC cada 6-12 meses). No se recomienda la radiografía simple de tórax por su baja sensibilidad (44% en pacientes con dismotilidad GI paraneoplásica y SCLC demostrado).⁶ El riesgo de desarrollo de cáncer decae significativamente después de 2 años del diagnóstico del síndrome neurológico y es prácticamente nulo después de 4 años.

Debido a que la disfunción motora GI es poco frecuente, no existen recomendaciones terapéuticas generalizadas. Lo más adecuado es el tratamiento eficaz de la neoplasia maligna subyacente, así como el mantenimiento de una nutrición adecuada, siempre y cuando no ocurra una pérdida neuronal mientérica irreversible. Es preferible la vía enteral, aunque en ocasiones se requiere nutrición parenteral. El uso de medidas convencionales en el manejo de la dismotilidad GI (ej. procinéticos, antieméticos, laxantes y gastrostomía/enterostomía) y sus complicaciones (ej. sobrecrecimiento bacteriano), parecen ser de beneficio limitado.

Una prueba de tratamiento inmunomodulador con dosis altas de esteroides (ej. curso de tres días con metilprednisolona 1000 mg/d o alternativamente inmunoglobulinas IV) ofrecen mejoría sintomática, especialmente si el tratamiento del síndrome paraneoplásico de dismotilidad GI asociado a anticuerpos anti-Hu se inicia dentro de las primeras semanas del inicio de los síntomas.²² Se han intentado abordajes más agresivos de síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados con anticuerpos antineuronales (incluidos anticuerpos anti-Hu), como la combinación de tratamiento con inmunoglobulinas, ciclofosfamida y esteroides, pero no ha demostrado mejoría clínica significativa, únicamente una

estabilización temporal en la minoría de individuos tratados.³⁰ El efecto de la inmunosupresión agresiva sobre la neoplasia maligna subyacente es controversial.

MALABSORCIÓN INTESTINAL

Se ha reportado un caso de malabsorción secundario a amiloidosis intestinal AA como manifestación paraneoplásica de carcinoma renal (RCC, por sus siglas en inglés).³¹ La amiloidosis AA resulta del depósito extracelular de fibrillas compuestas de fragmentos de apolipoproteína sérica amiloide A, una proteína restante de fase aguda producida por hepatocitos. Aparece como complicación de enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas como tuberculosis o sífilis, y tumores. Como síndrome paraneoplásico, la amiloidosis AA se ha descrito secundaria a carcinoma de células renales, linfoma no-Hodgkin y, menos frecuentemente, carcinoma renal y tumores del estroma gastrointestinal.³²

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AA dependen de la extensión y localización de las fibras, siendo la localización más frecuente el riñón (80% de los casos), y en formas más tardías de la enfermedad, en el corazón y sistema nervioso central.³³ El involucro gastrointestinal por depósito de amiloide en la *muscularis mucosae*, cerca de los plexos vasculares y nerviosos, es particularmente infrecuente.³⁴ Por su parte, el carcinoma renal frecuentemente se asocia a manifestaciones paraneoplásicas (10-40% de los casos). En casi un tercio de los casos, síntomas constitucionales son la presentación del RCC. Se presenta fiebre en 20-30% de los pacientes, reflejando la producción de citocinas inflamatorias, como interleucina-6. La producción tumoral de TNF- α altera el metabolismo de los adipocitos, resultando en astenia, caquexia y pérdida de peso en 66% de los pacientes.³⁵ La hipercalcemia es uno de los síndromes más frecuentes, presentándose en hasta 20% de los pacientes.² El RCC es el tumor más frecuentemente asociado a la producción ectópica de eritropoyetina, lo que ocurre en 66% de los pacientes, resultando en eritrocitosis solo 8% de ellos.³¹

La amiloidosis AA es un síndrome paraneoplásico rara vez asociado a RCC (3-8% de los casos), aunque algunos autores han sugerido que es el tumor sólido más frecuentemente asociado a esta patología, que representa 25-42% de los casos de amiloidosis secundaria.³¹ En riñón, donde se deposita más frecuentemente el amiloide, resulta en proteinuria, síndrome nefrótico y daño renal. Aunque es común el depósito de amiloide

en hígado y bazo, la relevancia clínica es cuestionable. En involucro cardíaco, con cardiomiopatía restrictiva asociado a insuficiencia cardíaca e involucro neurológico, ocurre en etapas terminales de la enfermedad, en <2% de los casos.³² El involucro del tracto gastrointestinal, como el caso reportado por Bessa y cols,³¹ es excepcional.

El depósito de fibras de amiloide cerca de la vasculatura y plexos nerviosos resulta en miopatía y disfunción neuromuscular. La presencia de amiloide en la mucosa gástrica determina clínicamente náusea, vómito, hematemesis y dolor epigástrico. El intestino delgado es el órgano del tracto gastrointestinal más afectado por amiloide, produciéndose malabsorción, diarrea, esteatorrea, hemorragia y obstrucción. En colon, macroscópicamente, recuerda enfermedad inflamatoria intestinal o colitis isquémica, llevando a complicaciones como estenosis, sangrado, obstrucción o perforación.³⁶

SÍNDROME DE STAUFFER

Maurice H. Stauffer describió en 1961 dicho síndrome en pacientes con RCC y pruebas de funcionamiento hepático anormales, hepatoesplenomegalia y cambios histológicos de hepatitis en ausencia de metástasis hepáticas. La remoción del tumor primario revirtió dichas anormalidades.³⁷ Lo anterior condujo a la conclusión que la disfunción hepática en estos pacientes era de naturaleza paraneoplásica. El síndrome se ha descrito en relación con etapas tempranas del cáncer renal, pero se ha reportado en asociación con carcinoma de pulmón, vejiga, páncreas, próstata metastásico, sarcoma de partes blandas, enfermedades linfoproliferativas e inclusive carcinoide gastrointestinal³⁸ y disgerminoma ovárico.³⁹

Hasta 2020 se habían reportado alrededor de 100 casos, y en 1997 se describieron los primeros dos en su variante con ictericia asociados a RCC.⁴⁰ Esta variante se presenta con hiperbilirrubinemia, coluria, hepatoesplenomegalia, ictericia y/o prurito, asociado con la elevación clásica en las pruebas de función hepática (PFH's), velocidad de sedimentación globular (VSG), alfa-2-globulina, plaquetas y tiempo de protrombina elevados.⁴¹

La hepatopatía paraneoplásica típicamente consiste en la elevación de enzimas hepáticas con o sin ictericia, sin evidencia de obstrucción anatómica de la vía biliar, y etiología infecciosa o involucro neoplásico del hígado o los conductos biliares. La hepatopatía se resuelve tras el tratamiento médico o quirúrgico de la neoplasia. Una teoría que lo explica es la

liberación de alguna sustancia humoral o enzimas lisosomales por parte del tumor con efectos a distancia sobre el hígado y sistema hepatopoyético. Otras teorías son depósito de amiloide en el hígado o un fenómeno autoinmune con una reacción cruzada con alguna proteína involucrada en el transporte de bilirrubina.⁴²

En la mayoría de los casos reportados se ha encontrado elevación de IL-6, y se ha propuesto que las citocinas proinflamatorias inhiben la expresión de los transportadores hepatobiliares, posiblemente explicando la colestasis.⁴³ Se ha reportado que el uso de anticuerpos monoclonales contra IL-6 revierten las alteraciones bioquímicas del síndrome.⁴⁴ También explica por qué pacientes con niveles elevados de IL-6 y PCR tienen elevación de haptoglobina, bilirrubina, gamma-glutamil transferasa, plaquetas, polimorfonucleares y fosfatasa alcalina, sin embargo, no se conoce la patofisiología exacta.⁴⁵

La elevación de la fosfatasa alcalina es la alteración más frecuente, presente en aproximadamente 90% de los casos de síndrome de Stauffer. La elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia se ve en 21 y 15% de los casos, respectivamente.⁴⁵ El ultrasonido hepático generalmente se encuentra en límites normales, o puede mostrar mayor ecogenicidad y tamaño sin dilatación de la vía biliar o lesiones en el parénquima. La biopsia hepática revela colestasis con ocasional infiltración inespecífica por neutrófilos, linfocitos, monocitos, y rara vez granulomas.⁴⁶ El tratamiento va dirigido al manejo de la neoplasia y debe diferenciarse de la infiltración metastásica del hígado que conlleva un pronóstico mucho más sombrío.⁴⁴

En conclusión, el síndrome de Stauffer es una manifestación paraneoplásica poco frecuente, pero importante de RCC y otras neoplasias, y los clínicos deben tenerlo en mente y tener un elevado índice de sospecha cuando se presenten elevaciones en las PFH's sin causa conocida, con o sin ictericia. El tratamiento de la neoplasia subyacente conduce a la resolución de las anormalidades en la función hepática.

REFERENCIAS

1. Oppenheim H. Über Hirnsymptome bei carcinomatosen ohne nachweisbare verlaänderungen im gehirn. Charite-Annalen (Berlin) 1888; 13:335-344.

2. Pelosof LC, Gerber D. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:838-854.
3. Baijens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck: four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:32-36.
4. Lipowska AM, Micic D, Cavallo A, McDonald E. Autoimmune gastrointestinal dysmotility due to small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2017. Doi:10.1136/bcr-2017-220890.
5. Figueiredo Dias R, Lana Diniz MM, Campos Santos B, Nobre VA. Gastrointestinal dysmotility in a patient with advanced lung cancer: paraneoplastic or drug-induced? *BMJ Case Rep* 2021; 14: e237835. Doi: 10.1136/bcr-2020-237835.
6. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 373-379.
7. Sodhi N, Camilleri M, Camoriano JK, *et al.* Autonomic function and motility in intestinal pseudoobstruction caused by paraneoplastic syndrome. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1937-1942.
8. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, Scheithauer B, *et al.* Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100:137-142.
9. Chinn JS, Schuffler MD. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 1988; 95:1279-1286.
10. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncological profiles of patients seropositive for type I anti-neuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50:652-657.
11. Kiers L, Altermatt HJ, Lennon VA. Paraneoplastic anti-neuronal nuclear IgG autoantibodies (type I) localize antigen in small cell lung carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1209-1216.
12. Condom E, Vidal A, Rota R, *et al.* Paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction associated with high titer of Hu autoantibodies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423:507-511.

13. Caras SD, Brashear HR, McCallum RW, *et al.* Effect of human anti-neuronal antibodies on the ascending excitatory reflex in the isolated guinea-pig ileum: An enteric motor disorder? *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1631 (A307).
14. Lautenbach E, Lichtenstein GR. Retroperitoneal leiomyosarcoma and gastroparesis: a new association and review of tumor-associated intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1338-1341.
15. Graus F, Gultekin SH, Ferrer I, *et al.* Localization of the neuronal antigen recognized by anti-Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease in the rat nervous system. *Acta Neuropathologica* 1998; 96:1-7.
16. Hetzel DJ, Stanhope CR, O'Neill BP, *et al.* Gynecologic cancer in patients with subacute cerebellar degeneration predicted by anti-Purkinje cell antibodies and limited in metastatic volume. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1558-1563.
17. Pardi DS, Miller SM, Miller DM, Burgart LJ, *et al.* Paraneoplastic dysmotility: loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1828-1833.
18. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, *et al.* Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:338-340.
19. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut* 1987; 28:5-12.
20. Katzka DA, Farrugia G, Arora AS. Achalasia secondary to neoplasia: a disease with a changing differential diagnosis. *Dis Esophagus* 2012; 25:331-336.
21. Liu W, Fackler W, Rice TW, *et al.* The pathogenesis of pseudoachalasia. A clinicopathological study of 13 cases of a rare entity. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:784-788.
22. Ulla JL, Fernández-Salgado E, Alvarez V, Ibañez A, *et al.* Pseudoachalasia of the cardia secondary to nongastrointestinal neoplasia. *Dysphagia* 2008; 23:122-126.

23. Nguyen-tat M, pohl J, Günter E, Manner H, *et al.* Severe paraneoplastic gastroparesis associated with anti-Hu antibodies preceding the manifestation of small-cell lung cancer. *Z Gastroenterol* 2008; 46:274-278.
24. Baig MA, Randhawa T, Majeed MB, *et al.* Occult non-small cell lung cancer presenting as paraneoplastic gastroparesis: a case report and literature review. *Cureus* 2019; e4216. Doi: 10.7759/cureus.4216
25. Argyriou KN, Peters M, Ishtiaq J, Enaganti S. A rare case of paraneoplastic syndrome presented with severe gastroparesis due to ganglionic loss. *Case Reports in Medicine* 2012; doi:10.1155/2012/894837.
26. Schuffler MD, Baird HW, Fleming CR, Bell CE, *et al.* Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1983; 98:129-134.
27. Jun S, Dimyan M, Jones KD, *et al.* Obstipation as paraneoplastic presentation of small cell lung cancer: case report and literature review. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:16-22.
28. Dhamija R, Meng Tan K, Pittock SJ, *et al.* Serologic profiles aiding the diagnosis of autoimmune gastrointestinal dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:988-992.
29. Yu Z, Kryzer J, Griesmann GE, *et al.* CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49:146-154.
30. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, *et al.* Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:479-482.
31. Bessa F, Gaspar P, Antunes Meireles P, Parreira MI, *et al.* Malabsorption syndrome due to intestinal amyloidosis as presentation of renal cell carcinoma. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2020; 8854620. <https://doi.org/10.1155/2020/8854620>.
32. Hazenberg BP, Van Gameren II, Bijzet J, Jager PL, *et al.* Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 2004; 62:121-128.

33. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, *et al.* Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 23:2361-2371.
34. Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal amyloidosis: review of the literature. *Cureus* 2017; 5:1-6.
35. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, Masumori N, *et al.* Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148:1778-1782.
36. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:1109-1121.
37. Palpatu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4:163-170.
38. Mehta D, Chugh P, Chawla L, Jodorowsky D. Paraneoplastic hepatopathy associated with gastrointestinal carcinoid. *ACG Case Rep* 2017; 4: e117.doi:10.14309/crj.2017.117.
39. Yeh KE, Marcus PS, Fong TL. Paraneoplastic cholestasis associated with ovarian dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 2015; 126:431-434.
40. Dourakis S, Sitani C, Deutsch M, Dimitriadou E, *et al.* Cholestatic jaundice as paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:311-314.
41. Mazokopakis E, Papadakis J, Kofteridis D. Unusual causes of intrahepatic cholestatic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13:1879-1882.
42. Sharara A, Panella T, Fitz J. Paraneoplastic hepatopathy associated with soft tissue sarcoma. *Gastroenterology* 1992; 103:330-332.
43. Bhangoo M, Cheng B, Botta G, Thorson P, *et al.* Reversible intrahepatic cholestasis in metastatic prostate cancer: an uncommon paraneoplastic syndrome. *Mol Clin Oncol* 2018; 8:613-616.
44. Karakolio A, Kasapisa C, Kallinikidis T, Kalpidis P, *et al.* Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 6:480-483.

45. Sharma, Darr U, Darr A, *et al.* Stauffer syndrome: a comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. *Cureus* 2019; 11: e6032. Doi: 10.7759/cureus.6032.
46. Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, Michaelidis I, *et al.* Stauffer's syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2005; 12:757-759.

Capítulo 9

Enfermedades Gastrointestinales y Hepatobiliares Asociadas con Trastornos Cardiovasculares y Renales

Dra. Lissa María Cruz Rodríguez^A, Dr. Edgar Santino García Jiménez^B

INTRODUCCIÓN

Los trastornos cardiovasculares y renales son enfermedades sistémicas que comúnmente tienen repercusión a nivel del sistema gastrointestinal. A pesar de que los síntomas relacionados con el sistema gastrointestinal en las enfermedades cardíacas y renales son comunes, los mecanismos de disfunción gastrointestinal y hepática siguen siendo poco conocidos, y la mayor morbilidad y mortalidad están asociadas con su presencia.¹

La relación entre el sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal es de gran importancia, ya que existen varias patologías que afectan múltiples sistemas de forma concomitante. Del mismo modo, existen diversos factores que intervienen en el desarrollo de trastornos gastrointestinales en la enfermedad renal crónica, a medida que disminuye la función renal y la flora intestinal cambia, las toxinas urémicas se acumulan y las hormonas gastrointestinales aumentan. Estos factores pueden provocar daño o destrucción de la barrera de la mucosa gástrica o de la motilidad gastrointestinal, lo que, en última instancia, resultará en trastornos o lesiones gastrointestinales.²

^AServicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

^BServicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Falla Cardíaca

Las causas cardíacas de disfunción hepática incluyen pericarditis constrictiva, hipertensión arterial pulmonar grave, estenosis mitral, insuficiencia tricuspídea, *Cor Pulmonale* y miocardiopatía isquémica. Estas pueden provocar congestión pasiva debido a la presión elevada del ventrículo derecho y a la insuficiencia cardíaca derecha.³

En la insuficiencia cardíaca crónica, el aumento de la presión venosa causada por la disfunción del ventrículo derecho provoca la atrofia de los hepatocitos y edema perisinusoidal, que puede alterar la difusión de oxígeno y nutrientes. Uno de los hallazgos más destacados en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha crónica es la hepatomegalia con borde hepático firme y doloroso, y edema periférico, pero también puede ocurrir rápidamente en la insuficiencia cardíaca aguda.³

Hepatopatía Congestiva

El hígado se protege de daño en la hipoxia aumentando la extracción de oxígeno por parte de los hepatocitos hasta un 95% a medida que la sangre pasa por el hígado. Cuando la perfusión inadecuada de los órganos terminales y la hipoxia tisular son persistentes, o cuando se presenta un choque agudo, el mecanismo de protección contra el daño hepático hipóxico se ve colapsado.³

De 1 a 3 días después de un episodio de hipotensión sistémica, se encuentra un aumento masivo de las enzimas hepáticas durante el diagnóstico. Esta afección puede estar asociada con un incremento del nivel de creatinina sérica debido a una necrosis tubular aguda. Sobreviene lesión hepatocelular, acompañada de una fuerte elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), láctica deshidrogenasa (LDH), prolongación del tiempo de protrombina y, ocasionalmente, insuficiencia renal funcional.³

Cardiomiopatía Cirrótica

La miocardiopatía cirrótica se define por una disfunción cardíaca crónica caracterizada por una contractilidad cardíaca alterada en respuesta al estrés y una relajación diastólica alterada con anomalías electrofisiológicas en pacientes cirróticos sin enfermedad cardíaca

conocida.⁴ Se estima que hasta 50% de los pacientes con cirrosis hepática tienen disfunción cardíaca, y el porcentaje se ha reportado mayor (45-70%) en pacientes cuya cirrosis es de etiología por alcohol. Esta es asintomática por varios años, manifestándose durante un estado de descompensación de cirrosis con características de disfunción diastólica.⁵ Los criterios diagnósticos de esta entidad se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos Cardiomiopatía Cirrótica

Criterios diagnósticos
Disfunción sistólica <ul style="list-style-type: none"> • Incremento anormal del gasto cardíaco con el ejercicio, carga de volumen o estímulo farmacológico. • FE en reposo <55%
<ul style="list-style-type: none"> • FE en reposo <55%
Disfunción diastólica <ul style="list-style-type: none"> • Relación E/A <1.0 (corregido con la edad). • Tiempo de desaceleración prolongado (>200 ms). • Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (>80 ms).
Criterios de apoyo <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones electrofisiológicas. • Respuesta cronotrópica anormal. • Desacoplamiento/Asincronía electromecánica. • Intervalo QTc prolongado. • Aurícula izquierda dilatada. • Masa miocárdica aumentada. • PCN y pro-PCN aumentados. • Troponina I aumentada.

Fuente: Cureus. 2022 Aug 13;14(8): e27969.

Entre los cambios patológicos en el corazón del paciente con cirrosis se encuentran el aumento del peso del corazón, hipertrofia septal, dilatación de cámaras cardíacas, edema de cardiomiocitos y fibrosis. En los pacientes con cirrosis, la vasodilatación esplácnica es el evento central en el desarrollo subsecuente del síndrome hiperdinámico que lleva a

mecanismos compensatorios, como aumento del gasto cardiaco, aumento de la frecuencia cardiaca y cambios en la presión arterial.⁵

Se ha descrito que en pacientes con cirrosis hepática y con puntuación Child-Pugh mayor a 8 puntos, al menos una característica de cardiomiopatía cirrótica está presente.⁶ Las anormalidades electrofisiológicas reportadas de forma más frecuente son: intervalo QT prolongado, disincronía electromecánica e incompetencia cronotrópica.⁷

Enfermedades Hepáticas Metabólicas e Injuria Cardiovascular

La **hemocromatosis** es una enfermedad genética hereditaria que involucra proteínas del metabolismo del hierro, llevando a la acumulación del mismo. A nivel del corazón, su depósito se traduce en disfunción cardiaca restrictiva que, sin tratamiento, precipita la remodelación del ventrículo izquierdo y la subsecuente cardiomiopatía dilatada, disminuyendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En algunos pacientes la disfunción diastólica conduce a hipertensión pulmonar y dilatación ventricular derecha, además, se puede presentar alteración en el sistema de conducción que lleve a arritmias.

La **enfermedad de Wilson** se presenta comúnmente con síntomas neuropsiquiátricos y hepáticos, y conlleva acumulación de cobre por un desorden autosómico recesivo. Sin embargo, a nivel cardiaco puede ocurrir una remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo, además, cardiomiopatía y arritmias supraventriculares.⁸

La **enfermedad hepática esteatósica** en sus variantes: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y asociada a alcohol (MetALD), es una enfermedad multisistémica y requiere un enfoque multidisciplinario. La entidad clínica, además de los efectos hepáticos, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, así como arritmias cardiacas y enfermedad renal crónica.⁹

La enfermedad hepática esteatósica se asocia con un mayor riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares fatales o no fatales. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta aún más con la enfermedad hepática más avanzada, especialmente con un estadio de fibrosis más elevado. Estos resultados proporcionan evidencia de que la enfermedad hepática esteatósica podría ser un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.⁹ En un estudio los individuos con MASLD tenían un aumento de más del doble en el riesgo de eventos cardiovasculares, y aquellos con fibrosis hepática tenían un aumento de

4 veces el riesgo. Se evidenció la asociación significativa entre marcadores no invasivos de fibrosis hepática y desenlaces cardiovasculares en pacientes con MASLD.¹⁰

Síndrome Cardiointestinal

Las manifestaciones gastrointestinales comunes de la insuficiencia cardíaca incluyen anorexia, saciedad temprana y dolor abdominal. En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada puede haber ascitis, enteropatía perdedora de proteínas y caquexia. Históricamente, estos síntomas se han atribuido a una mala perfusión de los órganos abdominales, o a una secuencia de edema intestinal e hipoperfusión gastrointestinal. El aumento de la permeabilidad intestinal en la insuficiencia cardíaca parece ser consecuencia del edema intestinal y de esta hipoperfusión. Los pacientes con presunto edema intestinal tenían translocación bacteriana o de lipopolisacáridos en la circulación sistémica, y liberación de citocinas.¹

Síndrome Gastrocardíaco

El síndrome de Roemheld, también conocido como síndrome gastrocardíaco, se estudió por primera vez como una relación entre los síntomas gastrointestinales y cardiovasculares a través del nervio vago.¹¹ Fue descrito en el año 1912, donde se encontraron dos entidades: un cuadro clínico similar a la angina pectoris y otro cuadro clínico gástrico con síntoma predominante de aerofagia.¹²

Enfermedades Renales

En la enfermedad renal crónica, un problema clave es la disbiosis intestinal y la acumulación de toxinas urémicas. Estas toxinas urémicas se derivan de la dieta, el metabolismo de las proteínas y la acción metabólica de las bacterias intestinales. Las toxinas más estudiadas son el p-cresilsulfato y el indolsulfato. La acumulación de toxinas urémicas tiene muchos efectos adversos. A mayor flujo de urea hacia la luz intestinal, la ureasa microbiana la hidroliza a amoniaco. En consecuencia, el hidróxido de amonio, un subproducto del amoniaco aumenta el pH intestinal, y provoca irritación de la mucosa y daño estructural.¹³

Por otro lado, algunos estudios han demostrado que la acumulación de toxina urémica puede explicar la disfunción motora gastrointestinal,

mostrando un mayor tiempo de tránsito y una motilidad embotada, es por esto que puede afectar aún más la contractilidad del músculo liso intestinal. La mayoría de las hormonas gastrointestinales deben ser excretadas por el riñón, por lo que a medida que la función renal disminuye, muchas hormonas gastrointestinales muestran niveles circulantes aumentados en la enfermedad renal crónica, como gastrina, motilina, colecistoquinina y vasointestinal. Los niveles circulantes alterados de hormonas gastrointestinales tienen un fuerte impacto en la motilidad intestinal.²

Manifestaciones Renales en Pacientes con Enfermedad Gastrointestinal

La **enfermedad inflamatoria intestinal** es una enfermedad multifactorial asociada, principalmente, con disbiosis microbiana, daño epitelial intestinal, desregulación inmune e inflamación del intestino. Se ha estimado que 4-23% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sufren complicaciones reno-ureterales, de las cuales, las más comunes son: nefrolitiasis, nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis y amiloidosis. Sin embargo, una proporción significativa de estas complicaciones renales están asociadas con el uso de medicamentos (aminosalicilatos, ciclosporina, azatioprina e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa).¹³

La **enfermedad celíaca** es una enfermedad autoinmune asociada con defectos en el intestino delgado. Estos pacientes padecen diarrea, malabsorción, pérdida de peso, deficiencia de hierro y anemia. Esta enfermedad es causada principalmente por una reacción autoinmune aberrante al gluten. En una serie de estudios realizados en pacientes con enfermedad celíaca en comparación con aquellos que no la padecían, el riesgo relativo de enfermedad renal fue 2 veces mayor. El análisis posterior de los subgrupos con enfermedad celíaca mostró un riesgo de 1.5 y 2.6 veces mayor de nefropatía diabética y nefropatía por IgA, respectivamente.¹⁴

Falla Renal en Enfermedad Hepática

La disfunción renal es común en las enfermedades hepáticas, ya sea como parte de la afectación multiorgánica en una enfermedad aguda o secundaria a una enfermedad hepática avanzada. La presencia de insuficiencia renal en ambos escenarios es un indicador de mal pronóstico. La insuficiencia renal suele ser multifactorial y puede presentarse como disfunción renal prerrenal o intrínseca. La disfunción obstructiva o postrenal, pocas veces complica las enfermedades hepáticas. En el caso de

falla hepática aguda, la incidencia de falla renal varía de 40-85%, dependiendo la etiología, y es común en cirrosis hepática, particularmente en etapas avanzadas.¹⁵

Las causas de lesión renal aguda en cirrosis se dividen en: prerrenal (medicamentosa, vasodilatación sistémica por sepsis o choque, depleción de volumen por diuréticos, uso de lactulosa, sangrado de tubo digestivo, paracentesis de gran volumen), intrarrenal (necrosis tubular aguda, glomerular, intersticial o vascular), postrenal (obstruictiva).^{16,17} El mecanismo de daño renal agudo en la enfermedad hepática avanzada y la cirrosis es complejo e incluye interacciones entre cambios en la circulación arterial sistémica, hipertensión portal, activación de vasoconstrictores y supresión de factores vasodilatadores que actúan sobre la circulación renal.¹⁵

A medida que avanza la enfermedad hepática, se produce una vasoconstricción extrema del lecho vascular renal que predispone a los riñones al desarrollo de síndrome hepatorenal. La presencia de ascitis tensa puede alterar aún más la perfusión renal. La vasoconstricción continua y el aumento de la resistencia vascular dan como resultado la contracción del mesangio con una reducción del área de superficie glomerular, que conduce a la necrosis tubular aguda.¹⁵

En el caso de falla hepática aguda los pacientes contienen un riesgo de 45% de desarrollar lesión renal aguda. Aquellos con lesión hepática inducida por paracetamol e insuficiencia hepática por choque o isquemia, tienen más probabilidades de desarrollar lesión renal aguda. Existen ciertas causas en este contexto como insuficiencia renal funcional, sobredosis de paracetamol que provoca lesión renal directa, hipovolemia, sepsis y uso de medicamentos nefrotóxicos. Además, es importante diferenciar estas enfermedades en el contexto de síndromes hepáticos que puede imitar falla hepática aguda, incluyendo rabdomiólisis, sepsis con coagulación intravascular diseminada, ciertas infecciones (malaria, leptospirosis) y hepatitis isquémica.¹⁸

Síndrome Hepatorrenal

El síndrome hepatorenal (SHR) se ha definido como un tipo funcional de insuficiencia renal, que a menudo ocurre en pacientes con cirrosis en el contexto de marcadas anomalías en la circulación arterial, así como hiperactividad de los sistemas vasoactivos endógenos. El SHR a menudo es precipitado por factores hepáticos (abuso de alcohol, drogas, exacerbación de hepatitis) o extrahepáticos (infecciones bacterianas). Los

subtipos específicos de SHR y sus definiciones se basan en si la disfunción renal es aguda, subaguda o crónica.¹⁹

Para los criterios diagnósticos, el paciente debe tener cirrosis con ascitis y lesión renal, no presentar respuesta tras dos días consecutivos del retiro de diuréticos y expansión con albúmina, ausencia de choque, no utilizar o haber utilizado frecuentemente fármacos nefrotóxicos y no presentar signos de daño renal estructural (proteinuria, microhematuria y ultrasonido renal anómalo).²⁰

Manifestaciones Gastrointestinales de Enfermedad Renal Crónica

La **esofagitis** está presente en más de un tercio de los pacientes urémicos, así como la **gastroparesia**, la cual es generalmente asociada con uremia y se manifiesta por la aparición de neuropatía autonómica, especialmente en pacientes diabéticos. Las **angiodisplasias** afectan la microcirculación de la mucosa y submucosa de todo el tracto gastrointestinal. Es una causa frecuente de hemorragia en pacientes de edad avanzada y su incidencia aumenta en pacientes en diálisis.²¹

La **constipación** es más común en pacientes con terapia de diálisis. Los factores que contribuyen son la dieta baja en líquidos y fibras, un estilo de vida sedentario y, en algunos casos, el uso de quelantes de fósforo. La **enfermedad diverticular** es una contraindicación relativa para diálisis peritoneal por el riesgo de peritonitis fecaloide. Existen otras entidades, tales como la colitis urémica, donde existe edema de la mucosa y la submucosa, ulceraciones y áreas de hemorragia con formación de pseudomembranas; y la colitis isquémica, relacionada a hipoperfusión de uno o más segmentos colónicos, que provoca trastornos en la motilidad y fenómenos de inflamación sistémica graves con alta mortalidad.²¹

Enfermedad Hepática Esteatósica

Se ha establecido una asociación de MASLD y enfermedad renal crónica como un factor de riesgo independiente, con evidencia que sugiere que factores asociados como síndrome metabólico, disbiosis, dietas poco saludables y activación plaquetaria, pueden contribuir en la fisiopatología. Algunos estudios que han utilizado biopsia hepática para el diagnóstico han mostrado una asociación significativa y gradual

entre la gravedad histológica de la enfermedad hepática esteatósica y la presencia de la disminución de la tasa de filtrado glomerular o albuminuria.²²

Existe evidencia relacionada al gen PNPLA3 asociado a enfermedad hepática esteatósica con relación al alelo G del polimorfismo rs73840, el cual está significativamente asociado con valores de tasa de filtrado glomerular disminuido. Hay estudios que han demostrado asociación entre esta alteración genética, y daño tubular y glomerular renal en pacientes con esteatosis hepática.^{22,23}

Trasplante Renal

Después del trasplante renal las manifestaciones gastrointestinales son comunes hasta en 20% de los casos, generando morbilidad en estos pacientes. Algunas de las manifestaciones inician posterior a la terapia inmunosupresora (especialmente con micofenolato y esteroides), mientras que otras están directamente relacionadas con la morbilidad gastrointestinal previa al trasplante, el uso de antibióticos o infecciones. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son inespecíficas: náuseas, vómitos y dolor abdominal. Sin embargo, también se han descrito infecciones esofágicas por *Candida*, herpes o citomegalovirus, enfermedad ulcerosa péptica, diarrea, perforación en el colon o sangrado digestivo.²¹

CONCLUSIÓN

Las enfermedades sistémicas, como la enfermedad renal crónica y los trastornos cardiovasculares, representan entidades con potenciales repercusiones en otros órganos y sistemas. Los síntomas del sistema digestivo asociados tienen un espectro que va desde incomodidades y afectación en la calidad de vida relacionada a la salud, hasta consecuencias graves que aumentan la morbilidad y mortalidad relacionadas a fallas orgánicas agregadas. Algunos de los trastornos del sistema digestivo mejorarán con el tratamiento inherente a la enfermedad crónica, pero algunos otros deberán manejarse de forma concomitante. Los mecanismos exactos a través de los cuales se generan son poco conocidos, sin embargo, su identificación y manejo oportuno representan un reto y un área de oportunidad en el cuidado de la salud de los enfermos crónicos.

REFERENCIAS

1. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation*. 2016 Apr 26;133(17):1696–703.
2. Wang M, Guo Y, Zhao W. Gastrointestinal disorders in chronic kidney disease. *Longhua Chinese Medicine*. 2019 Aug; 2:11–11.
3. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol*. 2014;6(1):41.
4. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int*. 2014 Jul 11;8(3):308–15.
5. Kalluru R, Gadde S, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri S priya. Cirrhotic Cardiomyopathy: The Interplay Between Liver and Heart. *Cureus*. 2022 Aug 13.
6. Ruíz-del-Árbol L. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11502.
7. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Sep 10;22(9):45.
8. Solano Martins J de C, Costa Mendes LS. Cardiovascular Complications of Gastrointestinal Diseases. *J Gastrointest Dig Syst*. 2015;05(06).
9. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;6(11):903–13.
10. Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocomello N, *et al*. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Sep;18(10):2324-2331. e4.
11. Noom MJ, Dunham A, DuCoin CG. Resolution of Roemheld Syndrome After Hiatal Hernia Repair and LINX Placement: Case Review. *Cureus*. 2023 Apr 11;

12. Marcilese E. Síndrome de Roemheld evolucionado hacia el infarto de miocardio. Universidad Nacional de La Plata; 1951.
13. Lehto M, Groop PH. The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 19;9.
14. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Thamcharoen N, Pachariyanon P, Nakkala K, *et al*. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2016 Dec;48(12):1418–24.
15. Betrosian AP. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):5552.
16. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Dec;48(6):2064–77.
17. Sanchez LO, Francoz C. Global strategy for the diagnosis and management of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J*. 2021 Mar 16;9(2):220–8.
18. Leventhal TM, Liu KD. What a Nephrologist Needs to Know About Acute Liver Failure. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Sep;22(5):376–81.
19. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):811–22.
20. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, *et al*. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug 26;74(2):1014–48.
21. Santacoloma Osorio M, Camilo Giraldo G. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2017 Feb 7;4(1):17.
22. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol*. 2020 Apr;72(4):785–801.

- 23.** Umbro I, Baratta F, Angelico F, Del Ben M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Kidney: A Review. *Biomedicines*. 2021 Oct 1;9(10):1370.

Capítulo 10

Manifestaciones Gastrointestinales de la Inmunoterapia y Terapia Biológica

Dr. Daniel García Domínguez^A, Dr. Giovanni Francisco Pérez Roa^B, Dra. Rosa María Miranda Cordero^C, Dra. María Sarai González-Huezo^D

INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNE

El advenimiento de la inmunoterapia (ICI) con su primer fármaco aprobado apenas en 2011, ha revolucionado el manejo del cáncer. Se ha conformado como un quinto pilar, además de las terapias ya establecidas como la cirugía, quimioterapia, radioterapia y las terapias dirigidas.¹ Su mecanismo de acción involucra la exacerbación de la respuesta inmune del individuo mediante la supresión de los puntos inhibitorios de control inmune CTLA-4 y PD-1/PD-L1 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4* y *Programmed Cell Death Receptor-1 and Programmed Cell Death Ligand-1*).²

Activar la inmunidad implica el riesgo de desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (IR-AE), los cuales se presentan en al menos 2/3 de los pacientes que reciben esta terapia y pueden aparecer, prácticamente, en cualquier órgano o sistema. La toxicidad gastrointestinal es muy común, en frecuencia solo superada por la cutánea, y puede ser lo suficientemente grave para llevar a la muerte. A continuación, se presenta una revisión de la toxicidad gastrointestinal asociada a ICI.³⁻⁵

^AMédico residente, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico ISSEMyM. Estado de México.

^BMédico residente, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico ISSEMyM. Estado de México.

^CMédico adscrito, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico ISSEMyM. Estado de México.

^DJefe de servicio, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico ISSEMyM. Estado de México.

En términos generales, la toxicidad es más frecuente cuando se usa una combinación de ICI (anti-CTLA-4 y anti-PD1/PD-L1). Los anticuerpos anti-CTLA-4 causan toxicidad más frecuentemente que los anticuerpos anti-PD1/PD-L1, al ser comparados en el uso de monoterapia. La toxicidad se evalúa por la gravedad de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para eventos adversos (CTCAE v5 *Common Terminology Criteria for Adverse Events*),⁶ donde el grado 1 es sintomatología o hallazgos anormales leves, y el grado 5, la muerte. La presencia de estos eventos adversos se ha asociado a una mejor respuesta al tratamiento oncológico⁷ y, finalmente, la base del manejo de estos eventos involucra el uso de esteroides. En caso de que no haya respuesta, se utiliza terapia biológica.

ENTEROCOLITIS-IR

La enterocolitis es la manifestación adversa más frecuente, sus síntomas incluyen dolor abdominal y/o diarrea, se presentan en 10-35% con anti-CTLA-4, 1-10% con anti-PD1/PD-L1 y hasta 15-32% con la combinación de ambas, y suelen ser dosis dependientes. En casos graves puede llevar a deshidratación, megacolon tóxico y perforación intestinal. Los síntomas pueden presentarse a partir del primer mes del tratamiento cuando se utiliza anti-CTLA-4, o hasta un año después de suspenderlo, en el caso de utilizar anti-PD1/PD-L1. La monoterapia con anti-CTLA-4 se asocia con diarrea-IR grados 3 y 4 en 23-33%, y colitis-IR, en 3-6% de los casos. En la tabla 1 se muestran los 5 grados de IR-AEs con relación a CTCAE v5.0 y sus manifestaciones.

Por el contrario, la administración de anti-PD-1/PD-L1 induce diarrea-IR grados 3 y 4 en 11-19%, y colitis-IR, en 1-4%.^{8,9} El uso de estos últimos se ha asociado con mayor frecuencia al desarrollo de colitis microscópica, con diarrea acuosa como su manifestación principal. La enterocolitis inducida por ICI parece ser una forma acelerada y grave de enfermedad inflamatoria intestinal. Se caracteriza por presentarse con edema, eritema y ulceraciones que afectan más comúnmente al recto y al colon sigmoide, pero que en algunos casos también causan colitis extensa, distribución en parches o inflamación ileal.¹⁰⁻¹²

Tabla 1. Grados de IR-AEs con Relación a CTCAE v5.0

Manifestación	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Diarrea	Al menos 4 deposiciones por día y/o aumento leve del gasto de la ostomía comparado con el basal.	4 a 6 deposiciones por día y/o aumento moderado del gasto de la ostomía. Comparado con el basal AVD limitadas.	Al menos 7 deposiciones por día y/o aumento severo del gasto de ostomía comparado con el basal; AVD limitadas, como bañarse, alimentarse y tomar medicamentos; hospitalización indicada.	Complicaciones potencialmente mortales: perforación, sangrado o megacolon tóxico; requiere intervención urgente.	Muerte
Colitis	No hay síntomas clínicos, pero pueden presentarse cambios en las imágenes.	Dolor abdominal leve o moderado, moco y/o sangre en las heces.	Dolor abdominal intenso, irritación peritoneal.	Complicaciones potencialmente mortales: perforación, sangrado o megacolon tóxico; requiere intervención urgente.	Muerte

AVD: Actividades de la Vida Diaria.

Modificado de: Cheng Y, *et al.* Front Immunol 2023;14:1190850.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de colitis-IR incluyen: género femenino, ser caucásico, edad mayor de 65 años, obesidad y abuso de alcohol. En pacientes con diarrea moderada a severa (grado 2-4) es necesario descartar otras causas de diarrea, particularmente infecciosa. También es recomendable confirmar de manera endoscópica, e histológicamente, la presencia de colitis-IR antes de suspender el tratamiento para destacar si los síntomas y el grado de CTCAE se correlacionan o no con la extensión y la gravedad de la lesión mucosa.

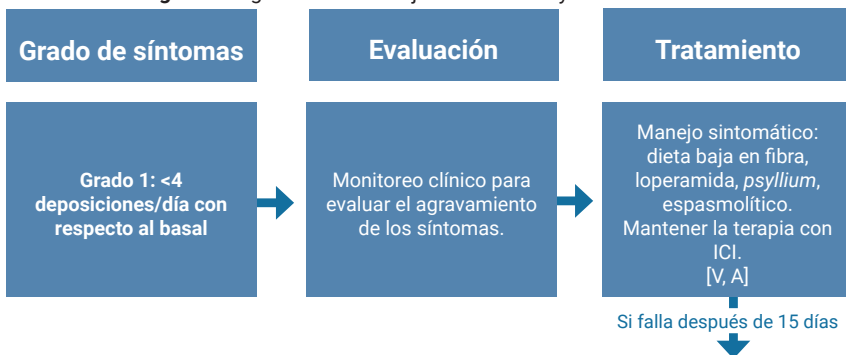
La realización de tomografía computarizada o enterografía por resonancia magnética, deben individualizarse. El grado de lesión a la mucosa

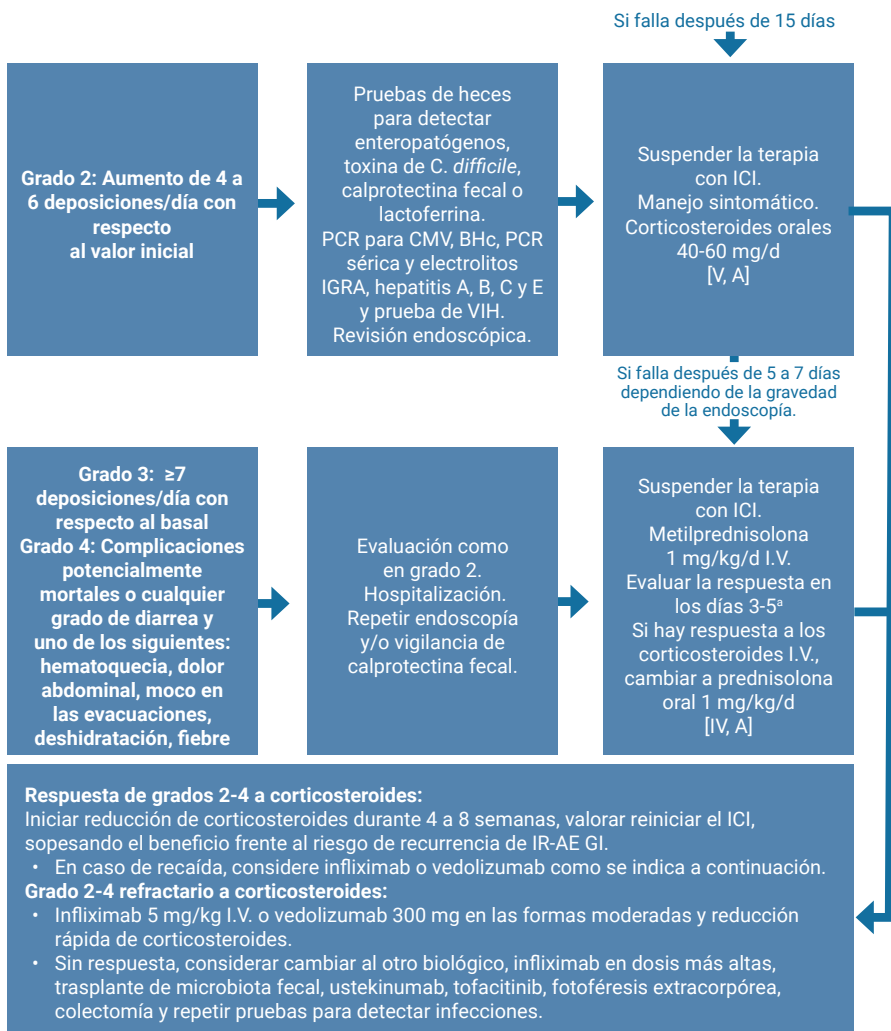
es un factor predictivo de la respuesta al tratamiento con esteroides. Los hallazgos histológicos de la enterocolitis-IR incluyen infiltración linfocítica y neutrofílica intraepitelial. En la lámina propia hay infiltración por células plasmáticas y eosinófilos, microabscesos intraepiteliales o criptitis, y aumento de células apoptóticas en las criptas. En la colitis microscópica destacan los cambios crónicos y granulomas.^{13,14}

En cuanto al tratamiento con diarrea leve, no es necesario suspender el ICI, el tratamiento con loperamida suele ser suficiente; en caso de que persista más de 2 semanas, se tendrá que considerar agregar budesonida con cubierta entérica, 9 mg/d durante 4 semanas, con disminución gradual posterior. Con diarrea grado 2 y 3, se tendrá que suspender el tratamiento con ICI e iniciar hidratación, corrección electrolítica y aplicación de prednisona (1 mg/kg), se debe reevaluar a los 3 días. Si la respuesta clínica es adecuada, habrá que reducir gradualmente la prednisona.

En caso de que presente síntomas sistémicos como fiebre, taquicardia o deshidratación, se requerirá manejo intrahospitalario. Con una respuesta clínica adecuada, se deberá reducir gradualmente la prednisona. Cuando exista falta de respuesta, se deberá administrar metilprednisolona IV y, si a pesar de esto no hay respuesta, escalar a infliximab o vedolizumab. La evidencia actual ha demostrado buena respuesta clínica a esteroides, en cerca del 85% de los sujetos afectados. Ante la falta de respuesta al tratamiento con esteroides, 80-90% responderán a infliximab/vedolizumab. Los hallazgos endoscópicos e histológicos son de utilidad para evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.^{5,9,15-18} En la figura 1 se muestra la relación entre el grado de los síntomas, evaluación y tratamiento de la diarrea y enterocolitis-IR.

Figura 1. Algoritmo de Manejo de la Diarrea y Enterocolitis-IR





Abreviaturas: *C. difficile*, *Clostridioides difficile*; BHC, biometría hemática completa; CMV, citomegalovirus; PCR, proteína C reactiva; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; ICI, inhibidor de puntos de control inmunológico; IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma; I.V., intravenoso. ^aEn casos de colitis y ulceraciones extensas o niveles elevados de calprotectina fecal (>400 µg/mg), si no se dispone de colonoscopia.
 Modificada de: Haanen J, et al. Ann Oncol 2022;33(12):1217-1238.

HEPATOTOXICIDAD-IR

La hepatotoxicidad-IR suele ser hepatocelular y la mayor incidencia se asocia a manejo combinado (25-30%). Con anti-CTLA-4 alcanza 16% y con

anti-PD-1 entre 0.7-2.1%.^{4,5} Se presenta las primeras semanas de tratamiento, aunque puede aparecer después de su suspensión. Los factores de riesgo relacionados para su desarrollo incluyen: sexo masculino, edad menor de 65 años y el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos. La mayoría de los casos son asintomáticos, con elevaciones variables de las enzimas hepáticas (ALT/AST). Algunos pacientes pueden presentar anticuerpos antitejidos inespecíficos, con niveles de IgG normales. La falla hepática fulminante es extremadamente inusual (<0.5%).^{19,20} Siempre deberá hacerse un diagnóstico diferencial con otras causas de elevación enzimática como las causas infecciosas, metabólicas, isquémicas, autoinmunes o de progresión tumoral.

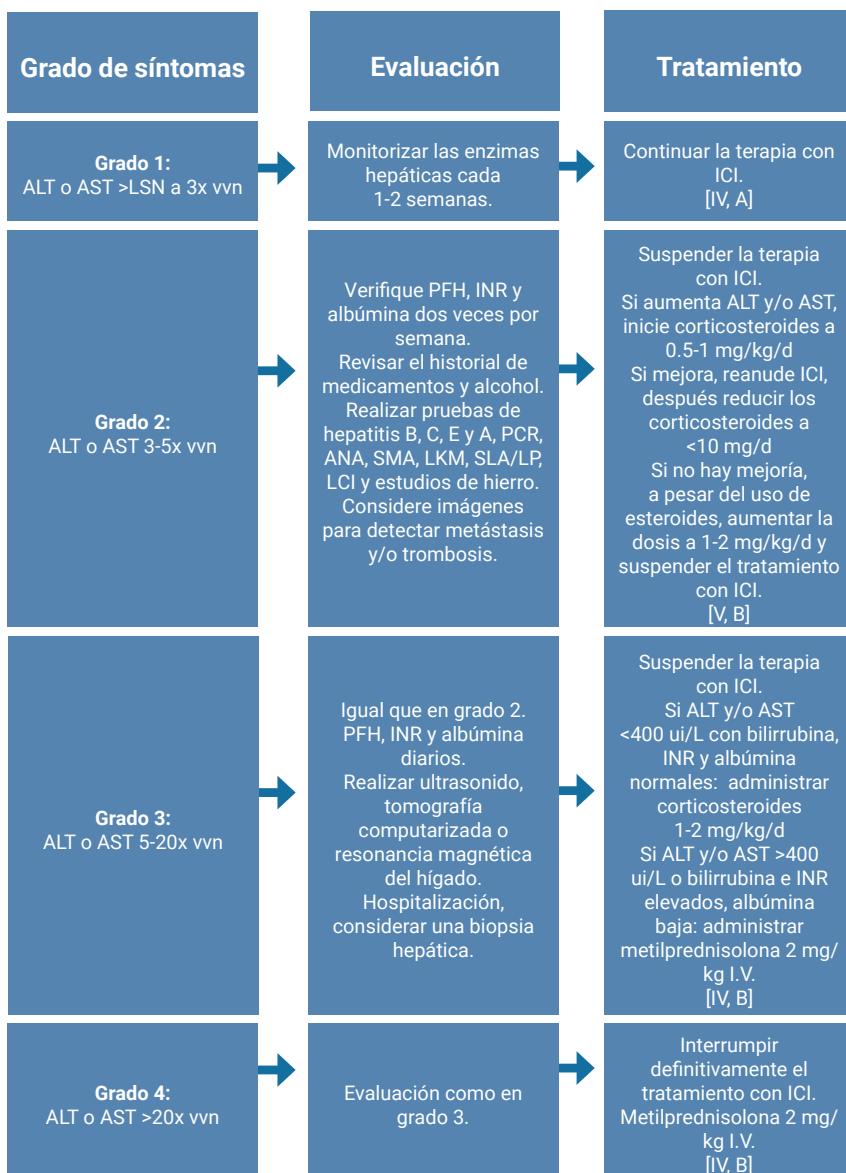
Los estudios de imagen son de utilidad para descartar metástasis hepáticas, trombosis vascular u obstrucción biliar; deben descartarse causas no hepáticas como miositis y miocarditis, y puede considerarse una biopsia hepática en casos graves y dudosos. Las características histológicas relacionadas con anti-CTLA-4 incluyen hepatitis granulomatosa y endotelitis de la vena central. Con los anti-PD-1/PD-L1 se ha observado inflamación lobulillar, periportal y necrosis. Cabe destacar que no están presentes las características habituales de la hepatitis autoinmune como la infiltración de células plasmáticas portales y lobulares.^{4,5}

Las elevaciones de enzimas hasta 3 veces el valor normal pueden monitorearse cada 1 a 2 semanas sin necesidad de suspender el ICI. Elevaciones mayores a esta cifra ameritan evaluación específica y suspensión temporal o definitiva del ICI. La presencia de hiperbilirrubinemia y/o INR >1.5, son datos de gravedad. En hepatotoxicidad grado 2 de acuerdo con el CTCAE v5 (enzimas 3-5 veces el valor normal) debe suspenderse el ICI y monitorear estrechamente la bioquímica hepática (cada 3 a 5 días), si mejora, se debe reiniciar el ICI con monitorización continua. Si cursa con deterioro, se recomienda iniciar esteroides.

En caso de hepatotoxicidad grado 3 de acuerdo con el CTCAE v5, más de 5 veces el valor normal de enzimas, se recomienda la interrupción definitiva del tratamiento con ICI y la introducción inmediata de corticosteroides con prednisona a 0.5-1 mg/kg/d o equivalente. Si no hay mejoría después de 4 a 7 días, se debe iniciar metilprednisolona a 2 mg/kg/d. Si a pesar de esto no hay mejoría, iniciar un inmunosupresor de segunda línea. El micofenolato de mofetilo (1000 mg, 2 veces al día) es el agente más utilizado en este escenario, aunque puede intentarse con azatioprina o inhibidores de calcineurina. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad se resuelven espontáneamente o responden a la inmunosupresión.

La resolución con corticosteroides ocurre generalmente entre 4 a 6 semanas.¹⁵⁻¹⁸ En la figura 1 se muestra la relación entre el grado de los síntomas, evaluación y tratamiento de la hepatotoxicidad-IR.

Figura 2. Algoritmo de Manejo de la Hepatotoxicidad-IR



Retirada de corticosteroides:

- Grado 2: Una vez mejorado al grado 1, retirada durante 2 semanas; volver a intensificar si empeora; el tratamiento se puede reanudar una vez que se reduzcan los corticosteroides a <10 mg/d
- Grado 3-4: Una vez mejorado al grado 2, cambiar a prednisona oral y retirar durante 4 semanas; para el grado 3, considerar reiniciar ICI a criterio del médico tratante.

Empeoramiento a pesar de los esteroides:

- Si es oral, cambie a metilprednisona I.V.
- Si es I.V. considerar MMF 1000 mg dos veces al día, tocilizumab 8 mg/kg, tacrolimus, azatioprina, ciclosporina o globulina antitimocítica (ATG, 100 mg divididos en 2 días). Infiximab no debe usarse en pacientes con toxicidad hepática inducida por ICI.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; PCR, proteína C reactiva; ATG, globulina antitimocítica; ICI, inhibidor de puntos de control inmunológico; INR: índice internacional normalizado de tiempo de protrombina; IR, relacionado con el sistema inmunológico; I.V., intravenoso; LCI: índice de aclaramiento pulmonar; PFH, prueba de función hepática; LKM, microsomal hígado riñón; MMF, micofenolato de mofetilo; SLA/LP, antígeno hepático soluble/anticuerpo hígado-páncreas; SMA, autoanticuerpo de músculo liso; vvn: veces valor normal.

Modificada de: Haanen J, et al. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-1238.

OTRAS TOXICIDADES-IR MENOS COMUNES

Pancreatitis-IR

La pancreatitis-IR tiene una prevalencia aproximada de 0.3% en monoterapia y 4% con el uso combinado, y se asocia a enterocolitis en 33% y a hepatitis en 21%. Suele ser asintomática con niveles elevados de lipasa sérica e imagen normal. Se deben descartar otras causas de inflamación pancreática como la asociada al consumo de alcohol, la pancreatitis biliar, hipertrigliceridemia, hipercalcemia o pancreatitis autoinmune. Los casos de pancreatitis graves son extremadamente raros, y deben tratarse con esteroides endovenosos y suspensión definitiva del ICI.^{4,15-18}

Colangitis-IR

La colangitis es extremadamente infrecuente. Se caracteriza por elevación de fosfatasa alcalina y gamaglutamil-transpeptidasa. Histológicamente se observa daño a conductos biliares con inflamación portal. Se han utilizado para su manejo el ácido ursodesoxicólico, esteroides y otros inmunosupresores como mofetil micofenolato, azatioprina y tacrolimus con resultados subóptimos.^{4,15-18}

Otras

Están descritas la estomatitis, esofagitis, gastritis y duodenitis. Estas enfermedades o síntomas son mucho menos frecuentes que las previas. Las biopsias gástricas pueden mostrar linfocitosis intraepitelial, y las biopsias de duodeno, aplanamiento de vellosidades, distorsión de criptas e infiltrado linfocitario, eosinofílico y plasmático. El tratamiento inicial es a base de inhibidores de bomba de protones y pocas veces se requieren esteroides.⁵

TERAPIA BIOLÓGICA

La introducción de los agentes anti-factor de necrosis tumoral anti-FNT α , cambiaron el paradigma en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los agentes anti-FNT α disponibles incluyen: infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico y los anticuerpos monoclonales humanizados como adalimumab, golimumab y certolizumab. El factor de necrosis tumoral (FNT) participa en la activación de macrófagos, formación de granulomas, defensa contra patógenos intra y extracelulares, así como en la vigilancia inmune.

En términos generales, el uso de anti-FNT α se ha asociado a un incremento en el riesgo de malignidad e infecciones sistémicas y gastrointestinales, particularmente por *C. difficile*, Citomegalovirus (CMV) y tuberculosis; además del riesgo de hepatotoxicidad y de reactivación de la infección por el virus de hepatitis B.^{21,22} Recientemente se han desarrollado biológicos que actúan sobre vías más selectivas de inflamación como las anti-integrinas $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), anti-interleucinas 12/23 (ustekinumab) y anti-interleucina 23 (risankizumab).²² A continuación, presentaremos los eventos adversos gastrointestinales que deben considerarse en pacientes con manejo de terapias biológicas.

HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR TERAPIA BIOLÓGICA

La terapia biológica se ha asociado a daño hepático en diversas formas. El daño hepático inducido por medicamentos (DILI) puede presentarse como daño hepatocelular, colestásico o un patrón mixto. Las pautas actuales sugieren el uso del valor R, para categorización de la lesión

hepática; un factor $R > 5$ se etiqueta como hepatocelular, < 2 como colestásico y > 2 pero < 5 como mixto. Además, la causalidad de la evaluación puede explorarse mediante la puntuación RUCAM, otorgando el grado de probabilidad de presentarla.²³

En la terapia con agentes anti-FNT pueden presentarse alteraciones de la bioquímica hepática como la hipertransaminasemia transitoria y autolimitada, hasta un patrón de lesión hepatocelular severo.²⁴ El factor de riesgo asociado es la susceptibilidad genética, que puede generar una respuesta idiosincrática (inusual e impredecible). La prevalencia de daño colestásico o hepatocelular se estima en 2.5%, caracterizado por niveles de fosfatasa alcalina $< 2,5$ veces el límite superior de la normalidad, y del 16%, con niveles de alanina aminotransferasa < 3 veces el límite superior de la normalidad, respectivamente.^{23,24}

Este daño ocurre con mayor frecuencia después de infusiones subsecuentes. Aunque la terapia es relativamente segura, se recomienda suspender con una elevación de aminotransferasas > 3 veces el límite superior de lo normal.^{23,24} Así mismo, los anti-FNT tienen el potencial de exacerbar la inmunidad alterando el equilibrio de las células T efectoras y reguladoras, y modificando la supresión de las células B autorreactivas y las células T CD8+, principalmente sobre los receptores TNFR1 y TNFR2.²⁵

Es frecuente observar características serológicas autoinmunes en este tipo de hepatotoxicidad. Hasta 69% de los sujetos presentan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y/o niveles séricos elevados de inmunoglobulina G al momento del diagnóstico. Esto podría explicar el papel del daño autoinmune por anticuerpos en el contexto de hepatitis autoinmune.²⁵ En relación con el uso de anti-integrinas (vedolizumab), la hepatotoxicidad se ha vinculado con elevación asintomática de transaminasas o hepatitis colestásica en 3.2-4.7% de los pacientes tratados (no requirieron suspensión del fármaco).²⁶ El uso de anti-interleucina 12/23 (ustekinumab) no ha demostrado aumento del riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con EII, no obstante, en artritis psoriásica se observaron aumentos de ALT en 4% de los tratados con ustekinumab, lo que sugiere se trata de una reacción farmacológica idiopática.^{27,28}

Reactivación del Virus de Hepatitis B

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) asociada con terapias biológicas es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección de este virus.²⁹ En todo paciente que recibe

terapéutica biológica, debe realizarse determinación de Ags-HB y Antic-HB. Aquellos pacientes con Ags-HB positivo son los que presentan el mayor riesgo de reactivación, comparado con los que solo tienen el Antic-HB detectable.³⁰ La reactivación del virus de la hepatitis B está definida como un incremento en la carga viral (comparada con la basal) y/o sero-reversión (seroconversión reversa) del Antic-HB al Ags-HB. Esto continúa con una elevación de enzimas hepáticas (*flare*) y puede llevar a la falla hepática.

La reactivación con terapias biológicas en presencia de Ags-HB positivo, puede alcanzar 12.3% y en caso de Antic-HB positivo aislado, alrededor de 1.7%. El manejo actual de primera línea se basa en tenofovir o entecavir. En caso de exposición a terapia de bajo riesgo, como los que solo presentan positividad para el Antic-HB de manera aislada, la monitorización es una conducta razonable.³⁰ En quienes se inicie profilaxis, esta debe continuarse durante 3 a 12 meses después de la suspensión del biológico. Se ha descrito la reactivación del VHB en pacientes tratados con vedolizumab; si se detecta positividad para el Ags-HB, se debe iniciar terapia antiviral según las pautas anteriormente descritas.³⁰ Hasta la fecha no existe información sobre casos de reactivación del VHB en pacientes con EI tratadas con ustekinumab.²⁹

INFECCIONES OPORTUNISTAS

El uso de terapia biológica, especialmente cuando se combinan distintas terapias, induce inmunosupresión, lo cual eleva el riesgo de infecciones oportunistas. Estas son provocadas por microorganismos que, en condiciones normales, tienen una capacidad patógena limitada o inexistente, pero que pueden causar enfermedades graves.^{21,31} La monoterapia con anti-FNT α se asocia a un riesgo incrementado en 64% de infecciones serias, cuando se compara con el uso de otros inmunosupresores en monoterapia, y se incrementa 19% con el empleo de terapias combinadas.³²

Los factores de riesgo para el desarrollo de estas infecciones incluyen desnutrición, obesidad, comorbilidades y edad mayor de 65 años. Los biológicos más selectivos como vedolizumab no han demostrado un incremento en la frecuencia de infecciones oportunistas, sin embargo, sí se ha asociado con infecciones gastrointestinales, particularmente por *C. difficile*.³¹ En un metaanálisis se describieron las infecciones más frecuentes en el tracto digestivo en pacientes con uso de biológicos, como citomegalovirus en 12% y la candidiasis esofágica en 5%.²¹

Infección por Citomegalovirus (CMV)

El uso de agentes anti-FNT α parece ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de colitis por CMV con una prevalencia del 10-30% en pacientes refractarios a corticosteroides.³³ Se ha planteado que los antagonistas anti-FNT α podrían conducir a una reducción en la diferenciación de macrófagos y a la reactivación del CMV, incidiendo la replicación.³⁴ Al bloquear la migración de linfocitos circulantes a nivel intestinal, el vedolizumab podría favorecer la reactivación de CMV debido a la disminución de la vigilancia inmune, condicionando el riesgo de infección.

Un estudio reciente demostró un mayor riesgo de reactivación del CMV con vedolizumab cuando fue comparado con infliximab. Los pacientes tenían serología CMV IgG positiva antes de iniciar el tratamiento.³⁵ El índice de riesgo fue 2.3 veces mayor en comparación con infliximab, y 5.1 en caso de uso concomitante de esteroides. Durante la reactivación del CMV, la gravedad clínica, endoscópica y biológica, fueron mayores en el grupo de vedolizumab.³⁵

Infección por *Clostridioides difficile*

La EII es un factor de riesgo independiente para la infección por *C. difficile* (ICD), incluso en ausencia de factores de riesgo establecidos como la exposición a antibióticos y hospitalización.³¹ Existe evidencia sobre el impacto de los fármacos inmunosupresores y terapia biológica, y el riesgo de ICD en EII. Un metaanálisis reciente concluyó que existe una asociación significativa entre el uso de biológicos, principalmente agentes anti-FNT α y la ICD.³⁶ Hay datos limitados disponibles para vedolizumab, aunque un análisis posterior de los ensayos de fase 2 y 3 reveló que todas las ICD ocurrieron en el grupo de vedolizumab.²⁶ No hay información con ustekinumab y su asociación con ICD.³⁷

REFERENCIAS

1. Dushyant Singh Dahiya, Farah Wani, Jean Claude Guidi, Asim Kichloo. Gastrointestinal adverse effects of immunotherapeutic agents: A systematic review. *Gastroenterol Res* 2020;13(6):227-232.
2. Alex D Waldman, Jill M Fritz, and Michael J Leonardo. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature reviews/Immunology* 2020;20:651-668.

3. Cheng Y, Ling F, Li J, *et al.* An updated review of gastrointestinal toxicity induced by PD-1 inhibitors: from mechanisms to management. *Front Immunol* 2023; 14:1190850.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-1238.
5. Sedano R, Cabrera D, Jiménez A, *et al.* Immunotherapy for Cancer: Common Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Side Effects and Their Management. *Am J Gastroenterol* 2022;117(12):1917-1932.
6. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Disponible en https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. (2017) Último acceso septiembre 10, 2023.
7. Mohammad Alomari, Suleiman Al Ashi, Pravallika Chadalavada *et al.* Gastrointestinal Toxicities of immune check point inhibitors are associated with enhanced tumor responsiveness and improved survival. *Gastroenterol Res* 2022;15(2):56-66.
8. Tuan Tran, Nguyen Giang Tien Tran and Vincent Ho. Check points inhibitors and the Gut. *J Clin Med* 2022; 11:824 doi.org/10.3390/jcm11030824.
9. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115(2):202-210.
10. Shirwaikar Thomas A, Hanauer S, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitor Enterocolitis vs Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(4):878-890.
11. Iranzo I, Hugué JM, Suárez P, *et al.* Endoscopic evaluation of immunotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10(12):392-399.
12. Kröner PT, Mody K, Farraye FA. Immune checkpoint inhibitor-related luminal GI adverse events. *Gastrointest Endosc* 2019;90(6):881-892.
13. James Michael Mitchell and Dipti M Karamchandani. Histopathologic Manifestations of immune inhibitor therapy-associated gastrointestinal tract injury: a practical review. *Surgical Pathology* 2023 doi.org/10.1016/j.path.2023.05.007

14. Nicolaides S, Boussioutas A. Immune-Related Adverse Events of the Gastrointestinal System. *Cancers* 2023;15(3):691. doi:10.3390/cancers15030691
15. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-4126.
16. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, et al. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;160(4):1384-1393.
17. Desmedt V, Jauregui-Amezaga A, Fierens L, et al. Position statement on the management of the immune checkpoint inhibitor-induced colitis via multidisciplinary modified Delphi consensus. *Eur J Cancer*. 2023; 187:36-57.
18. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9(6): e002435. doi:10.1136/jitc-2021- 002435
19. Peeraphatdit, Thoetchai, Wang Jennifer, Odenwald Matthew, Hu Shaomin, Hart Jhon, Charlton Michael. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020;72(1):315-329
20. Giovenni Cappello, Francesca Molea, Delia Campanella, Francesca Galioto, Filippo Russo, Danielle Regge. Gastrointestinal adverse events of immunotherapy. *BJR open* 2021; 3:20210027
21. Olivera PA, Lasa JS, Zubiaurre I, et al. Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Advanced Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Crohn's and colitis* 2023; 17:199-210.
22. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2019;13(6):604-616.
23. Nuñez P, Quera R, Bay C, et al. Drug-Induced Liver Injury Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2022; 16:1168-1176.

24. Aby ES, Lake JR, Vaughn BP, *et al.* The Impact of Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease on Liver Enzymes. *Clinical liver disease* 2020; 16:212-217.
25. Björnsson HK, Gudbjornsson B, Björnsson ESJ, *et al.* Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity, and the role of corticosteroid treatment. *J Hepatol* 2022; 76:86-92.
26. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease 2017; 66:839-51.
27. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, *et al.* UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946-60.
28. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, *et al.* UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381:1201-14.
29. Loomba R, Liang TJ, *et al.* Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017; 152:1297-1309
30. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
31. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, *et al.* ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and colitis* 2021; 15:879-913
32. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections with Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):69-81
33. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, *et al.* Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *Journal of Crohn's and colitis* 2020;14:1162–1171.
34. Fadi HM, Jana GH, Viraj CK, *et al.* Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z, *Journal of Crohn's, and Colitis* 2020;14:1162-1171

35. Hommel C, Roblin X, Briche L, *et al.* Risk of CMV reactivation in UC patients with previous history of CMV infection following infliximab or vedolizumab treatments, *Journal of Crohn's, and Colitis* 2018;12:400-401
36. Singh H, Nugent Z, Yu BN, *et al.* Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153:430-438.
37. Bhat S, Click B, Reguerio M, *et al.* Safety and Monitoring of Inflammatory Bowel Disease Advanced Therapies, *Inflammatory Bowel Diseases* 2023;120:1-15

Capítulo 11

Manifestaciones Gastrointestinales (AINE y Otros, No Hígado)

Dra. Xochiquetzal Sánchez Chávez^A, Dra. Yolanda Zamorano Orozco^B, Dr. Adrián Vázquez Lesso^C

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los medicamentos más utilizados en la práctica clínica, representan 7.7% de las prescripciones mundiales, de los cuales, 90% son pacientes mayores de 65 años. Debido a sus propiedades farmacológicas se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor, fiebre, inflamación, trastornos reumáticos, osteoartritis y dismenorrea. Estos tienen acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Desafortunadamente, cuentan con eventos adversos gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticos, y de estos, los gastrointestinales son los más frecuentes y con mayor morbimortalidad.¹ El uso de la aspirina, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes como agentes cardioprotectores en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica, puede considerarse como el ejemplo más antiguo de un fármaco antiinflamatorio para enfermedades cardiovasculares.²

^AServicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital San Ángel Inn Patriotismo, Ciudad de México.

^BJefe del Servicio de Endoscopia, Hospital General Regional No. 1. "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", "Instituto Mexicano del Seguro Social", Ciudad de México.

^CJefe del Servicio de Urgencias, Hospital Regional No. 1. "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", "Instituto Mexicano del Seguro Social", Ciudad de México.

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los AINE son generalmente muy parecidos químicamente, la gran mayoría se absorben por completo, teniendo un metabolismo hepático de primer paso insignificante, uniéndose muy fuertemente a proteínas plasmáticas y con volúmenes de distribución pequeños.^{3,4}

Los AINE se pueden clasificar con base en sus propiedades químicas, farmacológicas y selectividad a la COX con base en su estructura química.³

1. Derivados del ácido salicílico: Ácido acetilsalicílico, sulfasalazina.
2. Derivados para aminofenoles: Acetaminofén.
3. Derivados ácidos indol e indeno acéticos: Indometacina, sulindaco.
4. Ácidos heteroarilacéticos: Diclofenaco, ketorolaco, tolmetina.
5. Ácidos arilpropiónicos: Ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, aceclofenaco, fenclofenaco, oxaprozina, flurbiprofeno.
6. Ácidos antranílicos o fenamatos: Ácido mefenámico, ácido meclofenámico.
7. Ácidos enólicos u oxicams: Piroxicam, meloxicam, tenoxicam.
8. Inhibidores selectivos de la COX-2, diarilheterocíclicos: Celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etercoxib.

Los mecanismos principales de la inhibición de prostaglandinas, inhibición de la apoptosis, regulación de la expresión del factor de crecimiento epidémico, atenuación de neoangiogénesis y la protección contra el daño del ADN, son algunos que se han descubierto por parte de los AINE en procesos inflamatorios y cáncer.⁵⁻⁷ Alrededor de 90% de los AINE tienen una alta unión a proteínas plasmáticas, la biodisponibilidad es farmacológicamente efectiva en organismos monogástricos debido a una liposolubilidad catalogada de moderada a alta y a su aceptable distribución a través de la barrera hematoencefálica. Los AINE, en su gran mayoría, son metabolizados por el sistema microsomal CPY450, donde la CPY2C9 es la oxidasa más importante y principal responsable del metabolismo de una gran cantidad de grupos de AINE, incluyendo la indometacina, diclofenaco, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ácidos enólicos, como el tenoxicam o piroxicam.^{7,1}

Los AINE, debido a sus principales objetivos subcelulares, cuentan con vías de acción dependientes e independientes del PGHS (ciclooxigenasa/prostaglandina endoperóxido sintetasa), estos son los dos mecanismos más ampliamente aceptados. La primera parte se basa en la acción de los AINE sobre la producción y abundancia de

prostanoides (principales mediadores inflamatorios) para regular la inflamación de los tejidos, y en un segundo modo dependiente de la acción tóxica contra las células, especialmente a nivel subcelular mitocondrial.^{1,8}

TUBO DIGESTIVO SUPERIOR

Dentro de los mecanismos de afectación gástrica está implicado un aumento de la secreción de ácido gástrico mediado por prostaglandinas y una disminución de la proliferación celular, del flujo sanguíneo de la mucosa, y de la secreción de moco y bicarbonato.⁹ También existe daño local o tópico sobre la mucosa que provoca disrupción de la barrera gástrica, esto es causado por ácidos débiles no ionizados al interior de las células, lo que provoca alteraciones intracelulares en las mitocondrias por un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, así como daño a la capa lipídica. Esta citotoxicidad directa es independiente de la inhibición de la COX y genera un aumento en la permeabilidad de la membrana, causa lesión epitelial con necrosis adicional y apoptosis de las células gástricas.¹⁰

La toxicidad gastrointestinal de los AINE es variable. El ketorolaco, naproxeno y piroxicam son los de mayor riesgo, el diclofenaco, meloxicam y ketoprofeno son de riesgo intermedio y el celecoxib e ibuprofeno son de bajo riesgo. Es por esto por lo que debe ser considerado el tipo de AINE al momento de indicarlo, utilizar la dosis mínima necesaria, por corto plazo y, de preferencia, solo un tipo de AINE.¹¹ Además, el daño inducido por estos medicamentos es mayor con el uso agregado de otros AINE, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, y recientemente descritos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).^{10,12}

Existen factores de riesgo para complicaciones gastroduodenales como la edad mayor a 65 años, tabaquismo, antecedente de úlcera péptica (complicada o no), dosis altas de AINE, uso concomitante de medicamentos, infección por *Helicobacter Pylori* (HP) y presencia de comorbilidades graves.^{13,14} Incluso se ha propuesto categorizar el riesgo de desarrollo de complicaciones gastroduodenales según la presencia de factores de riesgo previamente mencionados, en riesgo bajo aquellos sin factores de riesgo y sin consumo de aspirina a dosis bajas, riesgo moderado a los que no tienen antecedente de úlcera péptica, sin anticoagulación pero tienen 1-2 factores de riesgo y, por último, riesgo alto a los que

tienen antecedente de úlcera péptica, uso de anticoagulación y más de 2 factores de riesgo.¹⁰

Los síntomas y el daño gastroduodenal inducido por AINE son amplios y variables, pueden ser desde la dispepsia, pirosis y náuseas, hasta úlceras pépticas, complicadas o no. Estas, a su vez, se manifiestan con dolor abdominal posprandial, náuseas, vómitos y pérdida de peso, y pueden ser de mayor gravedad con hemorragia digestiva manifiesta. Las úlceras causadas por uso de AINE tienen más posibilidad de hemorragia que las causadas por HP.¹⁵

Posterior a una adecuada anamnesis y exploración física, la endoscopia se reserva para determinar el daño agudo o crónico provocado por la toxicidad de los AINE. No obstante, no se recomienda realizarse de manera rutinaria, es decir, se reserva para aquellos pacientes con dispepsia no investigada y síntomas persistentes, que, a pesar del tratamiento médico, presentan datos de alarma gastrointestinal.¹⁰

El tratamiento de primera línea para pacientes con úlcera no perforada es principalmente la supresión de ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), así como el cese de la medicación o mecanismo agresivo (AINE, tabaco), siempre y cuando la prescripción lo permita,¹⁶ por lo que es de suma importancia, antes de iniciar la terapia, evaluar los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares. Si se planea de manera crónica su uso, se debe investigar y tratar aunado al tratamiento de erradicación de HP (si se confirma). En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, la prescripción de AINE debe evitarse o hacerlo junto a un IBP,¹⁷ prescribir la dosis mínima necesaria y el menor tiempo posible para obtener efecto deseado.¹⁰

La duración de la administración de tales medicamentos después del diagnóstico va a depender de la etiología, ubicación y complicaciones asociadas. Su objetivo es promover la curación de la mucosa mediante la supresión de ácido, mientras se aborda la etiología subyacente.¹⁸ Por lo tanto, los IBP son seguros y eficaces en la prevención de complicaciones gastroduodenales asociados al uso crónico de AINE, como la enfermedad ulcerosa péptica, y se sugiere usar en dosis estándar de la siguiente manera: en pacientes con alto riesgo gastroduodenal y bajo riesgo cardiovascular, se recomienda la combinación de IBP e inhibidores COX-2 selectivos como celecoxib; por otro lado, en pacientes con alto riesgo cardiovascular y gastroduodenal, se recomienda la combinación de naproxeno e IBP.¹⁰

INTESTINO DELGADO Y COLON

Las complicaciones gastrointestinales del intestino delgado (ID) y colon secundarias al uso de AINE se han incrementado de 20 a 33 por cada 100,000 personas, teniendo estos pacientes una hospitalización más prolongada y una mayor mortalidad que aquellos con complicaciones gastrointestinales altas.¹⁹ Se ha encontrado que un curso corto de dos semanas de terapia con AINE induce lesiones del ID en 53-80% de los voluntarios sanos, destacando que, incluso el uso a corto plazo, puede conducir a lesión de la mucosa. El curso de tiempo entre el cese de los AINE y la resolución de la lesión de la mucosa sigue siendo poco conocido, ya que se ha visto que las lesiones persisten más allá de los 18 meses después de suspender la terapia.²⁰

Para comprender mejor los efectos de los AINE en el ID, llamado ulcerogénesis, se deben considerar varios mecanismos patogénicos. Esta patogénesis comienza con efectos tópicos en el ID y posteriormente el compromiso de la función de la barrera celular intestinal, que resulta en la permeabilidad de las toxinas bacterianas.²¹ Los AINE tradicionales (a excepción de la aspirina) se excretan en la bilis y este ciclo enterohepático da como resultado la reexposición de las glucuronidas tóxicas de los AINE. Los AINE inhiben las enzimas COX. La isoforma COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos, mientras que la COX-2 es una enzima inducible en respuesta a una lesión, y en el ID son responsables de la producción mucosa de prostaglandinas.

La PGE2 es la prostaglandina predominante en el ID, es responsable de la síntesis y secreción de moco y bicarbonato, y regula la microcirculación gastrointestinal. Una reducción de las prostaglandinas aumenta la motilidad intestinal, y compromete la barrera mucosa al reducir la producción y aumentar su aclaramiento. El inicio de la lesión de la mucosa con AINE requiere inhibición de la isoforma dual. La inhibición selectiva de COX-1 y COX-2 simultánea causa una enteropatía, pero no con COX-1 de manera aislada. El mecanismo para la inhibición de la isoforma dual no está claro, pero los datos apoyan el papel de la prostaglandina derivada de COX-2 en el mantenimiento de la integridad de la mucosa y que la inhibición a largo plazo de COX-2, eventualmente causa ulceración, incluso en presencia de niveles normales de prostaglandina de la mucosa.¹⁹

Existen factores de riesgo para complicaciones intestinales por AINE, como ser mayor de 70 años, coingesta de antiagregantes plaquetarios, comorbilidades, polimorfismos genéticos, uso de diclofenaco, meloxicam,

oxicams, ampiroxicam y lonorxicam.²⁰ Una revisión recientemente publicada por Maseda y Ricciotti indica que la microbiota juega un papel importante en la fisiopatología del daño intestinal debido a los AINE.²² Las enterobacterias juegan un papel crucial en la ulceración del ID inducida por AINE. La siguiente evidencia, mostrada en la tabla 1, apoyó el papel potencial de la microbiota intestinal en la enteropatía por AINE.²³

Tabla 1. Modificada de Wang Xianglu, et al.²³

Autor	Tipo de AINE	Periodo de tratamiento	Muestra	Cambios en la microbiota
Edogawa et al. (2018)	Indometacina (75mg/12h)	5 días 5 días	Heces Aspirado duodenal	> <i>Prevotellaceae</i> , <i>firmicutes</i> , <i>ruminococcus</i> , <i>bacteroides</i> . < <i>Firmicutes</i> , <i>ruminococcus</i> . <Proteobacteria, <i>pseudomonadaceae</i> , proteobacteria, <i>alphaproteobacteria</i> , <i>rhizobiales</i> .
Bokulich et al. (2016)	Celecoxib (200mg/12h)	10 días	Heces	Sin cambios significativos.
Makivuokko et al. (2010)	Múltiples AINE (>3 veces a la semana)	3 semanas	Heces	< <i>Roseburia</i> , <i>ruminococcus</i> , <i>colinsella spp</i> , <i>lactobacillus</i> .
Yoshihara et al. (2020)	Aspirina (200mg/kg) Omeprazol (20mg/kg)	9 semanas	Yeyuno	> <i>Akkermansia</i> , < <i>Bifidobacterium</i> .

Se ha sugerido también que los factores dietéticos están involucrados en el aumento de la permeabilidad intestinal durante el desarrollo del daño inducido por los AINE. Las fibras dietéticas insolubles contribuyen al daño de la superficie del epitelio intestinal cuando se disminuye el moco por la administración de AINE y gliadina, un componente del gluten de trigo que aumenta la permeabilidad intestinal a través de la vía de señalización dependiente del receptor del factor de crecimiento epidérmico.^{24,25}

Los pacientes con enteropatía por AINE presentan un amplio espectro de síntomas y hallazgos clínicos, que van desde la deficiencia de hierro subclínica, hasta una hemorragia gastrointestinal oculta o manifiesta.²⁶ Este daño se concentra principalmente en el ID distal al ligamento de Treitz, especialmente en el íleon. Las principales manifestaciones

incluyen inflamación, erosión de la mucosa, aumento de la permeabilidad intestinal, hemorragia, úlceras, malabsorción y perforación. Una complicación secundaria entre los usuarios de AINE a largo plazo es la estenosis intestinal en forma de diafragma.²³

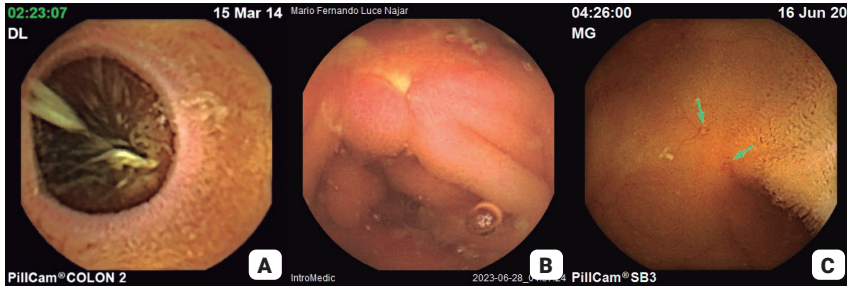
En el colon y el recto el uso de AINE puede provocar lesiones de *novo* como colitis y proctitis inespecíficas, úlceras y estenosis diafragmáticas. Los AINE han sido implicados en el desarrollo de colitis isquémica segmentaria. En pacientes con enfermedad diverticular el uso de AINE aumenta el riesgo de hemorragia, infección diverticular grave y perforación.²⁷

Con respecto al diagnóstico, existen biomarcadores de daño intestinal que pueden ser de utilidad para la evaluación de la enteropatía por AINE, entre ellos se encuentran la calprotectina, la lactoferrina fecal, la excreción urinaria de ácido etilendiaminotetraacético marcado con cromo 51-EDTA (Cr51-EDTA), la centellografía con leucocitos marcados con indio 111 (In 111) y eritrocitos radiomarcados. La prueba con ácido etilendiaminotetraacético marcado con Cr51-EDTA, es una de las más utilizadas.¹⁰

Antes del siglo XXI el diagnóstico de la enteropatía por AINE se realizaba por métodos indirectos, sin embargo, el advenimiento de la cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia asistida por dispositivos (EAD) permitieron la visualización directa del ID, aclarando con esto la patología inducida por AINE.²⁸ En comparación con la EAD, la CE es un procedimiento indoloro y se ha utilizado fácilmente para evaluar las lesiones del ID causadas por AINE. Hayashi *et al.* definieron los criterios de enteropatía inducida por AINE con los siguientes puntos:

- a) Antecedentes de uso de AINE.
- b) Hallazgos endoscópicos como erosiones, úlceras y estenosis en forma de diafragma.
- c) Mejora de las manifestaciones clínicas y/o hallazgos endoscópicos después de suspender los AINE.
- d) Exclusión de otras etiologías como EII, infección y malignidad.

Maiden *et al.* dividieron las lesiones por AINE encontradas por CE en 5 categorías: petequias (zonas demarcadas de mucosa carmesí), pliegues enrojecidos, áreas denudadas (pérdida de vellosidades), erosiones y/o úlceras mucosas y presencia de sangre sin evidenciar la lesión.²⁹ Se pueden ver algunas de estas en la figura 1 (A, B, C).

Figura 1. A. Diafragma. B. Úlcera. C. Úlcera aftosa.

La dilatación endoscópica con balón mediante la EAD puede ser adecuada cuando existen diafragmas y/o estenosis aisladas y accesibles, sin embargo, este enfoque a menudo resulta menos eficaz en presencia de múltiples lesiones. La intervención quirúrgica debe reservarse para aquellos que resultan refractarios a la terapia endoscópica o que demuestran una enfermedad más generalizada.²⁰ Aquellos pacientes con datos de alarma o que tengan factores de riesgo para alguna complicación a nivel del colon, deben de ser sometidos a una colonoscopia.²⁷

La prevención y el tratamiento de la enteropatía por AINE es un problema difícil. Todavía no existen medidas para prevenir el daño por la fosforilación oxidativa mitocondrial, por lo que la intervención debe centrarse en los procesos inflamatorios posteriores y suspender los AINE.³⁰ Los antagonistas de los receptores de los H₂, sucralfato, inhibidores selectivos de la COX-2 e IBP, que tienen efectos sobre las complicaciones gastrointestinales superiores, no son útiles para tratar o prevenir la enteropatía por AINE.¹⁵ Se han propuesto algunos medicamentos para la prevención y tratamiento, entre los que se encuentran el misoprostol, la rebamipida, metronidazol, probióticos, rifaximina y 5-aminosalicilatos, sin embargo, muchos de los estudios se han realizado en modelos animales.²⁰

El misoprostol se asoció con una disminución estadísticamente significativa en las lesiones visibles del ID. Se observó curación en 33% de los pacientes tratados con misoprostol y en 10% de los pacientes tratados con placebo, y el número total de erosiones se redujo con misoprostol. En el grupo tratado con misoprostol hubo un pequeño pero significativo aumento en la hemoglobina ($9,6 \pm 2,1$ g/dL a $12,1 \pm 1,7$ g/dL) en comparación con placebo ($9,5 \pm 2,3$ g/dL a $11,3 \pm 1,7$ g/dL). El misoprostol parece tener un efecto beneficioso sobre la enteropatía inducida por aspirina.²⁰ La rebamipida aumenta el moco y estimula la producción de prostaglandinas. También tiene propiedades antiinflamatorias, es un eliminador de radicales libres, y produce sus efectos al

inhibir la producción de superóxido y suprimir la actividad mieloperoxidasa, teniendo un efecto sobre la inflamación intestinal. En un estudio reciente, la rebamipida previno la lesión del ID inducida por diclofenaco en comparación con un placebo.³¹

En relación con el papel de la microbiota en la patogenia de estas lesiones, el tratamiento con rifaximina o con el probiótico *Lactobacillus casei*, se han asociado a una disminución en el número de erosiones y úlceras.¹² También se han postulado tratamientos inmunosupresores y antiinflamatorios. Datos observacionales en pacientes con artritis reumatoide indican que el tratamiento con anti-TNF podría disminuir las lesiones en ID asociadas a los AINE. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer si la terapia anti-TNF confiere propiedades protectoras o curativas en la enteropatía por AINE.³²

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Actualmente no hay evidencia suficiente para afirmar que los AINE inducen un aumento del riesgo de brote de EII. De igual forma, los COXIB parecen una alternativa más segura sin que existan estudios con alta fiabilidad que reporten un aumento de riesgo de brote. Pautas cortas a dosis bajas de AINE son seguras y no se deben evitar en pacientes con EII, si se consideran necesarios. Hasta que no aparezca evidencia más sólida que avale su seguridad, se debe evitar su uso a largo plazo o a dosis altas en pacientes con EII.³²

CONCLUSIONES

Los AINE siguen siendo los medicamentos más utilizados en la práctica clínica debido a su eficacia para reducir el dolor y la inflamación. Con respecto a la edad, las personas mayores tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales secundarias al uso de AINE. Por lo tanto, debería desarrollarse una estrategia especial con respecto a su uso, principalmente en el adulto mayor, individualizando a cada paciente. Los IBP pueden reducir sustancialmente los efectos dañinos de los AINE en el estómago y el duodeno. Como enfermedad predominantemente subclínica, la enteropatía por AINE sigue siendo un diagnóstico desafiante y poco conocido. Sin embargo, no existen tratamientos 100% preventivos o curativos que hayan demostrado ser eficaces para la enteropatía inducida por AINE.

REFERENCIAS

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective 2020;180:114-147.
2. Ricchin P, Zarrilli R, Di Palma A, Acquavivan A, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy, Br. J. Cancer 2003; 88(6):803–807.
3. Bacchi SB Palumbo P, Sponta A, Copolino MF. Clinical Pharmacology of non-Steroidal Antiinflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflammatory and antiallergy Agents in Medical Chemistry 2012;11: 51-64.
4. Hilovska L, Jendzelovsky R, Fedorocko P, Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy, Mol. Clin. Oncol. 2015; 3 (1): 3–12.
5. Ma R, Yi B, Piazza G.A, Xi Y. Mechanistic Role of MicroRNA in Cancer Chemoprevention by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Curr. Pharmacol Rep. 2015; 3:154–160.
6. Izzotti, R. Balansky, G. Ganchev, M. Itcheva, M. Longobardi, A. Pulliero, A. Camoirano, F. D'Agostini, M. Geretto, R.T. Micale, S. La Maestra, M.S. Miller, V.E. Steele, S. De Flora, Early and late effects of aspirin and naproxen on microRNAs in the lung and blood of mice, either unexposed or exposed to cigarette smoke, Oncotarget 2017;8 (49):85716–85748.
7. Joharatnam-Hogan N, Cafferty F, Hubnert R, Swinson D, Sothi S, Gupta K, Falk S, Patel K, Warner N, KuneneV, Rowley S, Khabra K, Underwood T, Jankowski J, Bridgewater J, Crossley A, Henson V, Berkman L, Gilbert D, Kynaston H, Ring A, Cameron D, Din F, Graham J, Iveson T, Adams R, Thomas A, Wilson R, Pramesh C.S, Langley R, Aspirin as an adjuvant treatment for cancer: feasibility results from the Add-Aspirin randomised trial, Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019, 4(11):854–862.
8. V. Chittepu, P. Kalhotra, T. Osorio-Gallardo, T. Gallardo-Velazquez, G. Osorio-Revilla, Repurposing of FDA-Approved NSAIDs for DPP-4 Inhibition as an Alternative for Diabetes Mellitus Treatment: Computational and in Vitro Study, Pharmaceutics 2019; 11:5.
9. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford

- KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14.
10. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizárraga-López J, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma JM, *et al*. Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol México*. 2020;85(2):190–206.
 11. Dini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti - inflammatory drugs. *Aust Prescr*. 2017;40(3):91–3.
 12. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):899–917.
 13. Marcén B, Sostres C, Lanas A. NSAID and gastrointestinal risk. *Aten Primaria [Internet]*. 2016;48(2):73–6.
 14. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447–56.
 15. Milosavljevic T, Kostic-Milosavljevic M, Jovanovic I, Krstic M. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis*. 2011;29(5):491–3.
 16. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid Peptic Disease. *Surg Clin North Am [Internet]*. 2018;98(5):933–44.
 17. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FKL, Tulassay Z, *et al*. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701–10.
 18. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med [Internet]*. 2019;132(4):447–56.
 19. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 May;34(3):175-182.
 20. Srinivasan A, De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Sep;52(9):941-947.

21. Boelsterli UA, Redinbo MR, Saitta KS. Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol Sci* 2013; 131:654–667.
22. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-gut microbiota interactions. *Front Pharmacol* 2020 11:1153
23. Wang X, Tang Q, Hou H, Zhang W, Li M, Chen D, Gu Y, Wang B, Hou J, Liu Y, Cao H. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights from Inside. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jul 6; 11:679396. doi: 10.3389/fcimb.2021.679396. PMID: 34295835; PMCID: PMC8290187.
24. Satoh H, Shiotani S, Otsuka N, *et al.* Role of dietary fibres, intestinal hypermotility and leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced small intestinal ulcers in cats. *Gut.* 2009; 58:1590–6.
25. Shimada S, Tanigawa T, Watanabe T, *et al.* Involvement of gliadin, a component of wheat gluten, in increased intestinal permeability leading to non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal damage. *PLoS ONE.* 2019;14: e0211436
26. Frye JM, Hansel SL, Dolan SG, Fidler JL, Song LM, Barlow JM, Smyrk TC, Flicek KT, Hara AK, Bruining DH, Fletcher JG. NSAID enteropathy: appearance at CT and MR enterography in the age of multi-modality imaging and treatment. *Abdom Imaging.* 2015 Jun;40(5):1011-25.
27. Thiéfin G, Beaugerie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine.* 2005 Jul;72(4):286-94.
28. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol.* 2020 May;55(5):481-495.
29. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res.* 2017 Oct;15(4):446-455.
30. Bjarnason I, Rainsford KD. NSAID-enteropathy and intestinal microbes. *Inflammopharmacology.* 2021 Feb;29(1):1-4. doi: 10.1007/s10787-020-00766-8. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33058017.
31. Oh DJ, Yoon H, Kim HS, Choi YJ, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Kim N, Kim KJ, Liu F. The effect of rebamipide

on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med.* 2022 Nov;37(6):1153-1166.

32. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;45(3):215-222.

Capítulo 12

Manifestaciones Hepatobiliares por Fármacos Usados en Gastroenterología

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera^A, Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez^B, Dr. Raúl Contreras Omaña^C

INTRODUCCIÓN

La razón principal que explica la susceptibilidad del hígado a las reacciones adversas a los medicamentos probablemente sea su papel central en la biotransformación de xenobióticos que ingresan al tracto gastrointestinal. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) de tipo idiosincrático, para fines de este capítulo, es un término utilizado para describir el daño indirecto e impredecible que los medicamentos de uso común pueden causar en el hígado; el cual suele estar determinado mediante la interacción de factores ambientales y del huésped con el fármaco.¹

Por lo general, ocurre en menos de 1 de cada 10,000 individuos expuestos y tiene un periodo largo de latencia que va desde unos días hasta varios meses.² Respecto a la incidencia de DILI, estudios recientes estiman que varía entre 13.9 y 19.1 casos por cada 100,000 personas por año.³ Para determinar la probabilidad de que un fármaco en específico se relacione con DILI es útil verificar su calificación de probabilidad (*Likelihood score*) reportada en *LiverTox*^{4,5}, como puede verse en la tabla 1.

^AJefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesora Titular de la Especialidad de Gastroenterología y Profesora Adjunta del Curso de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina de la UNAM, Ciudad de México.

^BDivisión de Medicina Interna. Departamento de Gastroenterología. Hospital Ángeles. León, Guanajuato. Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Estado de Guanajuato.

^CCentro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Estado de Hidalgo.

Tabla 1. Calificación de Probabilidad (*Likelihood score*) para Estimar si un Fármaco es Causa Reportada de Lesión Hepática. (Ref.4,5)

A	Causa bien conocida	Definitivo (>95% de certeza). Implica que la asociación está "fuera de toda duda razonable". El medicamento provoca un patrón clínico específico de lesión hepática, y que los otros posibles diagnósticos diferenciales han sido adecuada y convincentemente descartados.
B	Causa altamente probable	Muy probable (75% a 95% de certeza). Sugiere que la asociación es "clara y convincente" y la mayoría, pero quizás no todos los posibles diagnósticos diferenciales, han sido excluidos, o el patrón de lesiones no es completamente típico.
C	Causa probable	Probable (50% a 75% de certeza). Sugiere que "la predominancia de la evidencia" respalda la asociación. El agente puede no haber sido previamente vinculado a enfermedad hepática, el patrón de lesión puede ser atípico y/o no se han excluido completamente todos los posibles diagnósticos diferenciales. Sin embargo, el revisor cree que el peso de la evidencia está a favor de que el medicamento haya causado la lesión hepática.
D	Causa posible	Posible (25% a 50% de certeza). Sugiere que la asociación es débil pero no puede descartarse por completo. Quizás el agente no ha sido claramente vinculado a la lesión hepática, el patrón de lesión es inusual para el medicamento o existe otra causa de lesión hepática.
E	Causa sospechada pero no comprobada	Poco probable (<25% de certeza). Sugiere que la lesión hepática se debe claramente a otra afección o que su asociación con el medicamento no es en absoluto convincente.
X	Desconocido	No se ha reportado. No se ha establecido relación.

Muchos de los agentes utilizados para tratar enfermedades gastrointestinales pocas veces causan DILI, ya que a menudo tienen actividad local y resultan en una exposición sistémica mínima. Sin embargo, otros, como los agentes inmunomoduladores utilizados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, son una excepción, dado que se administran de forma sistémica y, por tanto, son capaces de causar DILI de forma infrecuente.⁶

En este capítulo revisaremos la evidencia en cuanto a DILI relacionado a los principales agentes farmacológicos empleados para tratar enfermedades y los síntomas gastrointestinales más comunes, por ejemplo, antieméticos, procinéticos, laxantes, antidiarreicos, medicamentos para trastornos ácido-pépticos, medicamentos para el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal. La inmunoterapia se abordará en otro capítulo.

INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se encuentran entre los más recetados en todo el mundo y se consideran muy seguros. Estudios recientes los han relacionado con numerosos efectos adversos como demencia, nefritis intersticial, fracturas óseas, infección por *Clostridium difficile* y neumonía; sin embargo, la lesión hepática aguda es extremadamente infrecuente. Se han documentado algunos casos (menos del 1%)⁷ de lesión hepática inducida por IBPs, caracterizada por elevación leve de las enzimas hepáticas, que se normalizó después de suspender el medicamento. El omeprazol y pantoprazol son los principales responsables,⁸ pero también hay algunos casos reportados con esomeprazol.⁷ En la tabla 2 podemos ver el potencial de toxicidad hepática que tienen estos fármacos.

Tabla 2. Fármacos Comúnmente Usados en Gastroenterología y su Potencial de Toxicidad Hepática Reportado. (Ref. 4-6)

Clase farmacológica	Likelihood score	Tipo de DILI reportado
Inhibidores de bomba de protones		
Lanzoprazol	C	Hepatocelular
Omeprazol	B	Hepatocelular
Pantoprazol	C	Hepatocelular
Rabeprazol	D	Elevación leve y asintomática de aminotransferasas

Interesantemente, Seife Hassen S. *et al.* reportaron un caso de DILI inmunomediado secundario a omeprazol, en donde a pesar de la presencia de auto-anticuerpos positivos, el dato distintivo para llegar al diagnóstico diferencial entre hepatitis autoinmune y DILI, lo reveló la biopsia con necrosis confluyente en la zona 3, con inflamación moderada en el tracto portal e inflamación lobulillar focal. La necrosis en la zona 3 es una característica histológica poco común de la hepatitis autoinmunitaria.⁹

ANTIEMÉTICOS Y PROCINÉTICOS

Existen escasos reportes de casos en donde se ha relacionado a la metoclopramida con ocurrencia de colestasis e ictericia, histológicamente se caracterizó por conductos biliares evanescentes.^{10,11} Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK1), también llamada sustancia P, aprepitant, fosaprepitant y rolapitant, son útiles, especialmente, en el control

de la náusea y vómito, inducidos por quimioterapia y radioterapia. En diversos ensayos clínicos que han involucrado a más de mil pacientes, no se han reportado efectos hepatobiliares adversos.^{12,13}

Los antagonistas del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT₃), igualmente, suelen utilizarse para control de náusea y vómito en el paciente oncológico. En algunos reportes se ha observado elevación de aminotrasnferasas,¹⁴ sin embargo, estos pacientes generalmente estaban, además, recibiendo diversos antineoplásicos o se encontraban en estadios avanzados del cáncer, incluso con presencia de metástasis. Es por esto que no queda claro si las alteraciones fueron debidas exclusivamente a la administración de los antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃.¹⁵ El ondansetrón y alosetrón se clasifican con un *Likelihood score* D; mientras que, el dolasetrón, granisetrón y palonosetrón se clasifican con un *Likelihood score* E.¹⁶

Dentro de los antihistamínicos más empleados para el control de náusea y vómito podemos citar al dimenhidrinato, la meclizina y la prometazina, todos ellos considerados como causa poco probable de lesión hepática clínicamente evidente.⁶ Dentro del grupo de agonistas del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina tipo 4 (5-HT₄), se han reportado dos casos donde la mosaprida se ha relacionado como agente causal de DILI, caracterizado por la elevación de aminotransferasas y bilirrubinas. Los pacientes se recuperaron tras el retiro de la mosaprida.¹⁷ El tegaserod¹⁸ y la cisaprida,¹⁹ han sido reportados como agentes relacionados a elevaciones leves sin significancia clínica en enzimas hepáticas. No encontramos reportes de DILI a la fecha con prucaloprida.

LAXANTES

Senna (*Cassia sp.*) es un remedio herbal ampliamente utilizado como laxante debido a su contenido de senósidos A y B. Las antraquinonas presentes en el extracto herbal pueden ser convertidas en antrón por las bacterias intestinales, este puede ser el responsable de los efectos hepatotóxicos debido a su similitud con el dantrón o crisazina, un compuesto orgánico con potencial hepatotóxico y carcinogénico demostrado.²⁰

Con eluxadolina se han reportado elevaciones de aminotransferasas tres veces sobre el límite superior normal, acompañadas de dolor abdominal y signos de espasmo del esfínter de Oddi y pancreatitis.^{21,22} Como podemos ver en la siguiente tabla, otros laxantes no se han reportado asociados a DILI.

Antieméticos y Procinéticos		
Metoclopramida	C	Colestasis (síndrome de conductos biliares evanescentes)
Antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK1)	E	No se han reportado casos relevantes
Antagonistas del receptor de serotonina 5-HT3	D, E	Elevación de aminotransferasas
Antihistamínicos (meclizina, dimenhidrinato, prometazina)	E	No se han reportado casos relevantes
Agonistas del receptor de serotonina 5-HT4	E	Elevación leve de aminotransferasas sin significancia clínica
Laxantes		
Eluxadolina	C	Espasmo del esfínter de Oddi, pancreatitis y elevación >3 veces el límite superior normal de aminotransferasas
Senna	D	Hepatocelular. Necrosis hepática aguda
Docusato	E	No se han reportado casos relevantes
Bisacodilo	E	No se han reportado casos relevantes
Lubiprostone	E	No se han reportado casos relevantes
Agonistas de guanilato ciclasa C (linaclotide, plecanatide)	E	No se han reportado casos relevantes
Antibióticos para Erradicación de Helicobacter Pylori		
Amoxicilina	B	Colestasis
Clarithromicina	B	Colestasis
Metronidazol	C	Hepatocelular
Tinidazol	E	Causa sospechada pero no comprobada
Tetraciclina	A	Hepatocelular
Levofloxacino	A	Hepatocelular

Fármacos Empleados en Enfermedad Inflamatoria Intestinal		
Sulfasalazina	A	Hepatoceular
Mesalazina	C	Hepatoceular
Corticosteroides	A	Hepatoceular
Azatioprina	A	Colestasis / Mixto
Infliximab	A	Hepatoceular / Mixto
Adalimumab	B	Elevación leve de aminotransferasas
Certolizumab	E	Elevación leve de aminotransferasas
Golimumab	E	Elevación leve de aminotransferasas
Ustekinumab	E	Elevación leve de aminotransferasas
Vedolizumab	D	Elevación de aminotransferasas
Tofacitinib	E	Elevación de aminotransferasas

ANTIDIARREICOS

La loperamida, el difenoxilato y la caolín-pectina no tienen reportes de DILI.⁶

ANTIBIÓTICOS MÁS EMPLEADOS EN ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Los antibióticos se encuentran entre las clases de fármacos, junto con los analgésicos, que más reportes de DILI presentan.²⁰ La amoxicilina,²³ por sí misma, sin combinar con ácido clavulánico y la claritromicina,²⁴ esta última, particularmente a dosis altas y en población adulta mayor, se han relacionado con colestasis intrahepática. Los 5-nitroimidazoles, particularmente el metronidazol, se ha relacionado con lesión

predominantemente hepatocelular, en donde parece que el mecanismo de lesión es de tipo inmunoalérgico.²⁵

La tetraciclina administrada por vía oral se considera bastante segura y, en casos muy poco frecuentes, podría relacionarse a DILI, en donde un mecanismo inmunoalérgico quizá sería responsable. En el pasado, altas dosis de tetraciclina intravenosa (ya descontinuada) provocaron hígado graso agudo con evolución tórpida, causando falla hepática y muerte, más comúnmente entre mujeres embarazadas. En donde en la actualidad, las tetraciclinas no deben prescribirse en embarazadas, particularmente en el tercer trimestre.²

Respecto a levofloxacino, Heluwaert F. *et al.* reportaron el caso de un paciente femenino de 31 años, quien desarrolló ictericia y lesión predominantemente hepatocelular después del tratamiento con levofloxacino oral durante 5 días, la ictericia y prurito persistieron durante 1 mes, pero con resolución posterior.²⁷

Por otro lado, 99% del subsalicilato de bismuto (SSB) ingerido se elimina por vía fecal, y la pequeña cantidad de bismuto absorbido se elimina del cuerpo a través del metabolismo hepático y renal. A pesar de la absorción limitada, la intoxicación aguda por SSB puede manifestarse como dolor abdominal e insuficiencia renal. La toxicidad crónica por SSB ocurre en pacientes con dosis excesivas a largo plazo y se presenta como una encefalopatía mioclónica progresiva. El uso excesivo de SSB también puede provocar toxicidad por salicilatos.

La coagulopatía es una manifestación clínica que no se informa comúnmente en la literatura. El mecanismo de inhibición de la agregación plaquetaria ha sido bien estudiado; sin embargo, existe evidencia de que el ácido salicílico también actúa sobre los factores de coagulación mediados por trombina que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con enfermedad hepática subyacente pueden estar predispuestos a sufrir una mayor coagulopatía después de una intoxicación por salicilatos. Yu C. *et al.*²⁸ presentaron el caso de una mujer de 62 años con enfermedad hepática crónica que desarrolló coagulopatía en el contexto de toxicidad por SSB.

FÁRMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La sulfasalazina es una causa bien documentada de DILI,^{29,30} sin embargo, la mesalazina parece más segura en este aspecto. La incidencia de

DILI por mesalazina es baja. La alteración de las pruebas funcionales hepáticas se ha reportado entre 0-4%.³¹ Generalmente los casos de DILI por 5-aminosalicilatos se han resuelto tras el retiro del fármaco.^{29,30,32,33}

Los corticosteroides (CS) tienen efectos hepáticos importantes, particularmente cuando se administran a largo plazo y en dosis superiores a las fisiológicas. El uso de CS puede provocar hepatomegalia, esteatosis o glucogenosis. El uso prolongado puede exacerbar la hepatitis viral crónica. El tratamiento con CS, seguido de abstinencia o terapia de pulsos, puede causar reactivación de hepatitis B y el empeoramiento o inducción de hepatitis autoinmune. Por último, dosis altas de CS intravenoso, principalmente metilprednisolona, se han asociado con lesión hepática aguda que puede provocar insuficiencia hepática aguda y muerte. Por lo tanto, podemos concluir que las complicaciones hepáticas de los CS se asocian, en su mayoría, con dosis intravenosas altas que, generalmente, representan el empeoramiento o desencadenante de una enfermedad hepática subyacente y, en muy pocas ocasiones, son el resultado de la hepatotoxicidad del fármaco.³⁴

Dentro de los inmunomoduladores más utilizados se encuentra la azatioprina, donde el patrón histopatológico más característico es la hepatitis colestásica con lesión e inflamación parenquimatosa y periportal con infiltrado linfoide. El cuadro clínico puede ser prolongado y severo, pero suele resolverse tras el retiro del fármaco.³⁵⁻³⁸

Entre los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), el infliximab se ha relacionado, con mayor frecuencia, y el etanercept, con menor frecuencia, al daño hepático, incluidas las elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas séricas, la inducción de hepatitis autoinmune y la reactivación de la hepatitis B. Sin embargo, el infliximab se ha utilizado y estudiado más ampliamente que los otros anticuerpos monoclonales anti-TNF, y la lesión hepática debida a estos agentes, probablemente sea específica de clase.^{39,40} Por estas razones, estos agentes deben considerarse potencialmente hepatotóxicos.

El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano, se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23, inhibiendo su actividad al impedir la unión de estas citocinas a su proteína receptora IL-12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.⁴¹ Se han reportado elevaciones leves a moderadas de las aminotransferasas séricas en 0.5% a 1.4% de los pacientes durante el tratamiento con ustekinumab, las cuales fueron autolimitadas, se resolvieron e incluso con la terapia cíclica continua, no fueron más frecuentes al compararlas con el placebo.⁴²

Entre 47 pacientes con colitis ulcerosa tratados con vedolizumab en 3 dosis diferentes (2, 6 o 10 mg/kg) o placebo en infusión en las semanas 0, 2, 4 y 12, no hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio. Sin embargo, un paciente tuvo un nivel anormal de alanino aminotransferasa (ALT) en la semana 2 (137 U/L), que se resolvió en la semana 4 y no aumentó posteriormente con terapia adicional.⁴³ Entre 197 pacientes con psoriasis en placas tratados con tofacitinib (2, 5 o 15 mg) o placebo dos veces al día durante 12 semanas, las tasas de eventos adversos fueron similares con tofacitinib y placebo; un paciente (0.7%) interrumpió el tratamiento debido a elevaciones de ALT⁴⁴.

CONCLUSIÓN

Las diversas clases de fármacos empleados para el tratamiento de las diferentes patologías que afectan al aparato digestivo han mostrado ser eficaces, pero, sobre todo, con un amplio margen de seguridad. Los fármacos de uso más frecuente en gastroenterología tienen una capacidad muy baja de provocar lesión hepática idiosincrática.

REFERENCIAS

1. García-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(10):3381-3407.
2. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):58.
3. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016;16(Suppl 6):s104-s109.
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Glossary. [Updated 2022 May 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548773/>
5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Causality. [Updated 2019 Nov 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548049/>

6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Gastrointestinal Agents. [Updated 2019 Apr 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548487/>
7. Sharma SR, Alhankawi D, Park J. Esomeprazole Induced Liver Injury. *J Gastroenterol Hepatol Endosc.* 2019;4(2):1056.
8. Alhankawi D, Sharma S, Sun K, *et al.* Proton pump inhibitor-induced liver injury: 2422. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: S1349-S1350.
9. Seife Hassen S, Ata F, Bint I Bilal A, *et al.* Immune-mediated drug-induced liver injury secondary to Omeprazole: A case report. *Clin Case Rep.* 2020; 8: 3420–3425.
10. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, *et al.* U.S. Drug Induced Liver Injury Network Investigators. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267-77. 27981596.
11. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, *et al.* United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148: 1340-52. e7. 25754159.
12. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, *et al.* Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer* 2005; 104: 864-8.
13. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, *et al.* Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1071-8.
14. Schwartzberg L, Barbour SY, Morrow GR, *et al.* Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Support Care Cancer* 2014; 22: 469-77.

15. Takahashi T, Okada T, Ikejiri F, *et al*. A prospective study of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in malignant lymphoma patients following highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):189-194.
16. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Serotonin 5-HT₃ Receptor Antagonists. [Updated 2018 Jan 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548191/>
17. Sako A, Bae SK, Gushima T, *et al*. Drug-induced liver injury associated with mosapride citrate: A report of two cases. *Intern Med*. 2017;56(1):41-45.
18. Müller-Lissner S, Kamm MA, Musoglu A, Earnest DL, Dunger-Baldauf C, Shetzline MA. Safety, tolerability, and efficacy of tegaserod over 13 months in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2558-69.
19. Denié C, Gohy P. Cytolytic hepatitis induced by cisapride. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 368-9.
20. Higuera-de la Tijera MF, Servín-Caamaño AI, Alexanderson-Rosas EG. Toxicidad hepática inducida por fármacos y herbolaria. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2012; 75:230-7.
21. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, Davenport JM, *et al*. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242-53.
22. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS, Dove LS, Covington PS. Safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 365-74.
23. Bolzan H, Spatola J, Castelletto R, Curciarello J. Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:237-9.
24. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 215-21.
25. Atae P, Karimi A, Eftekhari K. Hepatic failure following metroni-

- dazole in children with Cockayne syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:9634196.
26. Wei C, Liu Y, Jiang A, Wu B. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(3):709-716.
 27. Heluwaert F, Roblin X, Duffournet V, Capony P, Martin D, Roblin X. *Rev Med Interne.* 2003;24:841–3.
 28. Yu C, Eustaquio N, Calello DP, Ruck BE, Nelson LS, Santos C. Bismuth Subsalicylate Coagulopathy in a Patient with Chronic Liver Disease. *J Med Toxicol.* 2019;15(3):198-201.
 29. Masood U, Sharma A, Nijjar S, Krenzer B. Unusual case of an alcoholic with liver injury from sulfasalazine use. *J Basic Clin Pharm* 2016; 8: 38-39.
 30. Oliveira AM, Carvalho R, Martins A, Reis J. Acute hepatitis in the DRESS syndrome. *GE Port J Gastroenterol* 2016; 23: 304-308.
 31. Raine T, Bonovas S, Burisch J, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17.
 32. Domínguez Jiménez JL, Pelado García EM, Copado Herrera R. [Mesalazine-induced acute hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 302-3
 33. Rocci E, Park K, Hutchens K, Winterfield L. First report of mesalamine (5-aminosalicylic acid) as the causative agent in a case of acute generalized exanthamous pustulosis. *Dermatol Online J* 2017; 23. pii: 13030.
 34. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Corticosteroids. [Updated 2021 May 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/>
 35. Cataletti G, Santagata F, Pastorelli L, Battezzati PM. Severe azathioprine-induced liver injury 22 months after initiation of treatment. *BMJ Case Rep.* 2022;15(12):e253505.

36. Chertoff J, Alam S, Black M, Elgendy IY. Azathioprine-induced hepatitis and cholestasis occurring 1 year after treatment. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206859.
37. Gisi K, Ispiroglu M, Kantarceken B, Sayar H. Severe cholestasis due to azathioprine in Behcet's disease. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):e226340.
38. Siramolpiwat S, Sakonlaya D. Clinical and histologic features of Azathioprine-induced hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(8):876-880.
39. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor- α antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
40. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1294-7.
41. Colomer MC. Ustekinumab. *Offarm* 2011;30:70-1.
42. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, *et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633-40.
43. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, *et al.* Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1470-9.
44. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, Gupta P, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;167:668-77.

Capítulo 13

Manifestaciones Gastrointestinales y Hepatobiliares en el Enfermo Crítico

Dra. Aleida Bautista Santos^A, Dr. Luis Montiel López^B, Dr. Alfredo Torres Vilorio^C, Dra. Yvonne Tadeo Jiménez^D, Dr. Alexis Emmanuel Chavarín Meza^E

INTRODUCCIÓN

Existe interés reciente en el estudio de la disfunción intestinal y esto tiene impacto en la nutrición y los desenlaces de los pacientes críticamente enfermos, entre ellas el vaciamiento gástrico retrasado que sigue siendo una barrera para la administración temprana de nutrición por vía enteral. No hay consenso en definir si estas alteraciones son pronósticas o solo parte de la gravedad de este grupo de pacientes. Para un mejor estudio las hemos dividido en gastrointestinales, pancreáticas y hepatobiliares.¹

^ADepartamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México.

^BServicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

^CServicio de Medicina Interna, Hospital Manuel Gea González, Ciudad de México.

^DDepartamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México.

^EDepartamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Úlceras por Estrés

La mayoría de los pacientes en estado crítico tienen un mayor riesgo de desarrollar erosiones y ulceración de la mucosa del tracto gastrointestinal. La fisiopatología exacta no se conoce, los mecanismos postulados incluyen lo siguiente: hipoperfusión gástrica y del tracto gastrointestinal, isquemia o alteración de la mucosa, la cual conduce a una disminución de la secreción de la misma y un aumento de la producción de ácido, lo cual trae como consecuencia una lesión del tracto gastrointestinal.²

Las úlceras por estrés en pacientes críticos se pueden dividir en 3 categorías:

1. Ulceración por estrés con sangrado oculto. Se diagnostica con sangre oculta en heces. Su incidencia varía del 15-50%.
2. Ulceración por estrés con hemorragia gastrointestinal manifiesta. Se caracteriza por hematemesis o melena. Su incidencia varía del 1.5-1.8%.
3. Ulceración por estrés con hemorragia gastrointestinal clínicamente importante. Normalmente se acompaña de datos de choque con descenso de hemoglobina, más de 2 g, necesidad de vasopresores o intervenciones invasivas.³

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de úlceras por estrés está la ventilación con presión positiva durante más de 48 h, alteraciones de la coagulopatía (plaquetas <50000 y un INR >1.5, TTPa >2 veces de lo normal), antecedentes de hemorragia gastrointestinal en el último año, traumatismo craneoencefálico y lesión térmica >35% de la superficie corporal total. A pesar de conocer estos factores de riesgo, no existe evidencia contundente del beneficio de dar tratamiento profiláctico y de los efectos adversos del tratamiento. Sin embargo, en pacientes con estas características, se debe hacer profilaxis.

La evidencia demuestra que la incidencia de úlceras por estrés puede ser menor en pacientes que reciben nutrición enteral en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se recomienda la nutrición enteral temprana ya que promueve la integridad intestinal, disminuye la morbilidad infecciosa y puede reducir el riesgo de mortalidad. Debido a que no hay datos de ensayos controlados aleatorios prospectivos sobre la nutrición enteral como único medio de profilaxis de las úlceras por

estrés, creemos que la alimentación enteral no debe reemplazar la profilaxis en pacientes críticos de alto riesgo. Sin embargo, el ensayo PEPTIC (*Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers for Ulcer Prophylaxis Treatment in the Intensive Care Unit*) dispuso en gran medida esta preocupación al no encontrar aumento en la infección por *C. difficile* (0.3% con un IBP contra 0.43% con un bloqueador del receptor de histamina-2; RR 0,74, IC 95% 0.51-1.09) o en neumonía (6.5% con un IBP contra 5.8% con un bloqueador del receptor de histamina-2; RR 1.18, IC 95% 0.87-1.59).²

Isquemia Intestinal

La isquemia mesentérica aguda (IAM) es un grupo de enfermedades caracterizadas por una interrupción del suministro de sangre a distintas porciones del intestino, lo que provoca isquemia y cambios inflamatorios secundarios. Si no se trata, este proceso puede progresar hasta provocar una necrosis intestinal potencialmente mortal. La incidencia es baja, estimada en 0.09-0.2% de todos los ingresos quirúrgicos agudos, pero aumenta con la edad. Aunque la entidad es una causa poco común de dolor abdominal, se requiere diligencia porque de no ser atendida, la mortalidad es 50%.⁴

Los pacientes con trombosis de la arteria mesentérica a menudo tienen antecedentes de dolor abdominal posprandial crónico, pérdida progresiva de peso y procedimientos de revascularización previos por oclusión de la arteria mesentérica. Estos pacientes tienen a menudo dolor que generalmente es más difuso y episódico, asociado con un rendimiento cardíaco deficiente. Es más probable que estos pacientes hayan sufrido insuficiencia cardíaca y una cirugía reciente. Los pacientes con trombosis venosa presentan una combinación de náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales.

La hemorragia gastrointestinal ocurre en 10% de los pacientes, alrededor del 50% presentan trombosis de tipo embólico y tienen fibrilación auricular y, aproximadamente, 1/3 de ellos tiene antecedentes de embolia arterial con enfermedad vascular periférica preexistente. Una radiografía suele ser la prueba inicial, pero si es negativa, no excluye el diagnóstico. Las pruebas de laboratorio que pueden ayudar a orientar son: L-lactato elevado (88%), leucocitosis (90%) y elevación del dímero D, aunque no sean definitivos. La angiografía por tomografía computarizada (TC) es el estudio de referencia y es importante hacer el diagnóstico tempranamente, ya que, por cada 6 h de retraso en el diagnóstico, se duplica la mortalidad.⁵

Diarrea

En los enfermos críticos el diagnóstico de diarrea aún no se ha formalizado. Sin embargo, es útil la definición de la Organización Mundial de la Salud, cuantificada como >3 deposiciones líquidas por día y la puntuación de 7 en la escala de Bristol. La prevalencia informada de diarrea varía según la definición utilizada. Estudios recientes estiman la prevalencia entre 14 y 21%, y describen factores de riesgo de diarrea en pacientes críticos. Siempre es necesario identificar el desencadenante de la diarrea, ya que las terapias dirigidas son importantes para varias causas.

Aunque la mayoría de los pacientes con diarrea solo requieren cuidados de apoyo, siempre es esencial excluir o confirmar, y tratar la diarrea infecciosa, siendo el principal causante el *C. difficile*, afortunadamente, es poco común, con una incidencia de 2.2%. Los factores de riesgo en general, ante la presencia de diarrea, son la cantidad total de antibióticos, la nutrición enteral (contenido de carbohidratos, grasas, alta osmolaridad y recuento bacteriano >102 colonias/ml) y el uso de supositorios.³

Estreñimiento, Íleo y Trastornos de Motilidad Gastrointestinal

Los opiáceos disminuyen la incidencia de la diarrea, pero propician el estreñimiento. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal (GI) superior son un problema común en la UCI. El retraso en el vaciamiento gástrico se asocia con el riesgo de intolerancia a la alimentación gastrointestinal (enteral), aspiración de alimentos hacia las vías respiratorias, colonización patógena del estómago y desnutrición progresiva. Se estima que la disfunción gastrointestinal afecta, por lo menos, 60% de los pacientes de la UCI; en 30% de los pacientes críticamente enfermos en los que se intentó la alimentación enteral, se debe cambiar la vía de nutrición a causa de la intolerancia alimentaria.

La gastroparesia se asocia con menor tolerancia a la alimentación enteral, colonización bacteriana gástrica, aspiración pulmonar y desnutrición progresiva que conduce a resultados adversos. El diagnóstico de gastroparesia se hace al documentar retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica (después de realizar una endoscopia) y al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, plenitud posprandial, saciedad temprana y flatulencia abdominal. El estándar de oro para el diagnóstico de los trastornos del vaciamiento gástrico (VG) es la gammagrafía de VG, que evalúa la duración del VG 4 h después de la ingestión de una comida estandarizada marcada con tecnecio, retención >10%.⁵

Actualmente, se utilizan dos fármacos para el tratamiento de la gastroparesia en la UCI, la eritromicina, cuya acción resulta de la activación de los receptores de motilina, y la metoclopramida, que es un agonista de los receptores de dopamina del plexo de Auerbach, un antagonista parcial de los receptores 5HT₃, un agonista parcial de los receptores 5HT₄ y un inhibidor débil de la colinesterasa. Ambos fármacos aceleran el vaciamiento gástrico en pacientes críticos. Debido a su mayor eficacia postulada, se recomienda la eritromicina como fármaco de primera línea, que puede usarse junto con metoclopramida. Hersh y colegas han demostrado un mecanismo de acción sinérgico de los fármacos mencionados.

Íleo Paralítico

El íleo posoperatorio es la presentación más común de íleo en pacientes con cuidados críticos, y representa una complicación común después de la cirugía de colon y recto, con una incidencia reportada que oscila entre 10 y 30%. Se caracteriza por una inhibición temporal de la motilidad gastrointestinal después de una intervención quirúrgica debido a causas no mecánicas. Se han identificado varios factores de riesgo: edad avanzada, puntuaciones de 3 a 4 de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos, abordaje abierto, dificultad operatoria, duración de la operación de más de 3 h, manipulación intestinal, caída del hematocrito o necesidad de una transfusión, aumento de cristaloides, e indicación y retraso en la movilización.⁶

Los mecanismos probables del íleo paralítico incluyen la alteración de las vías simpáticas/parasimpáticas hacia el tracto gastrointestinal, cambios inflamatorios mediados por múltiples vías y el uso de opioides para el tratamiento del dolor posoperatorio. El tratamiento farmacológico es complicado, pero el antagonista opioide selectivo alvimopan, parece prometedor. Las intervenciones clínicas que han demostrado ser beneficiosas son: la laparoscopia, la anestesia epidural torácica, evitar opioides, iniciar de forma temprana la alimentación y la deambulacion. Por otro lado, la descompresión nasogástrica de rutina no desempeña ningún papel y puede aumentar las complicaciones.^{7,8}

Complicaciones Asociadas a la Nutrición Parenteral (NPT)

En pacientes que reciben NPT se pueden presentar diversas complicaciones como procesos sépticos locales (asociados al sitio de inserción del catéter, el túnel o sistémica) o sistémicos, trastornos metabólicos como la hiper o hipoglucemia y alteraciones de los electrolitos, y

complicaciones no infecciosas asociadas a los dispositivos intravasculares, como trombosis (catéteres centrales insertados por vía periférica), sin dejar de comentar los eventos de hipersensibilidad o alergia asociados a los componentes de la nutrición.

Dentro de las complicaciones metabólicas, la hiperglucemia es la más común, y para evitarla se debe iniciar con una concentración de glucosa de 150-200 g/d (2 g/kg del peso corporal), con incrementos progresivos y lentos de glucosa incluida en la NPT, así como ajustes con insulina parenteral, de acuerdo con los valores de glucosa sanguínea. En ocasiones se puede requerir de administración de bolos subcutáneos de insulina para corregir la hiperglucemia.

La hipoglucemia es menos frecuente que la hiperglucemia. Sin embargo, la primera es más peligrosa por las complicaciones que pueden seguir a una hipoglucemia sostenida, además del riesgo de pasar inadvertida en los pacientes críticamente enfermos que se encuentran bajo ventilación mecánica con requerimientos de sedación y analgesia profundas, lo cual dificulta la identificación de los síntomas de hipoglucemia.

Síndrome de Realimentación

El reinicio de la alimentación en pacientes gravemente desnutridos puede ser el detonante de una exagerada respuesta insulínica y un peligroso desequilibrio hidroelectrolítico que lleva a condiciones como la hiperfosfatemia, que es la más grave, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipernatremia. Se ha reportado una incidencia del síndrome de realimentación que va desde 0 hasta 62%, de acuerdo con una revisión sistemática que incluyó 35 artículos.⁹ En la tabla 1 se presentan los factores de riesgo que se encuentran asociados a este síndrome.

Tabla 1. Factores de Riesgo Asociados al Síndrome de Realimentación.¹⁰

- | |
|--|
| • Riesgo moderado: |
| • IMC <16 |
| • Pérdida de peso no intencional (>10% en 6 meses o >7.5% en 3 meses). |
| • Falta de aporte nutricional por >7 días o aporte nutricional <50% de los requerimientos por más de 5 días. |

- Niveles normales o disminuidos de potasio, fósforo o magnesio, pero con requerimientos recientes de suplementación.
- Evidencia de pérdida masiva de grasa subcutánea o masa muscular.
- Enfermedades graves asociadas con riesgo aumentado de Síndrome de realimentación.
- Riesgo alto, si presenta 2 o más de los siguientes:
 - IMC 16-18.5
 - Pérdida de peso no intencionada >5% en el último mes.
 - Falta de aporte nutricional >5-6 días o aporte nutricional <75% de los requerimientos por más de 7 días.
 - Niveles ligeramente disminuidos de potasio, fósforo o magnesio, pero con requerimientos recientes de suplementación.
 - Evidencia de pérdida moderada de grasa subcutánea o masa muscular.
 - Enfermedades moderadas asociadas con riesgo aumentado de Síndrome de realimentación.

Las medidas de prevención son la lenta progresión de la nutrición hasta la meta de requerimientos de cada paciente, así como el estrecho seguimiento de los parámetros metabólicos en la bioquímica de los pacientes que reciben NPT. Cuando se reponen electrolitos es recomendable evaluar, por lo menos, una vez al día, aunque en ocasiones puede requerirse más de una vez. Se recomienda progresar la NPT en 33% del total de los requerimientos cada 2 días.

Cetoacidosis Diabética - CAD

La CAD es una complicación aguda de la diabetes. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal son comunes en estos pacientes. Estos se deben a una respuesta neurogénica central causada por la CAD que incluyen atonía gástrica, íleo generalizado, aumento de hormonas contrarreguladoras como el glucagón y las catecolaminas, y a veces, gastritis o pancreatitis. Sin embargo, suelen resolverse con terapia de líquidos e insulina.

Para diferenciar la CAD de otras afecciones abdominales como colecistitis, pancreatitis aguda o insuficiencia vascular mesentérica, se requiere una combinación de historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio. Los síntomas de náuseas, vómitos y dolor abdominal en la CAD suelen ser agudos, a diferencia de las afecciones abdominales que presentan dolor intermitente durante días o semanas. En el examen físico la CAD se caracteriza por dolor abdominal generalizado, mientras que las afecciones intraabdominales suelen causar dolor localizado.

Las pruebas de laboratorio, el electrocardiograma (ECG), la biometría hemática, los análisis de enzimas séricas como amilasa, lipasa, fosfatasa alcalina, AST, ALT, CPK, glucosa, electrolitos, urea y creatinina, y estudios de imagen como ultrasonido y tomografía, son esenciales para el diagnóstico de la CAD y para descartar otras afecciones como infarto de miocardio atípico, perforación intestinal, atonía gástrica, íleo generalizado u obstrucción. En la CAD se observa un aumento en el recuento de leucocitos con granulación tóxica debido al estrés. El hematocrito también se eleva como consecuencia de la deshidratación severa y aproximadamente 40-79% de los pacientes con CAD tienen niveles elevados de amilasa sérica.

Es importante mencionar que, en ausencia de síntomas, los niveles de amilasa sérica pueden aumentar significativamente, mientras que los niveles de lipasa sérica suelen mantenerse normales o ligeramente elevados. Además, en la CAD se pueden observar alteraciones en enzimas hepáticas como AST, ALT y DHL. Se ha reportado que hasta en 33% de los pacientes se observan elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas. Los síntomas abdominales, como el dolor, las náuseas y los vómitos causados por la acidosis, generalmente mejoran en un periodo de 12-24 h. Sin embargo, si el dolor persiste más allá de este periodo, se debe buscar una causa adicional.

Es crucial destacar que el diagnóstico y tratamiento oportuno de la cetoacidosis diabética son esenciales para prevenir complicaciones graves en los pacientes con diabetes. Por lo tanto, se recomienda una evaluación exhaustiva y una atención médica adecuada cuando se sospecha de CAD.¹⁰

Trastornos Tiroideos

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales de pacientes con enfermedades endócrinas en estado crítico, encontramos que un tercio o la mitad de ellos cursan con hipertiroidismo y presentan alguna manifestación gastrointestinal. Estos síntomas abarcan movimientos intestinales

frecuentes, diarrea, dispepsia crónica manifestada por dolor y sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, náuseas y vómitos. En ocasiones, en el hipertiroidismo también se reportan vómitos que son difíciles de controlar. Hay una disfunción motora del sistema gastrointestinal manifestada con un cambio en la motilidad intestinal y una reducción en el tiempo de tránsito intestinal. Aunque no está claro el mecanismo detrás de estas manifestaciones, una de las hipótesis propuestas es el efecto directo de las hormonas en el sistema nervioso central.¹¹

La disfagia es un síntoma poco común del hipertiroidismo, es secundaria a la compresión directa de la glándula tiroides al esófago y a la debilidad de los músculos estriados de la faringe y del propio esófago.¹² Esta se resuelve cuando se corrige el hipertiroidismo. Entre 27-37% de los pacientes se observa un aumento en los niveles de AST y ALT, y en 64%, se produce un aumento en la fosfatasa alcalina debido a un alto recambio óseo. En ocasiones, se presenta un leve aumento en los niveles de GGT y bilirrubina. Algunos informes de casos han descrito una insuficiencia hepática fulminante en el hipertiroidismo. Los pacientes con enfermedad de Graves tienen un mayor riesgo de enfermedad celíaca y colitis ulcerosa, y también se han informado algunos casos de colangitis biliar primaria.^{13,14} El hipotiroidismo grave es una causa de sangrado gastrointestinal superior severo que no responde al tratamiento convencional.

Los mecanismos de las disfunciones gastrointestinales son variados, y posibles explicaciones incluyen alteraciones en los receptores hormonales, trastornos neuromusculares y miopatía. La deficiencia de hormonas tiroideas puede afectar el flujo transepitelial al inhibir el intercambio de aniones Cl^- / HCO_3^- y tener un efecto sobre la motilidad intestinal.¹⁵ En 50% de los pacientes con hipotiroidismo se observa algún grado de anormalidad hepática leve, a pesar de que los hallazgos histológicos son normales. En algunos casos de hipotiroidismo de larga duración se encuentra la ascitis mixedematosa, que se caracteriza por un gradiente de albúmina en suero a ascitis >1.1 g/dL con un alto contenido de proteínas.

Pancreatitis Aguda

La pancreatitis puede variar en severidad con complicaciones potencialmente mortales y en pacientes críticamente enfermos. Se ha reportado una incidencia de 2-10% de todos los ingresos a unidades de cuidados intensivos (UCI).¹⁶ Las causas de pancreatitis en pacientes críticamente enfermos incluyen: lesión por isquemia, obstrucción biliar, lesión pancreática inducida por fármacos, infecciones y cirugías abdominales. Además,

se ha observado que la pancreatitis asociada a NPT se incrementa en pacientes críticos.^{17,18}

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, exámenes de laboratorio y estudios de imagen. La amilasa y la lipasa séricas son marcadores iniciales, pero pueden ser menos confiables en este grupo de pacientes debido a la disminución de la función renal y la hemoconcentración. Las pruebas de imagen, como la TC abdominal, son fundamentales para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad.¹⁹ El manejo implica una atención multidisciplinaria. La estabilización hemodinámica es esencial, y la fluidoterapia y el apoyo inotrópico pueden ser necesarios en casos graves. La nutrición enteral precoz se ha convertido en una estrategia clave para reducir las complicaciones y mejorar los resultados en estos pacientes.²⁰

La pancreatitis en pacientes críticamente enfermos está asociada con una serie de complicaciones graves que pueden incluir necrosis pancreática, infecciones del tejido pancreático, insuficiencia orgánica múltiple y la muerte. La identificación temprana de estas complicaciones y su manejo adecuado, son cruciales para mejorar los resultados.²¹ El pronóstico es variable y depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad y la presencia de complicaciones. Los sistemas de puntuación, como el índice de severidad de la pancreatitis aguda (APACHE-II), el BISAP (índice de severidad de pancreatitis aguda calculado en la cama del paciente) y el sistema de puntuación de Atlanta, se utilizan para estratificar el riesgo y predecir el resultado.^{22,23,24}

Hiperglucemia

En los pacientes críticamente enfermos es una complicación frecuente y puede manifestarse tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Diversos factores intervienen para la elevación de la glucosa en estos pacientes, el uso de dextrosa en la NPT, pacientes con diabetes descompensada, situaciones como la activación de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, e incluso el uso de antibióticos y líquidos parentales. El manejo con insulina de forma intensiva, con el objetivo de alcanzar una meta de glucosa sérica entre 80 y 110 mg/dl, no se recomienda. Hay evidencia que ha demostrado el riesgo de hipoglicemia y que esta terapia no tiene impacto sobre la mortalidad, comparado con un control glicémico menos intensivo.²⁵

La hiperglucemia también se ha reconocido como un promotor de la patogénesis en trombosis, puede estimular la coagulación por incremento

de complejos trombina-antitrombina y estimulación de la vía del factor tisular. La hiperglucemia genera disminución de actividad fibrinolítica, debido a que aumenta la producción del inhibidor del activador de plasminógeno y al mismo tiempo disminuye la función del activador del plasminógeno tisular.²⁶ El manejo con insulina es recomendado ante una hiperglucemia persistente por arriba de 180 mg/dl. Cuando se ha iniciado el manejo con insulina, en la mayoría de los pacientes, el objetivo es alcanzar una glucosa entre 140 y 180 mg/dl, haciendo ajustes frecuentes.

Finalmente, el tratamiento de la hiperglucemia severa en el paciente críticamente enfermo conlleva riesgos importantes, el más frecuente es el de hipoglucemia. Este es considerado un factor de riesgo independiente de muerte en estos pacientes como lo demostró el estudio NICE-SUGAR desde 2012.²⁷

COMPLICACIONES HEPATOBILIARES

Lesión Hipóxica Hepática

Este síndrome se ha conocido como hígado de choque, hepatitis isquémica o hepatitis hipóxica; actualmente, se le refiere como lesión hipóxica hepática.³⁰ Los criterios tardaron en estandarizarse, sin embargo, Henrion *et al.*, en 2003, propusieron los siguientes puntos para definirlo:

- 1) Curso clínico de deterioro circulatorio, cardíaco o respiratorio.
- 2) Incremento dramático pero transitorio de las transaminasas, alcanzando, al menos, 20 veces el límite superior en los resultados de las pruebas de laboratorio.
- 3) Exclusión de otras causas de necrosis hepática, como drogas/fármacos e infecciones virales.³¹

Las primeras descripciones de afección hepática con compromiso cardiovascular datan de 1949. En una serie de autopsias se describieron 9 casos de necrosis hepática centrolobulillar dentro de las primeras 24 h posteriores a un infarto agudo de miocardio. En esta misma serie se describió que 4 de los 9 pacientes presentaron hipotensión al momento del diagnóstico, sentando las bases fisiopatológicas de la enfermedad.²⁸

Fue en 1979, cuando Bynum T. *et al.* publicaron un estudio sobre una serie de 7 pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca congestiva, describieron los patrones bioquímicos que hoy consideramos típicos de esta entidad. Los patrones bioquímicos descritos conllevan la elevación

de transaminasas >5 veces el límite superior de referencia, proponiendo otras alteraciones, además de la necrosis centrolobulillar. Dentro de esta serie, 5 de ellos se consideraron con hepatitis viral aguda antes de dar con el diagnóstico definitivo.²⁹

Actualmente, podemos definir la lesión hepática hipóxica como la elevación masiva de aminotransferasas en el contexto de disfunción cardiaca o circulatoria.³⁰ En 1 de cada 2 pacientes no se constató el antecedente de hipotensión.³² Se han reportado incidencias de 2 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios. En pacientes mayores de 65 años la incidencia aumenta hasta 1 por cada 100 ingresos y la frecuencia más alta se alcanza en la unidad de cuidados intensivos, con 2 casos por cada 100 ingresos (2.5%). Un 57% de los pacientes con elevación de transaminasas, mayor a 1000 UI/ml, cursan con lesión hepática hipóxica.³²

La circulación hepática está dada hasta un 80% por la vena porta y el resto por la arteria hepática.³³ La arteria hepática se dilata al disminuir el flujo portal de 25-60%. Además, la extracción de oxígeno sinusoidal puede aumentar hasta 90% en caso de hipoperfusión. Una vez que se rebasan estos umbrales o en condiciones adversas, como congestión venosa sinusoidal en falla cardiaca derecha, los mecanismos compensatorios se vuelven insuficientes y condicionan la necrosis centrolobulillar.³⁰

En estudios en los que comparan pacientes con insuficiencia cardiaca y controles sanos se observó que, si la falla cardiaca es severa, el flujo anterógrado de la vena porta disminuye provocando una oclusión funcional.³⁴ Por lo tanto, la hipotensión aislada es insuficiente para que se presente este síndrome, por ejemplo, en el choque hemorrágico rara vez se observa elevación de transaminasas.³² Típicamente, los pacientes cursan con elevación de transaminasas y otras enzimas, la más alta siendo DHL seguida de AST y ALT, respectivamente. Esta elevación alcanza su pico máximo el primer día y desciende a la mitad al tercero. En el día 2 y 3 se observa un predominio de ALT sobre AST, sin embargo, la relación se invierte después del quinto día. DHL sigue la conducta de AST y suele normalizarse al quinto día, mientras que las transaminasas tardan hasta 8 días.³¹

El tratamiento consiste en corregir la causa precipitante, se ha planteado el uso de estatinas para modular la microcirculación y reducir los daños por isquemia-reperfusión, sin embargo, aún faltan ensayos clínicos para esclarecer su beneficio en este contexto. Cabe destacar que el diagnóstico de lesión hipóxica hepática, por sí solo, no es una indicación de trasplante hepático.³⁰ Una vez desarrollada, la supervivencia es de 51% (IC 95% 44.3-56.8%).⁵

En una serie de 984 pacientes, la presencia de hipoglucemia (<40 mg/dL) en el contexto de lesión hipóxica hepática se asocia a mayor mortalidad (OR 6.96 IC 0.84-57.74), sin embargo, en el análisis multivariado, solo INR >2 (RM 3.25 IC 95% 1.19-8.86), SOFA >10 puntos (RM 2.85 IC 95% 1.04-7.79) y choque séptico (RM 5.32 IC 95% 1.42-19.89), se asociaron a mortalidad.³⁵ De modo que esta entidad es relativamente frecuente en los servicios de cuidados intensivos, por lo general asociada a insuficiencia cardíaca dado sus mecanismos fisiopatológicos, por lo que los pacientes con elevación de AST, aún normotensos, podrían beneficiarse de la búsqueda de afección cardíaca.³²

COLANGIOPATÍA EN EL ENFERMO CRÍTICO

La respuesta del hígado al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede incluir diversas alteraciones fisiopatológicas con impacto en la bioquímica hepática subsecuente. Las alteraciones incluyen inflamación aguda, lesión hepática, disfunción en la síntesis hepática o insuficiencia hepática aguda. La asociación clínica de colestasis e inflamación es bien conocida. Investigaciones recientes demuestran que las alteraciones del transporte y metabolismo hepático, incluyendo la regulación por retroalimentación, ocurren en las primeras horas de una enfermedad crítica. Actualmente, no existe una definición uniforme de colestasis en pacientes críticos. Según la mayoría de los estudios, los niveles de bilirrubina total superiores a 2 mg/dl, representan un límite pragmático en la práctica diaria.

Disfunción Hepática Colestásica

La colestasis en enfermedades críticas, generalmente, resulta en niveles elevados de bilirrubina directa, en un aumento de hasta 3 veces en los niveles de fosfatasa alcalina y GGT, y elevaciones mínimas de aminotransferasas. Un estado de inflamación en el hígado ya sea por hepatotoxicidad directa o como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, conduce a la inhibición del receptor de farnesoide X hepático, lo que elimina los efectos negativos de retroalimentación sobre CYP7A1 y permite la síntesis de nuevos ácidos biliares en los hepatocitos.

La colestasis intrahepática en el paciente crítico es una consecuencia de alteraciones en la señalización y el transporte a nivel hepatocelular, síntesis de ácidos biliares y reducción de la contractilidad canalicular, lo que resulta en deterioro del flujo de bilis y retención de ácidos biliares.

Mientras que la colestasis extrahepática está definida como la incapacidad de la excreción biliar debido a obstrucción mecánica del conducto biliar. Los ácidos biliares en los hepatocitos normalmente activan BSEP y MRP2 de manera positiva para promover la salida de ácidos biliares y bilirrubina desde los hepatocitos hacia la bilis. En el caso de la colestasis, hay acumulación de todos los ácidos biliares.

Por otra parte, en respuesta a la acumulación de bilirrubina y ácidos biliares en los hepatocitos, MRP3, MRP4 y OSTa/b, están regulados positivamente para transportar bilirrubina conjugada y ácidos biliares a través de la membrana basolateral del hepatocito hacia la circulación sistémica. La respuesta inflamatoria de las citocinas en enfermedades críticas conduce a la supresión de factores de transcripción importantes para NCTP y OATP que alteran la circulación enterohepática, y se manifiesta con niveles elevados de bilirrubina y ácidos biliares en la circulación sistémica, a pesar del secuestro concomitante de estos compuestos en los hepatocitos.

El examen histológico se caracteriza por alteraciones hepatocelulares, canaliculares y ductulares de bilirrubinostasis. Los hallazgos adicionales pueden incluir hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrado inflamatorio mononuclear, reacción ductular y dilatación sinusoidal. En el contexto de los pacientes críticamente enfermos, los factores de riesgo incluyen la presencia de sepsis por bacterias gramnegativas, estado de choque que requiera soporte vasopresor, enfermedad hepática crónica preexistente, la necesidad de ventilación mecánica, nutrición parenteral o antibióticos.

Actualmente, no existe un tratamiento dirigido establecido de colestasis para pacientes críticos. Principalmente, la terapia debe centrarse en la pronta eliminación de la condición subyacente que causa la insuficiencia hepática. Directrices actuales recomiendan la estabilización hemodinámica, optimizando perfusión y tratamiento adecuado de las infecciones. Otro aspecto muy importante es el control de glucosa, particularmente de la insulina intravenosa, ya que reduce la tasa de disfunción colestásica y lodo biliar en pacientes críticos.

Generalmente, se recomienda la nutrición enteral temprana. Solo debe posponerse en caso de choque refractario, acidosis grave, hiperlactatemia, hipoxemia, aumento del volumen residual gástrico, obstrucción abdominal y/o síndrome compartimental abdominal. Las resinas y los secuestradores de ácidos biliares pueden reducir los niveles al prevenir la reabsorción y eliminación ileal de la circulación enterohepática. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico protege los colangiocitos

contra los ácidos citotóxicos y genera menor concentración de ácidos biliares hidrófobos.

REFERENCIAS

1. Chapple LS, Plummer MP, Chapman MJ. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Apr 1;27(2):141-146.
2. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. ¿ Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med*. 2022 Jul 1;89(7):363-367
3. Patricia Wiesena, Andre, Van Gossumb and Jean-Charles Preiser. Diarrhea in the critically ill *Curr Opin Crit Care* 2006, 12:149–154
4. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery *World J Emerg Surg*. 2022 Oct 19;17(1):54
5. Kärkkäinen JM. Isquemia mesentérica aguda: un desafío para el cirujano de cuidados intensivos. *Scand J Surg*. 2021; 110 (2): 150–158.
6. Magdalena Stojek, Tomasz Jasinski. Gastroparesis in the intensive care unit *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021 Dec; 53(5): 450–455.
7. Hersch M, Krasilnikov V, Helviz Y, Zevin S, Reissman P, Einav S. Fármacos procinéticos para el vaciamiento gástrico en pacientes críticamente enfermos ventilados: análisis mediante pruebas de aliento. *J Cuidado crítico* 2015; 30:7-13
8. Cristina R Harnsberger , Justin A Maykel , Karim Alavi Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* 2019 May;32(3):166-170
9. James Carroll, Karim Alav. Pathogenesis and Management of Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(1): 047-050
10. Cioffi I, Ponzo V, Pellegrini M, Evangelista A, Bioletto F, Ciccone G, Pasanisi F, Ghigo E, Bo S. The incidence of the refeeding syndrome. A systematic review and meta-analyses of literature. *Clin Nutr*. 2021 Jun;40(6):3688-3701.
11. Da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, Cober MP, Evans DC, Greaves JR, Gura KM, Michalski A, Plogsted S,

- Sacks GS, Tucker AM, Worthington P, Walker RN, Ayers P; Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020 Apr;35(2):178-195.
12. Maser C, Toset A, Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(20):3174–3179.
 13. Chiu WY, Yang CC, Huang IC, Huang TS. Dysphagia as manifestation of thyrotoxicosis: report of three cases and literature review. *Dysphagia* 2004;19(2):120–124.
 14. Thompson Jr P, Strum D, Boehm T, Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in tyrotoxicosis. *Mil Med* 1978;143(8):548–551.
 15. Biscoveanu M, Hasinski S. Abnormal results of liver function tests in patients with graves' disease. *Endocr Pract* 2000;6(5):367–369.
 16. Ji JS, Chae HS, Cho YS, Kim HK, Kim SS, Kim CW, *et al*. Myxedema ascites: case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006;21(4):761–764.
 17. Panigrahy AK, Srinivasan S. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Diseases in Critically Ill. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Sep;24(-Suppl 4): S190-S192
 18. De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML. Pancreatitis in the ICU: a new paradigm for the management of severe acute pancreatitis. *The Surgical clinics of North America*. 2012 Aug 1;92(4):909-31.
 19. Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of Surgery*. 2008 Dec 1;143(12):1111-7.
 20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11.

21. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004 May 20;328(7453):1407.
22. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2): e1-15.
23. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1222-1231.
24. Chan KS, Shelat VG. Diagnosis, severity stratification and management of adult acute pancreatitis-current evidence and controversies. *World J Gastrointest Surg*. 2022 Nov 27;14(11):1179-1197
25. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):382-390.
26. May AK, Kauffmann RM, Collier BR. The place for glycemic control in the surgical patient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011 Oct;12(5):405-18. doi: 10.1089/sur.2011.019.
27. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):145-55.
28. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hébert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1108-18.
29. Clarke W. Centrilobular hepatic necrosis following cardiac infarction. *The American journal of pathology*. 1950. 26;2:249-255.
30. Bynum T, Boitnott J y Maddrey W. Ischemic Hepatitis. 1979. *Digestive Disease and Sciences*. 24; 2:129-135
31. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology*. 2019. 70;6:2204-2215.
32. Henrio J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic Hepatitis. *Medicine*. 2003. 82;2: 392-406.

33. Tapper, E. B., Sengupta, N., Bonder, A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2015. 128;12: 1314–1321.
34. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89:1269-1339.
35. Hosoki T, Arisawa J, Marukawa T, *et al*. Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed duplex sonographic findings. *Radiology*. 1990; 174:733-736.
36. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, *et al*. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:1397-1405.
37. Cheung, A., & Flamm, S. (2019). Hepatobiliary Complications in Critically Ill Patients. *Clinics in liver disease*, 23(2), 221–232.
38. Horvatits, T., Drolz, A., Trauner, M., & Fuhrmann, V. (2019). Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology* (Baltim).