



La Gastroenterología del Futuro:

Enfoque para una nueva epidemiología

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Dra. María Eugenia Icaza Chávez
Dra. Alejandra Noble Lugo

*Semana Nacional
de Gastroenterología*



La Gastroenterología del Futuro:

*Enfoque para una
nueva epidemiología*

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Dra. Alejandra Noble Lugo

*Semana Nacional
de Gastroenterología*

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2016/17732

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Dra. María Eugenia Icaza Chávez
Dra. Alejandra Noble Lugo

La gastroenterología del futuro: enfoque para una nueva epidemiología
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

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

ISBN: 978-607-437-380-6

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



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

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Ana Lydia Arcelus Cano, Carolina Alessia Villalobos Pagani y Paulina García Weber

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

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

PRÓLOGO

Los cambios que ocurren actualmente en todas las poblaciones como el envejecimiento, la modificación de los hábitos dietéticos, la disminución de la actividad física, la mayor disponibilidad de alimentos y los cambios en la relación del hospedero con la microbiota, enfrentarán al gastroenterólogo con el incremento de algunos trastornos del aparato digestivo en los años venideros, por lo que debemos estar preparados para estos retos, con conocimientos sólidos y basados en evidencias.

La cirrosis hepática es la cuarta causa de mortalidad en México.¹ Las infecciones crónicas por virus hepatotropos, el alcoholismo y el hígado graso no alcohólico son las causas principales de este padecimiento. Mantenerse al día en los avances en el tratamiento de la hepatitis C es un reto, pero es un paso indispensable para lograr que en un futuro, la hepatitis por virus C se convierta en una enfermedad rara o de muy fácil control.²

México es un país que se encuentra en los puestos más altos del índice de sobrepeso y obesidad.³ Si lo que nos muestran los resultados de la encuesta ENSAUT siguen el patrón actual, con un sobrepeso de 19.8% y obesidad de 14.6% en los niños entre 5 y 11 años, los efectos en la salud de esta población se dejarán sentir en los años venideros.⁴ El 70% de la población mexicana consume refrescos embotellados con frecuencia, lo cual incrementa la ingesta de fructosa, con su consiguiente influencia sobre el hígado graso.⁵ Está claramente demostrada la relación de la obesidad con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el hígado graso no alcohólico y con un incremento en el cáncer gastrointestinal, además de varias otras alteraciones.

La incidencia de la diverticulitis también se está incrementando; en un estudio se demostró un aumento de 50% de la incidencia de la diverticulitis en 2000-2007 en comparación con 1990-1999, sobre todo en gente joven.⁶

El envejecimiento de las poblaciones es un evento global. El control de la mortalidad perinatal e infantil, la disminución de la tasa de mortalidad, la mejoría de la alimentación, la atención sanitaria básica y el control de las enfermedades infecciosas han dado por resultado que un número mayor de personas lleguen a etapas avanzadas de la vida.⁷ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los individuos de 60 a 74 años se consideran de edad avanzada, y los que tienen entre 75 y 90 años viejos o ancianos. La Organización de las Naciones Unidas considera anciano a toda persona mayor de 65 años en los países desarrollados y arriba de 60 en los países en vías de desarrollo. La esperanza de vida al nacimiento aumentó en 1.5 años de 1995 (72.4) al año 2000 (73.9) y 0.7 años en el quinquenio siguiente (74.6 años en 2005). De acuerdo con las estimaciones, la esperanza de vida aumentará de 74.6 años en 2005 (72.2 para hombres y 77.0 para mujeres) a 75.4 (73.1 y 77.8) en 2010, 78.8 (76.6 y 81.0) en 2030 y, finalmente, a 81.9 años (79.9 para hombres y 83.9 para mujeres) en 2050. El país más longevo del mundo, Japón, actualmente tiene una esperanza de vida de 85.5 años en mujeres y 78.5 años en hombres.⁸ En México, las proyecciones del Consejo Nacional de la Población (CONAPO) predicen que para el 2050 las personas de 60 años o más representarán el 28% de la población, siendo que en el año 2000 representaban el 6.8%. Por todo esto pensamos que los gastroenterólogos tenemos que estar preparados para los retos que nos ofrece el envejecimiento de la población: disfagia, anorexia del anciano, aplicación de estrategias de prevención del cáncer en este grupo de edad, estreñimiento, incontinencia fecal, enfermedades isquémicas, polifarmacia y sus complicaciones.

Las enfermedades infecciosas emergentes como la infección por *Clostridium difficile* y las infecciones por bacterias multirresistentes, nos obligan a actualizarnos y a mejorar nuestra comprensión sobre las resistencias bacterianas y el uso adecuado de los antimicrobianos. En los Estados Unidos de Norteamérica en el 2011, hubo una incidencia de 453,000 de infección por *Clostridium difficile* y 29,000 muertes causadas por esta bacteria, casi el doble de las estimaciones de los años previos.⁹ Las resistencias bacterianas ponen en riesgo la salud de toda la comunidad. Las infecciones resistentes por *Klebsiella pneumoniae*, la resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas, la resistencia al tratamiento de la gonorrea y las cepas de estafilococos resistentes a meticilina son temas actuales de alto interés para todos.

Por último, según la revista Forbes, se predice un incremento de dos mil millones de dólares en la venta de los productos libres de gluten en los próximos años. Esto implica que muchos más consumidores sin enfermedad celiaca utilizarán este tipo de alimentos. Si bien el motivo de la población para este tipo de consumo es la búsqueda del bienestar en general, los gastroenterólogos debemos tener claros el diagnóstico de las causas y las indicaciones médicas de la restricción de gluten en la dieta.

La Asociación Mexicana de Gastroenterología está consciente de que estos cambios epidemiológicos constituyen un reto en la práctica de la Gastroenterología, por lo que en este curso se busca aportar información científica relevante para la mejor atención de estos pacientes. Esperamos que el curso sea de utilidad para todos.

REFERENCIAS.BIBLIOGRÁFICAS

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S y cols. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med 2014; 12: 145.
2. Kabiri M, Jazwinski AB, Roberts MS *et al.* The Changing Burden of Hepatitis C Infection in the United States: Model-based Predictions Ann Intern Med 2014; 161: 170-180.
3. Rtveldze K, Marsh T, Barquera S y cols. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. Public Health Nutr 2014; 17: 233-9.
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Acceso 30 septiembre 2016. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
5. Ramos-Lopez O, Roman S, Ojeda-Granados C, Sepúlveda-Villegas M, y cols. Patrón de ingesta alimentaria y actividad física en pacientes hepatópatas en el Occidente de México. Rev Endocrinol Nutr 2013; 21: 7-15.
6. Barucha AE, Parthesarathy G, Ditah I y cols. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1589-96.
7. Dávila Lara GY, Hernández Tapia LE. Perfil epidemiológico del adulto mayor en México 2010. ISBN 978-607-460-240-1.
8. Partida Bush V. Proyecciones de la población de México 2005-2050. CONAPO. Primera edición: Noviembre de 2006. ISBN: 970-628-865-1.
9. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM y cols. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372: 825-834.

EDITORES

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Hospital Star Médica
Mérida, Yucatán

Dra. Alejandra Noble Lugo

Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

LISTA DE AUTORES

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Enseñanza e Investigación
Hospital Ángeles Acoxpa
Ciudad de México, México

Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares

División de Medicina
Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”
Hermosillo, Sonora

Dra. Mercedes Amieva Balmori

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. José Alberto Ávila Funes

Servicio de Geriátrica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

Dr. Ramón Carmona Sánchez

Grupo Médico Médica Arista
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Luis Charúa Guindic

Hospital Ángeles de Las Lomas
Huixquilucan, Estado de México

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Ricardo A. Escamilla Santiago

Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina, UNAM
Ciudad de México, México

Dr. Eduardo García González

Departamento de Gastroenterología
Centro Médico ISSEMYM
Metepc, Estado de México

Dra. María Saraf González Huevo

Departamento de Gastroenterología
Centro Médico ISSEMYM
Metepc, Estado de México

Dr. Francisco M. Huerta Iga

Endoscopia y Fisiología Digestiva
Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila

Dr. Yukiyosi Kimura Fujikami

Radiología Vasculare e Intervencionista
Grupo CT Scanner
Ciudad de México, México

Dr. Jorge Alejandro López Cossío

Departamento de Gastroenterología
Centro Médico ISSEMYM
Metepc, Estado de México

Dr. Rafael Martínez Sánchez

Servicio de Geriátrica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dra. Mariel Morales Aguirre

Departamento de Cirugía
División de Cirugía Colo-Rectal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Adolfo Navarro Navarro

Departamento de Cirugía
División de Cirugía Colo-Rectal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

Torre Médica de Irapuato
Irapuato, Guanajuato

Dra. Alejandra Isabel Pérez Delgadillo

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. José María Remes Troche

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. Noel Salgado Nesme

Departamento de Cirugía
División de Cirugía Colo-Rectal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dra. Sandra Solórzano Olmos

Hospital Bernardette
Guadalajara, Jalisco

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS)
Universidad Autónoma de Sinaloa
Hospital Civil de Culiacán
Culiacán, Sinaloa

Dra. Claudia Mayela Torres Romero

Departamento de Gastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dra. Claudia Paola Vásquez Cárdenas

Clínica de obesidad
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”
Ciudad de México, México

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Servicio de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”
Guadalajara, Jalisco

MPSS Carlos Antonio Villegas Chávez

Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina, UNAM
Ciudad de México, México

Dra. Mónica R. Zavala Solares

Unidad de Motilidad,
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Ciudad de México, México

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONFERENCIA MAGISTRAL

- 1 Factores de riesgo relacionados a las enfermedades gastrointestinales en México: lo que el futuro nos depara 17
Dr. Ricardo A. Escamilla Santiago
Dra. Claudia Paola Vásquez Cárdenas
MPSS Carlos Antonio Villegas Chávez

MÓDULO 1 ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

- 2 Enfermedad por hígado graso 27
Dr. Raúl Bernal Reyes
- 3 Carcinoma Hepatocelular (CHC) 34
Dra. María Sarai González Huezo
Dr. Eduardo García González
Dr. Jorge Alejandro López Cossío
- 4 Cáncer de colon y recto: abordaje, diagnóstico y tratamiento 43
Dr. Noel Salgado Nesme
Dr. Adolfo Navarro Navarro
Dra. Mariel Morales Aguirre
- 5 Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 53
Dr. Francisco M. Huerta Iga
- 6 Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago 60
Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

MÓDULO 2 ENFERMEDAD DIVERTICULAR: CASOS CLÍNICOS

- 7 Enfermedad diverticular: tratamiento conservador 71
Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares
- 8 Enfermedad diverticular: tratamiento quirúrgico 74
Dr. Luis Charúa Guindic

MÓDULO 3 ENFERMEDADES EMERGENTES

- 9 Infección por *Clostridium difficile* 87
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
- 10 Colitis microscópica 92
Dr. Ramón Carmona Sánchez
- 11 Esofagitis eosinofílica 101
Dr. Juan Miguel Abdo Francis

MÓDULO 4 CONSIDERACIONES GERIÁTRICAS EN GASTROENTEROLOGÍA

- 12 Efectos del envejecimiento normal en el sistema gastrointestinal 111
Dra. Mercedes Amieva Balmori
- 13 Disfagia orofaríngea en el anciano 116
Dra. Mónica R. Zavala Solares
- 14 Anorexia del adulto mayor: diagnóstico y tratamiento 120
Dr. Rafael Martínez Sánchez
Dr. José Alberto Ávila Funes
- 15 Estreñimiento e incontinencia fecal en el adulto mayor 137
Dr. Enrique Coss Adame
Dra. Claudia Mayela Torres Romero
- 16 Prevención del cáncer gastrointestinal en el anciano: riesgo/beneficio 144
Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

MÓDULO 5 DIETAS DE RESTRICCIÓN DEL GLUTEN A LOS FODMAP

- 17 ¿En quién debemos indicar una dieta libre de gluten? 155
Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
- 18 ¿A quién le debemos de dejar una dieta baja en FODMAP? 161
Dr. José María Remes Troche

MÓDULO 6 ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y SUS MANIFESTACIONES EN EL APARATO DIGESTIVO

- 19 Epidemiología y abordaje de isquemia intestinal 173
Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay
Dra. Alejandra Isabel Pérez Delgadillo
- 20 Diagnóstico por imagen y tratamiento endovascular de la isquemia intestinal aguda 181
Dr. Yukiyo Kimura Fujikami
- 21 Hepatopatía por medicamentos y suplementos 194
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
- 21 Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades sistémicas 203
Dra. Sandra Solórzano Olmos

Factores de riesgo relacionado a las enfermedades gastrointestinales en México: lo que el futuro nos depara

Dr. Ricardo A. Escamilla Santiago

Dra. Claudia Paola Vásquez Cárdenas

MPSS Carlos Antonio Villegas Chávez

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es tener una visión muy general de lo que ha sucedido en el pasado para explicarnos nuestro presente y hacer una predicción de lo que nos podemos enfrentar en un futuro. La epidemiología como ciencia tiene como objeto de estudio la salud de las poblaciones y aporta conocimientos para explicar su distribución y determinantes. Es una realidad que en prácticamente todo el mundo se ha generado una transformación en el perfil epidemiológico debido principalmente a un cambio en los estilos de vida, el caso de las enfermedades gastrointestinales no es la excepción y trataremos de explicarlo en los siguientes párrafos, y de esta forma aportar algunas ideas de los temas de interés en los próximos años.

Iniciaremos con la revisión de conceptos como el de transición epidemiológica y trataremos de explicar qué cambios se han dado en la dinámica de las poblaciones para que se diera un cambio en la frecuencia de enfermedades infecciosas, así como las crónicas degenerativas. Posteriormente, abordaremos el caso de las enfermedades gastrointestinales, describiremos los principales factores de riesgo que tienen carga en la enfermedad gastrointestinal, éste tema toma relevancia debido a que se puede partir de los factores de riesgo para la prevención de enfermedades cuya frecuencia va en aumento. Adicionalmente, trataremos el caso particular de la obesidad como factor de riesgo para distintas enfermedades gastrointestinales; además revisaremos el caso de la cirugía bariátrica como medida terapéutica contra la obesidad y los efectos favorables que han sido estudia-

dos. Por último, haremos una reflexión sobre las posibles líneas de investigación que se pueden seguir para desarrollar nuevos instrumentos diagnósticos en las enfermedades gastrointestinales.

TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

A manera introductoria, debemos reconocer que las condiciones de salud en las poblaciones son dinámicas a través del tiempo y cambian dependiendo de diversos factores, por ejemplo, la dinámica demográfica, social y económica que esté viviendo una región determinada, así como a la adopción de distintos estilos de vida que condicionan al desarrollo de distintas enfermedades. Al menos en el último siglo, se tienen documentados cambios en las poblaciones, a las que se les han atribuido la distribución actual de las enfermedades en los distintos grupos de edad.

El concepto de transición epidemiológica no es nuevo, podemos decir que conceptualmente se trata de distintos cambios que ocurren en los patrones de salud y enfermedad en una población determinada. Se tiene bien documentado que en el pasado nacían muchos individuos y que también existía una alta frecuencia de muertes, sobre todo en los primeros años de vida, lo que mantenía en cierto equilibrio la estructura de la población, lo anterior determinaba una estructura poblacional por grupos de edad en forma de pirámide, donde en la base se encontraba la mayor parte de la población y eran pocos los que alcanzaban edades más avanzadas. La mayor carga de muertes la tenían las enfermedades infecciosas y había poca carga de las enfermedades crónicas degenerativas.¹

Actualmente, se han disminuido las tasas de natalidad, al mismo tiempo que la mortalidad general ha disminuido, sobre todo en el grupo de edad infantil, al paso del tiempo lo anterior ha determinado un aumento de la población en edades más avanzadas por el aumento en la esperanza de vida.

Por distintas razones, como por ejemplo, el desarrollo científico y tecnológico, la introducción de la vacunación, así como una serie de importantes logros en materia de higiene y salud pública, las enfermedades infecto-contagiosas fueron perdiendo terreno como principales causas de mortalidad, sin embargo, las enfermedades crónico degenerativas fueron incrementándose hasta ser de las principales causas. Existen algunas explicaciones adicionales para este cambio en el perfil epidemiológico, como por ejemplo, la exposición a distintos contaminantes en el medio ambiente, la urbanización de las poblaciones, cambios en la dieta, sedentarismo, mayor carga de estrés, entre otras.

ESTILOS DE VIDA QUE DETERMINAN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Tal como se comentaba anteriormente, los cambios experimentados por los regímenes alimentarios y los estilos de vida en respuesta a los cambios sociales, demográficos y económicos han determinado grandes repercusiones en la salud, sobretodo aumentando la carga de las enfermedades crónicas en todo el mundo.²

Estas enfermedades se estima que causan el 60% del total de defunciones y un 46% de la carga mundial de morbilidad y se prevé que la proporción de la carga de enfermedades no transmisibles aumente a un 57% para el 2020.²

Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la obesidad ocupan más de la mitad de muertes por enfermedades crónicas y la tendencia en nuestro medio va en aumento.² Se ha observado que cada vez se presentan a edades más tempranas; en México, el 75% de las muertes tienen su causa en enfermedades crónico degenerativas, debido a cambios en el estilo de vida en los últimos años.³

Algunas de las enfermedades gastrointestinales crónicas que están relacionadas también a cambios en los estilos de vida de las regiones son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cáncer gástrico, cáncer de colon, enfermedad hepática, entre otras.⁴

En los siguientes párrafos haremos referencia a distintos factores que tienen una importante participación en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales, como por ejemplo, la dieta, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

La nutrición está pasando al primer plano como un determinante importante de enfermedades crónicas que puede ser modificado, y no cesa de crecer la evidencia científica en apoyo del criterio de que el tipo de dieta tiene una gran influencia, tanto positiva como negativa, en la salud a lo largo de la vida. Lo que es más importante, los ajustes alimentarios no sólo influyen en la salud del momento sino que pueden determinar que un individuo padezca o no enfermedades tales como cáncer, principalmente el de colon, ERGE y enfermedad ácido péptica.²

De las enfermedades que tenemos mayor evidencia es el cáncer de colon, en cuanto a la ingesta de grasas, especialmente de procedencia animal, se ha encontrado correlación con mayor probabilidad de tener un cáncer localizado, sobre todo en colon descendente o sigma. El mecanismo todavía no está del todo claro pero se ha observado mayor síntesis de colesterol y ácidos biliares en el hígado, los cuales posteriormente se convertirán en metabolitos potencialmente carcinogénicos capaces de aumentar la respuesta proliferativa de la mucosa. Por el contrario se ha observado como factor protector una dieta con alto contenido de fibra vegetal disminuyendo la susceptibilidad de este cáncer, entre los beneficios son que aumentan la velocidad del tránsito intestinal, aumento del volumen fecal, unión de tóxicos favoreciendo su eliminación. También se ha encontrado evidencia de protección para este cáncer con el consumo de aceite de oliva y de pescado, que contienen Omega 9 y 3 respectivamente, provocando disminución de prostaglandinas E2.⁴

Otra enfermedad importante que está influenciada por la nutrición es la esteatosis hepática no alcohólica, es una de las lesiones hepáticas más frecuente, entre sus causas están relacionadas directamente con la nutrición, obesidad, dislipidemias y exceso de consumo de alcohol. Generalmente el cuadro es asintomático encontrando hepatomegalia blanda e indolora, aumento de enzimas hepáticas y como tratamiento esencial es la reducción gradual de peso.

Una de las enfermedades que ha ido en aumento en las últimas décadas ha sido el esófago de Barrett (metaplasia intestinal) y estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar adenocarcinoma de esófago; dentro de los determinantes de estas dos enfermedades se encuentra la ERGE, que este mismo se encuentra influenciado por alimentos irritantes como el picante, café, té, chocolate, etc.²

Otro factor de importancia es el tabaquismo, considerado como enfermedad adictiva crónica, la nicotina es la sustancia responsable actuando a nivel del sistema nervioso. Es uno de los factores de riesgo con mayor carga de la enfermedad y se estima que provoca 5 millones de muertes al año. De las enfermedades gastrointestinales, se le relaciona con los tumores malignos del esófago, en forma predominante los carcinomas escamosos. Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de cáncer del esófago se eleva aproximadamente cinco veces en fumadores en comparación con los que nunca han fumado.^{5,6}

El adenocarcinoma es el tipo principal de cáncer que ocurre en el páncreas. Varios estudios de cohorte y de casos y controles indican mayor riesgo de cáncer pancreático en fumadores. El riesgo tiende a aumentar con el número de cigarrillos por día y disminuye cuando se consigue dejar de fumar.⁵

Los efectos documentados del tabaquismo en la fisiología gastrointestinal son: aumenta la secreción del ácido gástrico y tiende a incrementar el reflujo duodenogástrico; se ha observado que el fumar retrasa la cicatrización de las úlceras pépticas.⁵

Otro factor de riesgo con gran carga de la enfermedad es el alcohol, se estima que en

el mundo aproximadamente dos billones de personas consumen bebidas alcohólicas y 76.4 millones presentan desórdenes atribuidos a su consumo. El alcohol es un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en América Latina, los niveles de ingesta de alcohol en esta región son mayores que el promedio global, en tanto que los índices de abstinencia, tanto para hombres como para mujeres, son consistentemente inferiores.⁷

En el año 2002, en términos de carga de morbilidad, el alcohol causó aproximadamente 323,000 muertes, 6.5 millones de años de vida perdidos y 14.6 millones de años de vida ajustados a la discapacidad en la región, resultados de enfermedad crónica y aguda en neonatos y ancianos. Los hombres tienen mayores niveles de carga de morbilidad atribuible al alcohol en comparación con las mujeres, lo cual podría deberse principalmente a su perfil de consumo de alcohol, tanto en términos de un mayor volumen total, como en patrones más nocivos de ingesta, incluyendo ingesta episódica intensa.⁷

El consumo de grandes cantidades en forma episódica es el patrón de consumo característico de la población mexicana, principalmente entre los hombres, y se ha estimado que contribuye con el 9% del peso total de la enfermedad.⁷

Múltiples evidencias relacionan el abuso del alcohol con distintas enfermedades, como la demencia, pancreatitis, cirrosis hepática, cáncer de esófago, páncreas, mama y colorrectal.⁷

LA OBESIDAD EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La obesidad ha sido descrita como la crisis de salud del siglo XXI por el alarmante incremento a nivel mundial, las comorbilidades metabólicas con las que se asocia, su difícil manejo y su impacto económico. La obesidad es una condición compleja multifactorial relacionada con aspectos genéticos, metabolismo celular, hábitos alimentarios, estilo de vida y condiciones socioeconómicas y culturales que favorecen un ambiente obesogénico que da como resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo y el gasto energético total. De forma general, la obesidad es

considerada como el exceso de peso a expensas del tejido adiposo. Habitualmente se clasifica atendiendo al índice de masa corporal (IMC) definido como la relación del peso (kg) dividida por el cuadrado de la talla en metros (IMC=kg/m²).⁸

El IMC es un indicador antropométrico que correlaciona significativamente con el contenido total de grasa corporal, útil para establecer el grado de obesidad, la OMS clasifica el grado de obesidad con este indicador. La OMS y las sociedades científicas como la SEEDO (Tabla 1) consideran que existe sobrepeso cuando el IMC es igual o superior a 25 kg/m², obesidad cuando el IMC es igual o mayor de 30 kg/m² y obesidad mórbida cuando es mayor de 40 kg/m². La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS) también establece que el IMC de 40 kg/m² será catalogado como obesidad mórbida y al igual que la Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad (SECO), incluyen una nueva categoría, la correspondiente a IMC ≥ 60 kg/m².⁹

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México en adultos mexicanos mayores de 20 años fue de 71.3% (que representan a 48.6 millones de personas). La prevalencia de obesidad (IMC ≥30 kg/m²) en este grupo fue de 32.4% (IC95%= 31.6, 33.3) y de estos, el 3% presentó obesidad mórbida u obesidad grado III (IMC≥40 kg/m²). La prevalencia de obesidad en todos sus grados, incluyendo la obesidad mórbida, es mayor en mujeres que en hombres (4.1 vs. 1.8).¹⁰

La etiología de la obesidad es compleja y multifactorial, e involucra la combinación de numerosos factores genéticos y ambientales.^{11,12} Los factores genéticos juegan un papel clave en la regulación del balance energético. Hasta el momento, se han identificado más de 35 loci asociados con el incremento en el IMC. En conjunto, estos loci explican del 1 al 3% de la varianza del IMC.¹³

En este sentido, se reconoce que además de la complejidad genética que contribuye a la susceptibilidad a la obesidad, una dieta inadecuada en calidad y cantidad y la falta de actividad física incrementan el riesgo de obesidad. Otro nivel de complejidad radica en las interacciones intercelulares entre diferentes tipos celulares, tejidos u órganos relevantes en la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones asociadas a esta.¹⁴

La obesidad se relaciona con aumento del riesgo para enfermedades crónicas cardiovasculares, diabetes mellitus, esteatosis hepática, hipertensión, dislipidemia y síndrome metabólico. El riesgo se incrementa directamente con el incremento en el IMC. La obesidad grave o grado III puede disminuir hasta 20 años la expectativa de vida.¹⁵

Estudios recientes han reportado que la obesidad se asocia con un amplio conjunto de enfermedades gastrointestinales. Un ejemplo sería la enfermedad por reflujo gastroesofágico, donde se ha reportado un incremento en el riesgo de 1.5 a 3 veces, así mismo se ha relacionado con complicaciones relacionadas con ERGE, como por ejemplo la esofagitis

Tabla 1: Clasificación de obesidad por IMC

<18.5	Bajo peso
18.5 - 24.9	Normal
25.0 - 29.9	Sobrepeso
30.0 - 34.9	Obesidad I
35.0 - 39.9	Obesidad II
40.0 - 49.9	Obesidad III (mórbida)
50.0 - 59.9	Superobesidad
≥60	Super - superobesidad

Modificado de: Salas-Salvado J, et al. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. Med Clin 2007; 128: 184-196.

erosiva con riesgos de 1.6 a 14.6 en pacientes con obesidad; el esófago de Barrett se ha observado con un incremento de 2 veces, así como un incremento del riesgo de 2.1 veces para adenocarcinoma esofágico en pacientes con un IMC mayor a 25 kg/m², comparado con sujetos con IMC normal.^{17,18}

Se han desarrollado algunas opciones para el tratamiento de la obesidad para disminuir sus efectos a la salud. Una opción es la cirugía bariátrica que está indicada en los pacientes con un obesidad extrema que no responden al tratamiento convencional de reducción de peso (tratamiento nutricional y médico no quirúrgico principalmente basados en dietas hipocalóricas y la modificación de estilo de vida). Tras la cirugía, un alto porcentaje de los pacientes logran una pérdida mayor del 30% del exceso de peso y la remisión de la diabetes.^{19,20} Los resultados de la intervención quirúrgica en la pérdida de peso varían significativamente entre técnicas quirúrgicas, de forma que los mecanismos que promueven la pérdida de peso post-quirúrgica aún están bajo escrutinio.²¹ Los métodos restrictivos (ej. gastrectomía vertical en manga) promueven la pérdida de peso por la disminución en la ingesta alimentaria, al igual que las dietas hipocalóricas. Por su parte, el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) es un procedimiento mixto, que si bien tiene un componente restrictivo por la creación de un pequeño reservorio gástrico, provoca cambios en la anatomía y fisiología gastrointestinal.²²

Actualmente se reconoce que la cirugía bariátrica, particularmente el BGYR, favorece la mejoría o resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad, principalmente de la diabetes mellitus^{20,23,24} y el síndrome metabólico.²⁵ La tasa de remisión de diabetes mellitus tipo 2, secundaria al procedimiento quirúrgico es alta (22.1%). El mecanismo por el cual se resuelven o mejoran las comorbilidades metabólicas después de un bypass gástrico es complejo e incluye cambios en la dieta, el comportamiento, cambios hormonales, disminución de ácido biliar y, recientemente se han descrito cambios en la microbiota asociados a la pérdida de peso después del BGYR.²⁶

Como resultado de las modificaciones hormonales que acompañan a los cambios en la anatomía y fisiología gastrointestinal, se

evidencian mejorías metabólicas con distinta cronología respecto al momento de realización del BGYR. La resistencia hepática a la insulina presenta mejoría temprana tras la pérdida de peso aguda posterior al BGYR. Se ha propuesto que este efecto puede ser dependiente de la restricción calórica severa en el periodo postquirúrgico. La resistencia a la insulina periférica muestra una reducción gradual con la pérdida de peso. La liberación de insulina por las células β pancreáticas, muestra un incremento rápido y significativo, aún sin cambios en la sensibilidad a la insulina, lo que contribuye al control glucémico a largo plazo.^{23,24}

RETOS FUTUROS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La transcriptómica, proteómica, metabolómica parten de la premisa de que cualquier cambio a nivel de DNA o de regulación genética (p. ej., vía modificación epigenómica), dará como resultado un cambio progresivo en el perfil de proteínas (productos génicos) y distintos metabolitos, y que éstos pueden ser identificados y cuantificados en las células, la orina o el suero de individuos en riesgo. En particular, la metabolómica ha demostrado ser útil para identificar perfiles específicos de metabolitos con capacidad predictiva en enfermedades metabólicas. En la práctica, esta aproximación podría ser útil también para la detección presintomática de distintas complicaciones agudas o crónicas de la obesidad como la enfermedad cardiovascular, el cáncer de colon, o las enfermedades hepáticas así como también en el monitoreo de la efectividad de distintos tratamientos.^{23,24}

En el humano, el “metaboloma” está constituido por cerca de 4000 distintos compuestos detectables en suero. La metabolómica se centra en la determinación cuantitativa de decenas a cientos de metabolitos en suero, con excepción de enzimas y proteínas estructurales. La posibilidad de cuantificar cientos de metabolitos con alta sensibilidad permite el monitoreo simultáneo y sistemático del efecto de múltiples factores intrínsecos y/o ambientales.^{23,24}

En un estudio reciente, se propusieron identificar grupos significativos de ácidos grasos,

transcritos o parámetros bioclínicos relacionadas con el cambio de peso a lo largo de una intervención basada en restricción calórica en 135 mujeres obesas, mediante la integración de diferentes conjuntos de datos. Obtuvieron biopsias de tejido adiposo subcutáneo, de las que purificaron DNA, RNA y la fracción lipídica. Esta estrategia permitió identificar el inesperado papel central de un ácido graso menor en el tejido adiposo, el ácido miristoléico. Se identificaron interacciones entre el ácido miristoléico y diversos transcritos que codifican enzimas involucradas en la conversión de glucosa en lípidos, con lo que se propone que el ácido miristoléico muestra efectos metabólicos favorables en la reducción de la masa grasa durante la restricción calórica.^{23,24}

Sin embargo, hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio que analice las complejas interacciones interorgánicas (hígado, tejido adiposo e intestino) que subyacen a la fisiopatología de la obesidad y las complicaciones gastrointestinales asociadas, así como la respuesta a los distintos tratamientos.

La cirugía bariátrica es un modelo y una oportunidad única para acceder a muestras de tejidos relevantes el estudio de la fisiopatología de la obesidad y sus comorbilidades en humanos y analizarlas mediante la combinación de técnicas de genómica de nueva generación (metabólica, transcriptómica, metilómica, lipidómica y proteómica).

La investigación en estas áreas permitirá la identificación de marcadores diagnósticos y predictivos. En este sentido, es fundamental el desarrollo de otras tecnologías suficientemente sensibles que nos permitan monitorear los cambios metabólicos que ocurren durante la progresión de la enfermedad y en respuesta a distintos tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A theory of the epidemiology of population Change. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1971; 49: 509-538.
2. OMS. Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. 2003. <http://www.fao.org/wairdocs/who/ac911s/ac911s00.htm>
3. Gershenson C, Wisdom TN. Previene enfermedades crónico-degenerativas con vacunas sociales. *Cir Cir*. 2013; 81: 83-84.
4. Encinas-Sotillos A, Cañones-Garzón PJ, Ortega Anta RM, *et al*. Nutrición y enfermedades del aparato digestivo. *Medicina General* 2000; 29: 978-983.
5. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública Mex*. 2002; 44 (Supl. 1): S144-S160.
6. Rubio Monteverde H. Tabaquismo: Grave Problema de Salud. 2010; 1-21. http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/09_sep_2k9.pdf
7. CONADIC. Análisis del Consumo de Sustancias en México. Comisión Nacional contra las Adicciones. *Inf Ejec*. 2015; Análisis d:10.
8. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 13-27.
9. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-196.
10. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, *et al*. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Pública Mex* 2013; 55 (supl. 2): S151-S160.
11. Phan-Hug F, Beckmann JS, Jacquemont S. Genetic testing in patients with obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 133-143.
12. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256: 51-54.
13. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, *et al*. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804-814.
14. Abu Bakar MH, Sarmidi MR, Cheng KK, *et al*. Metabolomics - the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Mol Biosyst* 2015; 11: 1742-1774.
15. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med* 2009; 121: 21-33.
16. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, *et al*. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-1145.
17. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, *et al*. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1511-1523.
18. Tiu A., Redinger R. Obesity and Its Impact on Gastrointestinal Disease. En: Wright RA. *Hospital Physician Gastroenterology Board Review Manual* 2005; 11: 1-12.
19. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, *et al*. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012; 367: 695-704.
20. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, *et al*. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 413-422.
21. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, *et al*. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 178ra141.
22. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition* 2010; 26: 1031-1037.
23. Khanna, V, Malin SK, Bena J, *et al*. Adults with long-duration type 2 diabetes have blunted glycemic and beta-cell function improvements after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 523-526.
24. Nguyen KT, Billington CJ, Vella A, *et al*. Preserved Insulin Secretory Capacity and Weight Loss Are the Predominant Predictors of Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes* 2015; 63: 3104-10.
25. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, *et al*. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347: f5934.
26. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013; 148: 563-569.

Enfermedad por hígado graso

Dr. Raúl Bernal Reyes

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un padecimiento de alta prevalencia que frecuentemente se encuentra asociado a otras patologías que conforman el llamado síndrome metabólico (SM). Éste se caracteriza además de la obesidad por la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipidemias (DLP) y más recientemente se agregó como un componente más el hígado graso no alcohólico (HGNA), el cuál es la manifestación hepática de éste síndrome y se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en un porcentaje igual o mayor del 5%; la mayor parte de los pacientes mantienen esta condición el resto de su vida y aunque se sabe que ésta puede ser reversible mediante cambios significativos en el estilo de vida, algunos de ellos pueden evolucionar a un estado inflamatorio que se conoce como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y un porcentaje menor desarrolla fibrosis y cirrosis hepática; y de éstos algunos pueden complicarse con la aparición de hepatocarcinoma (HCa).

Debido a un aumento notable en el consumo de dietas hipercalóricas y a un incremento significativo del sedentarismo en la población mundial, los casos de SM han proliferado en forma alarmante, particularmente en los países desarrollados y cada vez son más frecuentes en los países en vías de desarrollo; es por eso que dado el creciente número de casos de SM, hoy en día ya se considera al HGNA como la enfermedad hepática más frecuente a nivel mundial.

Por otra parte el impacto que esta epidemia está provocando se refleja en un muy elevado

costo en lo social y económico, con una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

El panorama es sombrío, es tal la magnitud del problema que se prevé que en poco tiempo los sistemas de salud en todo el mundo, aun aquellos de los países más ricos muy pronto se verán rebasados y serán incapaces de atender la variada morbilidad y la creciente mortalidad de un número cada vez mayor de enfermos con SM con diversas combinaciones de sus componentes: HGNA, obesidad, DM2, HTA y DLP.

La historia natural de ésta enfermedad ha revelado que la asociación con otras enfermedades es común; es por eso que se considera que el HGNA es una enfermedad sistémica y que el daño no se limita al hígado, cada vez es mayor la evidencia de las asociaciones con otras entidades patológicas, particularmente a nivel cardiovascular, metabólico y neoplásico, las que por cierto son en gran medida responsables de la mortalidad de los enfermos con HGNA.

De no actuar de inmediato se prevé que para el año 2030 en los Estados Unidos, el HGNA será la principal causa de HCa y ocupará la primera posición entre las indicaciones de trasplante hepático.¹

PREVALENCIA

En un reciente meta-análisis se hizo una revisión bibliográfica de 1989 a 2015, se revisaron 729 estudios, de los cuales solamente se incluyeron 89 de 22 diferentes países para el análisis, con un número total de casos de

8,515,431, la mayoría de ellos procedentes de Estados Unidos.²

Una primera observación de este trabajo fue que en el análisis de prevalencias del HGNA se encontraron resultados muy variables debido a que los métodos de diagnóstico que se utilizaron no fueron uniformes, es por eso que no pudieron considerarse la mayoría de los trabajos; en vista de lo anterior se decidió considerar solamente aquellos estudios en los cuáles el diagnóstico se realizó con métodos de imagen y no solamente con pruebas funcionales; así, con cierta uniformidad de criterios se estableció una prevalencia global de HGNA de 25.2% (IC 95% 22.10–28.65), la mayor prevalencia se reportó en Medio Oriente y Sudamérica y la menor en África. En la tabla número 1 se muestran las prevalencias promedio de HGNA en diferentes zonas del mundo, de acuerdo a los diferentes estudios revisados.

En el año 2014, cuando la población de los Estados Unidos era de 318.5 millones de personas, se realizó uno de los estudios más

impactantes, porque con buena metodología se investigó en 400 personas de ambos sexos, de entre 17 y 70 años de edad la prevalencia de HGNA con ultrasonido y biopsia hepática; de los resultados observados, se reportó que en el 46% de la muestra se logró documentar el diagnóstico de HGNA y de éstos el 12.2% ya habían evolucionado a EHNA; esto significa, de acuerdo a las cifras de población que alrededor de 146 millones de personas en los Estados Unidos en 2014 podrían ser portadores de HGNA y hasta 38.8 millones podrían tener EHNA.

Todo parece indicar que la prevalencia va en aumento, por lo que es de suponer que a la fecha, esta cifra se ha incrementado; por cierto que en éste, al igual que en otros reportes la población de origen hispano fue la más afectada.³

Independientemente de la región geográfica, la edad es un factor determinante de la enfermedad, tal como se muestra en la tabla 2, donde claramente se observa que a mayor edad, mayor prevalencia del HGNA.

Tabla 1. Prevalencia de HGNA en diferentes regiones del mundo. Modificado de Younossi S. Hepatology 2016; 64(1): 73.

REGIÓN	PREVALENCIA (%)
ÁFRICA	13.4
EUROPA	23.7
NORTEAMÉRICA	24.1
ASIA	27.3
SUDAMÉRICA	30.4
MEDIO ORIENTE	31.7

Tabla 2. Prevalencia de HGNA por grupos de edad. Modificado de Younossi S. Hepatology 2016; 64(1): 73.

GRUPO DE EDAD	PREVALENCIA (%)
30 – 39	22.43
40 – 49	26.53
50 – 59	27.40
60 -69	28.90
> 70	33.99
PROMEDIO	24.29

Por otra parte el promedio acumulado de prevalencia de EHNA entre los pacientes con HGNA a quienes se les realizó biopsia hepática fue de 59.1% (IC 95% 47.55–69.73), con el mayor porcentaje reportado en los estudios realizados en Asia (69.25%).

En América Latina, y por los motivos ya mencionados, la prevalencia muestra amplias variaciones que van del 17 al 33% y es de destacar que en estudios comparativos con frecuencia la población mexicana es la que presenta la prevalencia más alta.⁴ En México se han publicado pocos estudios epidemiológicos, entre los más importantes se reporta una prevalencia para HGNA del 14% en población que acudió a una revisión médica general de su aseguradora⁵ y para EHNA del 10.3% en población abierta, con la diferencial del 7.1% en población no diabética y del 18.5% en diabéticos.⁶

INCIDENCIA

El análisis de la incidencia de esta enfermedad, no ha sido debidamente explorado, son pocos los trabajos con los que se cuenta a nivel mundial y los resultados también muestran amplias variaciones; en Japón se ha reportado una incidencia anual de HGNA de 31 casos por 1,000 habitantes⁷, en Italia 18.5 por 1,000.⁸ Mientras que en Inglaterra se reportan 29 casos por 100,000 habitantes⁹, y en Israel 28 por 1,000 personas/año (IC 95% 19.34–40.57).²

GRUPOS DE RIESGO

Dadas las dimensiones de esta epidemia, las expectativas que se tienen a nivel mundial a corto y a mediano plazo, así como la magnitud de la carga sanitaria y económica que ésta representa; la identificación de grupos de riesgo es crucial para detener la creciente tendencia a la alza de estos casos y actuar en la medida de lo posible con la mayor oportunidad.

El mayor riesgo asociado al HGNA lo tienen los pacientes con SM y este es mayor en la medida en que un paciente sume más componentes del síndrome; de estos componentes, la obesidad es el factor que se encuentra asociado con mayor frecuencia; en segundo lugar se encuentra la DM2. Si bien es cierto que

no todos los sujetos obesos tienen hígado graso, ni todos aquellos con HGNA son obesos; se sabe que hasta el 30% de los hombres y el 40% de las mujeres con obesidad pueden tener HGNA.¹⁰ Los reportes más recientes revelan que es en el sexo masculino donde se observan el mayor número de casos y se atribuye este hecho a la mayor predisposición de los hombres a desarrollar la llamada obesidad visceral o androide, la cual representa un mayor riesgo de morbi-mortalidad asociada.

El grupo étnico también se ha relacionado con mayor riesgo de HGNA; varios estudios han explorado esta línea de investigación, principalmente en los Estados Unidos y han demostrado que la llamada población hispana y particularmente la de origen mexicano tiene un mayor riesgo de sufrir la enfermedad, aun a pesar de que sus índices de obesidad son inferiores a los que se observan en la población afro-americana;⁴ esto es, aun cuando los afro-americanos tienen más obesidad, son los mexicanos quienes padecen más HGNA y sus complicaciones. Este hecho podría ser explicado en parte porque se ha demostrado que el polimorfismo PNPLA3 rs738409 (G) que se asocia más frecuentemente al HGNA es más frecuente en población mexicana que en población anglosajona o que en la afroamericana.¹¹

El HGNA puede presentarse a cualquier edad y en ambos sexos. Sin embargo, como ya fue mencionado, en adultos la prevalencia aumenta con la edad con un pico significativo entre los 40 y 65 años,¹² aunque no son raros los reportes de la enfermedad en adultos mayores; la edad se comportó como un predictor independiente de progresión de la enfermedad en mujeres japonesas,¹³ lo cual ha sido motivo de especulación respecto de si los estrógenos podrían tener algún efecto protector en mujeres más jóvenes.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se calcula que en términos generales el 90% de los pacientes con HGNA tienen cuando menos un componente del SM y el 30% llegan a tener hasta 3; así el riesgo de HGNA aumenta de 4 a 11 veces en portadores de SM y se considera que el RR de HGNA aumenta en obesos del 25–93%, en diabéticos del 30–50% y en dislipidémicos puede llegar hasta el 93%.¹⁴

En el multicitado meta-análisis epidemiológico de Younossi, se encontró una prevalencia global del SM en pacientes con HGNA de 42.5% (IC 95% 30–56) y en pacientes con EHNA de 70.65% (IC 95% 54.6 – 82.7);² en este mismo trabajo se reportó en pacientes con HGNA una prevalencia global de hiperlipidemia de 69.16% (IC 95% 49.9–83.4), para obesidad de 51.34% (IC 95% 41.3–61.2), para HTA de 39.34% (IC 95% 33.1 – 45.8) y para DM2 de 22.5% (IC 95% 17.92–27.89); y en los pacientes con EHNA documentada, como era de esperar se reportaron prevalencias mayores, a saber: obesidad 89.19% (IC 95% 74.5–95.88), hiperlipidemia 72.13% (54.59–84.78), HTA 67.97% (IC 95% 56.31–77.74) y DM2 43.63% (30.28–57.98).²

CIRROSIS HEPÁTICA

Cuando se comparan estos pacientes con la población general, el riesgo de desarrollar CH y hepatocarcinoma (HCa) está aumentado en ellos,¹⁵ al igual que el riesgo de una mortalidad mayor por enfermedades hepáticas; se calcula que hasta el 41% de los pacientes con EHNA pueden presentar progresión de la fibrosis, con una tasa promedio de progresión anual de 0.09% (IC 95% 0.06–0.12);¹⁶ la tendencia es tal que hoy en día se estima que en pocos años la CH secundaria a HGNA será la primera indicación de trasplante hepático en los Estados Unidos.¹⁷

Considerando las cifras que se han reportado en nuestro país: con una prevalencia estimada del 10.3% para EHNA,⁶ es de suponer que podría haber poco más de 11 millones de mexicanos con EHNA y casi 3 millones de ellos en riesgo de CH por EHNA.

HEPATOCARCINOMA

En los pacientes con HGNA la aparición del HCa puede no necesariamente estar precedido de CH en un porcentaje que puede variar entre el 12% y el 42% de los casos de EHNA con DM u obesidad; lo cual hace suponer que de forma independiente la DM, la obesidad y el estado proinflamatorio sistémico que la acompaña pueden inducir la aparición del HCa, aun en ausencia de fibrosis hepática.¹⁸

La incidencia anual de HCa en pacientes con HGNA es de 0.44 por 1,000 personas/año (IC

95% 0.29–0.66) y en quienes ya desarrollaron EHNA aumenta a 5.29 por cada 1,000 personas/año, aunque con un amplio intervalo de confianza que incluye la unidad (IC95% 0.75–37.5).

El pronóstico de los pacientes con HCa relacionado a HGNA es peor que el de aquellos con Hepatitis por virus B o C, al grado tal que se considera al HGNA como un predictor independiente de mortalidad a un año; sin embargo, hoy en día se trasplantan menos pacientes con HGNA que con Hepatitis Viral; es por eso que dada la magnitud de la epidemia de casos de HGNA, un tema polémico en la actualidad es: ¿qué tan conveniente es el muestreo generalizado del grado de fibrosis en los pacientes con HGNA?, para poder detectar oportunamente, a aquellos que son candidatos a trasplante hepático.¹⁹

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Son varios los reportes que han puesto en evidencia que el HGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis coronaria; pero también se ha asociado con alteraciones en el metabolismo del tejido miocárdico, arritmias cardíacas y esclerosis valvulares.²⁰ La mayor importancia de esta asociación radica en que la primera causa de muerte en los pacientes con HGNA son precisamente las enfermedades cardiovasculares.

INSUFICIENCIA RENAL

Tanto el HGNA como la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) comparten factores de riesgo como la resistencia a la insulina, la DM2 y la HTA, por lo que cada vez es más clara la asociación entre ambas entidades; entre los pacientes con HGNA, el riesgo de IRC va de un 1.5 a un 4.3, según las diferentes series, en tanto que la prevalencia de IRC en pacientes con EHNA puede ir del 20 al 50%.²¹

ADENOCARCINOMA DE COLON

Debido a que la obesidad es una constante en la mayoría de los pacientes con HGNA y que a su vez se le considera un estado *inflamatorio sistémico*, la asociación con neoplasias es mucho más frecuente en pacientes con HGNA que en sujetos no obesos; así lo

confirman algunos trabajos que reportan mayor prevalencia de adenomas de colon en pacientes con HGNA comparados con sujetos sanos: 34.7% vs 21.5% respectivamente; por otra parte, una vez ajustados los factores de riesgo los pacientes con EHNA tienen un OR de 4.8 para lesiones benignas y de 5.3 para lesiones malignas del colon.²²

Algunas otras patologías han sido asociadas con el HGNA en menor proporción de las anteriormente descritas, se mencionan entre otras: ovario poliquístico; acantosis *nigricans*, particularmente en niños; apnea obstructiva del sueño, osteoporosis e hipotiroidismo.²¹

MORTALIDAD

En la mayoría de los casos el HGNA tiene un curso benigno, debido a que permanecerá en forma estacionaria en la fase de esteatosis. Sin embargo, es posible que entre un 25-30% de los pacientes llegue a desarrollar EHNA y en esa condición el pronóstico es muy diferente, estos pacientes pueden desarrollar CH y/o HCa; y aquí el punto de mayor preocupación radica en que el número de casos es creciente a nivel mundial y se prevé que aunque los casos complicados son los menos, es tal el volumen de enfermos con EHNA que en pocos años esta será también la principal causa de defunciones por daño hepático.

Hasta ahora la primera causa de muerte entre los pacientes con HGNA es de origen cardiovascular, seguida de las neoplasias y en tercer lugar las debidas al daño hepático (23, 24); lo cual podría explicarse por la alta prevalencia de DM, resistencia a la insulina, dislipidemia, HTA, a una mayor aterosclerosis subclínica y enfermedad coronaria que se relacionan directamente con HGNA.²⁵ Se estima que la mortalidad a 10 años en los pacientes con EHNA y fibrosis avanzada puede ser cercana al 10%.²⁶

COSTO

Hay pocos estudios que hayan explorado el costo de esta enfermedad y de sus complicaciones, sin embargo, es claro que los recursos económicos y la infraestructura sanitaria necesaria para su atención, son cada vez mayores; recientemente se publicó un estudio en los Estados Unidos que incluyó a 29,528

pacientes en un análisis a 5 años, lo primero que ellos observaron fue que el número de consultas por esta enfermedad se incrementó de 3585 en 2005 a 6646 en 2010; los costos por paciente aumentaron de 2,624 USD a 3,608 USD; y también se incrementó la prevalencia de comorbilidades asociadas al HGNA en el mismo lapso de 5 años.²⁷ Todos los pronósticos indican que estos costos seguirán aumentando y de igual manera se ha observado que el impacto en la calidad de vida de estos pacientes, también es significativo.²⁸

CONCLUSIÓN

El HGNA es un padecimiento altamente prevalente a nivel mundial, se puede presentar a cualquier edad en ambos sexos; frecuentemente se encuentra asociado a otras enfermedades entre las que destacan la obesidad, la DM, la HTA y algunas neoplasias; una tercera parte de los pacientes puede evolucionar a EHNA y un porcentaje menor a cirrosis y hepatocarcinoma. Es importante reconocer los factores de riesgo que son precisamente el SM, la edad avanzada y el origen mexicano entre los principales, para intervenir oportunamente en ellos.

La mortalidad en estos pacientes está relacionada en primer lugar con enfermedades cardiovasculares, en segundo lugar a las neoplásicas y en tercero a las de origen hepático; los costos de atención son cada vez mayores y se prevé que en pocos años esta será la primera causa de cirrosis, hepatocarcinoma y trasplantes hepáticos, lo cual conlleva un gasto enorme en salud, que de no corregirse pronto, llevará a la quiebra a muchos sistemas de salud en todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, *et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253.
2. Younossi ZM, Koenig A, Abdelatif D, *et al.* Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1): 73-84.
3. Williams C, Stengel J, Asike MI, Torres DM, *et al.* Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-31.
4. Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, *et al.* Prevalence of Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hispanic/Latino Individuals Differs by Heritage. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2015; 13: 569-76.
5. Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia NC, *et al.* Prevalencia de hígado grado no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 453-9.
6. Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalence of Non-Alcoholic Steatohepatitis. Comparative Study with Diabetic Patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2000; 65(2): 58-62.
7. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, *et al.* Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 2005; 41: 64-71.
8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, *et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology* 2007; 46: 1387-91.
9. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med* 2007; 7: 119-24.
10. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
11. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, *et al.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5
12. Frith J, Day CP, Henderson E, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009; 55: 607-13.
13. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, *et al.* The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143(10): 722-8.
14. Uscanga-Domínguez L. Guías Clínicas de HGNA de la AMG. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 126.
15. Soderberg C, Stal P, Askling J, *et al.* Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602.
16. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-138.
17. Gregory A, Michelotti, Mariana V. Machado and Anna Mae Diehl. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2013; 10: 656-65.
18. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes, Obesity, and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 361-379.
19. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, *et al.* Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States From 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62: 1723-1730.
20. Byrne Ch, Targher G. NAFLD a Multisystem Disease. *Journal of Hepatology* 2015; 62: S47-S64.
21. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2014; 59(3): 1174-97.
22. Wong VW-S, Wong GLH, Tsang SW-C, *et al.* High prevalence of colorectal neoplasm in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829-836.
23. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; 51: 373-375.
24. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365.
25. Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: Meta-analysis *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107(1): 10-16.
26. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1413-1419.
27. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, *et al.* Trends in outpatient resource utilizations and outcomes for medicare beneficiaries with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49: 222-227.
28. Younossi ZM, Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 1245-1253. DOI 10.1007/s40273-015-0316-5

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Dra. María Saraí González Huezo

Dr. Eduardo García González

Dr. Jorge Alejandro López Cossío

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC), es la tercera causa más común de muerte por cáncer en el mundo. Presenta un alto índice de letalidad por múltiples factores, entre los que se encuentran la biología tumoral, el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad y la limitación en las opciones curativas, al surgir en un hígado cirrótico en la mayoría de los casos.

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia del CHC, globalmente atribuida a la pandemia de infección crónica por el VHC y en ciertas regiones geográficas por el VHB, agente bien conocido que aun en ausencia de cirrosis es un factor de riesgo para el desarrollo de este tumor. El consumo crónico de alcohol es otro factor de riesgo identificado. Sin embargo, existe cada vez más evidencia del papel que juega el hígado graso no alcohólico (HGNA), como factor de riesgo para enfermedad hepática crónica y desarrollo del CHC; de hecho actualmente se considera la tercera causa de trasplante hepático en ciertas regiones geográficas.¹

La obesidad por otro lado, ha sido identificada desde hace más de una década como factor de riesgo para el desarrollo de diversos cánceres,^{2,3} entre ellos, el carcinoma hepatocelular.

En la presente revisión, se expone la información disponible relacionada con la obesidad y el desarrollo del CHC, sin dejar de mencionar la importancia del papel del HGNA como asociación frecuente entre ambos. Además,

se discute la evidencia experimental y clínica de los mecanismos moleculares asociadas con la obesidad y hepatocarcinogénesis, incluidos los que pueden explicar el desarrollo de cáncer de hígado en ausencia de cirrosis, hecho cada vez más frecuentemente reportado en la literatura.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

El incremento a nivel global de la obesidad se ha convertido en uno de los retos más difíciles en cuestión de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad definida como índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m² casi se ha duplicado. En el mundo el sobrepeso y la obesidad se asocian con más muertes que lo causado por el bajo peso.³

La obesidad es un factor de riesgo de enfermedades como la diabetes mellitus (DM) tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.^{4,5} Aunque en las últimas décadas ha disminuido la morbimortalidad cardiovascular en algunos países desarrollados, el aumento en la incidencia de obesidad y DM podría invertir esta tendencia.⁴ En 2013 la OMS adoptó el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles, fijando como objetivo el 0% de aumento en relación a prevalencia de obesidad entre los años 2010-25.⁶

En México, la epidemia de obesidad ha sido ampliamente documentada a través de las encuestas nacionales de salud (ENSANUT).⁷ En el año 2000, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos fue de 60.7%, en el 2006

de 66.7% y para el 2012 fue de 69.4% como se observa en la **Tabla 1**. Cabe destacar que la proporción de obesos se aproxima a más del 40% de manera constante. El sobrepeso fue definido como IMC >25 pero <29.9 kg/m². Estos datos ubicaron a México como uno de los países con mayor obesos a nivel global,⁸ siendo mayor en el sexo masculino con respecto al femenino; sin embargo, recientemente la obesidad severa se ha incrementado en el sexo femenino de manera importante.

Un dato sumamente alarmante es el incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil mexicana, la cual ocupa el primer lugar a nivel mundial. La última encuesta nacional en salud y nutrición del 2012 reporta una prevalencia de sobrepeso/obesidad en niños de 5 a 11 años en 34.4%, y en adolescentes entre 12 a 19 años en el 43.9%. Estos datos estadísticos sugieren que es de esperar que continúe el incremento en la obesidad en nuestra población y por lo tanto incremento de la incidencia de las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas asociadas en el futuro cercano. De manera interesante, existe evidencia de la asociación directa entre la presencia de obesidad en la infancia y el desarrollo posterior del CHC.⁹

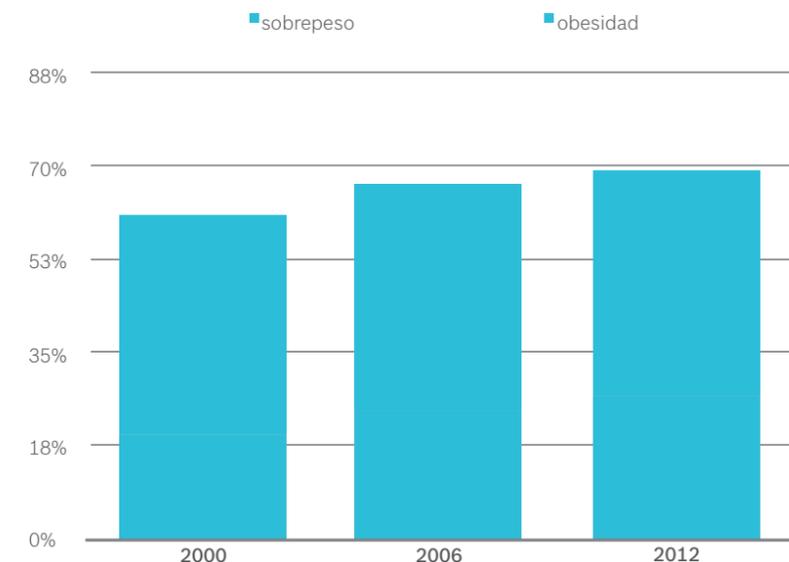
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

Es difícil contextualizar el CHC en presencia de obesidad sin mencionar el HGNA. El HGNA es un síndrome definido por acumulo excesivo de triglicéridos en el hígado, que no es secundario a otras causas de enfermedad hepática. Es más común en personas que tienen obesidad central, resistencia a la insulina o DM tipo 2, hipertensión y dislipidemia, todos estos componentes del síndrome metabólico y asociados a enfermedades cardiovasculares.¹⁰

El HGNA se caracteriza por esteatosis hepática y eventual progresión a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis y CHC. La tasa de progresión del hígado graso no alcohólico es variable, la presencia de obesidad y diabetes están asociados con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad.¹¹ Estos factores han sido asociados a un incremento de riesgo, tanto de manera independiente, como cuando forman parte del síndrome metabólico, tan sólo la DM incrementa el riesgo de CHC de manera independiente en 2 a 3 veces.

La prevalencia de HGNA se encuentra en aumento en todo el mundo. En Estados Unidos se ha informado una prevalencia del 10-30%,

Tabla 1. Sobrepeso y obesidad en población mexicana adulta en las diferentes Encuestas Nacionales en Salud y Nutrición (2000, 2006 y 2012)



tasas similares se han descrito en Europa y Asia.^{12,13} Un dato alarmante, es el hecho de que algunos estudios han demostrado una prevalencia del 38% de HGNA en niños con obesidad,¹¹ y hasta un 70 a 80% de los individuos con IMC mayor a 30 kg/m², lo que sugiere que alrededor del 30% de la población norteamericana podría tener HGNA.^{14,15}

No se conoce la prevalencia precisa del hígado graso en la población mexicana. Existen estudios que han tratado de demostrar la prevalencia, sin embargo, son estudios de cohorte muy pequeños.¹⁶⁻¹⁸ La prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a la encuesta nacional en salud y nutrición del año 2000, fue de 34% en adultos.¹⁹ De acuerdo a la Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), México es el país con el mayor nivel de obesidad en el mundo y tomando en cuenta que la obesidad es considerada uno de los principales factores de riesgo para HGNA, nos enfrentamos ante una entidad frecuente pero poco diagnosticada. De acuerdo la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición del 2012,⁷ 70% de mexicanos adultos presentan sobrepeso/obesidad, 25-27% tiene Diabetes Mellitus y alrededor de 30% Hipertensión arterial, por lo que no es descabellado asumir que al menos un tercio de nuestra población adulta puede presentar algún grado de HGNA.

OBESIDAD Y CARCINOMA HEPATOCELULAR

La obesidad contribuye en gran medida al desarrollo de CHC, ya sea de manera independiente o como cofactor.^{21,22} En un estudio de cohortes que incluyó a 900.000 adultos estadounidenses, el riesgo de morir de cáncer de hígado fue 4.5 veces mayor en los hombres con un IMC de 35 kg/m² o superior en comparación con el grupo con un IMC normal.² Se ha documentado que a mayor IMC, mayor es el riesgo de CHC. Una revisión sistemática reciente realizada en >90 millones de personas-año encontró una asociación positiva entre obesidad (IMC >30kg/m²) y riesgo de CHC, con riesgo relativo que varió desde 1.4 a 4.1.²²

El sobrepeso/obesidad también son cofactores conocidos para el desarrollo de CHC en pacientes con enfermedad hepática crónica viral o relacionados con el alcohol, aunque su

importancia es a menudo subestimada. En pacientes con infección crónica por VHC, la obesidad a través de la resistencia a la insulina aumenta la progresión de la fibrosis hacia la cirrosis y *per se* el riesgo de CHC, de manera independiente al riesgo implícito por el VHC.²³

La prevalencia del CHC asociado a HGNA varía en diferentes regiones geográficas, aunque parece estar subestimado; un estudio del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos, documentó que la prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico fueron dos veces más frecuentes en individuos con CHC, y permanecieron significativamente importantes una vez que los ajustaron para otros factores potencialmente confusores.²⁴

También en el Reino Unido, 66% de los pacientes con CHC presentaron al menos un componente del síndrome metabólico, de acuerdo a un reporte reciente.²⁵

El riesgo de desarrollar CHC en individuos con EHNA parece ser menor que el riesgo atribuido a cirrosis de etiología viral o la relacionada al alcohol, aunque la pandemia de obesidad a nivel global podría revertir estas cifras. Además, es de suma importancia recordar que el HGNA puede no ser identificado en los casos de CHC que surgen en la cirrosis llamada criptogénica. Recordemos que la tercera causa de cirrosis en México es catalogada como criptogénica, y que bien podría ser atribuida a HGNA.^{26,27}

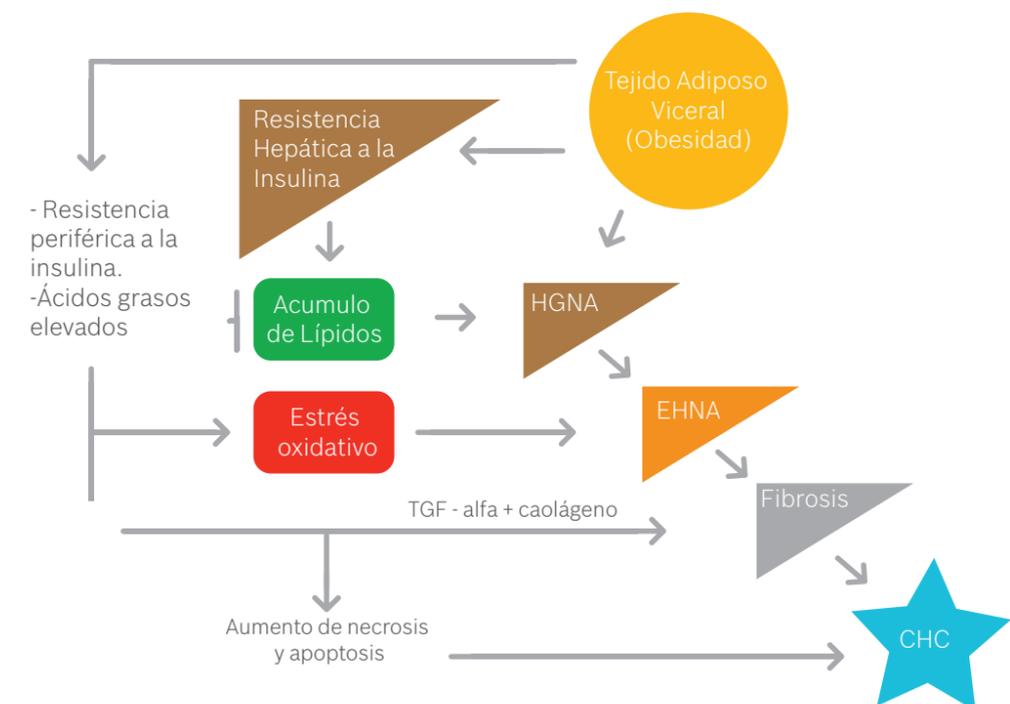
Recientemente, ha sido documentado cada vez más frecuentemente la presencia de CHC con HGNA en ausencia de cirrosis, particularmente en el contexto de EHNA.²⁸⁻³¹ Las características del CHC sobre hígado no cirrótico son diferentes, a nivel epidemiológico la prevalencia es mayor en el sexo femenino y generalmente es diagnosticado en etapas avanzadas, ante la falta de sospecha de CHC en este grupo, por lo que la población con hígado graso no alcohólico potencialmente en riesgo de desarrollar CHC puede ser muy grande, lo que hace necesario comprender mejor los factores de riesgo relacionados con esta entidad y generar estrategias para combatirla.

La historia natural del HGNA incluye tradicionalmente los siguientes pasos (Figura 1):^{32,33}

Una fase de desarrollo de la esteatosis simple, se caracteriza por el depósito de un exceso de triglicéridos en el hepatocito, desencadenado principalmente por la resistencia a la insulina, marcando así la primera fase de daño hepático. La siguiente fase se caracteriza por inflamación, que aparece como respuesta a la generación de estrés oxidativo, esta fase es la determinante hacia la progresión de la EHNA y la posterior complicación con fibrosis cirrosis y CHC. La inflamación de la EHNA ocurre como respuesta a la generación de estrés oxidativo. Debido a la falta de respuesta de los antioxidantes al neutralizar el exceso de radicales libres, que se producen en el interior del hepatocito con HGNA. El estrés oxidativo tiene las siguientes consecuencias a nivel celular: 1) Causa daño a las membranas celulares, iniciando quimiotaxis de polimorfonucleares (PMN) e inflamación. 2) Aumenta enzimas y factores de transcripción que a su vez aumenta la síntesis de citocinas pro-inflamatorias y pro-fibrogénicas. 3) Desnaturaliza e inactiva a las proteínas y enzimas. 4) Produce activación de los meca-

nismos de apoptosis y necrosis. 5) Es capaz de producir mutaciones genéticas que en ocasiones dan lugar al desarrollo de cáncer. Histológicamente, se caracteriza por inflamación lobulillar, alteraciones de los hepatocitos con balonización, cuerpos de Mallory Denk y presencia de megamitocondrias. Tras la intensificación de la inflamación por parte de los radicales libres y las citocinas pro-inflamatorias, principalmente Factor de Necrosis tumoral alfa (FNT- α), se produce activación de las células hepáticas estelares, que a la vez se transforman en miofibroblastos con capacidad de secretar matriz extracelular y factor de crecimiento transformante alfa (FCT- α) el cual aumenta la síntesis de colágeno tipo I e inhibe la síntesis de metaloproteinasas. Los efectos mencionados producen aumento de la matriz extracelular y fibrosis hepática. Un factor adicional que contribuye a la fibrosis es el aumento del inhibidor del activador de plasminógeno. Este disminuye la concentración de plasmina, proteasa que degrada y reemplaza el colágeno de la matriz extracelular hepática, en consecuencia se incrementa la matriz extracelular y se produce fibrosis, hasta llegar a la cirrosis.

Figura 1. Fisiopatología de la obesidad, HGNA y CHC



MECANISMOS DE HEPATOCARCINOGENESIS EN LA OBESIDAD

Se ha descrito la secuencia displasia-cáncer en la mayoría de los procesos neoplásicos incluyendo el CHC, entre los que incluyen daño, inflamación y fibrosis acompañados de regeneración y proliferación celular, lo que es terreno fértil para el desarrollo de cáncer. En el CHC asociado a obesidad e HGNA la cirrosis no parece ser un prerrequisito, por lo que consideramos importante exponer los mecanismos descritos y asociados a hepatocarcinogenesis en presencia de obesidad y HGNA, ya que este contexto parece involucrar procesos únicos a diferencia de otras causas de CHC.

Estado proinflamatorio crónico (citocinas y adipocinas)

Existe evidencia que muestra que la obesidad está asociada a un estado proinflamatorio crónico con inflamación sistémica de bajo grado, lo que provoca la secuencia de cambios que van desde esteatosis hepática a EHNA, fibrosis, cirrosis y CHC; el cambio de esteatosis a esteatohepatitis es una clave importante para la progresión hacia neoplasia.³³

Existen 3 células que se ven involucradas en la hepatocarcinogénesis; adipocitos, macrófagos y hepatocitos. Los niveles elevados de insulina y Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés) puede llevar a un incremento en la secreción de citocinas en el tejido adiposo e hipertrofia de los adipocitos, que junto con otras células inflamatorias liberan diversos factores proinflamatorios incluyendo FNT, IL-6, IL1beta, IL-8, IL-10, IL-18, IL-17.³⁴ Las citocinas liberadas por los adipocitos y macrófagos llegan a la circulación portal donde estimulan a las células de Kupffer y a hepatocitos para producir más citocinas, provocando amplificación de la cascada inflamatoria.³⁴ También participan hormonas como la leptina y la adiponectina, la leptina es secretada por los adipocitos, sus niveles se encuentran elevados en sujetos diabéticos y en obesos y correlaciona de manera directa con el IMC, juega un papel en la fibrogénesis así como la iniciación y progresión del CHC.³⁵ La adiponectina es una hormona secretada por los adipocitos, en sujetos obesos se han observado niveles disminuidos de la misma, esta hormona tiene

propiedades anti-inflamatorias, por lo que en obesos se ha correlacionado con un aumento de marcadores inflamatorios,^{36,37} algunos estudios han demostrado un pronóstico pobre en pacientes con CHC y niveles bajos de adiponectina, esta hormona protege en contra de la generación tumoral hepática mediante diversas vías, anti-inflamatorias, anti-angiogénicas y propiedades que limitan el crecimiento tumoral.³⁸

Insulina

Como ya fue comentado, es frecuente encontrar componentes del síndrome metabólico en pacientes con CHC, postulando que es un factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia,³⁹ lo que condiciona un peor pronóstico en la evolución del CHC y mayor riesgo de recurrencia después del tratamiento.⁴⁰ Así mismo la diabetes es un factor de riesgo independiente para el CHC, se estima que incrementa el riesgo de hasta 2-3 veces, existe variabilidad en diferentes estudios reportando riesgos de hasta 32.76-82.25 al ajustar para otros factores potencialmente confusores.^{41,42} Dentro de la fisiopatogenia se ve implicada la resistencia a la insulina, debido a que existe un gran sistema de señalización relacionado a los efectos anabólicos que provoca, la hiperinsulinemia provoca un incremento en los niveles de factor de crecimiento insulínico (IGF por sus siglas en inglés) el cual se encuentra asociado a un aumento en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis activando diversas vías oncogénicas.⁴³

Existe variabilidad en los diferentes estudios de población que se han realizado en cuanto al diagnóstico, tratamiento de la diabetes y la muestra utilizada para determinar con mayor claridad el riesgo que confiere. Se ha observado que el tratamiento con metformina y estatinas puede llegar a disminuir el riesgo de CHC, sin embargo, aún queda pendiente aclarar la relación entre diabetes y CHC en estudios posteriores.⁴⁴

Disbiosis

En estudios recientes realizados en modelos animales se ha encontrado una relación entre alteraciones en la microbiota intestinal y el desarrollo de CHC. En un estudio se analizaron las heces de pacientes con CHC y controles sanos y se observó que existía una diversidad moderada en la microbiota de ambos grupos,

particularmente un incremento en Fusobacteria, Proteobacteria y disminución de Bacteroidetes, sin embargo, se desconoce si estos cambios se encuentran relacionados con cirrosis o el propio CHC.⁴⁵

Los lipopolisacáridos bacterianos juegan un papel importante, estos son reconocidos por los receptores Toll-like-4 (TLR4) y se ha visto en modelos animales que promueven el crecimiento del CHC, mediante un aumento en la proliferación celular y prevención de la apoptosis, pero no son indispensables para la iniciación del CHC.⁴⁶

Otro mecanismo relacionado con la disbiosis son los metabolitos bacterianos, estos pueden ser pro-oncogénicos, como sucede con el ácido desoxicólico (DCA) el cual se sabe que provoca daño al ADN celular.⁴⁷ Otros mecanismos involucrados son alteraciones de la barrera mucosa epitelio, aumentando la permeabilidad de productos microbianos y activación de citocinas proinflamatorias, alimentos procesados, el consumo alto en grasas y bajo en fibra pueden alterar la microbiota intestinal así como el abuso de antibióticos.⁴⁸

Factores genéticos

Está claro que los factores ambientales se encuentran directamente relacionados con la obesidad y el HGNA, aunque algunos estudios sugieren que factores genéticos pueden llevar al HGNA a progresar a CHC.⁴⁹ Los factores genéticos principalmente se encuentran asociados al desarrollo de obesidad, diabetes y susceptibilidad al HGNA. Los genes implicados son aquellos encargados de la distribución de lípidos, metabolismo de lipoproteínas y niveles de adiponectina.⁵⁰ Quizá aquellos relacionados con el desarrollo de cirrosis y cáncer son distintos, al momento los estudios de asociación genómica en HGNA han identificado un locus en el dominio PN-PLA3 relacionado con el desarrollo de HGNA y recientemente CHC.⁵¹

Lipotoxicidad

La acumulación de lípidos juega un papel fundamental en el desarrollo de CHC, existen mecanismos moleculares que llevan hacia la hepatocarcinogénesis, como alteraciones en el retículo endoplásmico irrumpiendo en vías y mecanismos de desdoblamiento de proteínas. Otros mecanismos son llevados

a cabo mediante ácidos grasos saturados y monoinsaturados que pueden interferir en la señalización celular, regulación transcripcional genética resultando en la activación de diversas vías oncogénicas.⁵²

Desequilibrio inmune

Existe evidencia creciente acerca de cómo el desequilibrio inmune es provocado por la hiperinsulinemia y los niveles elevados de citocinas y adipocinas. Se ha registrado una disminución en el número y actividad de las células T, sin embargo, se requieren de mayores estudios para determinar formas de modular la inmunidad en aquellos pacientes con cáncer o en riesgo de padecerlo.⁵³

Otros factores posiblemente asociados

- Cambios en la expresión génica de micro RNA
Los actuales avances en la investigación de microARN (miARN) pueden ayudar a distinguir la contribución de los factores asociados con la obesidad y la cirrosis, que llevan al desarrollo de CHC. Estas moléculas de miARN están involucradas en la regulación post-transcripcional de la expresión génica, en la proliferación y muerte celular programada.⁵⁴

- Exceso de hierro hepático

El depósito hepático de hierro conlleva un riesgo de toxicidad aumentado el estrés oxidativo lo cual conlleva a toxicidad celular y fibrogénesis, activación de células estrelladas y carcinogénesis.⁵⁵

- Hipoxia, relacionada a la obesidad

La hipoxia se reconoce como un factor que lleva a la progresión del cáncer; incluso en tejidos no cancerosos lleva al desarrollo del cáncer. En el tejido adiposo contribuye suprimiendo a la adiponectina y elevando los niveles de leptina, también se ha reconocido que juega un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina e inflamación crónica.⁵⁶

- Autofagia

La autofagia es un proceso catabólico en el cual los organelos deteriorados o aberrantes son eliminados, las fallas en este proceso se han relacionado con el desarrollo de cáncer. De manera reciente se ha evaluado la autofagia en respuesta al daño hepático y CHC.⁵⁷

CONCLUSIONES

Actualmente, la obesidad es un problema de salud pública a nivel global y particularmente en México, incrementa el riesgo de diversas enfermedades, tanto cardiovasculares como neoplásicas. En el caso del CHC, su asociación ha sido demostrada tanto de manera independiente como asociada al síndrome metabólico. Es necesario tomar medidas preventivas para evitar el continuo incremento en estas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zezos P, Renner EL. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15532-15538.
2. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, *et al.* Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
3. Haslam DW, James WPT. Obesity 2005; 366: 1197-209.
4. WHO. Global Status Report on non-communicable diseases 2014. Ginebra: World Health Organization; 2014.
5. National Heart, Lung and Blood Institute. US Department of Health and Human Services. Managing overweight and obesity in adults: systematic evidence review from the Obesity Expert Panel, 2013.
6. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020.
7. Encuesta Nacional en Salud. Disponible en www.ensanut.insp.mx/
8. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, *et al.* Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009; 51: S595-S603.
9. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, *et al.* Body mass index in childhood an adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014; 60(2): 325-330.
10. Williams R, Ashton K, Aspinall R, *et al.* Implementation of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet* 2015; 386(10008): 2098-2111.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023.
12. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global Epidemiology of NonAlcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.
14. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lessons from de Dionysios study. *J Hepatol* 2001; 35(4): 531-7
15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40(6): 1387-95.
16. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, *et al.* Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 453-9.
17. Bernal-Reyes R, Saenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex*, 2000; 65: 58-62.
18. Sepulveda-Flores RN, Vera-Cabrera L, Flores-Gutiérrez JP, *et al.* Obesity-related non-alcoholic steatohepatitis and TGF- β 1 serum levels in relation to morbid obesity. *Ann Hepatol* 2002; 1: 36-9.
19. Córdoba Villalobos JA, Barriguete Melendez JA, Lara-Esqueda A, *et al.* Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública Mex* 2008; 50: 419-427.
20. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, *et al.* Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London: findings from the original Whitehall study. *Int. J. Obes* 2005; 29: 1267-74.
21. Samanic C, Chow WH, Gridley G, *et al.* Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 901-9.
22. Saunders D, Seidel D, Allison M, *et al.* Systematic Review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma – epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1051-1063.
23. Ohki T, Tateishi R, Sato T, *et al.* Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 459-464.
24. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, *et al.* Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54(2): 463-471.
25. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, *et al.* Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol* 2014;60(1):110-17
26. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, Reyes A, *et al.* Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004; 3: 3033.
27. González-Huezo MS, Sánchez-Ávila JF. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014; 79: 250-262.
28. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, *et al.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851-59.
29. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1230-37.
30. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, *et al.* Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Dig Liv Dis*. 2010; 42: 341-7.
31. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, *et al.* Clinical Patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63: 827-838.
32. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, *et al.* From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 320-330.
33. Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012; 56: 704-713.
34. Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 449-453.
35. Schwarzenberg SJ, Sinaiko AR. Obesity and inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 239-246.
36. Wang SN, Lee KT, Ker CG. Leptin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 5801-5809.
37. Gannagé-Yared MH, Khalife S, Semaan M, *et al.* Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 167-176.
38. Saxena NK, Fu PP, Nagalingam A, *et al.* Adiponectin modulates C-jun N-terminal kinase and mammalian target of rapamycin and inhibits hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 139: 1762-1773.
39. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, *et al.* Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013; 108(1): 222-228.

40. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, *et al.* Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110–117.
41. Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1436–1441.
42. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology* 2010; 52: 155–163.
43. Chun YS, Huang M, Rink L, *et al.* Expression levels of insulin-like growth factors and receptors in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 231.
44. Donadon V, Balbi M, Mas MD, *et al.* Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010; 30: 750–8.
45. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, *et al.* Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009; 136: 1601–8.
46. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, *et al.* Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504–16.
47. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol* 2014; 12, 661–672.
48. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12: 661–672.
49. Struben VM, Hespeneheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med.* 2000; 108: 9–13.
50. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2011; 31: 128–146.
51. Burza MA, Pirazzi C, Maglio C, *et al.* PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. *Dig Liver Dis.* 2012; 44: 1037–1041.
52. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, *et al.* Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(3): 209–14.
53. Tanaka S, Isoda F, Kiuchi Y, *et al.* T lymphopenia in genetically obese-diabetic Wistar fatty rats: effects of body weight reduction on T cells. *Metabolism.* 2000; 49: 1261–1266.
54. Moore KJ, Rayner KJ, Suarez Y, *et al.* The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2011; 31: 49-63.
55. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, *et al.* Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatic* 2009; 50(2): 351–357.
56. Ruan K, Song G, Ouyang G. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer. *J Cell Biochem.* 2009; 107: 1053–1062.
57. Lee YJ, Jang BK. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 26629–26643.

Cáncer de colon y recto: abordaje, diagnóstico y tratamiento

Dr. Noel Salgado Nesme

Dr. Adolfo Navarro Navarro

Dra. Mariel Morales Aguirre

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad frecuente y con elevada morbimortalidad. Se estima que aproximadamente 134,490 casos son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos,¹ incluyendo aproximadamente 95,270 de colon y 39,220 rectales. Alrededor de 49,190 estadounidenses mueren cada año por CCR. El CCR continúa siendo la tercera causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos.²

CÁNCER DE COLON

Cuadro clínico

Es común que los pacientes con cáncer de colon no tengan síntomas y acudan a su primera consulta con el cirujano colorrectal con dicho hallazgo en una colonoscopia de tamizaje, lo cual resalta la importancia del escrutinio con colonoscopia. Algunos tienen cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, sangre con las evacuaciones, anemia o sangre oculta en heces positiva y pérdida de peso sin causa aparente.³ Menos comúnmente, un paciente puede tener dolor o síntomas obstructivos; además de aquellos síntomas de enfermedad metastásica o avanzada como oclusión intestinal, ascitis y perforación colónica.⁴

Abordaje y etapificación

Colonoscopia. Es el primer estudio a realizar; debe realizarse en forma completa hasta el ciego siempre y cuando sea posible. A pesar de que la mayoría de los pacientes con cáncer de colon son detectados por colonoscopia, algunos tendrán diagnóstico por alguna otra modalidad de imagen. Al ser referidos, todos los pacientes requerirán colonoscopia

completa con toma de biopsia, debido a que procesos no neoplásicos como la enfermedad inflamatoria intestinal o diverticulitis pueden ser similares al cáncer en imagen y sólo el resultado histopatológico establece el diagnóstico.⁵ El riesgo de carcinomas sincrónicos o adenomas es de hasta 10% en la población general. El estudio realizado de manera preoperatoria permite descartar síndromes asociados a esta patología, planear el procedimiento y extensión de la resección así como marcar lesiones pequeñas o difíciles de palpar.

Cuando no es posible completar la colonoscopia, en ausencia de perforación u obstrucción completa, debe obtenerse una imagen completa mediante estudio radiológico, que puede ser: colon por enema, colotomografía o inclusive PET/CT.⁶

En pacientes con colonoscopia incompleta que reciben quimioterapia neoadyuvante, se deberá completar el estudio después de finalizada la neoadyuvancia.

Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. Permite determinar la localización del tumor y compromiso de órganos adyacentes, así como detectar enfermedad metastásica. Si el paciente cuenta solo con radiografía de tórax, en el posoperatorio se deberá complementar con tomografía de tórax.

En caso de hipersensibilidad al yodo o para estudiar lesiones indeterminadas por tomografía, se podrá considerar realizar PET-CT o resonancia magnética.⁷

Antígeno carcinoembrionario (ACE). Es una glucoproteína ausente en la mucosa colónica normal; los niveles por encima de lo normal se correlacionan de manera directa con el tamaño tumoral o con actividad metastásica.

Sirve para fines de seguimiento, ya que ayuda a detectar recurrencias locorregionales y a distancia, por lo cual es útil contar con el valor basal.⁸

Cuadro 1. Etapificación del cáncer de colon de acuerdo a la AJCC

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (Intraepitelial o invasión de la lámina propia)
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade a través de muscular propia, tejido pericólorrectal
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1c	El tumor se deposita en subserosa, mesenterio o tejido pericólico no peritonizado sin metástasis a ganglios linfáticos
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4 o 6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio, o al peritoneo

Cuadro 2. Etapa clínica de acuerdo al TNM

Etapa	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tratamiento

Pólipo con cáncer in situ (pTis): sin potencial de metástasis, no se considera pólipo maligno. Generalmente es tratado con resección endoscópica y seguimiento.

Pólipo pedunculado con cáncer invasivo: definido como un pólipo con cáncer que invade a través de la muscular de la mucosa y hacia la submucosa (pT1) y después de revisión por patología, colonoscopia y marcaje del sitio del pólipo al momento del estudio o dos semanas después, tendremos dos escenarios:

- Pólipo único, completamente resecado:
 - Pedunculado: Observación
 - Sésil: ya sea observación o resección colónica con linfadenectomía regional en bloque.
- Pólipo fragmentado o cuyos márgenes no pueden ser evaluados o características histológicas desfavorables (grado 3 o 4, invasión angiolinfática o margen positivo): Resección colónica con linfadenectomía regional en bloque.⁹

Cáncer de colon apropiado para resección (no metastásico)

La cirugía será apropiada hasta para un 80% de los pacientes que se presentan en consulta con este diagnóstico. Se podrá clasificar la enfermedad como:

- Resecable sin obstrucción: se procede con resección colónica con linfadenectomía regional en bloque.
- Resecable con obstrucción: en este caso se tendrá opción de realizar resección colónica con linfadenectomía regional en bloque, resección con estoma, y estoma o *stent* seguidos de resección colónica con linfadenectomía regional en bloque.
- T4b clínico: Valorar neoadyuvancia y después resección colónica con linfadenectomía regional en bloque.
- Localmente irresecable o inoperable por razones médicas: Cirugía con radioterapia intraoperatoria o quimioterapia.¹⁰

Principios para cirugía:

Para la linfadenectomía se debe considerar que deben identificarse los ganglios linfáticos en el origen del vaso nutricio para su examen patológico. Los ganglios linfáticos clínicamente positivos fuera del campo de resección que se consideran sospechosos deben ser biopsiados o resecados. Deben cosecharse al menos 12 ganglios linfáticos para establecer estadio N. La cirugía laparoscópica se puede considerar como opción si el cirujano tiene experiencia con este abordaje, si no hay enfermedad localmente avanzada, si no hay perforación u obstrucción colónica por la enfermedad, si la enfermedad se marca preoperatoriamente por colonoscopia. Y si se decide este abordaje, se deberá explorar exhaustivamente la cavidad abdominal.¹¹

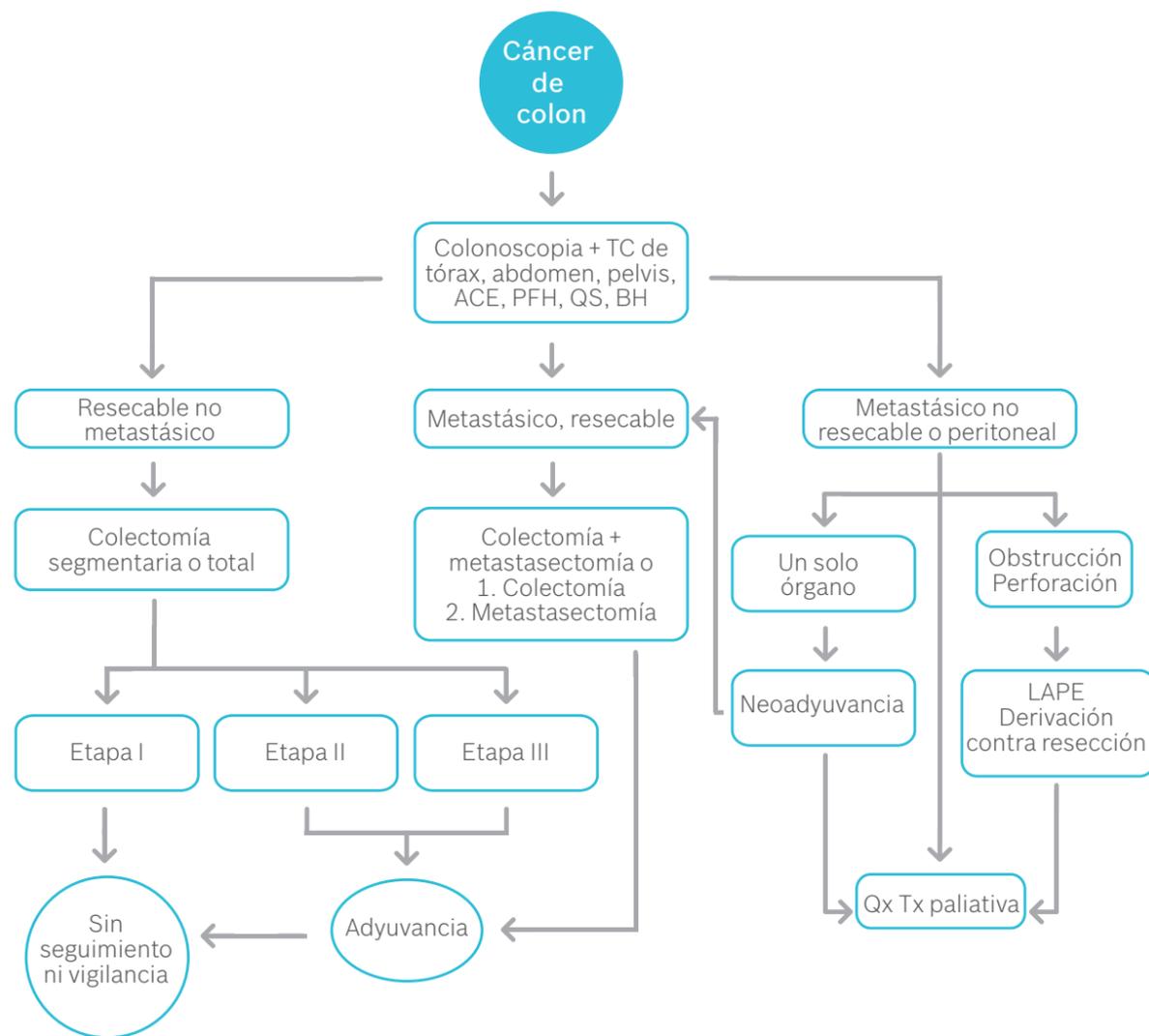
La decisión de administrar adyuvancia después de cirugía estará dada por el estadio clínico, recomendándose para tratamiento de etapas III y valorable en etapas II con datos de mal pronóstico: T4, obstrucción, perforación, tumores pobremente diferenciados o menos de 10 ganglios en espécimen de patología.

Cáncer de colon con enfermedad metastásica resecable solamente en hígado y/o pulmón

En esta etapa de la enfermedad se plantearán tres opciones:

- Resección colónica con resección pulmonar/hepática sincrónica o en etapas y terapia local.
 - Quimioterapia neoadyuvante por 2 a 3 meses, seguida de colectomía y metastasectomía sincrónica o en etapas.
 - Colectomía, seguida por quimioterapia y resección en etapas de enfermedad metastásica.
- Cuando las metástasis son irresecables se optará primero por quimioterapia y solo en caso de obstrucción inminente o sangrado se realizará primero resección colónica o derivación en caso de enfermedad avanzada.¹²

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para cáncer de colon. Adaptado de Medina, H. Oncología Clínica, Manual para médicos no oncólogos. 2013. Pág. 244.



CÁNCER DE RECTO

La definición de la unión entre el colon y recto es anatómicamente controvertida, sin embargo, el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos la ubica a 12 cm del margen anal, usando un rectosigmoidoscopio rígido.¹³ Esta particularidad tiene repercusiones en el tratamiento, ya que los cánceres colorrectales situados por encima de 12 cm se comportan como los cánceres de colon con respecto a la recurrencia y pronóstico^{14,15} y los cánceres por debajo de este nivel residen en la pelvis ósea en límites estrechos, por lo que su resección se vuelve más compleja. Además de

la biología del tumor, la ausencia de serosa debajo de la reflexión peritoneal que facilita el crecimiento tumoral, su diseminación linfática y patrones de recurrencia contribuyen a tasas más altas de falla en el tratamiento.¹⁶ Dadas estas particularidades, el éxito del tratamiento requiere de un manejo multidisciplinario por parte de cirugía de colon y recto, patología, oncología médica, radioterapia, endoscopia y radiología.

Cuadro clínico

Los pacientes con cáncer de recto tienen una amplia gama de presentaciones clínicas. Los primeros síntomas son hemorragia rectal y

cambios en el hábito intestinal (diarrea o constipación). La hemorragia se puede presentar como rectorragia o, con más frecuencia, hematoquecia.¹⁷

Los tumores avanzados producen una sensación permanente de plenitud y tenesmo, así como un aumento en el esfuerzo para la defecación. Cuando el tumor invade el sacro y el plexo nervioso sacro, puede haber dolor sacro o dolor pélvico profundo, irradiado a periné y muslos. El dolor anal y la incontinencia pueden ocurrir cuando el cáncer de recto invade el canal anal o involucra el esfínter.¹⁷

Diagnóstico

Es importante realizar un interrogatorio y exploración física adecuados. Las comorbilidades y el estado físico del paciente pueden impedir una cirugía mayor. El examen físico debe incluir siempre tacto rectal para palpar el tumor, evaluar su ubicación y movilidad, el involucro del esfínter y el músculo puborrectal, así como buscar ganglios linfáticos en regiones inguinales en caso de tumores muy bajos.¹⁷

Lo más importante es obtener biopsias de la lesión para su análisis histopatológico realizando una rectosigmoidoscopia rígida, que además es útil para determinar la distancia del tumor del margen anal. Los pacientes sin obstrucción se deben someter a una colonoscopia para evaluar la presencia de tumores sincrónicos, lo cual ocurre en 4 a 15% de los casos.^{18,19}

Si durante una colonoscopia o rectosigmoidoscopia se detecta un pólipo, es importante tener en cuenta que hasta un 10% de los especímenes de las polipeptomías reportan carcinomas.²⁰ La polipeptomía sola para pólipos de aspecto benigno ≤ 2 cm es adecuada.²¹ Los pacientes con pólipos rectales con características malignas (fijo, indurado, ulcerado), tamaño > 2 cm, planos o dentados y pólipos que no puedan ser completamente extirpados mediante endoscopia deben ser referidos a un cirujano colorrectal para valorar su tratamiento definitivo (neoadyuvancia o cirugía). Los pacientes con lesiones de la submucosa, pólipos cerca del canal anal, así como polipeptomías con reporte histopatológico de carcinoma invasivo, displasia, carcinoma intramucoso y presencia de márgenes posi-

vos también deben ser enviados a la consulta quirúrgica.¹⁹

La evaluación radiológica para etapificar en forma preoperatoria el cáncer de recto tiene implicaciones significativas en términos de tratamiento, ya que los pacientes con carcinomas rectales que no hayan producido ruptura de la capa muscular propia de la pared pueden ser tratados adecuadamente por la resección quirúrgica únicamente. Por otro lado, los pacientes que presentan invasión transmural o los que tienen metástasis en los ganglios linfáticos se benefician de quimioradioterapia neoadyuvante (CRT) seguida de resección. Los estudios más utilizados son tomografía de tórax y abdomen (CT), resonancia magnética de pelvis con gel intrarrectal (MRI) y ultrasonido endorrectal (ERUS). La MRI y el ERUS son especialmente útiles para detectar la invasión del tumor fuera de la pared rectal y predecir la relación del tumor con márgenes circunferenciales.²² El ERUS tiene una sensibilidad y especificidad de 94% y 86% respectivamente. La MRI tiene una sensibilidad para la etapificación de 50-95% y 64% para evaluar ganglios linfáticos. La MRI es un indicador fiable para evaluar la respuesta al tratamiento después de la quimio-radioterapia neoadyuvante. Diferentes estudios han demostrado que el ERUS es mejor para estadios tempranos de la enfermedad a diferencia de la MRI que es mejor en estadios tardíos, para detectar invasión perirrectal y para valorar con mayor precisión las estructuras adyacentes.^{23, 24, 25} La CT abdominal se recomienda en todos los pacientes, para identificar enfermedad metastásica abdominal, así como para evaluar las relaciones del tumor con estructuras pélvicas en pacientes con tumores avanzados. La sensibilidad para la etapificación es 79% y 54-70% para evaluar la extensión a los ganglios linfáticos.²⁶

Etapificación

La etapa clínica es el factor pronóstico más importante de supervivencia. Se utiliza la etapificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010, la cual designó las etapas de acuerdo a la clasificación TNM (tumor-ganglio-metástasis).²⁷

Cuadro 1. Etapificación del cáncer de colon de acuerdo a la AJCC

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade los tejidos perirectales a través de la muscular propia
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonizados, o tejidos perirectales sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4 o 6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio (hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio, o en el peritoneo

Cuadro 2. Etapa clínica de acuerdo al TNM

Etapa	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* recomiendan tener un valor basal de antígeno carcinoembrionario (ACE) preoperatorio.¹⁸ Si existe un aumento antes de la cirugía, el nivel de ACE debe regresar a rangos normales después de la operación. Los niveles séricos $\geq 5,0$ ng/mL tienen un impacto negativo en la supervivencia independientemente de la etapa del tumor.^{28,29, 30,31} Los niveles elevados de ACE que no se normalizan después de la resección quirúrgica sugiere persistencia de la enfermedad y la necesidad de una evaluación adicional.³² Dentro del abordaje del estadiaje debe realizarse CT tórax, abdomen y pelvis para identificar metástasis pulmonares o hepáticas.³³

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento deben incluir el control oncológico local y a distancia, minimizar la morbilidad y mortalidad, la realización de anastomosis de restauración para lograr una defecación y continencia normal, preservación de las funciones del aparato genitourinario, y promover la recuperación rápida después de la resección.

En la actualidad la CRT se ha utilizado cada vez más junto con la resección quirúrgica en el tratamiento primario de pacientes con cáncer de recto. La justificación de la radioterapia se basa en el hallazgo de que la radiación inhibe la proliferación celular, induce la muerte celular por apoptosis, e inhibe el crecimiento del tumor.³⁴ La razón fundamental para la administración de quimioterapia con radioterapia es que se potencia la sensibilización de la radioterapia local e induce la reducción del tamaño del tumor, mejora las tasas de preservación del esfínter y aumenta las tasas de respuesta patológica completa (pCR).³⁵ La CRT está indicada en adenocarcinomas T3 y T4 o ganglios positivos independientemente de la T.^{36,37} La CRT se asocia con una reducción del riesgo relativo en la recurrencia local de aproximadamente 50% en pacientes con T3 y T4. En cuanto la neoadyuvancia hay dos enfoques posibles: ciclo corto de radiación con 25Gy dada en fracciones diarias de 5Gy y cirugía la semana siguiente, o ciclo largo con quimioterapia en fracciones diarias de 1.8Gy cinco días por semana hasta 50.4Gy, seguida de cirugía a las 6 u 8 semanas. Este último esquema es el más utilizado en EUA.³⁸ La evidencia apunta que los ciclos cortos,

empleados en su mayoría en Europa, se han asociado a mayor morbilidad postoperatoria (toxicidad, infecciones de la herida, disfunción intestinal).³⁹

La resección radical con escisión total mesorectal (TME) sigue siendo el estándar de tratamiento. Los pacientes con tumores localizados en la mitad superior del recto con frecuencia se someterán a una resección anterior baja (LAR), mientras que muchos pacientes con un tumores distales requerirán una resección anterior ultra-baja (ULAR) o una resección abdominoperineal (APR) con una colostomía permanente; en ocasiones con pacientes bien seleccionados es posible realizar resecciones interesfintéricas para tratar de preservar las evacuaciones por vía anal con cierto sacrificio de la continencia en los pacientes. La decisión del tipo de resección quirúrgica a realizar; debe de ser individualizada para cada paciente y se deben de tener en cuenta consideraciones técnicas, oncológicas, preferencia del paciente, funcionalidad y la experiencia del cirujano. Otros factores que influyen son: el involucro de los esfínteres, primera etapificación, respuesta a la neoadyuvancia, histología del tumor, márgenes de resección.⁴⁰

Escisión Local. El papel de la escisión local para el tratamiento del cáncer de recto es muy controvertido. Es una alternativa aceptable con significativamente menos morbilidad. La mayoría de los cirujanos restringen su uso para pacientes con enfermedad T1 con factores de buen pronóstico o pacientes no aptos para la resección radical. Existen condiciones morfológicas favorables para someter un paciente a resección local: tumores bien diferenciados, invasión de la submucosa 1, tumores menores de 3 cm, involucro de menos del 40% de la circunferencia de la luz del recto, sin invasión linfovascular, sin invasión perineural, sin infiltración linfocítica.^{41,42,43,44} Dentro de las técnicas de escisión local tenemos: la escisión transanal, microcirugía endoscópica transanal, cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS) y resección mesorectal endoscópica posterior (EPMR). Estas técnicas tienen a su favor la baja morbilidad-mortalidad, sin embargo, se asocian a un aumento en las tasas de recurrencia (12.5% para T1 y 22.1% para T2).⁴⁴

Resección radical. Está indicada para el manejo del cáncer de recto localmente avanzado (T3/T4 y/o N1). La extracción total del mesorrecto, que contiene los ganglios linfáticos y el tumor, es de suma importancia para obtener buenos resultados y disminuir las tasas de recurrencia local (2%). Actualmente, se considera exitosa una resección cuando cumple los siguientes criterios: mesorrecto extirpado completo valorado por un patólogo experto, margen circunferencial y distal libres de enfermedad; dado a que estos tres aspectos tienen un impacto en la recurrencia local y en la supervivencia a largo plazo. Las resecciones radicales se pueden llevar a cabo por cirugía abierta, laparoscópica, robótica o transanal (escisión total mesorrectal transanal-TaTME), siempre teniendo en cuenta la TME, preservación de los nervios autónomos, márgenes, preservación esfinteriana y restauración de la continuidad intestinal. Existen múltiples estudios multicéntricos aleatorizados (CLASICC, COREAN trial, COLOR II, COLOR III, ACOSOG, EnROL, ALaCaRT, ROLARR) que tratan de demostrar cuál es el abordaje ideal,

sin embargo, no existe un consenso sobre la equivalencia, superioridad o no inferioridad entre los distintos abordajes.⁴⁶

Adyuvancia. La quimioterapia posquirúrgica se recomienda en pacientes que han sido infraetapificados. Se recomienda la administración de 5-FU/LV. La European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 22921 la recomienda en pacientes con tumores T3/T4 resecables.⁴⁷

Tratamiento no quirúrgico. Estudios han demostrado que el CRT neoadyuvante se asocia con respuesta patológica completa, hasta 20% de los pacientes (“*watch and wait*”). Sin embargo, hasta un 17% de los pacientes con pCR se les documenta ganglios linfáticos mesorrectales y 8% presentan respuesta clínica incompleta. El reto sigue siendo identificar aquellos pacientes con una respuesta clínica completa que tienen una verdadera pCR y así poder evitar una cirugía a aquellos pacientes con respuesta completa al tratamiento neoadyuvante.^{48, 49, 50, 51}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7.
- Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016; 122: 1312.
- Henley SJ, Singh SD, King J, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Mar 13; 64: 237-42.
- González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, *et al.* Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2009; 15: 184-189.
- McFarland EG, Fletcher JG, Pickhardt P, *et al.* ACR Colon Cancer Committee white paper: status of CT colonography 2009. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 756-772.
- Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, *et al.* Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colography. *JAMA* 2006; 296: 2590-2600.
- George J, Chang, Andreas M, *et al.* Practice Parameters for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 831-843. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182567e13.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5313-5327.
- American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010: 143-164. Versión 2.2016 en línea.
- Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20(suppl 4): 49-50.
- Medina, H. *Oncología Clínica. Manual para médicos No Oncólogos.* México: Editorial PyDESA; 2013: P- 238-247.
- Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, *et al.* Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 768-74.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.
- Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, *et al.* Practice parameters for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411-23.
- Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, *et al.* Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 1354-62.
- Glynn-Jones R, Mathur P, Elton C, *et al.* The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of rectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 1049-70.
- Janjan NA, Lin EH, Delclos ME, *et al.* Rectal Cancer. In: Ajani JA, Curley SA, Janjan NA, editors. *Gastrointestinal Cancer. M.D. Anderson Cancer Care Series.* New York: Springer; 2005: 137-64.
- Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, *et al.* ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi81-8.
- Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, *et al.* Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7659-7671.
- Muto T, Sawada T, Sugihara K. Treatment of carcinoma in adenomas. *World J Surg* 1991; 15: 35-40.
- Greene FL. Colonoscopic polypectomy: indication, technique, and therapeutic implications. *Semin Surg Oncol* 1995; 11: 416-422. [PMID: 8607011 DOI: 10.1002/ssu.2980110609]
- Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6877s-6884s.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, *et al.* Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783.
- Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 9-20.
- Santoro GA, D'Elia A, Battistella G, *et al.* The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis* 2007; 9: 61-66.
- Thompson WM, Halvorsen RA, Foster WL, *et al.* Preoperative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 703-710.
- Greene F, Page D, Fleming I, editors. *AJCC cancer staging handbook.* 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Harrison LE, Guillem JG, Paty P, *et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 55-59.
- Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41.
- Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, *et al.* The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375-382.
- Slentz K, Senagore A, Hibbert J, *et al.* Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg* 1994; 60: 528-532.
- Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338-351.
- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1075-1090.
- Hendry JH, West CM. Apoptosis and mitotic cell death: their relative contributions to normal-tissue and tumour radiation response. *Int J Radiat Biol* 1997; 71: 709-719.
- National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer.* Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2009.

36. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, *et al.* Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87: 449-474. [PMID: 18534701 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.05.022].
37. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, *et al.* Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5124-5130.
38. Arnoletti JP, Bland KI. Neoadjuvant and adjuvant therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 147-157.
39. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820.
40. Dumont F, Mariani A, Elias D, *et al.* Surgical strategy for low rectal cancers. *Journal of Visceral Surgery* 2015; 152, 23-31.
41. Haboubi S. Clinicopathological management of the patient with a malignant colorectal adenoma. *Colorectal Dis* 2000; 2: 2-7.
42. Morson BC, Bussey HJ. Predisposing causes of intestinal cancer. *Curr Probl Surg* 1970: 1-46.
43. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, *et al.* Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200-206.
44. Huddy SP, Husband EM, Cook MG, *et al.* Lymph node metastases in early rectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1457-1458.
45. You YN, Baxter NN, Stewart A, *et al.* Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245: 726-733.
46. Salgado Nesme N, Navarro Navarro A, Luna Torres HA. Cirugía colorrectal. *Rev Gastroenterol Méx* 2016; 81(Supl. 1): 38-40.
47. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, *et al.* Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379-4386.
48. Chan AK, Wong A, Jenken D, *et al.* Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665-677.
49. De Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1590-1598.
50. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, *et al.* Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011; 254: 97-102.
51. Smith KD, Tan D, Das P, *et al.* Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010; 251.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Dr. Francisco M. Huerta Iga

La Organización Mundial de Salud (OMS) define al sobrepeso y a la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Para establecer quién se encuentra en alguna de estas condiciones, propone utilizar el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene al dividir el peso en kilogramos de una persona entre el cuadrado de su talla en metros (Kg/m²). De esta manera, un IMC que va de los 25 a los 29.9 Kg/m² indica que la persona se encuentra con sobrepeso y un IMC igual o mayor a 30 Kg/m² indica que se encuentra en obesidad. En el año 2014, más de 1,900 millones de adultos tenían sobrepeso a nivel mundial, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. Se calcula que el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres del mundo son obesos.¹

A lo largo de las últimas dos décadas, numerosas investigaciones han relacionado directamente a la obesidad con diferentes problemas de salud como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y cáncer. El aparato digestivo, por su parte, no es ajeno a la influencia que el sobrepeso y la obesidad ejercen en la fisiología y homeostasis de los órganos que lo conforman. De hecho, esta relación se ha encontrado en diversas enfermedades, tanto benignas como neoplásicas del aparato digestivo. El objetivo de esta revisión es analizar la información y los estudios publicados con respecto a la relación que existe entre la obesidad y las enfermedades del esófago, con especial atención a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y a sus complicaciones.

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA

A principios del año 2000, la relación entre la obesidad y la ERGE no estaba todavía bien establecida debido a lo disperso e inconsistente de los estudios hasta ese momento. La explicación es que, al ser la ERGE una enfermedad crónica y recurrente, era muy difícil incluir pacientes de diagnóstico reciente en estudios prospectivos y controlados, por lo que los datos con los que contamos corresponden a estudios transversales o a reportes de casos y controles.

Un estudio Noruego² de casos y controles que incluyó a 3,113 pacientes con ERGE y 39,872 sin ERGE encontró una asociación positiva entre un IMC elevado y la presencia de ERGE para ambos sexos. En personas con un IMC > 35 Kg/m², el riesgo relativo para tener ERGE fue de 3.3 para los hombres (2.4-4.7, IC 95%) y de 6.3 para las mujeres (4.9-8.0, IC 95%) cuando se les comparó con personas que tenían un IMC <25 Kg/m². Esta asociación no solo ocurre en presencia de IMC elevados o muy elevados. En un estudio estadounidense realizado en 10,545 mujeres se confirmó que cualquier incremento que ocurra en el IMC en personas con peso normal se asocia con un aumento en la incidencia de ERGE³. Un meta-análisis concluye que un IMC >30 Kg/m² conlleva un incremento en el riesgo de tener ERGE de hasta dos veces comparativamente con personas con un IMC normal.⁴ Otro estudio⁵ demostró una correlación lineal entre el IMC y la exposición esofágica al ácido tanto en posición de pie (r=0.35) como en decúbito (r=0.40) con una p<0.001. En este mismo trabajo, y como grupo control, se incluyeron personas con peso normal

que no tenían síntomas de ERGE y a quienes mediante un cinturón para comprimirles el abdomen y utilizando manometría a nivel de la unión esófago gástrica (UEG) se logró demostrar la aparición de cambios manométricos similares a los observados en personas obesas, sin embargo, no se observaron los mismos cambios ni en el EEI ni en el gradiente de presión gastroesofágica.

La asociación entre el IMC y la ERGE se ha visto más fuerte en las personas de raza blanca⁶. Sin embargo, parece ser que no solo el IMC en sí mismo puede influir en la aparición de la ERGE, sino que la distribución de la grasa corporal también puede tener un efecto. En un estudio transversal realizado en 80,100 personas se encontró que el índice cintura-cadera, en lugar del IMC, está más relacionado al desarrollo de ERGE, sobre todo en caucásicos y no en afroamericanos o asiáticos⁷. Sin embargo, en algunos estudios coreanos sí, se ha encontrado una asociación entre la presencia del síndrome metabólico y la obesidad intra-abdominal como un factor de riesgo para el desarrollo de ERGE⁸, relación que no se demostró para el IMC o el índice cintura-cadera⁹.

En lo que respecta a México, se cuenta con un estudio realizado en 917 personas con edad promedio de 36.8±7 años, una proporción de mujeres del 53.76%, un IMC de 25.2±4.5 Kg/m² para ellas y un IMC de 26.8±3.5 Kg/m² para los varones (p<0.001). A todos se les aplicó un cuestionario con escala de Likert para medir la intensidad de los síntomas de ERGE así como una valoración endoscópica del esófago distal. Las personas con IMC de 25-30 Kg/m² tuvieron mayor intensidad en los síntomas de ERGE, regurgitación, halitosis, náusea, opresión esternal y endoscópicamente mayor número de casos de esofagitis C y D en la clasificación de Los Ángeles. Cuando el IMC fue >30 Kg/m² la intensidad de los síntomas solamente fue significativa para la pirosis y la náusea y no para los demás. Parece ser que la mayor intensidad de síntomas ocurre en pacientes con sobrepeso pero no con obesidad¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta relación entre la obesidad y la

ERGE son diversos, entre los más estudiados se encuentran: El aumento en la separación axial entre el EEI y el diafragma crural que favorece el desarrollo de hernia hiatal, la disfunción del propio esfínter con aumento en el número de las relajaciones transitorias (RTEEI) y el aumento de la presión intra-abdominal con el consecuente aumento del gradiente de presión entre el estómago y el esófago. Todas estas alteraciones se traducen en un aumento en el número de reflujos ácidos, de reflujo mayor de 5 minutos, mayor tiempo de pH esofágico menor de 4 y mayor calificación en el score de DeMeester.

En un estudio prospectivo realizado por el grupo de Chicago en 285 pacientes (108 hombres con rango de edad de 18-87, IMC de 27.2 kg/m² y circunferencia de cintura de 94.5cm en promedio) a quienes mediante un catéter de manometría de alta resolución se les analizó la presión intraesofágica e intragástrica durante 6 a 8 ciclos respiratorios. Se midió la separación del EEI y el diafragma crural durante la inspiración y se realizó un análisis multivariado de las variables antropométricas. Se observó una correlación significativa entre el IMC y la circunferencia de la cintura con la presión intragástrica en inspiración (r=0.57, r=0.62, p<0.0001), con la presión intragástrica en espiración (r=0.58, r=0.64, p<0.0001), así como también con el gradiente de presión gastroesofágica en inspiración (r=0.37, r=0.43, p<0.0001) y en espiración (r=0.24, r=0.26, p<0.0001). El análisis multivariado ajustado para la edad, sexo y tipo de paciente no modificó ni la dirección ni la magnitud de esta relación. Como hallazgo adicional, los autores encontraron una asociación entre la obesidad y la separación de los componentes de la UEG que participan en la presión, tanto si se toma en cuenta el IMC (r=0.17, p<0.005) o la circunferencia de la cintura (r=0.21, p<0.001)¹¹. De igual manera, en una regresión lineal se logró establecer un aumento en la presión intragástrica de 0.30±0.03 mmHg por cada unidad que aumente el IMC y de 0.16±0.01 mmHg por cada centímetro que aumente el perímetro abdominal, lo cual se traduce en un aumento del gradiente de presión gastroesofágica¹¹. De hecho, un meta-análisis que revisa los posibles factores de riesgo para la aparición de hernia hiatal, establece que un IMC > 25 Kg/m² otorga un RR=1.93

(1.10–3.39, p=0.002), así como ser del sexo masculino con una edad mayor a 50 años otorga un RR=2.17 (1.35–3.51, p=0.001) para la aparición de hernia hiatal¹².

En cuanto al funcionamiento del EEI se cuenta con datos de un estudio prospectivo que incluyó 84 pacientes (28 con peso normal, 28 con sobrepeso y 28 obesos) que no tuvieran esofagitis, hernia hiatal de >2cm, síntomas de ERGE o estuvieran utilizando inhibidores de la bomba de protones (IBP), y a quienes se le realizó una manometría de alta resolución durante 2 horas después de comer complementada con una pHmetría de 24 horas. Los autores encontraron que en el periodo postprandial, tanto las personas con sobrepeso como aquellas con obesidad, presentaron un incremento substancial en el número de las RTEEI comparativamente con las personas con peso normal (peso normal 2.1±1.2, sobrepeso 3.8±1.6, obesos 7.3±2.0, p<0.001). También encontraron que estas RTEEI se acompañaron de reflujo ácido en las personas normales en una proporción del 17.6% ± 22.0%, en personas con sobrepeso la relación fue de 51.8%±22.5% y en personas obesas de 63.5%±21.7% (p<0.001). Finalmente, el gradiente de presión del estómago sobre el esófago fue de 4.5±1.2 mmHg para las personas con peso normal, 7.1±1.4 mmHg para las personas con sobrepeso y 10.0±1.5 mmHg para las personas obesas (p<0.001). Los autores concluyen que los trastornos en el funcionamiento del EEI en el periodo postprandial en personas con sobrepeso u obesidad, pueden ser una alteración temprana en la fisiopatología de esta condición¹³.

En cuanto a la exposición esofágica al ácido en pacientes obesos, un estudio realizado en 157 personas con IMC normales o elevados, a quienes se les realizó monitoreo del pH esofágico durante 48 horas mediante el sistema Bravo®, demostró un incremento franco en el tiempo total de exposición al ácido en personas obesas (RR=5.01, 2.94–12.95, IC 95%) comparativamente con personas no obesas. El tiempo total de exposición al ácido fue más elevado en obesos (8.7%±5.1%) comparativamente con los no obesos (5.3%±5.2%) con una p<0.05, y con un score de DeMeester en obesos de 31.7±19.2, en personas con sobrepeso de 26.0±16.8 y en personas con peso normal de 19.8±17.6 (p<0.001)¹⁴. En un

estudio de El-Serag y colaboradores¹⁵ realizado en 206 pacientes (63% mujeres con un promedio de edad de 51.4 años) mediante pHmetría esofágica de 24 horas, se demostró que en las personas con IMC>30 Kg/m² se presentan un mayor número de reflujo ácidos, de eventos de reflujo mayores de 5 minutos, mayor tiempo con un pH<4 en el esófago y mayor calificación en el score de DeMeester comparativamente con los sujetos con peso normal e incluso con sobrepeso. Sin embargo, al ajustar estos resultados en base a la circunferencia de cintura de los sujetos estudiados los resultados se atenuaron, permitiendo inferir que la obesidad favorece la ERGE pero en base a la presencia de obesidad abdominal. Pero no solamente hay un claro aumento en la exposición esofágica al ácido en personas obesas, sino también una mayor sensibilidad al mismo. A pesar de ser un trabajo realizado hace casi 30 años en sólo 8 personas con peso normal y 8 personas con obesidad mórbida, todos asintomáticos para ERGE, se encontró que los obesos no solo presentan un mayor gradiente de presión gastroesofágica en inspiración y espiración comparativamente con los no obesos (p<0.001), sino que también tienen una mayor sensibilidad esofágica a la instilación de ácido 0.1N, ya que 6 de 7 sujetos obesos sometidos a la prueba presentaron pirosis comparativamente con ninguno de los sujetos no obesos¹⁶.

OBESIDAD Y ESÓFAGO DE BARRETT

Una vez analizada la fisiopatología de la ERGE en términos de la presencia de sobrepeso y obesidad en una persona, nuestra atención debe enfocarse en la aparición de las posibles complicaciones y de la manera más efectiva de evitarlas. La ERGE de larga evolución se asocia frecuentemente a la aparición de cambios epiteliales de tipo metaplásico en el esófago conocidos como Esófago de Barrett (EB). Esta es una condición clínica que se relaciona directamente a otra temible complicación de la ERGE, el adenocarcinoma del esófago (AcE).

Un estudio retrospectivo, de tipo transversal, realizado en veteranos de guerra estadounidenses encontró un riesgo 2.5 veces mayor para desarrollar EB en personas con sobrepeso⁶. En otro estudio australiano, las perso-

nas obesas sin ERGE tuvieron un riesgo para desarrollar EB de 0.7 (0.2–2.4, IC 95%) mientras que en las personas obesas con ERGE el riesgo aumentó significativamente a 34.4 (6.3–188.0, IC 95%). Este riesgo fue significativamente mayor que el observado en personas no obesas con ERGE (9.3, 1.4–62.2, IC 95%)⁶. Sin embargo, existen estudios que no demuestran una asociación tan fuerte, incluso establecen que el riesgo para desarrollar EB no está relacionado con el IMC sino más bien relacionado a la ERGE de larga evolución.

Estudios más recientes, con mejor diseño metodológico, encontraron que la circunferencia de la cintura, más que el IMC, está asociada de manera independiente al riesgo para desarrollar EB. Este riesgo se reporta en 2.24 (1.21–4.15, IC 95%) cuando la circunferencia de la cintura es > 80cm, sin aparente aumento en el riesgo al aumentar la circunferencia, lo que supone un estado que gráficamente se representaría en forma de meseta¹⁷. Esta relación es apoyada en otro estudio que comparó 193 pacientes portadores de EB con 211 personas con características semejantes cuya adiposidad abdominal, más que el IMC, estuvo asociada de manera más fuerte al riesgo para desarrollar EB. Los hombres con un índice cintura-cadera >0.9 y las mujeres con >0.85 tuvieron un RR de 2.4 (1.4–3.9, IC 95%) para desarrollar EB.¹⁸

Por otra parte, estudios recientes sugieren que, más que el simple efecto mecánico que la adiposidad abdominal pudiera ejercer para favorecer la ERGE, existen factores moleculares que predisponen al desarrollo de EB. Uno de estos factores es la adiponectina. Esta sustancia, que forma parte de la familia de las adipocitocinas pro-inflamatorias, es secretada por los adipocitos y circula en el torrente sanguíneo en tres diferentes formas que se categorizan en base a su peso molecular. La forma de bajo peso molecular es la que posee el mayor efecto anti-inflamatorio. Niveles altos de adiponectina de bajo peso molecular se asocian con una disminución en el riesgo para desarrollar EB.¹⁹ Otra adipocitocina también secretada por los adipocitos, la leptina, actúa en forma opuesta a la adiponectina, ya que el aumento en los niveles de leptina favorece un aumento en el riesgo para desarrollar EB de hasta 3 veces²⁰. La participación

de los diferentes factores moleculares puede explicar por qué en condiciones semejantes de sexo, raza, edad y adiposidad, algunos sujetos pueden desarrollar esófago de Barrett o incluso adenocarcinoma del esófago.

OBESIDAD Y ADENOCARCINOMA DEL ESÓFAGO (ACE)

La obesidad se encuentra fuertemente asociada a varios tumores malignos de la economía humana: tiroides, endometrio, colon, riñón, hígado, vesícula biliar y páncreas; sin embargo, la asociación entre la obesidad y el AcE parece ser más fuerte que la observada para los otros tumores mencionados⁶.

El primer estudio que reportó una posible asociación entre la obesidad y el AcE se remonta a mediados de la década de 1990. A partir de entonces, varios estudios han confirmado esta relación con diferentes grados de intensidad. Un estudio británico que incluyó a 287 pacientes con AcE y 10,000 controles encontró una asociación positiva entre un IMC>25 Kg/m² y AcE con un RR=1.7 (1.2–2.3, IC 95%).²¹ En un estudio holandés que incluyó 120,852 personas el riesgo relativo para desarrollar AcE se reportó en 4.0 (2.3–6.9, IC 95%) para aquellos con un IMC>30 Kg/m² cuando se comparan con personas con peso normal²². Un estudio noruego encontró que para personas con sobrepeso, existe un RR=1.8 para los hombres (1.48–2.19, IC 95%) y un RR=1.6 para las mujeres (1.08–2.49, IC 95%) para desarrollar AcE. Mientras que para personas obesas, el RR= 2.6 (1.8–3.7, IC 95%) para los hombres y el RR=2.1 (1.3 – 3.4, IC 95%) para las mujeres.²³

Tomando en cuenta que el AcE muestra una franca tendencia a presentarse más frecuentemente en hombres que en mujeres, con una relación de hasta 7:1, se debe recordar que la distribución de la grasa corporal es diferente entre ambos sexos, siendo más abdominal para los varones y más en la cadera para las mujeres. Un estudio prospectivo realizado en Europa, encontró 88 casos de AcE en un universo de 346,554 personas demostrando que la circunferencia de la cintura se relacionó de manera más fuerte a la presencia de la neoplasia²⁴. En otro estudio estadounidense que analizó una cohorte de 206,974 personas, se encontraron 101 casos de AcE, 105 casos de

adenocarcinoma del cardias y 144 casos de carcinoma epidermoide del esófago. El aumento en el perímetro abdominal, en forma totalmente independiente al IMC, se asoció a un RR=3.47 (1.29–9.33, IC 95%) para el AcE.²⁵

Al igual que en el EB, algunos mecanismos moleculares pueden participar en el aumento del riesgo a desarrollar AcE que se observa en personas obesas. Se ha descrito una sobrerregulación en la expresión del receptor de leptina y de los dos receptores de adiponectina en el análisis que se ha realizado a los tumores extirpados a estos pacientes. Esta sobre-expresión se asocia también a etapas más avanzadas de los tumores.⁶ Además de la leptina y la adiponectina, el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) que se encuentra asociado a la obesidad, presenta polimorfismos en los genes de esta molécula y pudieran ser marcadores de riesgo para desarrollar AcE.

TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO

Al no contar con datos específicos del manejo de la ERGE en pacientes obesos, en la actualidad se recomienda ofrecer las opciones terapéuticas habituales utilizadas en pacientes portadores de la enfermedad independientemente de su IMC.

La estrategia inicial en prácticamente todos los casos de ERGE, tiene que ver con modificaciones en el estilo de vida y en la dieta de los pacientes, incluida una dieta de reducción en el caso de los pacientes obesos con ERGE, sin embargo, no existe evidencia sólida para recomendarlas sistemáticamente en todos los casos. Obviamente, la baja de peso es el objetivo principal en estos pacientes, y para aquellos con un posible beneficio en el control de los síntomas, el evitar comidas copiosas, no comer y acostarse, favorecer el decúbito izquierdo y evitar bebidas carbonatadas son las medidas que cuentan con mayor sustento en cuanto al grado de recomendación.

La mayoría de los trabajos que analizan el efecto de la baja de peso corporal en la ERGE no han logrado demostrar un beneficio sistemático ya sea en la mejoría de los síntomas, en los hallazgos endoscópicos o en la magnitud de la exposición esofágica al ácido determinada mediante pHmetría. Se han reportado mejo-

rias cercanas al 40% en síntomas frecuentes de ERGE en mujeres que logran una disminución mayor a 3.5 Kg/m² (RR=0.64)²⁶, así como una mejoría de los síntomas de ERGE en un 75% cuando, en personas con un IMC> 23 Kg/m², se logra una disminución promedio de 4.0 Kg.²⁷

En cuanto al uso de IBP, a pesar de que no contamos con estudios prospectivos que evalúen la eficacia terapéutica de estos fármacos en pacientes obesos e incluso no sabemos si la obesidad por sí misma puede tener un efecto en la farmacodinamia o en la farmacocinética de estos medicamentos, sí contamos con algunos trabajos que recomiendan su uso. Un estudio²⁸ demostró que la eficacia de los IBP no se encuentra afectada en pacientes obesos con ERGE, mientras que otros estudios incluso sugieren que en algunos casos se debe duplicar la dosis de IBP para lograr el control sintomático en estos pacientes²⁹.

En cuanto al manejo quirúrgico de la ERGE, la funduplicatura de Nissen ha demostrado evoluciones aceptables con buen control de síntomas en pacientes no obesos y está considerada una opción terapéutica a largo plazo en pacientes con síntomas típicos que responden adecuadamente al tratamiento con IBP. Sin embargo, en pacientes obesos, es de esperar un mayor número de complicaciones como hemorragia, perforación, neumotórax, herniación de la funduplicatura, infección y úlcera gástrica, así como también una mayor proporción de fallas a la cirugía condicionadas por la mayor presión intra-abdominal, las dificultades técnicas y las enfermedades concomitantes que suelen acompañar a estos pacientes, sobre todo en aquellos con obesidad mórbida³⁰. De hecho, existe evidencia de una alta recurrencia de los síntomas de ERGE en pacientes obesos sometidos a funduplicatura de Nissen. Aunque hay estudios que reportan resultados y evoluciones semejantes con la cirugía de Nissen tanto en pacientes obesos como no obesos, otros estudios terminan por recomendar que se consideren otras opciones quirúrgicas diferentes a la funduplicatura para tratar la ERGE en pacientes obesos. La cirugía bariátrica se considera como una opción eficaz para el manejo de la ERGE en estos pacientes. Considerando las opciones de la banda gástrica, la manga gástrica y el

by-pass gástrico en Y de Roux, los estudios más recientes recomiendan a esta última técnica como la más efectiva de todas para el manejo de la ERGE en pacientes obesos.

CONCLUSIONES

Existe una franca asociación entre el IMC y la aparición de la ERGE en personas previamente asintomáticas. Se sabe, que en estas personas, los síntomas de ERGE pueden aparecer cuando se alcanza un IMC de 27 Kg/m². Esta aseveración es válida para ambos sexos pero se observa con más fuerza en hombres mayores de 50 años. Aunque el IMC es la manera más recomendada para valorar el peso de las personas, en el caso del sobrepeso y la obesidad relacionados a la ERGE, la utilización del índice cintura-cadera, permite discriminar mejor a los pacientes susceptibles de esta condición. Parece ser que la adiposidad con distribución abdominal representa un factor de riesgo más fuerte para desarrollar ERGE que la adiposidad con distribución en la cadera.

Los principales mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la aparición de ERGE en pacientes obesos son el aumento en la separación axial entre el EEI y el diafragma crural que favorece el desarrollo de Hernia Hiatal, la disfunción del propio esfínter con aumento

en el número de las RTEEI y el aumento de la presión intra-abdominal con el consecuente aumento del gradiente de presión entre el estómago y el esófago, así como también de una aparente mayor sensibilidad al ácido en el esófago de los pacientes obesos. Todas estas alteraciones se traducen en un aumento en el número de reflujos ácidos, de reflujos mayores de 5 minutos, mayores tiempo de pH esofágico menor de 4 y mayor calificación en el score de DeMeester. Además de estas alteraciones anatómicas y fisiológicas, se han descrito factores moleculares como la leptina y la adiponectina de bajo peso molecular, que favorecen o evitan la aparición de complicaciones asociadas a la ERGE como Esófago de Barrett y adenocarcinoma del esófago en estos pacientes.

El tratamiento no es muy diferente al que se puede ofrecer a pacientes con ERGE de peso normal o con sobrepeso. El manejo incluye algunos cambios en el estilo de vida y en la dieta, el uso de IBP a dosis normal o incluso dosis doble en algunos casos así como el uso de técnicas quirúrgicas bariátricas para lograr el control de los síntomas y la baja de peso. La cirugía más efectiva en términos de control de los síntomas de ERGE es el by-pass gástrico en Y de Roux.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva No. 311. Enero de 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, *et al.* Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
3. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, *et al.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-2348.
4. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2619-2628.
5. Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J, *et al.* Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012; 61: 337-343.
6. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 340-7.
7. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007; 56: 756-62.
8. Chung SJ, Kim D, Park MJ, *et al.* Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57: 1360-65.

9. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, *et al.* Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology* 2010; 139: 1902-1911.
10. Lopez-Alvarenga JC, Vargas JA, Lopez LH, *et al.* Effect of body weight and esophageal damage on the severity of gastroesophageal reflux symptoms. Mexican GERD working group. *Arch Med Res* 2009; 40: 576-81.
11. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, *et al.* Obesity: A challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-49.
12. Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 133-8.
13. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, *et al.* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883-9.
14. Crowell MD, Bradley A, Hansel S, *et al.* Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 553-559.
15. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, *et al.* Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749-55.
16. Mercer CD, Wren SF, DaCosta LR, *et al.* Lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradients in excessively obese patients. *J Med* 1987; 18: 135-46.
17. Corley DA, Kubo A, Levin TR, *et al.* Abdominal obesity and body mass index as risk factor for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 34-41.
18. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, *et al.* Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 403-11.
19. Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, *et al.* Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut* 2009; 58: 1583-1589.
20. Kendall BJ, MacDonald GA, Hayward NK, *et al.* Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 448-54.
21. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 285-294.
22. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height and body mass index in relation to esophageal cancer; 23 year follow-up of two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 837-843.
23. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, *et al.* Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56: 1503-1511.
24. Steffen A. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2079-2089.
25. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:352-358.
26. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, *et al.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2340-8.
27. Fraser-Moodie Ca, Norton B, Gornall C, *et al.* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;4: 337-40.
28. Sharma P, Vakil N, Monyak JT, *et al.* Obesity does not affect treatment outcomes with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 672-677.
29. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, *et al.* Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1046-1052.
30. Khan A, Kim A, Sanossian C, *et al.* Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1627-1638.

Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

El esófago de Barrett (EB) se define como el reemplazo del epitelio escamoso de la porción distal del esófago por epitelio columnar, de cualquier longitud, sospechado por visión endoscópica y corroborado por el estudio histopatológico con el reporte de metaplasia intestinal.¹ La importancia de esta lesión radica en ser una condición premaligna, con potencial para desarrollar adenocarcinoma del esófago (ACE). A pesar de que ahora sabemos que la incidencia de ACE en sujetos portadores de EB es baja, la atención que ha adquirido esta entidad durante las últimas dos décadas, cada vez es mayor. Esto ha sido impulsado por el hecho de que su incidencia ha ido incrementando rápidamente en varias regiones de Europa, América del Norte y Australia. El cáncer de esófago ocupa el octavo lugar en cuanto a frecuencia de tumores malignos y representa la sexta causa más común de mortalidad por cáncer. La incidencia del carcinoma de células escamosas del esófago y de ACE varía según los países. A pesar de que el carcinoma esofágico de células escamosas es predominante en todo el mundo, la incidencia de ACE ha ido en aumento, particularmente en los países occidentales, y llega a representar el 50% de los cánceres del esófago.

La mayoría de los casos de ACE surgen en el marco de una lesión pre-neoplásica detectable conocida como EB. La transformación de EB a displasia y finalmente a ACE es un proceso multifactorial que involucra el efecto de varios factores de riesgo ya bien reconocidos así como de otros aún no establecidos. Está ya bien aceptado, que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un potente factor de riesgo común (es decir, con

una gran fracción atribuible) tanto para el EB como para el ACE. Sin embargo, los síntomas de ERGE son muy prevalentes y que solo el 5-10% de los pacientes con síntomas de ERGE desarrollan EB y de estos últimos, solo una pequeña fracción desarrollará ACE. Por ello existe un gran interés en establecer otros factores de riesgo adicionales y sobre todo modificables para EB y ACE. La edad avanzada, raza caucásica, sexo masculino y síntomas crónicos de ERGE son factores de riesgo bien establecidos para EB, siendo la ERGE el único factor de riesgo modificable por medio de tratamiento. El identificar otros posibles factores de riesgo sería de gran importancia para la detección y manejo oportuno del EB y de su posible progresión hacia ACE. Se estima que la probabilidad de que el EB progrese a ACE es aproximadamente del 0.5%/año,^{2,3} pero la evidencia actualmente más convincente se deriva del meta-análisis de 47 estudios publicado por Yousef y cols.,⁴ el cual reporta una incidencia global de cáncer de 6.1/1000 personas años en la agrupación de los 47 estudios incluidos.

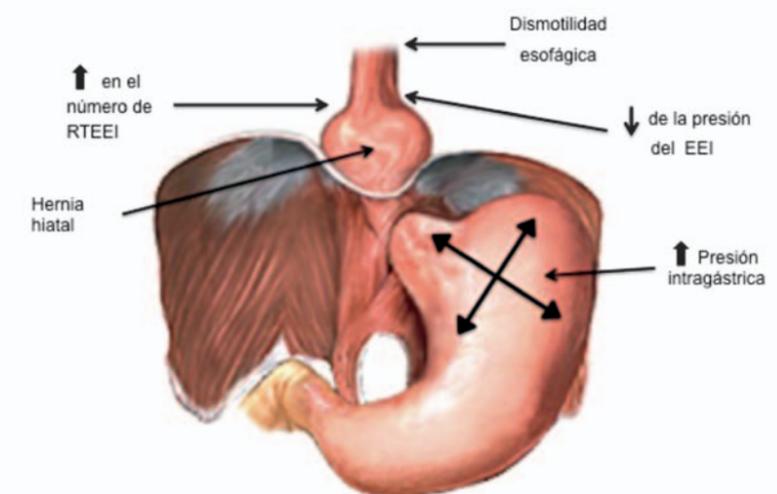
Además de la ERGE, estudios previos indican que la obesidad, representada por un índice de masa corporal (IMC) elevado y/o un incremento en la circunferencia de la cintura, están también fuertemente vinculados de manera independiente, con un mayor riesgo de EB y de ACE. La Organización Mundial de la Salud define la obesidad como "la acumulación anormal o excesiva de grasa a grado tal que ocasione un deterioro en la salud". La obesidad es la enfermedad letal con el incremento más rápido en cuanto a frecuencia en el mundo occidental y países en vías de desarrollo. Las personas no mueren a causa de la

obesidad en sí, sino de sus complicaciones, que acortan la expectativa de vida. Hasta un 20% de todos los cánceres pueden atribuirse a la obesidad.⁵ Además de la cirugía bariátrica, existen en la actualidad pocas terapias eficaces para la obesidad, motivo por el cual es conveniente dictar medidas preventivas contra el cáncer asociado a la obesidad. La obesidad central o abdominal, representada por el aumento en la circunferencia de la cintura, incrementa el riesgo de cánceres gastrointestinales (GI) que incluyen: cáncer de colon, esófago, estómago, y páncreas.

Se ha propuesto que la asociación entre obesidad y el riesgo de EB se debe a varios factores. La principal hipótesis es que el aumento en la grasa subcutánea y visceral ocasiona un incremento de la presión intragástrica, lo que favorecería el reflujo del contenido gástrico al esófago, especialmente durante la inspiración. Esto sucede sobre todo en el período postprandial asociado a un incremento en el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI). Se ha demostrado una relación positiva entre IMC y un mayor número de RTEEI.⁶ La obesidad central también se asocia a una mayor predisposición para desarrollar hernia hiatal.^{7,8} También se ha demostrado que la hernia hiatal es factor de riesgo para EB (76% de los pacientes con EB y 36% de los pacientes con ERGE), y que el tamaño de la hernia correlaciona con el incremento en el riesgo de EB y de ACE.^{9,10}

El índice de masa corporal (IMC), un indicador de uso general para medir la grasa corporal, en varios estudios no ha demostrado estar asociado con riesgo de EB.^{11,12} La obesidad abdominal por otro lado, puede jugar un papel importante en la patogénesis de la ERGE. El sobrepeso y la obesidad han sido asociados con un aumento de la presión intragástrica y de la frecuencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), así como la formación de hernia hiatal y por lo tanto a un aumento en la exposición del esófago al ácido.¹³ En algunos estudios se ha demostrado una asociación entre una mayor circunferencia abdominal (medida con cinta métrica) y riesgo de EB.¹⁴ Además, el cálculo de la proporción cintura-cadera (PCC), se ha asociado con un incremento en el riesgo de EB.¹⁵ Sin embargo, la circunferencia de la cintura y la PCC son mediciones inespecíficas de la cantidad de grasa abdominal, porque existe además un componente visceral y otro subcutáneo. Es posible que la distribución relativa de la grasa abdominal en estos dos compartimentos, tenga un efecto variable en el riesgo para EB. La grasa abdominal visceral, además de ejercer un efecto mecánico sobre el estómago y el esófago, secreta citoquinas proinflamatorias y está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina^{16,17} facilitando así el desarrollo de EB por mecanismos adicionales. Se ha demostrado que tanto la insulina, como la señalización del Factor de Crecimiento Similar

Figura 1. Obesidad, RGE y riesgo de esófago de Barrett



a la Insulina (IGF-1) promueven el desarrollo de EB y ACE.¹⁸ Los análisis de expresión génica de muestras de ACE obtenidas de sujetos con obesidad visceral e incremento en los niveles de IGF-1 libre y total, mostraron una asociación entre la obesidad y el aumento de la expresión tumoral del receptor IGF-IR.¹⁹

Se han observado niveles séricos bajos de adiponectina en pacientes con ACE (pero no de carcinoma de células escamosas del esófago), los cuales disminuyen significativamente con la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis.^{20, 21} Recientemente, utilizando la base de datos del Estudio EB-Seattle, el Dr. Duggan y colaboradores²² encontraron que los niveles séricos de adiponectina en los pacientes con EB, existía una asociación inversa, no lineal, con el riesgo de desarrollar ACE.

Al parecer, la leptina juega también un importante papel en el desarrollo de EB y ACE^{23,24} estimulando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis en líneas celulares de ACE.^{25,26} El aumento de los niveles séricos de

leptina se ha asociado de forma significativa con el riesgo de progresión del EB a ACE.²²

La grasa subcutánea puede contribuir al efecto mecánico de la grasa abdominal, pero es metabólicamente inerte. A pesar de la plausibilidad biológica del papel de la obesidad visceral abdominal en el desarrollo EB, la hipótesis de que la proporción entre el tejido adiposo visceral (TAV) y el tejido adiposo subcutáneo (TAS) puede aumentar el riesgo de EB no ha sido del todo comprobada. Aunado a los parámetros antes mencionados, es necesario medir la cantidad de grasa en cada compartimento por medio de tomografía multicorte (TC).

El-Serag y cols.²⁷ observaron en un estudio reciente de casos y controles, que el incremento en la proporción de TAV/TAS, se correlaciona con la presencia de EB. Un total de 173 casos de EB, 343 colonoscopias de control y 172 endoscopias de control fueron sometidos a estudio endoscópico superior y TC multicorte. Los sujetos con EB tenían el doble de

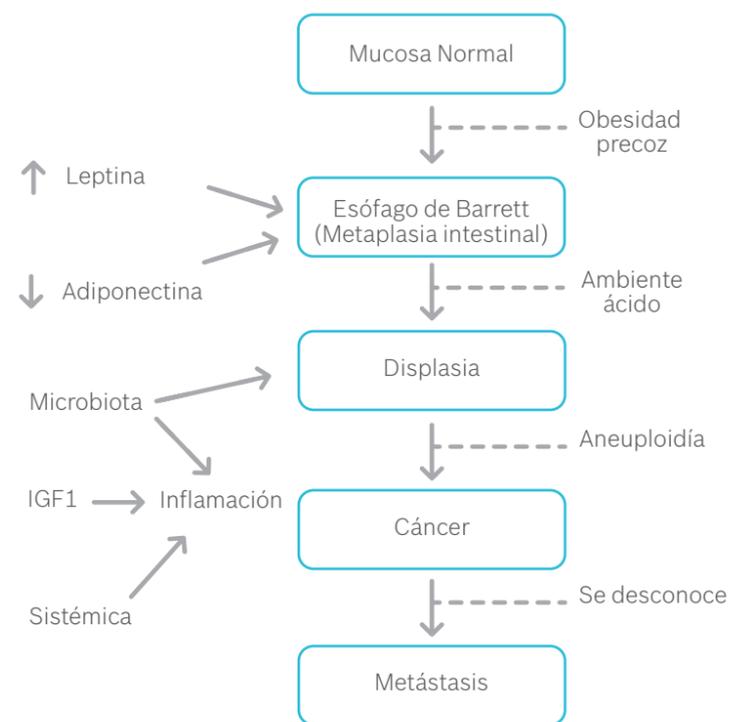
probabilidad de estar en el tercil más alto de la proporción TAV/TAS [RM=2.42 (IC 1.51-3.88) y RM ajustada de 1.47 (IC 0.88-2.45)] que los controles de la colonoscopia, especialmente para aquellos con EB de segmento largo (≥ 3 cm) [3.42 (IC 1.67-7.01) y RM ajustada 1.93 (IC 0.92 a la 4.09)] y para los varones caucásicos [RM ajustada 2.12 (IC 1.15 a 3.90)]. El ajuste de las variables por presencia de síntomas de ERGE y consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) atenuó esta asociación, pero se observó un incremento significativo en el riesgo de EB aún en ausencia de síntomas de ERGE y consumo de IBP.

En otro estudio, se demostró que existe una correlación estadísticamente significativa entre las mediciones de obesidad estableci-

das (circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, diámetro abdominal sagital y relación cintura/estatura) y la presencia de EB en los varones, incluso después de ajustar con la presencia de síntomas de ERGE.²⁸ En el reporte de un meta-análisis,²⁹ los autores observaron que al restringir el análisis incluyendo solamente estudios de pacientes con síntomas de ERGE, persistió la asociación de la adiposidad central, independiente del IMC, con mayor riesgo de EB (15 estudios; RM 2.04; IC del 95 %, 1.44-2.90), mientras que no se observó relación entre la obesidad general (IMC) y el riesgo de EB (10 estudios; RM 1.15; IC del 95 %, 0.89-1.47).

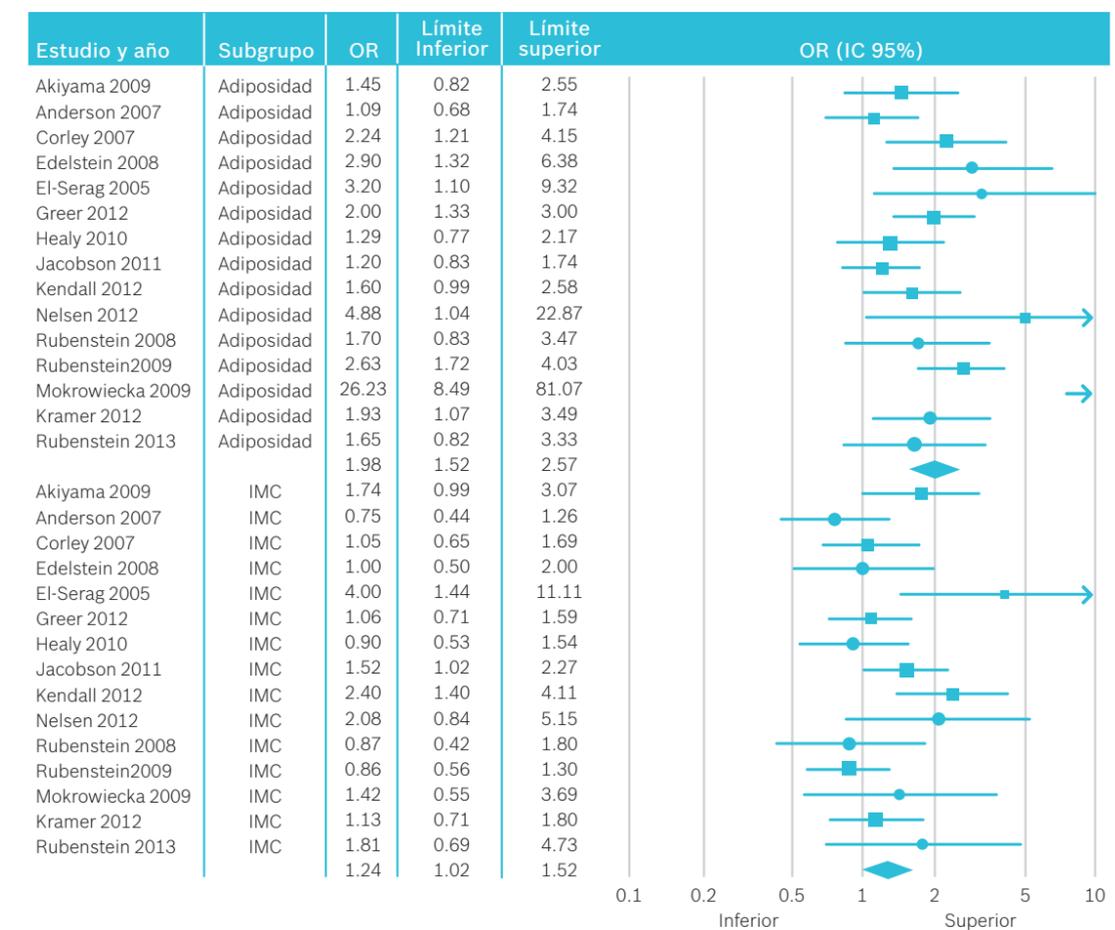
La presencia de síndrome metabólico confiere un estado inflamatorio sistémico crónico^{30,31} que puede incrementar el riesgo de EB y re-

Figura 2. Obesidad y cáncer de esófago. Mecanismos por medio de los cuales la obesidad puede contribuir en la carcinogénesis.



Modificado de: Alemán José O. y cols. *Gastroenterology* 2014; 146(2): 357-373.

Tabla 1. Adiposidad central, IMC y riesgo de esófago de Barrett (EB)



Adaptado de: Singh S, y cols. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.

presenta un posible mecanismo indirecto por medio del cual el aumento de la adiposidad se asocia con el EB. El síndrome metabólico es un conjunto de trastornos metabólicos que incluyen la obesidad, la hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia.³² Inicialmente descrito como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico también se asocia con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer como el de colon, hígado, mama, ovario y de endometrio.³³ Los estudios que evalúan la asociación entre el síndrome metabólico y el EB son escasos. La información de algunos estudios transversales sugiere que la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con EB supera con creces la estimada de la población general, sin embargo, la prevalencia estimada en los sujetos referidos para una endoscopia digestiva superior no difiere de manera sustancial, de aquellos con o sin diagnóstico de EB.³⁴ Por lo tanto, no está claro aún si el síndrome metabólico tiene un papel etiológico en el desarrollo del esófago de Barrett. Con el propósito de investigar la posible relación entre la presencia de síndrome metabólico con el riesgo a desarrollar EB, se llevó a cabo un estudio de casos y controles en pacientes sintomáticos programados de manera electiva para esofagogastroduodenoscopia y otro grupo control de pacientes elegibles para colonoscopia de escrutinio de cáncer de colon, quienes fueron reclutados en clínicas de primer nivel de atención.³⁵ El síndrome metabólico se definió como la presencia de al menos tres: de proporción cintura-cadera (PCC) incrementada, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol unido a proteínas de baja densidad (HDL), presencia de hiper-

tensión arterial y presencia de diabetes mellitus. Se estudiaron 244 casos de EB, 615 endoscopias y 209 colonoscopias controles. Comparando los casos de EB con todos los controles, el síndrome metabólico se asoció significativamente con EB (RM=1.59, IC del 95%: 1.05 a 2.40) y no se observó efecto de dosis, al aumentar el número de componentes del síndrome metabólico ($P_{trend}<0.001$); cuando los cinco componentes estaban presentes, el Riesgo Relativo fue de 2.61 (IC del 95 % 1.14 a 5.99). Los autores encontraron que entre los 5 componentes del síndrome metabólico, una PCC alta, la hipertensión y la hipertrigliceridemia se asociaron con un mayor riesgo de EB. Al hacer la comparación de los casos con los grupos de control por separado, el síndrome metabólico se asoció con EB comparado con el grupo control de endoscopia (RM=1.67, IC del 95% 1.10-2.55), pero no con los controles de colonoscopia (RM=0.87, IC 95 % 0.49 a 1.54). Los autores de este estudio concluyen que el síndrome metabólico se asoció a un incremento en el riesgo de EB en los varones sometidos a panendoscopia; y que el síndrome metabólico puede conferir riesgo adicional, e independiente a la obesidad, para desarrollar EB.

Se requieren aún más estudios epidemiológicos, sobre todo con un mayor número de casos de ACE para validar el verdadero papel que juega la obesidad en el desarrollo del EB y del ACE, con el propósito de esclarecer aún más, los mecanismos por medio de los cuales la obesidad y el síndrome metabólico incrementan el riesgo de progresión entre los sujetos portadores de EB y así poder establecer medidas de prevención del ACE.

Tabla 2. Factores de riesgo epidemiológicos para el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago asociado

	E. de Barrett	AcE
Edad	Desarrollo a los 40 a Diagnóstico a los 60 a	70 años
Sexo	H:M = 2.5:1	H:M = 3 -7:1
Raza	Caucásica	Caucásica
Tabaquismo	0	+
Consumo de alcohol	0	0
Estado socioeconómico	sin evidencia	Conflicto en la evidencia
Reflujo	+++	+++
Obesidad	+	+++
Frutas y vegetales	sin evidencia	--
Nitosaminas	sin evidencia	sin evidencia
Selenio	sin evidencia	-
H. pylori	-	--
Medicamentos relajantes del EEI	sin evidencia	++
Aspirina/ AINE/ COX-2	sin evidencia	--
IBP	sin evidencia	Conflicto en la evidencia

Adaptado de: Ángela Wong & Rebecca Fitzgerald en *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3:1-10.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uscanga-Domínguez LF, Tamayo-de la-Cuesta JL, Esquivel-Ayanegui F, *et al.* Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 112-114.
2. Dulai GS, Shekelle PG, Jensen DM, *et al.* Dysplasia and risk of further neoplastic progression in a regional Veterans Administration Barrett's cohort. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 775-783.
3. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, *et al.* Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049-1057.
4. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, *et al.* The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 237-249.
5. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2013; 15: 556-565.
6. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, *et al.* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883-889.
7. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2840-44.

8. Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshow LI, *et al.* Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 427-32.
9. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 415-431.
10. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, *et al.* Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1930-1936.
11. Kamat P, Wen S, Morris J, *et al.* Exploring the association between elevated body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009;87:655-62.
12. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 292-300.
13. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 2008; 57: 281-4.
14. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007;56:756-62.
15. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, *et al.* Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:403-11.
16. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, *et al.* Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009; 53: 577-84.
17. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2007; 39: 707-9.
18. Donohoe CL, Doyle SL, McGarrigle S, *et al.* Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 387-396.
19. Doyle SL, Donohoe CL, Finn SP, *et al.* IGF-1 and its receptor in esophageal cancer: association with adenocarcinoma and visceral obesity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 196-204.
20. Howard JM, Beddy P, Ennis D, *et al.* Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97:1020-1027.
21. Yildirim A, Bilici M, Cayir K, *et al.* Serum adiponectin levels in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 92-96.
22. Duggan C, Onstad L, Hardikar S, *et al.* Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 934-943.
23. Ogunwobi OO, Beales IL. Leptin stimulates the proliferation of human oesophageal adenocarcinoma cells via HB-EGF and TGF α -mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Br J Biomed Sci* 2008; 65: 121-127.
24. Somasundar P, Riggs D, Jackson B, *et al.* Leptin stimulates esophageal adenocarcinoma growth by nonapoptotic mechanisms. *Am J Surg* 2003; 186: 575-578.
25. Ogunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2- dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2- terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006; 147: 4505-4516.
26. Thompson OM, Beresford SA, Kirk EA, *et al.* Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 2204-2211.
27. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, *et al.* Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* 2014; 63: 220-229.
28. Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, *et al.* The risk of Barrett's esophagus associated with abdominal obesity in males and females. *Int J Cancer* 2013; 132: 2192-2199.
29. Singh S, Sharma AY, Murad MH, *et al.* Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.
30. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, *et al.* C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286: 327-34.
31. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, *et al.* Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J*. 2007; 71: 1234-8.
32. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol*. 2006; 169: 1505-22.
33. Esposito K, Chiodini P, Colao A, *et al.* Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2402-11.
34. Healy LA, Ryan AM, Pidgeon G, *et al.* Lack of differential pattern in central adiposity and metabolic syndrome in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2010; 23: 386-91.
35. Thrift AP, Hilal J, El-Serag HB. Metabolic syndrome and the risk of Barrett's oesophagus in white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1182-1189.

Enfermedad diverticular: tratamiento conservador

Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares

GENERALIDADES

De los pacientes con diverticulosis, 80-85% permanecen asintomáticos, 5% desarrollan diverticulitis y de estos 15-25% desarrollan complicaciones que los llevan a cirugía. Estas complicaciones incluyen la formación de abscesos, perforación, peritonitis y formación de fístulas.

La diverticulitis puede ser más severa en pacientes inmunocomprometidos, también en quienes tienen comorbilidades importantes como diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca y aquellos que toman medicamentos antiinflamatorios, ya que el uso de estos últimos medicamentos se relacionan con más complicaciones en la diverticulosis.¹

Para tomar la decisión del tratamiento adecuado para cada paciente, se utiliza la clasificación de Hinchey que consiste en lo siguiente:

- Estadio I: Diverticulitis con flemón o absceso localizado pericólico o mesentérico.
- Estadio II: Diverticulitis con absceso fuera de la cavidad pélvica, intra-abdominal o retroperitoneal.
- Estadio III: Diverticulitis perforada que ocasiona peritonitis generalizada.
- Estadio IV: Ruptura de divertículo hacia la cavidad peritoneal con contaminación fecal que ocasiona peritonitis generalizada.

El mejor método de imagen para la evaluación del estadio de los pacientes es la tomografía computarizada contrastada.

Los estadios III y IV típicamente requieren de cirugía sobre todo ante: la falla de tratamiento médico, pacientes inmunocomprometidos,

pacientes de edad avanzada, sepsis sin control, perforación, formación de fístula, obstrucción intestinal, abscesos que no es posible drenar bajo guía por tomografía computada entre otros.

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Los pacientes con diverticulitis leve, esto es en estadio I, pueden ser tratados como externos con tratamiento basado en antibióticos de amplio espectro por 7-10 días; la mejoría debe de observarse de 2-3 días. Los antibióticos deben de cubrir flora aerobia y anaerobia por ejemplo: Combinación de ciprofloxacino con metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol con metronidazol, moxifloxacino y amoxicilina/clavulanato. En lo particular recomiendo el primero.

En la evaluación puede ser suficiente un ultrasonido abdominal que demuestre hallazgos inflamatorios incluyendo abscesos menores a 2 cm que pueden ser manejados con éxito como pacientes externos sumando un ahorro económico muy importante.²

Recientemente sobre todo en Europa cada vez más, casos leves de diverticulitis (definidos como diverticulitis no complicada, con solo engrosamiento de la pared y aumento en la densidad de la grasa pericolónica) son tratados sin antibióticos y los resultados han sido muy buenos con tasas de >90% de éxito por lo que considero es una estrategia a tomar en cuenta.³

Si se presenta falla al tratamiento, valorable en 2-3 días, se debe de hospitalizar al paciente.

Otras indicaciones de hospitalización incluyen: diverticulitis severa (datos de respuesta inflamatoria sistémica o de peritonitis), intolerancia a la vía oral, estados de inmunocompromiso o comorbilidades (sobre todo diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca) y dolor de difícil control.

Al ingreso hospitalario es importante la toma de muestras para cultivos microbiológicos mediante tomas de sangre o de aspirados de colecciones; las bacterias más frecuentemente encontradas son *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium* y *peptoestreptococos* además de *Escherichia coli*.⁴

Se debe de iniciar de inmediato con tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro (aerobios/anaerobios) de manera empírica hasta obtener los resultados de cultivos microbiológicos. Estos antibióticos deben incluir inhibidores de la beta-lactamasa o carbapenémicos por ejemplo: imipene, meropenem, además tigeciclina, ticarcilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam. Puede ser apropiado el uso de varios antibióticos y deben de incluir metronidazol más una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona.

En el manejo del dolor se deben de evitar los antiinflamatorios no esteroideos ya que aumentan el riesgo de perforación colónica.

Es importante la reevaluación mediante tomografía computarizada si no se observa mejoría clínica y si se encuentran abscesos mayores a 4 cm, estos deben de ser drenados de manera percutánea.

Una población especial a tomar en cuenta son los pacientes inmuno comprometidos; estos pacientes tienen tasas muy altas de

complicaciones como perforación y mortalidad por lo que se requiere actuar muy tempranamente, instituir tratamiento antibiótico de amplio espectro, vigilancia con métodos de imagen ante la posibilidad de complicaciones severas y la consideración de tratamiento quirúrgico temprano.⁵

Un subgrupo de esta población que no ha sido suficientemente estudiada son los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana; en una revisión publicada este año se demostró más mortalidad hospitalaria pero menos procedimientos quirúrgicos inclusive que los pacientes sin inmunocompromiso; producto de este estudio se recomienda un tratamiento más agresivo con antibióticos incluyendo mayor duración y una “disminución del umbral” para someter a estos pacientes a tratamiento quirúrgico.⁶

PUNTOS PARA RECORDAR

1. La mayor parte de los pacientes con diverticulitis aguda pueden ser tratados como externos incluso aquellos con enfermedad leve podrían ser tratados sin antibióticos.
2. Casos más severos requieren de hospitalización y tratamiento parenteral con antibióticos de amplio espectro con cobertura para aerobios y anaerobios.
3. Abscesos mayores a 4 cm deberán ser tratados con punción percutánea guiada por métodos de imagen.
4. Los pacientes con inmunocompromiso y aquellos infectados por VIH presentan enfermedad más severa con alta morbi-mortalidad y deberán recibir una intervención quirúrgica más expedita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peery AF. Recent Advances in Diverticular Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jul 18 (7):37.
2. Misuki A, Nagata H, Tatemichi M *et al*. The out-patient management of patients with acute mild-to-moderate colonic Diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (7): 889-97.
3. Estrada O, Ruiz N, Hidalgo L *et al*. Selective non-antibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: is it time to change the traditional approach? *Tech Coloproctol* 2016; 20: 309-315.
4. Biondo S, Borao JL, Millan M *et al*. Current status of the treatment of acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012, 14 (1): e1-e11.
5. Bandl A, Kratzer T, Kafka-Ritsch R *et al*. Diverticulitis in immunosuppressed patients: A fatal outcome requiring a new approach?. *Can J Surg* 2016, en prensa.
6. Cronley K, Wenzke J, Hussan H *et al*. Diverticulitis in HIV-infected patients within the Unites States. *HIV Medicine* 2016; 17, 216-221.

Enfermedad diverticular: tratamiento quirúrgico

Dr. Luis Charúa Guindic

INTRODUCCIÓN

El colon es el sitio más común de formación de divertículos en el tracto gastrointestinal. En 1700, Littre¹ describió por primera vez la enfermedad diverticular adquirida como saculaciones del colon. En 1849, Cruveilhier² da la primera descripción del proceso anatómico-patológico de los divertículos. En 1899, Graser³ introdujo el término “peridiverticulitis”, que sugería que la patogenia de los divertículos era la herniación de la mucosa a través de la zona de penetración de los vasos rectos. La diverticulosis del colon es una enfermedad del siglo XX. El aumento progresivo de la prevalencia de la enfermedad ha sido atribuido a cambios en la dieta rica en fibras a dietas más refinadas; este concepto se apoya en estudios epidemiológicos realizados sobre japoneses nacidos en Hawái que cambiaron a una dieta de tipo occidental, apreciándose un incremento de las diverticulitis con respecto a los japoneses nativos.² Este aumento de la prevalencia, especialmente en países occidentales, puede afectar a un tercio de la población mayor de 45 años y a dos tercios de los mayores de 85 años; de éstos, entre el 10 y el 25% van a desarrollar una diverticulitis.³

Es conveniente para fines de esta revisión emplear una terminología adecuada para evitar confusiones: diverticulosis cuando el paciente es portador de divertículos y está asintomático, enfermedad diverticular cuando existe síntomas y diverticulitis cuando hay inflamación que involucra la pared del colon. La enfermedad diverticular nos muestra el amplio espectro de signos y síntomas que van desde el discreto malestar en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen hasta las complicaciones de la diverticulitis.

La clasificación de la enfermedad diverticular se basa en la localización, sintomatología, distribución, presentación clínica y los hallazgos histopatológicos. Hay múltiples clasificaciones en la enfermedad diverticular con base en sus hallazgos clínicos y radiológicos. Las más utilizadas son las propuestas por la Asociación Europea de Cirugía Endoscópica⁴, las que se emplean en la enfermedad diverticular complicada, como los criterios de Hinchey modificados⁵ (Tabla 1) y la Escala Tomográfica de Minnesota⁶ (Tabla 2).

Tabla 1. Criterios de Hinchey modificados.

Grado I	Diverticulitis. Asociada a absceso pericólico
Grado II	Absceso pélvico tabicado
Grado IIa	Absceso distante. Posible drenaje por punción
Grado IIb	Absceso complejo con fístula
Grado III	Peritonitis purulenta generalizada
Grado IV	Peritonitis fecal

Tabla 2.- Escala Tomográfica de Minnesota.

Estadio 0	Sin inflamación
Estadio I	Inflamación de la grasa pericólica
Estadio II	Inflamación de la grasa pericólica con microabscesos <3cm
Estadio III	Absceso pericólico o mesentérico de 5 a 15 cm
Estadio IV	Absceso pélvico
Estadio V	Peritonitis fecal o purulenta

FISIOPATOLOGÍA

Estudios manométricos han demostrado una presión intraluminal más elevada en los pacientes afectados por diverticulosis tanto en estado basal como en período postprandial,⁷ en comparación con una población testigo o con pacientes portadores de síndrome del intestino irritable. Esta hipertensión localizada tiene como consecuencia una contracción muscular excesiva, que aísla segmentos “tabicados” de sigmoides; en el interior de estos segmentos se desarrollan fuerzas de pulsión muy elevadas y favorecen una hernia mucosa en los puntos débiles de la pared que son las zonas de penetración vascular, especialmente si se asocian con alteraciones del patrón vascular intramural,⁸ predisponiendo a la pared colónica a traumatismos vasculares con la consiguiente isquemia o hemorragia.

En el examen macroscópico de las piezas operatorias del colon con enfermedad diverticular se encuentra un engrosamiento de las capas musculares de la pared intestinal, pero el análisis microscópico ultraestructural de las células musculares ha demostrado que la anomalía no se encuentra en ellas. La única diferencia con la población testigo reside en el aumento considerable de la tasa de elastina de las bandaletas longitudinales.⁹ Este engrosamiento de las taeniae coli podría inducir una contracción exagerada de la musculatura circular, aumentando la distensibilidad de la pared cólica.¹⁰ Este defecto inicial se acentuaría con la edad, explicando el aumento de incidencia de la enfermedad en las poblaciones de mayor edad.

Los múltiples estudios epidemiológicos establecen el aumento de la prevalencia de la enfermedad diverticular en la población occidental y constituyen la base de la teoría de

la fibra, que relaciona su bajo consumo con una disminución del volumen del bolo fecal, lo que provoca estreñimiento.^{12,13}

El peso de las heces del estadounidense medio es menor de 100g/día, y el del campesino africano es promedio de 400g/día, lo que repercute de manera inversamente proporcional con el tiempo de tránsito intestinal.¹⁴

La fisiopatología actual considera que la baja ingesta de fibra no sólo es factor para aumentar la presión intraluminal, sino que también induce cambios en la microflora, que disminuyen la respuesta inmune del colon y perpetúan un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, que con el tiempo resultará en una diverticulitis aguda, por lo que se sugiere la utilización de fibra para prevenir episodios de diverticulitis. La cantidad de fibra recomendada en el adulto es de 20 a 35g/día, con adecuada ingesta de agua.

La recomendación de evitar granos y nueces no tiene fundamento. Sin embargo, el consumo de grasas y carnes rojas aumenta la posibilidad de presentar sintomatología.^{7,15}

EVALUACIÓN CLÍNICA

La valoración inicial del paciente con sospecha de diverticulitis es similar a la de otros pacientes que presentan dolor abdominal, e incluye una minuciosa historia clínica y examen físico, con especial énfasis en la exploración abdominal, pélvica y rectal. La mayoría de los pacientes tendrán dolor abdominal de predominio en el cuadrante inferior izquierdo, fiebre y leucocitosis.¹⁶ Otros síntomas asociados incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, disuria y polaquiuria, aunque las diverticulitis del colon transversal pueden simular un dolor de tipo ulceroso gas-

trooduodenal, y los localizados en el ciego o en un sigmoidees redundante pueden emular clínicamente una apendicitis.¹⁷ La importancia del dolor y la persistencia de los síntomas, así como los signos de inflamación como fiebre, leucocitosis y velocidad de sedimentación globular aumentada, ayudan en el diagnóstico. El análisis general de orina puede poner de manifiesto piuria y/o hematuria en pacientes que tienen enfermedad complicada. De los pacientes portadores de divertículos, del 10 al 25% manifestará este cuadro clínico por lo menos una vez en su vida.¹⁸

Diagnóstico

La forma sencilla, económica y rápida de la evaluación inicial de un paciente que se presenta con dolor abdominal en el consultorio o en el servicio de urgencias son las radiografías de tórax y simples de abdomen. Estos estudios pueden mostrar datos compatibles de obstrucción, imágenes que sugieren desplazamiento de asas, aumento de la densidad en la zona con efecto masa o la presencia de pequeñas burbujas gaseosas producidas por los gérmenes anaerobios, o por una cantidad de gas extraluminal considerable, que por lo regular se localiza en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. En los casos que se sospecha perforación acompañado de neumoperitoneo, se observa aire libre subdiafragmático.^{19,20} Todos estos signos son inespecíficos.

La ultrasonografía (US) está particularmente indicada ante un síndrome abdominal agudo de origen indeterminado. La detección de divertículos varía del 5 al 72%, y otros signos como el engrosamiento de la pared, divertículos con signos inflamatorios, cambios inflamatorios en la grasa pericólica, masas intramurales o pericólicas o fístulas intramurales, muestran una sensibilidad del 85 al 98% y una especificidad del 80 al 97%.²¹ Es útil para el diagnóstico diferencial con la apendicitis; en la mujer, para el estudio del dolor inespecífico de la pelvis para descartar procesos inflamatorios ginecológicos.

La tomografía computarizada (TC), es muy útil para poner en evidencia la afectación pericólica de la diverticulitis sigmoidea, desde el estadio de masa inflamatoria, hasta el absceso pericólico.

El signo más constante es el engrosamiento o inflamación de la grasa pericólica. Los divertículos son visibles en más del 80% de los casos. El engrosamiento de la pared cólica mayor de 4mm está presente en el 70%, identificando un absceso pericólico o a distancia en cerca de la mitad de ellos. La sensibilidad de la TC para el diagnóstico de la diverticulitis varía de 90 a 97%, con una especificidad de 72 a 100% y de 7 a 21% de falsos positivos.²² Este estudio es muy sensible para el diagnóstico de las fístulas, especialmente la colovesical.

La colonografía por colonoscopia virtual (CT) no tiene indicación en la diverticulitis complicada.

El colon por enema baritado se debe evitar, ya que la salida del material a cavidad peritoneal causa una peritonitis severa. En caso de ser indispensable para el diagnóstico, debe emplearse material de contraste hidrosoluble y a baja presión.²³

La colonoscopia en cuadro inflamatorio agudo no se recomienda por varias razones, las más importantes son la nula preparación del colon, las dificultades técnicas y el riesgo muy elevado de provocar perforación al simple hecho de insuflar aire.²⁴ Cuando se practica, se puede identificar una mucosa inflamada y, en raros casos, salida de pus por la boca del divertículo. Las ventajas son que se puede descartar otras patologías, como cáncer, colitis isquémica, colitis pseudomembranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.²³

DIVERTICULITIS AGUDA

La complicación más frecuente de la diverticulitis aguda es el desarrollo de absceso o flemón, y debe sospecharse cuando persiste el dolor, la fiebre y la leucocitosis, a pesar del tratamiento con antibióticos, o ante la presencia de masa palpable en la exploración abdominal. El diagnóstico puede confirmarse por US o TC. Los abscesos de pequeño tamaño pueden ser manejados de forma conservadora con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. Si el enfermo no responde a estas medidas o el absceso tiene un diámetro superior a 4 o 5 cm debe indicarse su drenaje percutáneo guiado por US o por TC.

Esta técnica consiste en inserción de un catéter percutáneo de tipo cola de cochino (pig-tail), con diámetro de entre 10 y 14 French, conectado a un sistema Jackson-Pratt bajo presión negativa y fija a la pared abdominal.²⁵ Únicamente los abscesos de difícil abordaje, tabicados o refractarios al drenaje percutáneo son tributarios de cirugía.

La perforación libre asociada a la diverticulitis, con peritonitis fecal o purulenta es un auténtico cuadro de abdomen agudo, con todo su cortejo sintomático, que requiere medidas de reanimación y tratamiento quirúrgico urgente. Es menos frecuente que el absceso, situándose entre el 14 y 16%.²⁶

La enfermedad diverticular produce cerca del 10% de los cuadros obstructivos del colon,²⁷ ya que se considera que la luz intestinal rara vez se ocluye en su totalidad. Causa una obstrucción mecánica por edema, espasmos y cambios inflamatorios, con engrosamiento de la pared muscular del colon, motivado por cuadros repetidos clínicos o subclínicos de diverticulitis; el colon sigmoidees es el segmento de colon con mayor predisposición a la obstrucción por su calibre y angulación. La frecuencia de obstrucción por enfermedad diverticular del colon oscila entre el 10 y 21%.²⁸

Las fístulas se presentan en el 2% de todos los pacientes con diverticulitis.²⁹ La fístula colo-vesical es la más frecuente, comprende aproximadamente el 65% de las fístulas de origen diverticular, con síntomas urinarios como fecaluria, neumaturia, hematuria e infecciones urinarias recurrentes.³⁰ Otras fístulas, como la colo-vaginal, salpingo-colónica, colo-entérica, colo-uterina o uretero-cólica, son raras pero no excepcionales.³¹⁻³⁴

HEMORRAGIA DIVERTICULAR

La enfermedad diverticular del colon representan la segunda causa de hemorragia crónica del colon después del cáncer y la primera por hemorragia aguda grave.³⁵ La posibilidad de que se presente hemorragia por esta condición es del 11 al 30%,^{1,29,35} pero debe estimarse cifras inferiores ya que la angioplasia está asociada en la mitad de los pacientes con enfermedad diverticular.¹ La colonoscopia es el procedimiento diagnóstico de elección para localizar el sitio de la

hemorragia. La centellografía con eritrocitos marcados con tecnecio 99, es un buen auxiliar cuando no se pudo identificar el sitio de hemorragia por la colonoscopia. En el caso de requerir cirugía, la utilidad de este estudio es auxiliar al cirujano para poder identificar el segmento intestinal afectado.^{36,37} La arteriografía mesentérica está reservada en aquellos pacientes en la que está contraindicada la colonoscopia o que se requiera realizar algún tratamiento intervencionista; tiene una sensibilidad del 58 al 68%.³⁸ El gran avance en catéteres y microcatéteres y, fundamentalmente, los nuevos medicamentos de embolización rápida, han convertido la arteriografía en una herramienta terapéutica de primer orden en el manejo de estos pacientes.³⁹

Posterior al primer episodio hemorrágico, el riesgo de aparición de otro se eleva del 20 al 25%, y el de un tercero, sobrepasa el 50%.⁴⁰ El diagnóstico en la fase aguda lo establece la colonoscopia o la arteriografía selectiva, requiriendo tratamiento quirúrgico únicamente la hemorragia severa, persistente y, en algunos casos, la recidivante.³⁵

TRATAMIENTO

Diverticulitis no complicadas

El tratamiento de un paciente con diverticulitis varía de acuerdo con la severidad de los síntomas, duración de la patología, enfermedades asociadas y estado inmunológico. Afortunadamente, la mayoría de los episodios de diverticulitis son leves o moderados. Se acompaña de peridiverticulitis con o sin la presencia de pequeño absceso. La mayor parte de los enfermos responden satisfactoriamente con tratamiento médico, que consiste en dieta líquida o blanda y antibióticos orales;⁴¹ regularmente lo pueden hacer en forma ambulatoria. Algunos pacientes deben ser hospitalizados para alimentación parenteral, aspiración con sonda nasogástrica y antibióticos intravenosos. La hospitalización también permite que en las horas subsiguientes se valore frecuentemente la respuesta terapéutica.

Posterior a la recuperación de un episodio de diverticulitis, el paciente será re-evaluado cuando la inflamación haya desaparecido, siendo convenientes una rectosigmoidoscopia flexible o colonoscopia y un colon por

enema. Se recomienda dieta baja en residuos tras el episodio inflamatorio, para avanzar a una dieta suficiente en fibra, ya que previene la recaída en más del 70% de los casos a cinco años.⁴²

La decisión de hospitalizar a un paciente con diverticulitis depende de la impresión clínica del médico, la severidad del proceso y la respuesta al tratamiento. En general, los pacientes inmunocomprometidos, que incluyen a los que están siendo manejados con esteroides, no son candidatos a tratamiento ambulatorio. Además de repetir la biometría hemática y electrolitos séricos para monitorizar la respuesta terapéutica.⁴²

Diverticulitis complicada

Las complicaciones asociadas a la diverticulitis aguda incluyen el absceso, la perforación libre, la fístula, la obstrucción y la hemorragia, con especial consideración sobre los episodios repetidos de diverticulitis, los pacientes inmunocomprometidos, los pacientes jóvenes, la diverticulitis del colon derecho y la diverticulitis recurrente tras la resección, que a continuación se analizará cada una.

Diverticulitis asociada con absceso o flemón

Los pequeños abscesos pericólicos se resuelven con dieta absoluta y antibióticoterapia. Para los pacientes con abscesos más extensos, que no se han resuelto con tratamiento médico, existen dos opciones terapéuticas, el drenaje percutáneo o el quirúrgico.

El drenaje percutáneo guiado por US o TC es el método de elección para la mayoría de los abscesos pélvicos, aunque estos sean pluriloculares. Con este procedimiento se permite la resolución de los abscesos en más del 85% y constituye una alternativa a la intervención quirúrgica inmediata o tardía, con menor morbilidad.^{43,44}

Aquellos pacientes en los que no es posible realizar el drenaje percutáneo o en los que persisten los síntomas tras el mismo, deben ser sometidos a laparotomía. Aquí los cirujanos difieren en cuanto a la técnica de resolución quirúrgica. De unos años a la fecha, prácticamente todos los procedimientos para la enfermedad diverticular del colon complicada se han abordado por vía laparoscópica. Avallado por múltiples estudios, permiten afirmar

que los beneficios de la cirugía laparoscópica son mayores cuando la realizan cirujanos con experiencia en el manejo de la diverticulitis perforada y la aplican en pacientes seleccionados en comparación con las técnicas tradicionales abiertas de uno, dos o tres tiempos.

La cirugía de dos tiempos comprende la resección del segmento del colon perforado, lavado de la cavidad abdominal, el cierre del muñón distal y la confección de una colostomía terminal. A esta técnica se le denomina procedimiento de Hartmann (Figura 1). Elliot y col,⁴⁵ en una serie de 113 enfermos que requirieron tratamiento quirúrgico por diverticulitis, 90.2% se le practicó resección del segmento de colon afectado; de ellos, un tercio con anastomosis primaria y el resto, procedimiento de Hartmann, con una mortalidad global del 17.7%, señalando que todos los enfermos eran mayores de 80 años y con ASA III. Este mismo autor recomienda un intervalo, siempre que sea posible, entre el episodio agudo de diverticulitis y la resección en cirugía electiva. En la serie de Propósito y col,⁴⁶ a 110 pacientes tratados quirúrgicamente, el 82.7% se les practicó hemicolectomía izquierda con anastomosis primaria; al 11.8%, procedimiento de Hartmann (únicamente en casos de peritonitis difusa) y al 5.4%, resección del sigmoides con anastomosis primaria, resaltando que en los últimos años de su serie la mortalidad descendió del 14 al 3% en cirugía de urgencia, sin mortalidad en cirugía electiva, y en relación al número de las dehiscencias, disminuyó del 8 al 2%, el autor lo atribuyó a las suturas mecánicas.

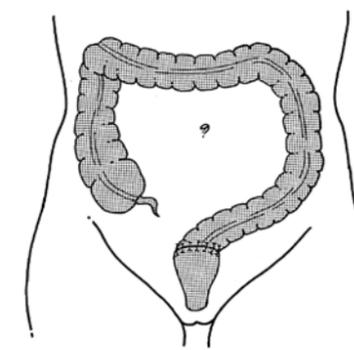
Figura 1. Resección con colostomía de sigmoides o colon descendente y bolsa de Hartmann.



Diverticulitis asociadas a perforación libre

La perforación libre de la diverticulitis aguda con peritonitis fecal o purulenta, constituye una indicación quirúrgica de urgencia, que requiere de medidas de reanimación inmediatas, ayuno, soluciones parenterales, antibióticos de amplio espectro y soporte cardiovascular. La perforación libre es una complicación poco frecuente de la diverticulitis,²⁷ pero con una mortalidad que puede llegar al 35%.⁴¹ El tratamiento de elección más recomendado en esta condición es el procedimiento de Hartmann, aunado a las medidas habituales de actuación en cualquier peritonitis, como el lavado exhaustivo de la cavidad abdominal y la colocación de drenajes.^{29,30,47} No obstante de que este procedimiento es ampliamente aceptado, otros cirujanos han optado por anastomosis primaria, asociada o no a colostomía protectora (Figura 2).^{46,48,49}

Figura 2. Resección de segmento afectado con anastomosis primaria.



Diverticulitis asociada con fístula

La fístula colo-vesical es el tipo más común de comunicación entre el intestino y la vejiga y se presenta con una incidencia de 2.4 por cada 100 mil habitantes por año, con una prevalencia de 20 a 50 casos por cada 100 mil habitantes y un enfermo por cada 3 mil admisiones hospitalarias quirúrgicas por año, por lo que debe considerarse una enfermedad poco frecuente. Es más común en el sexo masculino, en una proporción de 3:1, y las décadas de mayor prevalencia son la sexta y la séptima. En relación con el género, es menos observada en la mujer porque se interponen el útero y los anexos entre la vejiga y el colon. La mitad de las mujeres con fístula colovesical cuentan con el antecedente de histerectomía. La fístula entero-vaginal, uretero-vaginal

y vesico-vaginal son menos comunes que la fístula colo-vesical.³⁰

La enfermedad diverticular del colon es la causa de 50 a 70% de las fístulas colo-vesicales; el segmento intestinal que con mayor frecuencia se afecta es el colon sigmoides. La enfermedad se origina por la extensión directa debido a ruptura de un divertículo o se produce en forma secundaria por erosión de un absceso peridiverticular en la vejiga. La diverticulitis complicada por un flemón o absceso puede adherir el colon a la vejiga y producir perforación en ésta, causando una fístula.³⁰

En pacientes de alto riesgo que tienen mínimos síntomas no está indicada la cirugía, de no ser así, hay que practicar resección del segmento colónico afectado con anastomosis primaria, cierre de la brecha de la vejiga y colocación de sonda vesical transuretral por ocho días. Lo ideal es practicar esta cirugía en forma electiva y confirmando que no esté asociado a proceso infeccioso.^{27,40}

El tratamiento quirúrgico de la fístula colovaginal consiste en resecar el segmento afectado, el cierre de la apertura vaginal con interposición de epiplón. De la misma manera que la fístula entero-cutáneo, algunos cirujanos son partidarios del tratamiento conservador.⁴⁰ En las salpingo-cólicas o útero-cólicas, la sola resección del trayecto fistuloso puede ser suficiente, sin necesidad de resecar la trompa o el útero.^{31,32}

Diverticulitis asociada a obstrucción

Las controversias que se plantean en la obstrucción colónica por enfermedad diverticular, en relación al restablecimiento o no de la continuidad del tránsito intestinal, son las mismas a la que se asocia a absceso o a perforación. Si la obstrucción se resuelve rápidamente, es posible permitir al intestino una descompresión suficiente para dar tiempo a una preparación antibiótica y mecánica adecuada a fin de que la intervención pueda ser practicada en forma electiva con resección del segmento afectado con anastomosis primaria. La inserción de prótesis metálica autoexpandible, con el fin de evitar la cirugía de urgencia y en dos tiempos, ha sido descrita como una alternativa terapéutica permitiendo posteriormente la cirugía electiva.⁵⁰

Resección tras episodios repetidos de diverticulitis

El tratamiento del paciente que ha sufrido repetidos episodios de diverticulitis, debe ser individualizado para minimizar la morbilidad y la mortalidad de la intervención. Los factores que deben considerarse cuando se decide la resección son la edad del paciente, número, severidad e intervalos de los episodios de diverticulitis, respuesta al tratamiento médico y la persistencia de los síntomas después de un episodio agudo, pudiendo ocurrir esto último del 7 al 45% de los enfermos.⁴⁹

Pacientes inmunocomprometidos

La diverticulitis en pacientes inmunocomprometidos, entre los que se encuentran los enfermos tratados con esteroides, los trasplantados, los que presentan fallo renal, los neoplásicos, desnutridos, adultos mayores y con SIDA, es posible que los síntomas o signos clásicos de la enfermedad estén enmascarados; por ello, el diagnóstico y tratamiento no debe retardarse, ya que la mortalidad puede llegar al 40%.²⁹

Diverticulitis en pacientes jóvenes

La enfermedad diverticular es poco común en pacientes menores de 40 años de edad y constituye solamente del 2 al 5% del total de pacientes en grandes series de pacientes.⁵¹ Existen múltiples reportes que indican una mayor severidad de la diverticulitis aguda, aunque de forma reciente se han documentado datos contradictorios. La mayor parte de los cirujanos abogan por una resección colónica con restablecimiento de la continuidad, una vez pasado el episodio agudo, siempre que sea posible. Spivack y col⁵² en un estudio de 63 pacientes menores de 45 años, no observó una naturaleza agresiva específica, pero se asocia con una alta tasa de operaciones de emergencia y la mayoría de estos pacientes se intervinieron quirúrgicamente

con un diagnóstico equivocado. La recomendación para la resección electiva de rutina después del primer episodio de diverticulitis debe ser reconsiderada.

Diverticulitis del colon derecho

El tratamiento quirúrgico de la diverticulitis del colon derecho es motivo de controversias. El diagnóstico clínico es complicado, principalmente con la apendicitis aguda y el cáncer de ciego. En caso de que no sea posible excluir durante la laparotomía un proceso neoplásico, o si es dudosa la viabilidad del colon, debe efectuarse hemicolectomía derecha, y si el diagnóstico de diverticulitis es de certeza se puede efectuar una colectomía segmentaria con anastomosis primaria aún sin preparación del colon.⁵³

Diverticulitis recurrente tras la resección

La reaparición de síntomas abdominales tras la resección por enfermedad diverticular ocurre entre el 1 y 10% de los pacientes y pueden requerir nueva resección hasta el 3%.⁵³ Al tratar a un paciente con diverticulitis recurrente, lo primero que hay que investigar es si efectivamente lo que tuvo el paciente la primera vez fue una diverticulitis. La revisión del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica ayudará al respecto. Una resección inadecuada es la causa principal, pero pacientes con síndrome de intestino irritable o enfermedad inflamatoria intestinal son sometidos a resección de sigmoides con el diagnóstico erróneo de diverticulitis.

No es necesario retirar todos los divertículos del colon. En cuanto al borde de resección proximal, si no está inflamado, tiene apariencia sana y el intestino tiene calibre normal, puede ser mantenido con seguridad incluso si hay diverticulosis, aunque no se debe incorporar en la sutura ningún divertículo.⁴²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halphen M, Blain A. Histoire naturelle de la diverticulose colique. *Rev Prat* 1995;45:952-958.
2. Schoetz DJ. Diverticulitis no complicada: Indicaciones para operar y tratamiento quirúrgico. En: Wolf BG. Trastornos inflamatorios del colon. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica, Interamericana*. México 1993;5:1014.
3. Thompson DA, Bailey HR. Management of acute diverticulitis with abscess. *Semin Colon Rectal Surg* 1990;1:74-80.

4. Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999;13:430-436.
5. Hernández GA, Abdo FJM, Brito LP, de la Torre BA, Marín PR, Stoopen RM. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. Cuadros clínicos y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:258-264.
6. Cano MI, Flores SMA. Utilidad de la tomografía computada en el diagnóstico de diverticulitis, su estadiaje y tratamiento médico-quirúrgico según la escala de Minnesota. *Anal Radiol Mex* 2010;3:130-136.
7. Eastwood MA, Watters DA, Smith AN. Diverticular disease. Is it a motility disorder? *Clin Gastroenterol* 1982;11:545-561.
8. Hobson KG, Roberts PJ. Etiology and Pathophysiology of Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2004;17:147-153.
9. Whiteway J, Morson BC. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 1985;26:258-266.
10. Smith AN, Shepherd J, Eastwood MA. Pressure changes after balloon distension of the colonic wall in diverticular disease. *Gut* 1981;22:841-844.
11. Painter NS, Burkitt JP. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3-21.
12. Ozick LA, Salazar CO, Donelson SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of diverticular disease of the colon. *Gastroenterol* 1994;2:299-310.
13. Raña GRH, Méndez GTH, Sanjurjo GJL, Huerta IF, Amaya ET. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon: Etiología, fisiología, epidemiología: en México y el mundo. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:255-257.
14. Painter NS. The aetiology and the pathogenesis of the diverticulosis of the colon with special reference to the action of dietary fiber. *Gastroenterol Clin Biol* 1981;5:19-23.
15. Painter NA, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *BMJ* 1971;2:450-454.
16. Kellum JM, Sugerman HJ, Coppa GF, Way LR, Fine R, Herz B, Speck EL, Jackson D, Duma RJ. Randomized prospective comparison of cefoxitin and gentamycin-clindamycin in the treatment of acute colon diverticulitis. *Clin Ther* 1992;14:376-384.
17. Lo CY, Chu KW. Acute diverticulitis of the right colon. *Am J Surg* 1996;171:244-246.
18. Rege RV, Nahrwold DL. Diverticular disease. *Curr Prob Surg* 1989;26:133-189.
19. Stower MJ, Amar SS, Mikulin T, Kean DM, Hardcastle JD. Evaluation of the plain abdominal X-ray in the acute abdomen. *J R Soc Med* 1985, 78: 630-633.
20. McKee RF, Deignan RW, Krukowski ZH. Radiological investigation in acute diverticulitis. *Br J Surg* 1993;80:560-565.
21. Boopathy S. High-resolution sonographic spectrum of diverticulosis, diverticulitis, and their complications. *J Ultrasound Med* 2006;25:75-85.
22. Ambrosetti P. Value of CT for acute left-colonic diverticulitis: The surgeon's view. *Dig Dis* 2012;30:51-55.
23. Gouzi JL, Bloom E. Radiological and endoscopic diagnosis of sigmoid diverticulitis. *Rev Prat* 1995;45:978-981.
24. Marshall JB. Use of a pediatric colonoscope improves the success of total colonoscopy in selected adult patients. *Gastrointest Endosc* 1996;44:675-678.
25. Elagili F, Stocchi L, Ozuner G, Mody R, Baker ME, Kiran RP. Absceso diverticular tratado inicialmente con drenaje percutáneo. *Am J Surg* 2015;209:703-708.
26. Tucci G, Torquati A, Grande M, Stroppa I, Sianesi M, Farinon AM. Major acute inflammatory complications of diverticular disease of the colon: planning of surgical management. *Hepatogastroenterol* 1996;43:839-845.
27. Rothemberger DA, Wiltz O. Operación por diverticulitis complicada. En: Wolff BG, Trastornos inflamatorios del colon. *Interamericana*. México. 1993 *Clin Quir Nort* 1993;5:1026.
28. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Surgery for diverticulitis in the 21st Century: a systematic review. *JAMA Surg* 2014;149:292-303.
29. Rossmann MD, Burr LJ, Thorpe PE. Colovenous fistula complicating diverticulitis: CT and radiographic findings. *Abdom Imaging* 1997;22:513-515.

30. Charúa GL, Jiménez BB, Reveles GA, Avendaño EO, Charúa LE. Incidencia, diagnóstico y tratamiento de la fístula colovesical. *Cir Ciruj* 2007;75:343-349.
31. Hinchey EF, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978;12:85-109.
32. Oberkofler CE, Rickenbacher A, Raptis DA, *et al.* A multicenter randomized clinical trial of primary anastomosis or Hartmann's procedure for perforated left colonic diverticulitis with purulent or fecal peritonitis. *Ann Surg* 2012;256:819-827.
33. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA Surg* 2014;311:287-297.
34. Campbell K, Steel RJC. Non-steroidal antiinflammatory drugs and complicated diverticular disease: a cas-control study. *Br J Surg* 1991;78:190-191.
35. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:637-646.
36. Lin S, Rockey DC. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin* 2005;34:679-98.
37. De Rungs BDR, Ruiz GM, Charúa GL, Baldin AV. Manejo de la hemorragia del tubo digestivo bajo. *Act Med Grup Ang* 2014;12:194-202.
38. Luchtefeld MA, Senagore AJ, Szomstein M, Fedeson B, Van Erp J, Rupp S. Evaluation of transarterial embolization for lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:532-534.
39. Koh DC, Luchtefeld MA, Kim DG, Knox MF, Fedeson BC, Van Erp JS, *et al.* Efficacy of transarterial embolization as definitive treatment in lower gastrointestinal bleeding. *Colorectal Dis* 2009;11:53-59.
40. Naitove A, Smith R. Diverticular disease of the colon. En: Sleisenger MH, Fortam S. *Gastroenterology*. Saunders Company, Philadelphia 1993:1347-1363.
41. Freeman SR, McNally PR. Diverticulitis. *Med Clin North Am* 1993;77:1149-1167.
42. Roberts P, Abel M, Rosen L, *et al.* Practice parameters for sigmoid diverticulitis-Supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:125-132.
43. Shuler FW, Newman CN, Angood PB, Tucker JG, Lucas GW. Nonoperative management for intra-abdominal abscesses. *Am Surg* 1996;62:218-222.
44. Fulcher AS, Turner MA. Percutaneous drainage of enteric-related abscesses. *Gastroenterol* 1996;4:276-285.
45. Elliot TB, Yego S, Irvin TT. Five-year audit of the acute complications of diverticular disease. *Br J Surg* 1997;84:535-539.
46. Propósito D, Hidalgo M, Rubio de Molina J, *et al.* La enfermedad diverticular. Nuestra experiencia. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:763-769.
47. Faltyn J, Jungwirth J. Surgical treatment of the perforated colon with peritonitis. *Ann Ital Chir* 1996;67:211-213.
48. Charúa-Guindic L, Mazza D, Orduña D, *et al.* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:261-263.
49. Detry R, Jamez J, Kartheuser A, Zech F, Vanheuverzwijn R, Hoang P, Kestens PJ. Acute localized diverticulitis: optimum management requires accurate staging. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:38-42.
50. Manterola C, Urrutia S. Uso de prótesis autoexpandibles para el tratamiento de estenosis benignas de colon y recto. Revisión Sistemática. *Int J Med Surg Sci* 2014;1:45-50.
51. Ritz JP, Lehmann KS, Stroux A, Buhr HJ, Holmer C. Sigmoid diverticulitis in young patients: a more aggressive disease than in older patients? *J Gastrointest Surg*. 2011;15:667-674.
52. Spivak H, Weinrauch S, Harvey JC, Surick B, Ferstenberg H, Friedman I. Acute colonic diverticulitis in the Young. *Dis Colon Rectum* 1997;40:570-574.
53. Nirula R, Graney G. Right-sided diverticulitis: a difficult diagnosis. *Am Surg* 1997;63:871-873.
54. Frizelle FA, Domínguez JM, Santoro GA. Management of post-operative recurrent diverticulitis: a review of the literature. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42:186-188.

Infección por *Clostridium difficile*

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es considerada como la causa más frecuente de diarrea en el paciente hospitalizado.¹ Su incidencia y gravedad está en aumento y está asociada a una comorbilidad y mortalidad significativas. Esto se debe a la emergencia de la cepa hipervirulenta NAP1/B1/ribotipo027, la cual es más resistente a los antibióticos y más toxigénica.² Anteriormente afectaba predominantemente al paciente anciano, hospitalizado, ahora, la ICD es frecuente en la comunidad en el paciente ambulatorio.³

EL MICROORGANISMO

El *C. difficile* es una bacteria gram negativa anaeróbica productora de toxinas y formadora de esporas. Se transmite por vía fecal-oral. Produce la colitis pseudomembranosa mediada por la liberación de 2 exotoxinas: A (enterotoxina) y B (citotoxina). La primera produce aumento de la permeabilidad intestinal y secreción de agua y electrolitos, y la segunda, inflamación grave de la mucosa intestinal.³

LOS FACTORES DE RIESGO

La edad; mayor de 65 años, la hospitalización, la exposición a antibióticos, la inmunosupresión, la cirugía gastrointestinal reciente, la enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de inhibidores de la bomba de protones son los factores de riesgo más reconocidos para adquirir la ICD. Sin embargo, recientemente existen evidencias de que la ICD puede transmitirse por alimentos y agua contaminados, de persona a persona, animales (gatos, perros)-personas o la transmisión medio ambiental en guarderías, asilos y albergues.³

La clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas son los antibióticos de mayor riesgo. El riesgo puede persistir hasta 90 días después de la interrupción del antibiótico.³

EL CUADRO CLÍNICO

La ICD puede ocurrir en un portador asintomático o manifestarse como diarrea leve o moderada o colitis fulminante. El dato clínico pivote es la presencia de diarrea con más de 3 evacuaciones líquidas, sin moco o sangre, sobre todo en un paciente hospitalizado expuesto a antibióticos.

La ICD se clasifica en; leve, moderada y grave. Esta clasificación es útil para decidir el tratamiento más apropiado (Tabla 1).^{4,5}

La ICD fulminante puede complicarse con megacolon tóxico y perforación, respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorgánica.

EL DIAGNÓSTICO

La ICD debe sospecharse en todo paciente con riesgo de que desarrolle diarrea con más de 3 evacuaciones líquidas. El diagnóstico se comprueba con una prueba en heces positiva para toxinas de *C. difficile* o de *C. difficile* toxigénico y/o los hallazgos endoscópicos e histopatológicos de colitis pseudomembranosa.

Las pruebas más utilizadas en heces son el inmunoensayo para glutamatodeshidrogenasa (GDH) de *C. difficile*, el inmunoensayo para toxinas A y B de *C. difficile* y la PCR para los genes de las toxinas de *C. difficile*. La sensibilidad y especificidad, así como la rapidez con la que se obtiene el resultado son varia-

Tabla 1: Clasificación de la ICD de acuerdo a la gravedad³.

Sistema de puntuación de gravedad de la ICD

● Leve o moderada

- Diarrea y cualquier signo o síntoma adicional que NO cumpla los criterios de diarrea grave o complicada

● Severa

- Albúmina sérica < 3 g/dl + UNO de los siguientes:
 - * Leucocitos ≥ 15 000/μL
 - * Dolor abdominal

● Grave complicada

- Ingreso a UCI
- Hipotensión con o sin uso de vasopresores
- Fiebre ≥ 38.5°C
- Ileo o distensión abdominal significativa
- Cambios en el estado mental
- Leucocitos ≥ 35 000/μL or 2000/μL
- Niveles de lactato séricos > 2.2 mmol/L
- Falla orgánica (ventilación mecánica, falla renal...)

● Recurrent CDI

- Recidiva de la ICD dentro de las 8 semanas después de tratamiento

bles. Por ello, actualmente se prefiere realizar el método de 2 pasos, que consiste en la determinación inicial de la GDH y si esta es positiva, corroborar con la prueba de PCR. El cultivo toxigénico de *C. difficile* es el estándar de oro, sin embargo, su disponibilidad y demora en obtener el resultado, lo hacen poco práctico.^{4,6}

La colonoscopia está indicada en los casos con alta sospecha de ICD con pruebas en heces negativas o en los casos en donde es importante el diagnóstico diferencial, como la enfermedad inflamatoria intestinal. El hallazgo endoscópico característico es la presencia de pseudomembranas, blanco amarillentas de 2 a 10 mm de diámetro sobre una mucosa eritematosa y edematosa (figura 1).⁶

Figura 1. Imagen de colonoscopia de un paciente con colitis pseudomembranosa



EL TRATAMIENTO

Medidas generales

El uso de antibióticos que indujeron la ICD debe suspenderse tan pronto como sea posible. La reposición de líquidos y electrolitos es importante. Los agentes antidiarreicos no deben usarse. Los pacientes hospitalizados deben manejarse con técnicas de aislamiento, el lavado de manos con agua y jabón de los médicos, pacientes y visitantes; y la limpieza y desinfección del ambiente son fundamentales.⁷

Tratamiento médico

La elección del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad (tabla 2):^{4,5}

a) **Leve o moderada:** El metronidazol 500 mg tid y la vancomicina 125 mg qid por vía oral por 10 días son los regímenes recomendados.

b) **Grave:** La vancomicina oral a dosis de 125 a 250 mg qid debe iniciarse rápidamente aunada al uso de metronidazol 500 mg IV cada 8 horas. En pacientes con ileo puede usarse la vancomicina en enemas. La fidaxomina es un antibiótico igual de efectivo que la vancomicina,⁸ pero no está disponible en México.

ICD recurrente

La recurrencia de ICD se define como la recaída de los síntomas dentro de las 8 semanas después de un tratamiento exitoso con antibióticos. La primera recurrencia de la infección ocurre en el 10 a 20% de los pacientes. La probabilidad de posteriores recurrencias aumenta hasta en un 40 a 65%. Los riesgos de recidiva de la ICD incluyen edad avanzada, exposición adicional a antibióticos, quimioterapia, inmunosupresión y estancias hospitalarias prolongadas. La incapacidad para reestablecer la diversidad microbiana de la microbiota intestinal y una respuesta inmune anormal con niveles bajos de inmunoglobuli-

na G a la toxina A son factores que favorecen la recurrencia.^{3,6}

El tratamiento de la primera recurrencia debe manejarse con el mismo esquema de antibióticos que fue útil en el manejo de la infección inicial. El uso de vancomicina oral está determinado por la gravedad del cuadro.

Las recurrencias subsecuentes pueden manejarse con vancomicina oral en esquemas de pulsos o dosis de reducción.^{3,6}

Otros antibióticos que se han utilizado incluyen rifaximina y nitazoxanida y terapias emergentes como cadazolid.¹⁰

Algunas cepas de probióticos como *Saccharomyces boulardii* han mostrado eficacia en la prevención de la recurrencia de la ICD.¹¹

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente que ha sido efectiva en la curación de la ICD recurrente y grave o complicada. En diversos metanálisis de estudios en series de casos, la eficacia del TMF en ICR recurrente es del 90% después de un TMF y hasta del 94% con TMF adicionales. Los resultados han sido similares al emplear muestras fecales de donadores anónimos o conocidos. La administración por vía colonoscópica en el ciego del receptor del TMF es más efectiva que la administración por enemas, sonda nasogástrica o duodenal. El trasplante de heces frescas tiene resultado similares al de heces congeladas. El TMF ha sido efectivo en pacientes inmunosuprimidos. Se han informado casos de infección por norovirus y adenovirus, síntomas digestivos leves después del TMF. Sin embargo, los efectos a largo plazo se desconocen.

Tabla 2. Tratamiento de la ICD de acuerdo a la gravedad.³

Gravedad	Tratamiento
Enfermedad leve / moderada	* Metronidazol 500 mg TID por 10 días * Vancomicina 125 mg oral QID por 10 días
Enfermedad grave	* Vancomicina 125 mg oral QID por 10 días
Enfermedad grave complicada	* Vancomicina 500 mg oral QID y metronidazol 500 mg IV cada 8 h y vancomicina rectal (500 mg in 500 ml salina como enema) 4 veces al día

El mecanismo de acción del TMF es la restauración de la diversidad microbiana en el colon que induce la resistencia a la colonización del *C. difficile*. Se ha demostrado la residencia de la microbiota del donador en el receptor hasta después de 7 años.¹²⁻¹⁴

Otros tratamientos como el uso de cepas no toxigénicas de *C. difficile*, inmunoglobulinas y vacunas parecen prometedoras.¹⁵⁻¹⁷

Tratamiento quirúrgico

La cirugía está indicado en los casos complicados con megacolon tóxico, perforación o falla multiorgánica. La colectomía subtotal con ileostomía terminal es el procedimiento de elección, seguido del cierre de ileostomía e ileorectoanastomosis cuando la inflamación colónica se haya resuelto. La ileostomía en asa y lavado colónico es un procedimiento alternativo.¹⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, *et al.* Burden of gastrointestinal disease in the United States: Gastroenterology 2012;143:1179-1187;e1-3.
2. Warny M, Pepin J, Fang A, *et al.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005;366:1079-1084.
3. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:17-26.
4. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-498.
5. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 2):1-26.
6. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. JAMA 2015;313:398-408.
7. Goldstein E, Johnson S, Maziade PJ, *et al.* Pathway to prevention of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2015;60(Suppl 2): S148-S158.
8. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011;364:422-431.
9. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol 2010;44:354-360.
10. Kali A, Charles MVP, Srirangaraj S. Cadazolid: a new hope in the treatment of *Clostridium difficile* infection. Australas Med J 2015;8:253-262.
11. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006;101:812-822.
12. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, *et al.* Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Ann Intern Med 2015;162:630-638.
13. Rohike F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. erap Adv Gastroenterol 2012;5:403-420.
14. Hamilton M, Weingarden A, Sadowsky M, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol 2012;107:761-767.
15. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. Dig Dis Sci 2011;56:19-26.
16. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, *et al.* *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. Gastroenterology 2005;128:764-770.
17. Gerding DN, Meyer T, Lee C, *et al.* Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313:1719-1727.
18. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, *et al.* WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015;10:38.

Colitis microscópica

Dr. Ramón Carmona Sánchez

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica (CM) es una verdadera enfermedad emergente en muchos sentidos. A nivel mundial, ha emergido en las últimas 4 décadas como un problema claramente definido, cada vez más reconocido, que amerita atención aguda y mantenimiento crónico. En nuestro país, ha dejado de ser una curiosidad que solo se informa como caso clínico excepcional, y se ha convertido en una entidad que amerita ser tomada en cuenta para el diagnóstico diferencial de un grupo cada vez más grande de enfermos. El grupo de edad que afecta en forma predominante, su asociación con enfermedades crónicas y con el consumo de fármacos nos hace pensar que seguirá siendo un problema clínico emergente en los años por venir. En las siguientes líneas les presentaré el estado actual de la CM en sus diferentes aspectos.

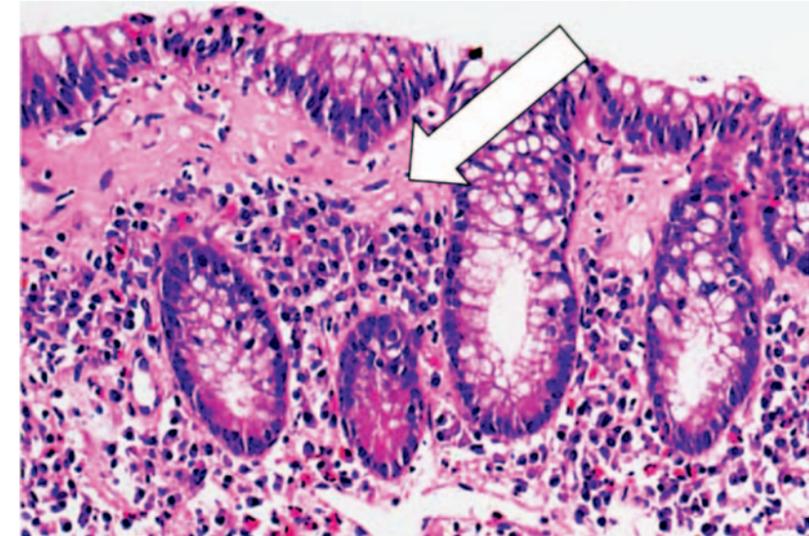
DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La CM es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal que causa diarrea crónica no sanguinolenta. Desde el punto de vista histopatológico se clasifica en dos subtipos que son clínicamente indistinguibles: colitis colagenosa (CC) y colitis linfocítica (CL). La CM es una entidad relativamente joven. La primera descripción de la CC se hizo en 1976¹ y el término "colitis microscópica" fue propuesto por primera vez en 1980 para describir una condición caracterizada por diarrea crónica y un discreto incremento de células inflamatorias en la mucosa colónica macroscópicamente normal.² El consenso europeo en la histopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y el consenso del Grupo Español de

Colitis Microscópica coincidieron en señalar que el término CM describe una entidad patológica caracterizada por tres elementos: A) una historia clínica de diarrea crónica acuosa (no sanguinolenta); B) colon de aspecto endoscópico normal o casi normal; y, C) un patrón histopatológico distintivo que puede ser colitis colagenosa (CC) o colitis linfocítica (CL).^{3,4} El consenso europeo estableció que el diagnóstico de CC se debe establecer ante la presencia de una banda hialina gruesa (>10 μm), eosinofílica, de ubicación subepitelial, aspecto irregular, dentada del borde inferior y asociada a inflamación³ (Figura 1). De la misma forma, el diagnóstico de CL se debe establecer ante la presencia de un incremento difuso de linfocitos intraepiteliales (>20 por 100 células epiteliales) no asociada a capa alguna de colágeno subepitelial, acompañado por un incremento de células inflamatorias en la lámina propia³ (Figura 2). Estos hallazgos son descritos en cortes teñidos con hematoxilina-eosina y la composición y densidad del infiltrado inflamatorio es variable, con aumento en el número de eosinófilos, mastocitos y linfocitos, así como presencia ocasional de abscesos crípticos por neutrófilos.

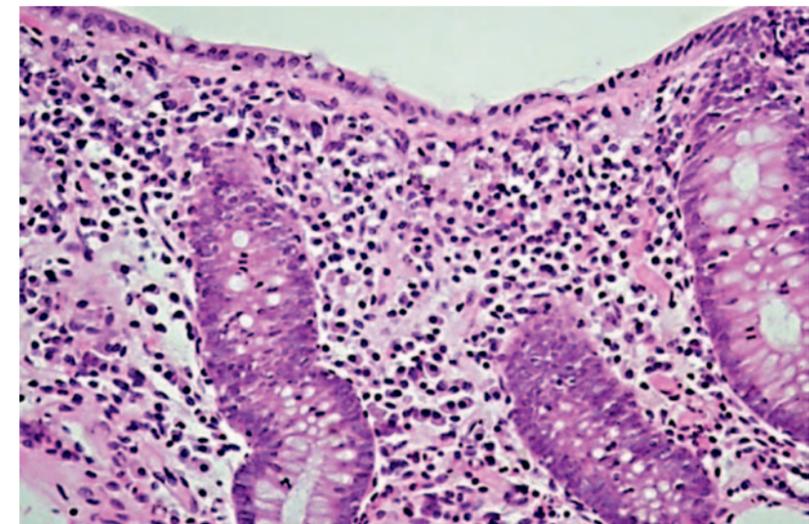
A pesar de contar con un marco clínico definido y características histopatológicas claras y consensuadas, se requiere que el clínico considere la posibilidad y el patólogo esté sensibilizado para establecer el diagnóstico. Un buen ejemplo de lo anterior es lo que conocemos de la epidemiología de la CM en México. En los primeros informes de la enfermedad en nuestro país, hace más de una década, la búsqueda de casos en grandes bases de datos de biopsias de colon en sujetos sometidos a colonoscopia con indicaciones

Figura 1. Colitis colagenosa



Biopsia de mucosa colónica teñida con hematoxilina y eosina que muestra los hallazgos característicos de la CC: un engrosamiento en la banda de colágena subepitelial mayor de 10 μm (flecha), con elongación de la misma y atrapamiento de capilares, y morfología normal de las criptas. Puede haber incremento de LIE.

Figura 2. Colitis linfocítica



Biopsia de mucosa colónica teñida con hematoxilina y eosina que muestra los hallazgos característicos de la colitis linfocítica: aumento en los linfocitos intraepiteliales (≥ 20 por cada 100 células epiteliales), con infiltrado inflamatorio mononuclear o mixto incrementado en la lámina propia, sin destrucción de las criptas. Puede haber cambios degenerativos en el epitelio superficial.

generales dio por resultado prevalencias muy bajas de CM (Tabla 1). Más recientemente, la búsqueda de CM en forma intencionada en estudios transversales, en grupos específicos de población (pacientes con diarrea crónica) dio por resultado prevalencias más elevadas (tabla 2). Se acepta que la CM causa el 15% de los casos de pacientes con diarrea crónica no sanguinolenta y la proporción se eleva a 20% en mayores de 70 años. Pero la búsqueda intencionada no explica por sí sola el incremento del número de casos. Un estudio epidemiológico danés demostró un incremento en la actividad diagnóstica (realización colonoscopias y toma de biopsias), pero un aumento aún mayor de nuevos casos de CM en una cohorte de sujetos seguidos durante una década.⁵ Un meta análisis reciente mostró que la incidencia de CM es de 24.7 casos por 100 mil habitantes.⁶

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los mecanismos subyacentes de la diarrea en la CM no han sido claramente definidos y es posible que sea consecuencia de la combinación de factores secretores, osmóticos e inflamatorios. La etiología de la CM se desconoce y probablemente es multifactorial. Entre los factores más relevantes destacan los hormonales, la autoinmunidad y la exposición a fármacos, entre otros.

Factores hormonales: Es un hecho que la CM se presenta predominantemente en mujeres, en proporción cuatro a uno en relación a los hombres.⁷ Los estrógenos y la progesterona han demostrado ejercer un efecto anti inflamatorio al incrementar las propiedades de la barrera epitelial en modelos murinos experimentales de colitis inducida.⁸ La caída en

los niveles hormonales propia de la menopausia pudiera explicar teóricamente la edad pico de debut de la CM en el género femenino.⁹ Sin embargo, no se ha encontrado ninguna diferencia en factores reproductivos ni en el consumo de anticonceptivos o terapia de remplazo hormonal entre casos con CM y los controles.^{10,11}

Autoinmunidad: La CM se ha asociado a varias enfermedades con trasfondo autoinmune como la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide, las enfermedades tiroideas y la diabetes mellitus. En una serie asiática, la asociación con estos padecimientos ocurrió en el 18% de los casos de CM.¹² Esta asociación se confirmó en una serie de más de 500 enfermos con CM diagnosticados en California.¹³ Se ha calculado que el riesgo de presentar esta asociación es 11 a 16 veces mayor en CM comparada con controles (RM 11.0, IC95% 5.1–23.8, $p > 0.001$ en CC y RM 16.6, IC 95% 6.4–43.1, $p < 0.001$ en CL).¹⁴ La asociación es aun más estrecha entre la CM y la enfermedad celíaca, ya que los enfermos con celiaquía (especialmente, mujeres de edad media) tienen 50-70 veces mayor riesgo de desarrollar CM en comparación con la población general.¹⁵ Esto implica que aquellas mujeres de edad media con enfermedad celíaca que persistan con diarrea a pesar de llevar un tratamiento dietético adecuado, deben someterse a colonoscopia con toma de biopsias para descartar CM.¹⁶ Aunque se ha propuesto una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares, anti gliadina IgA y anti *Saccharomyces cerevisiae*, esto no se ha confirmado en forma consistente y no existe un patrón específico de anticuerpos que defina a la CM hasta el momento.

Fármacos: Se ha demostrado que el consumo de algunos fármacos incrementa el riesgo de desarrollar CM.¹⁷ Varios medicamentos han sido propuestos como agentes causales o detonantes de la CM, y los más frecuentemente mencionados son los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la bomba de protones, los bloqueadores beta y los antidepressivos, aunque la lista es larga.^{11, 14} El uso combinado de algunos de ellos, como inhibidores de bomba y anti inflamatorios, incrementan aún más el riesgo de CM.¹⁸ Entre los fármacos específicos con asociación estrecha están la acarbosa, la aspirina,

el pantoprazol, omeprazol y esomeprazol, la ranitidina, la clozapina, la sertralina y la ticlopidina, entre otros.¹⁹ Sin embargo, la gran mayoría de los estudios que han explorado esta asociación son series de casos y controles que no permiten establecer causalidad. No existen estudios que hayan demostrado la relación temporal entre el inicio del fármaco y la aparición de la CM, la mejoría clínica al suspender el medicamento y la recaída o reaparición de la colitis al ser nuevamente expuestos a la droga. Un estudio prospectivo que analizó la prescripción de fármacos previa al inicio de la CM no encontró asociación con fármacos específicos.²⁰ Varios mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos para explicar la posible asociación entre CM y medicamentos: alteraciones de la microbiota, reacciones de hipersensibilidad e idiosincrasia, y efectos secundarios propios de los fármacos. El impacto real de la suspensión de los medicamentos en el curso clínico o en la posible mejoría histológica de la colitis no ha sido establecido.

Otros factores: la agregación familiar y la posible asociación con antígenos de histocompatibilidad ha sido informada en algunos casos de CM. El tabaquismo parece incrementar el riesgo de CM, pero la influencia del alcohol en la enfermedad es menos clara. La disbiosis ha sido encontrada en pacientes con CM, pero su asociación causal es incierta. De forma similar, la diarrea por ácidos biliares ha sido frecuentemente detectada en pacientes con CM, pero su influencia y sus implicaciones terapéuticas no han sido definidas.^{10, 14} Se ha observado una mayor prevalencia de enfermedades no solo de origen autoinmune, como hipertensión arterial, asma, bronquitis e isquemia (cardíaca, claudicación intermitente y accidente vascular cerebral) entre los pacientes con CM.²¹ No se ha aclarado si esta relación es directa o a través de factores de riesgo comunes como la edad y el uso de polifarmacia.

CUADRO CLÍNICO

La presencia de diarrea crónica, acuosa y no sanguinolenta debe hacer sospechar la presencia de CM. Sin embargo, varios estudios en diversas poblaciones han demostrado que el diagnóstico pasa frecuentemente inadvertido.²²⁻²⁴ El México, la prevalencia informada

Tabla 1. Estudios retrospectivos que han informado casos de CM en México

	Diseño	n	CM	Prevalencia %
Acosta - Porras (2004)	Retrospectivo	996	16	1.6%
García - Leiva (2005)	Retrospectivo	2885	26	0.9%
Razo - García (2008)	Retrospectivo	456	26	5.7%
Ornelas - Arroyo (2012)	Retrospectivo	1329	10	0.75%

Estudios retrospectivos realizados en México que han informado casos de CM en grandes series de enfermos a quienes se les han realizado biopsias de colon por indicaciones diversas. Los estudios fueron presentados en forma de resumen durante la Semana Nacional de Gastroenterología del año que se indica.

Tabla 2. Estudios transversales que han informado casos de CM en México

	Diseño	Criterio	n	CM	Prevalencia CM
Carmona (2007)	Transversal	Diarrea crónica	109	12	11%
Ayala Ibarra (2008)	Transversal	SII	28	8	28%
Carmona (2011)	Transversal	SII-D	155	28	18%

Estudios transversales realizados en México que han informado casos de CM en series de enfermos con diarrea crónica. En ellos se realizó la búsqueda intencionada de CM mediante toma de biopsias. Los estudios fueron presentados en forma de resumen durante la Semana Nacional de Gastroenterología del año que se indica.

de CM en pacientes con diarrea crónica es del 6–11% (tabla 2).²⁵ La diarrea puede ser nocturna y asociada a incontinencia. La mayoría de los enfermos manifiestan malestar abdominal y pérdida de peso que habitualmente es leve. La fatiga se ha informado en la mitad de los enfermos, pero es un dato que debe ser interrogado en forma dirigida. Algunos casos pueden presentar dolor abdominal intenso y pérdida de peso significativa, aunque habitualmente se trata de pacientes con enfermedades concomitantes. La deshidratación y presencia de moco o estrías sanguíneas en las heces se observan en raras ocasiones. La mayoría de las veces las manifestaciones son crónicas e insidiosas, lo que hace que el diagnóstico correcto se establezca luego de varios meses o años.

La presentación clínica de la CC y la CL es similar y no existen síntomas específicos que permitan diferenciarlas. Un estudio reciente encontró que la CC se presenta con síntomas más intensos mientras que la CL aparece en etapas más tempranas de la vida.²⁶ Aun así, la diferenciación entre ambas enfermedades se basa en los datos histopatológicos y no en los clínicos.

Los síntomas de CM y síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D) son similares. Diversos estudios retrospectivos han documentado el traslape en las características clínicas de ambos padecimientos.²⁷⁻²⁹ En México, un estudio de casos y controles que llevamos a cabo en 200 pacientes con síndrome de intestino irritable, demostró que la prevalencia de CM en SII-D fue de 18%, significativamente mayor a la observada en pacientes con SII con predominio de estreñimiento.³⁰ Desde otro punto de vista, de 38 – 58% de los pacientes con CM cumplen con criterios clínicos de SII y la mayoría son mujeres.³¹ Un meta análisis encontró que un tercio de los pacientes con CM informaron síntomas compatibles con SII, pero la prevalencia de SII no fue mayor que en otros grupos de sujetos con diarrea, por lo que determinaron que el valor de la colonoscopia rutinaria con tomas de biopsias en enfermos con SII-D permanece incierto.³² El uso de anticuerpos anti-CdtB y anti vinculina como biomarcadores ha sido recomendado recientemente para el diagnóstico de SII-D.³³ Sin embargo, esta prueba aún no ha sido adecuadamente

validada en pacientes con CM. Lo mismo ha sucedido con otros biomarcadores. Por lo anterior, hasta no contar con más y mejores evidencias, la toma sistemática de biopsias de la mucosa colónica es el método de elección para establecer el diagnóstico diferencial entre CM y SII-D.

La calidad de vida puede verse afectada en los enfermos con CM dependiendo de la intensidad de los síntomas y, aunque se considera una enfermedad de curso benigno con raras complicaciones, la evolución se caracteriza por su intermitencia y frecuentes recaídas en la mayoría de los casos.⁴ Un estudio de seguimiento en casos y controles demostró que el dolor abdominal, la fatiga, las artralgias y las mialgias persisten con mayor frecuencia en pacientes con CM a pesar de encontrarse en remisión clínica de la diarrea.³⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante la detección de hallazgos histopatológicos definidos en sujetos con cuadro clínico compatible, sin otras causas de diarrea.

Una historia clínica detallada debe ser el primer paso en todos los casos. La búsqueda intencionada de posibles causas inadvertidas de diarrea puede evitar molestias y costos innecesarios en algunos enfermos. La diarrea puede ser causada por sorbitol, consumo excesivo de dulces y gomas de mascar sin azúcar, por la automedicación con laxantes como leche de magnesia o por los efectos secundarios de fármacos como la colchicina. El análisis coprológico habitualmente precede a la colonoscopia y aunque no existe un acuerdo general de qué pruebas realizar, se sugiere al menos la búsqueda de infección por *Clostridium difficile* y *Giardia lamblia*. Otras pruebas deben realizarse de acuerdo con la historia de cada enfermo: serología para enfermedad celíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo I, elastasa fecal si se sospecha enfermedad pancreática y serología para infección por virus de la inmunodeficiencia humana en sujetos con factores de riesgo. La utilidad de biomarcadores no ha sido claramente establecida en CM, aunque se ha informado acerca de la potencial utilidad de la calprotectina y algunos otros.³⁵

El siguiente paso es la toma sistemática de biopsias durante la colonoscopia, aun en presencia de mucosa de aspecto normal (o casi normal) en pacientes con diarrea acuosa. La CM es una enfermedad que afecta al colon en forma difusa pero no uniforme y se ha informado que al menos 10% de sujetos tienen afección limitada en segmentos específicos.³⁶ La CM no siempre se presenta con una mucosa de aspecto endoscópico normal y hallazgos como hipervascularidad, hemorragia, cambios exudativos o edema han sido descritos, en especial en pacientes con CL.³⁷ La experiencia con técnicas que puedan incrementar el rendimiento diagnóstico de la endoscopia (v.gr. cromoscopia, endomicroscopia confocal, citología por cepillado) es limitada.³⁸ Aunque no existe acuerdo en el mejor segmento y el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico, se sabe que los hallazgos suelen ser más floridos en el colon derecho, en zonas de mucosa anormal y que el rendimiento diagnóstico se incrementa a mayor número de biopsias. Por lo anterior, se recomienda la realización de colonoscopia completa y la toma de al menos dos biopsias de cada uno de los segmentos del colon (derecho, transversal, izquierdo y sigmoides), así como de las zonas de mucosa de aspecto anormal siempre que esto sea posible.⁴

El otro elemento indispensable para establecer el diagnóstico es contar con la ayuda de un patólogo con experiencia, que esté sensibilizado para la búsqueda intencionada de los cambios histológicos, ya que el diagnóstico no siempre es fácil de establecer. Diversas variantes han sido informadas utilizando nomenclatura heterogénea para describir aquellos casos con cambios histológicos cercanos a los descritos y aceptados en CM. Categorías como CM incompleta, limitrofe, inespecífica o paucicelular han sido empleados, sin ser universalmente aceptados y generando controversia, ya que algunas de estas entidades son difíciles de separar del síndrome de intestino irritable.³⁹ Se han hecho esfuerzos para uniformar criterios, como el consenso europeo en la histopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal que reconoce variantes de la enfermedad, como la colitis microscópica incompleta, la CL y CC con células gigantes, la linfocitosis colónica y la CC pseudomembranosa, al mismo tiempo

que establece criterios para el diagnóstico diferencial con colitis infecciosa, colopatía por anti inflamatorios, amiloidosis y colitis por radiación.³ Los expertos coinciden en señalar que, en la mayoría de los casos, el estudio de las biopsias teñidas en forma convencional con hematoxilina y eosina son suficientes para establecer el diagnóstico de CM. Diversas técnicas de inmunohistoquímica pueden ser implementadas para la evaluación de casos dudosos.³

TRATAMIENTO

Los objetivos primarios del tratamiento son lograr la remisión sintomática y la mejoría en la calidad de vida. Hasta ahora se desconoce la importancia de lograr o no la remisión histológica. Si el diagnóstico de CM ha sido establecido, resulta lógico hacer un recuento detallado de los fármacos empleados por el paciente con el fin de eliminar y reemplazar cuantos sea posible. Se debe sugerir evitar el consumo de tabaco, pero cabe señalar que el impacto real de esta recomendación de expertos no ha sido establecido.

El tratamiento con budesonida oral se recomienda como la primera opción para inducir la remisión y para lograr el mantenimiento a largo plazo en pacientes con CM. La budesonida es un corticoesteroide de acción local, que se metaboliza predominantemente en el hígado, con baja exposición sistémica. Un meta análisis demostró que la budesonida logró respuesta favorable en más del 80% de los enfermos, con buena tolerancia y escasos efectos adversos, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión, con un número necesario a tratar de 2 para CC y de 3 para CL.⁴⁰ La superioridad de la budesonida ha sido confirmada no solo sobre placebo sino también sobre mesalamina.⁴¹ La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de budesonida (9 mg/día durante 8 semanas) sobre no tratamiento y mesalamina en la inducción de remisión clínica de pacientes con CM sintomática.⁴² Este corticoesteroide también ha demostrado mejorar en forma significativa la calidad de vida de los enfermos con CM. Al suspender el tratamiento, la recaída se presenta en el 60-80% de los casos por lo que el mantenimiento con dosis menores de 6 mg es útil y necesario en quienes han respondido

previamente al fármaco. Dosis mayores de 6 mg a largo plazo se han asociado a efectos indeseables como desarrollo de hematomas cutáneos, cataratas y niveles elevados de glucemia.³⁹ Un ensayo clínico controlado y comparativo con placebo recientemente publicado demostró que el tratamiento con budesonida a dosis de 4.5 mg diarios fue superior al placebo para mantener la remisión clínica, preservando la calidad de vida y sin efectos indeseables graves en pacientes con CC.⁴³

Las alternativas terapéuticas de segunda línea son la prednisona, el subsalicilato de bismuto y la mesalamina.⁴⁴ Posiblemente, el único escenario para el empleo de prednisona sería la imposibilidad de contar con budesonida por inexistencia o elevado costo. En ese caso, la AGA sugiere evaluar cuidadosamente los riesgos de efectos indeseables por la exposición crónica a esteroides sistémicos contra los beneficios del control sintomático. El uso de subsalicilato de bismuto puede ser considerado en pacientes con CM como tratamiento para la inducir la remisión clínica si no se dispone de budesonida, ya que ha mostrado ser superior al placebo. Aunque la AGA sugiere el tratamiento con mesalamina sobre no tratamiento, si no se cuenta con budesonida, el grupo de consenso español no la recomienda para inducir la remisión en pacientes con CC o CL.⁴² También ha quedado claro que la mesalamina no tiene utilidad alguna en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en ningún subtipo de CM. No existe evidencia de calidad que apoye el uso de loperamida o colestiramina en CM. La loperamida puede emplearse en combinación con otras formas de tratamiento, en pacientes con síntomas leves y con el único fin de reducir la frecuencia de la diarrea. Algunos expertos han sugerido que la colestiramina puede combinarse con bismuto y loperamida en el tratamiento inicial de casos leves³⁹ pero la AGA no recomienda su empleo. No hay evidencia que avale la utilidad de probióticos en la inducción de la remisión sintomática.

En aquellos casos de CM refractaria o dependiente de esteroides, las opciones han sido menos estudiadas y la evidencia es de menor calidad. Los inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexate) han sido probados en estudios no controlados, con pocos pacientes y resultados variables.¹¹ La mejor evidencia está a favor de azatioprina en estos casos. No existen estudios controlados y comparativos que hayan estudiado la utilidad de los agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral en pacientes con CM refractaria, pero varias series de casos han mostrado que la administración de infliximab o adalimumab pueden ser útil en la inducción de la remisión y en el mantenimiento a largo plazo de pacientes con CM. La cirugía (ileostomía o colectomía) ha sido utilizada en algunos casos de CM refractaria o grave. La tendencia general en los casos informados es el alivio sintomático y la mejoría histológica inicial, con recaída una vez que el tránsito colónico ha sido restaurado.

CONCLUSIONES

La CM es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal que causa diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta en sujetos con mucosa colónica normal o casi normal. Su afección predominante a grupos de población definidos, su asociación con enfermedades crónicas principalmente autoinmunes y con el consumo de algunos fármacos, hace pensar que se convertirá en un problema cada vez más frecuente en los próximos años. La búsqueda intencionada de los cambios inflamatorios en la mucosa del colon, aun cuando el aspecto de esta sea normal es la base del diagnóstico. La budesonida se ha reafirmado como la primera alternativa terapéutica por sus excelentes resultados y buena tolerancia, pero existe preocupación debido al reconocimiento del carácter crónico y recurrente de la enfermedad que obliga a un mantenimiento prolongado con implicaciones de costos y posibles efectos indeseables. Sin duda, esta enfermedad dará mucho de qué hablar en los próximos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Toole A. Optimal management of collagenous colitis: a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 31-9.
2. Read NW, Krejs GJ, Read MG, *et al*. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-71.
3. Magroa F, Langnerb C, Driessen A, *et al*. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-851.
4. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, *et al*. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 400-426.
5. Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, *et al*. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 393-8.
6. Tong J, Zheng Q, Zhang C, *et al*. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 265-76.
7. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, *et al*. Microscopic colitis defining incidence rates and risk factors: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 35-40.
8. Karatepe O, Altioek M, Battal M, *et al*. The effect of progesterone in the prevention of the chemically induced experimental colitis in rats. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 23-29.
9. Pardi D, Kelly C. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011;140: 1155-1165.
10. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2015; 8: 37-47.
11. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8804-8810.
12. Park YS, Baek DH, Kim WH, *et al*. Clinical characteristics of microscopic colitis in Korea: Prospective multicenter study by KASID. *Gut Liver*. 2011; 5:181-6.
13. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, *et al*. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 3122-7.
14. Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, *et al*. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 932-45.
15. Green PH, Yang J, Cheng J, *et al*. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 1210-6.
16. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, *et al*. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 1340-9.
17. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, *et al*. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 324-30.
18. Verhaegh BP, de Vries F, Masclee AA, *et al*. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43:1004-13.
19. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 277-84.
20. Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M, *et al*. Collagenous and lymphocytic colitis. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 340-7.
21. Roth B, Manjer J, Ohlsson B. Microscopic colitis is associated with several concomitant diseases. *Drug Target Insights*. 2013; 7: 19-25.
22. Erdem L, Yildirim S, Akbayir N, *et al*. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 4319-23.
23. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, *et al*. Microscopic colitis in patients presenting with chronic diarrhea. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010; 53:15-9.
24. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J. Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 1996-2002.

25. Carmona-Sánchez R, Alvarez Tostado-Fernández F, Esmer-Sánchez D. La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica Rev Gastroenterol Méx 2007; 72: 136-141.
26. Mellander MR, Ekblom A, Hultcrantz R, *et al.* Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. Scand J Gastroenterol. 2016; 51: 556-62.
27. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, *et al.* Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13:175-81.
28. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, *et al.* Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Maedica (Buchar). 2012; 7: 3-9.
29. Rahman MA, Raihan AS, Ahamed DS, *et al.* Symptomatic overlap in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome and microscopic colitis in a sub group of Bangladeshi population. Bangladesh Med Res Counc Bull. 2012; 38: 33-8.
30. Carmona-Sánchez R, Carrera-Alvarez MA, Pérez-Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable. Rev Gastroenterol Méx 2011; 76: 39-45.
31. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, *et al.* Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 550-3.
32. Kamp EJ, Kane JS, Ford AC. Irritable bowel syndrome and microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 659-668.
33. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, *et al.* Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. PLoS One. 2015; 10: e0126438.
34. Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, *et al.* Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 963-72.
35. von Arnim U, Wex T, Ganzert C, Schulz C, Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9:97-103.
36. Datta I, Brar SS, Andrews CN, *et al.* Microscopic colitis: a review for the surgical endoscopist. Can J Surg. 2009; 52: E167-72.
37. Park HS, Han DS, Ro YO, *et al.* Does lymphocytic colitis always present with normal endoscopic findings? Gut Liver. 2015; 9: 197-201.
38. Bickston SJ. Endoscopic evaluation of microscopic colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2015; 11: 262-4.
39. Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 228-36.
40. Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. Am J Gastroenterol 2009; 104:235-241.
41. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskis L, *et al.* Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology. 2014; 146: 1222-30.
42. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. Gastroenterology. 2016; 150: 242-6.
43. Münch A, Bohr J, Miehlke S, *et al.* Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. Gut. 2016; 65: 47-56.
44. American Gastroenterological Association. AGA Institute guideline on the management of microscopic colitis: Clinical decision support tool. Gastroenterology. 2016; 150: 276.

Esofagitis eosinofílica

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

La esofagitis eosinofílica primaria es una entidad clínico-patológica emergente de origen inflamatorio mediada por antígenos generalmente alimentarios, descrita por vez primera en 1978 en San Diego California en un paciente adulto.

Su reconocimiento como una entidad clínica distinta inició en 1990 pero fue hasta 1993 y a partir del informe del Dr. DeMeester con una serie de 12 casos en pacientes adultos cuando se estableció como una patología diferente. Kelly y sus colaboradores publicaron una serie de 10 casos de niños con síntomas gastrointestinales que no respondieron al tratamiento habitual anti reflujo pero si respondieron a dieta de fórmula basada en aminoácidos. En estos pacientes se encontró infiltración de abundantes eosinófilos en esófago.¹

A partir de entonces la entidad ha sido reconocida como un padecimiento inmunológico independiente que en algunos casos puede ser potenciado por el reflujo gastroesofágico. Ocurre principalmente en países desarrollados y afecta tanto a adultos como a niños siendo más frecuente en hombres con proporción de tres varones por cada mujer con la enfermedad. El rango de edad es de 20 a 50 años con media de 34. La gran mayoría de los pacientes (alrededor de 75%) y en menor proporción sus familiares, suelen padecer otras enfermedades alérgicas como rinoconjuntivitis estacional, asma bronquial, poliposis nasal, dermatitis atópica o sensibilización ya conocida a alimentos o pólenes. Algunos estudios han informado variaciones estacionales de la enfermedad, lo cual apoya la asociación patogénica con los aeroalérgicos.

También se ha descrito asociación con la enfermedad celíaca y mejoría con dieta libre de gluten.²

Estudios poblacionales han encontrado aumento en la incidencia de esta enfermedad, como lo observado en el estudio retrospectivo del Dr. Prasad llevado a cabo en población pediátrica en Olmsted, Minnesota, donde de 0,86/100.000 entre 1976 a 1985 pasó a 8,78/100.000 entre 1996 y 2006, con una prevalencia calculada en 104,7/100.000 en 2007. Sorser por su parte, no reporto incremento de esofagitis eosinofílica en una cohorte pediátrica seguida a 5 años de 2001 a 2006.³

Dos estudios realizados en Olten, Suiza permiten observar también incremento en la incidencia. Straumann y Simon informan incidencia promedio de 1.438 casos / 100 000 habitantes en un estudio observacional de 16 años y Hruz encuentra incremento en 6 años de 4.4 a 7.4 / 100 000 habitantes por año con prevalencia de 43/100 000 habitantes. La prevalencia promedio en países desarrollados es de 45 a 55/100 000 habitantes con predominio en regiones áridas y frías.

La esofagitis eosinofílica es más frecuente en caucásicos que en asiáticos y muy rara en personas de raza negra. El tiempo medio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad es de 54 meses (rango de 0 a 180 meses).⁴

Se ha observado incremento en la prevalencia asociada a enfermedad celíaca así como en pacientes tratados y erradicados de *Helicobacter pylori* (Hp).

El decremento de Hp secundario a erradicación y la mejora de las medidas higiénicas ha sido también correlacionado con un incremento de otras enfermedades atópicas como dermatitis y asma, lo que sugiere que la exposición al Hp afecta el desarrollo del sistema inmune.⁵

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad alérgica del esófago medida por antígenos. El estudio de casos y controles de Von Amin realizado en Alemania evalúa la serología de Hp en 58 pacientes (81% hombres) con esofagitis eosinofílica diagnosticada en base a criterios bien definidos por consenso. Fueron comparados con 116 controles con características epidemiológicas similares.⁶

Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con esofagitis eosinofílica con infección por Hp o tratados en forma reciente de Hp tuvieron seroprevalencia acumulada de 13.8% en comparación con los controles sin esofagitis eosinofílica que mostraron seroprevalencia acumulada de 37.9% para Hp. Estos resultados permiten concluir que el Hp pareciera ser un agente protector para evitar el desarrollo de esofagitis eosinofílica por lo que su erradicación debe ser considerada solo en aquellos que lo requieran y no como un tratamiento de rutina.

El aumento de las condiciones alérgicas parece estar relacionado con un desbalance entre las células T cooperadoras, en particular entre las Th1 involucradas en la inmunidad celular y Th2 en la inmunidad humoral. La infección por Hp induce una mayor respuesta de Th1 con liberación de citoquinas que inhiben la función de Th2.

En la actualidad existe un gran número de publicaciones al respecto que nos han permitido conocer más acerca de esta enfermedad que se caracteriza por síntomas relacionados con disfunción esofágica y cambios histopatológicos manifestados por inflamación con abundantes eosinófilos, la cual está limitada al esófago; sin embargo, no se puede establecer si el incremento observado en la incidencia de la enfermedad puede estar relacionado con un mayor conocimiento de la misma, búsqueda acuciosa o un real incremento.⁷

En una revisión llevada a cabo en PubMed se encontraron 1675 artículos relacionados con el tema, de los cuales solo 37 eran previas al año 2000.

En 2007 se estableció una definición por consenso propuesta por un grupo multidisciplinario de trabajo, basada en la presentación clínica típica y los hallazgos histopatológicos, en ausencia de otras causas que pudieran dar eosinofilia en los tejidos. Este grupo definió a la esofagitis eosinofílica primaria como una enfermedad clínico patológica caracterizada por:

- Síntomas que incluyen, pero no se limitan a impacto de alimentos y disfagia en adultos o intolerancia alimentaria y síntomas de reflujo gastroesofágico en niños.
- Presencia de 15 o más eosinófilos por campo de alto poder en biopsia esofágica.
- Exclusión de otras alteraciones asociadas con cambios clínicos, histológicos o endoscópicos similares, en especial enfermedad por reflujo gastroesofágico (uso de altas dosis de inhibidores de la bomba de ácido o monitoreo de pH normal).

Es probable que estos conceptos deban ser revisados nuevamente a la luz del conocimiento de la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad que no permite una adecuada diferenciación con patologías como reflujo, enfermedad de Crohn o hipersensibilidad.⁸

En relación a la fisiopatología, es común la asociación con alergias lo que sugiere que el reclutamiento de eosinófilos puede ser la respuesta a antígenos ambientales en individuos predispuestos genéticamente (HLA-DR, locus de susceptibilidad genética en el cromosoma 5q22, gen de la linfopoyetina estromal tímica). Se han encontrado también niveles altos de IgE en tejidos de pacientes con esofagitis eosinofílica, pero no está claro su papel en la patogenia. Diversos estudios han encontrado aumento en la producción de citoquinas de inmunidad celular tipo Th2, con producción de IL-5, IL-13 e IL-15, lo que se apoya en modelos murinos que muestran que el déficit de IL-13 lleva a disminución de la esofagitis eosinofílica inducida experimentalmente; en el mismo modelo animal

se ha encontrado que la sobreexpresión de IL-5, farmacológica o en ratones transgénicos, induce la aparición de esta enfermedad, mientras que su neutralización bloquea la expresión de la enfermedad. La IL-15 se encuentra aumentada seis veces en los tejidos y dos veces en el suero de pacientes con esofagitis eosinofílica activando células T para producir citoquinas que estimulan los eosinófilos. En el esófago normal no hay eosinófilos y su presencia es regulada por el péptido eotaxina 3, que tiene un papel central en el reclutamiento y activación de eosinófilos mediados por antígenos. Otras sustancias implicadas incluyen la periostina inducida por la IL-13 y que está sobreexpresada en estos pacientes, la cual regula la adherencia de los eosinófilos y promueve el reclutamiento eosinofílico inducido por la eotaxina 3 y la filagrina, proteína de barrera estructural de la piel, que es regulada a la baja por la misma IL-13 y por lo tanto está disminuida en la esofagitis eosinofílica. La pérdida de la función de la filagrina se asocia con aumento de la permeabilidad y susceptibilidad a los alérgenos. Se ha encontrado también aumento en la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 9 (FGF-9) en la capa subepitelial del esófago en niños con esofagitis eosinofílica, sugiriendo que juega papel en la respuesta fibrogénica, promovida también por el factor de crecimiento transformante β (TFG- β). Una vez que los eosinófilos se encuentran en el tejido, persisten en el mismo por la liberación de quimioatrayentes como IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La eosinofilia causa entonces inflamación local por liberación de productos de sus gránulos como la proteína básica mayor (MBP, major basic protein), que es catiónica y citotóxica, la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN, eosinophil-derived neurotoxin), la proteína catiónica eosinofílica (ECP, eosinophilic cationic protein) y la peroxidasa derivada de eosinófilos (EPO, eosinophil peroxidase). La respuesta inflamatoria en curso puede ser responsable del desarrollo de disfagia; esta posibilidad la apoya un estudio que sugiere que la presencia de eosinófilos intraepiteliales en el esófago se asocia con disfagia independientemente del calibre de la luz del esófago o de la presencia de un estrechamiento mecánico.⁹

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante síntomas clínicos y los hallazgos en el estudio endoscópico con toma de biopsias. La sospecha diagnóstica inicial puede hacerse por síntomas disfuncionales como son la presencia de globus, dolor retroesternal o disfagia intermitente. Al establecerse alteraciones estructurales, los datos clínicos encontrados son disfagia persistente e impactación alimentaria que puede llevar incluso a la extracción del alimento retenido mediante endoscopia urgente. En los niños menores de 2 años, los síntomas principales suelen ser el rechazo o la intolerancia a la alimentación y el vómito. Entre los 2 y 8 años, puede condicionar vómitos, ardor, anemia, regurgitación, dolor abdominal o torácico, pérdida de peso y retraso en el crecimiento. A partir de los 8 años y en la edad adulta, los síntomas más característicos son la disfagia, el dolor retroesternal y la impactación alimentaria, expuestos previamente. En forma muy ocasional se ha informado la presencia de perforación esofágica (Sx de Boerhaave) asociada a la enfermedad y la dismotilidad concurrente.

El estudio de Sorser realizado en niños y adolescentes y publicado en 2012 mostró el vómito como el síntoma más frecuente (61%) seguido de la disfagia (39%), dolor abdominal (34%), alteraciones de la deglución (14%), pirosis (14%), dolor retroesternal (5%) y diarrea (5%).¹⁰

La endoscopia permite observar anillos esofágicos, surcos lineales por edema, ulceración, ondulación, pliegues mucosos transversales ("esófago felino"), múltiples pápulas de color blanquecino o exudado granular, que pueden ser confundidos con candidiasis y que se deben a la presencia de abscesos eosinofílicos; con menor frecuencia se observan estenosis con exudados inflamatorios estelares circunferenciales o pólipos.

Los hallazgos más comunes en el estudio histopatológico son infiltrado eosinofílico con densidad mínima de 15 eosinófilos por campo de alto poder, degranulación y microabscesos eosinofílicos (Figura 1 y 2). La densidad del infiltrado eosinofílico no se correlaciona con la gravedad de los síntomas. El diagnóstico se establece posterior a un periodo de 1 a 2 meses de tratamiento ple-

no con inhibidores de la bomba de ácido y con biopsias de estómago y duodeno que no muestren infiltrado de eosinófilos para poder descartar gastroenteritis eosinofílica.¹¹

La toma de una sola biopsia proporciona 55% de eficacia llegando a 100% con cinco biopsias. A mayor número de infiltrado de eosinófilos por campo se incrementa la certeza diagnóstica. De igual modo la correlación diagnóstica es alta si se encuentra el infiltrado a nivel proximal. Las biopsias deben ser tomas de los segmentos proximal y distal.

Un estudio reciente mostró que la esofagitis eosinofílica es frecuente en pacientes con disfagia no obstructiva: en 22 de 100 pacientes con este tipo de disfagia se hizo el diagnóstico de esofagitis eosinofílica, por lo que los autores propusieron la práctica rutinaria de biopsias esofágicas en todo paciente con esta forma de disfagia.

El estudio de Safroneeva en Suiza establece que no existe correlación entre la respuesta clínica y los hallazgos endoscópicos. Los síntomas son un parámetro importante para

Figura 1. Esofagitis eosinofílica

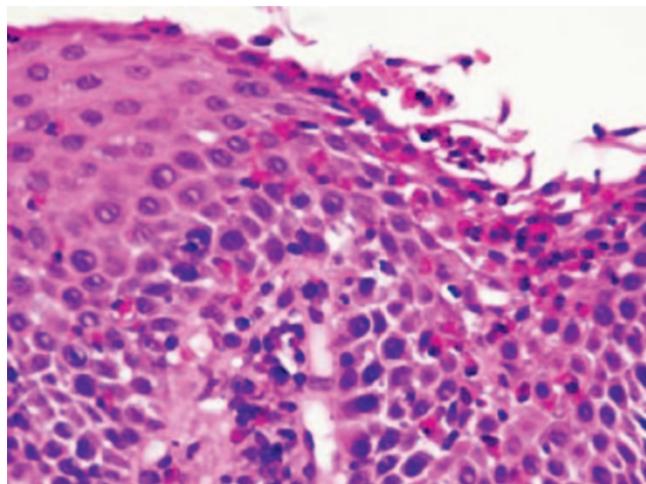
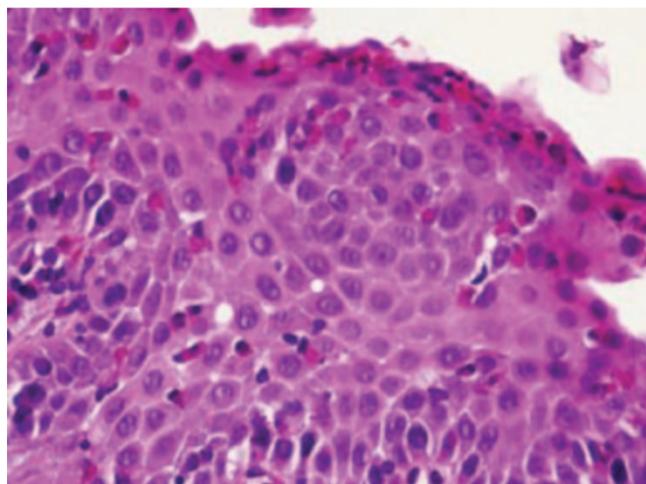


Figura 2. Esofagitis eosinofílica con presencia de microabscesos



evaluar la respuesta terapéutica en esofagitis eosinofílica, pero no se pueden utilizar como criterio único toda vez que existe la enfermedad subclínica en donde persisten los hallazgos endoscópicos e histológicos a pesar de desaparecer los síntomas. El estándar de oro para evaluar la respuesta terapéutica sigue siendo hoy la determinación de eosinófilos por histopatología. La determinación de eosinófilos en sangre periférica y los niveles de IgE no parecen tener significado en el diagnóstico clínico de la enfermedad.¹²

En relación a la capacidad de los test para alergia alimentaria como predictores de esofagitis eosinofílica, Philpott y cols muestran que la realización de test de alergia en estos pacientes carece de utilidad para determinar cuál de ellos desarrollará esofagitis eosinofílica.⁹

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica que puede precisar de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Las líneas generales de manejo se basan en dietas libres de alérgenos, esteroides y dilataciones esofágicas cuando existe estenosis.

Al momento actual no disponemos de estudios que hayan establecido cuál es la mejor dieta, y en todo caso, deben ser adaptadas individualmente a las características del paciente.

El inicio con la dieta de supresión de los 6 alimentos (leche, soya, trigo, mariscos, nueces, huevo) debe ser en forma escalonada y en base a pruebas cutáneas. El retiro de los alérgenos de la dieta produjo mejoría histopatológica en 50% de los pacientes incluidos en el estudio pero no fue posible determinar cuál de las pruebas para alergia podía ser el indicador de mejoría de esofagitis eosinofílica. Los resultados favorables con esta dieta se observan en 60 a 75% de la población pediátrica pero suele ser menor en adultos.

La dieta elemental útil en niños se basa exclusivamente en fórmulas líquidas (o “batidos”) compuestos por aminoácidos incapaces de producir alergia. Es la dieta más eficaz (superior al 90%), pero exige prescindir de cualquier tipo de alimento normal, por lo que no son toleradas a mediano o largo plazo.

Finalmente se puede emplear la dieta de eliminación empírica la cual consiste en retirar de la dieta aquellos alimentos con mayor potencial alergénico en forma simultánea (que incluyen trigo, leche, huevo, soya, frutos secos, pescado y marisco). Esta dieta ha demostrado ser eficaz en el 75% de los casos tanto en niños como en adultos pero es muy estricta y puede producir desnutrición y falta de adherencia. Diferentes estudios han mostrado que la leche de vaca y el trigo son los dos alimentos que con más frecuencia desencadenan la enfermedad por los que son los primeros que deben ser retirados, pero es frecuente que el paciente presente múltiples alergias simultáneamente.

En los pacientes que se curan tras la retirada de diversos alimentos, éstos se suelen reintroducir de uno en uno, comprobando con endoscopias y biopsias si cada uno de ellos es realmente causante de la enfermedad e induce infiltrado de eosinófilos. Para evitar restricciones alimentarias excesivas, solo los alimentos demostrados como causantes de esofagitis eosinofílica deberían eliminarse de manera prolongada. La dieta de mantenimiento deberá ser diseñada de manera individualizada para cada paciente.

Las guías de manejo de esofagitis eosinofílica del Colegio Americano de Gastroenterología publicadas en 2013, establecen que posterior a un curso de tratamiento con inhibidores de la bomba de ácido para excluir eosinofilia secundaria a reflujo, se debe iniciar el uso de esteroides como propionato de fluticasona o budesonida lo cual tiene un fuerte nivel de evidencia y alta recomendación.¹³

El uso de esteroides tópicos o sistémicos proporciona elevados porcentajes de mejoría clínica e histológica pero existe recaída posterior a suspenderlos.

Las dosis utilizadas de fluticasona tópica van de 220 a 440 microgramos logrando mejoría en 50% de los pacientes. Los riesgos a corto plazo son infecciones oportunistas por *Candida* o herpes en esófago y a largo plazo existe riesgo de cataratas o supresión adrenal. La decisión de mantener tratamiento crónico con esteroides deglutidos debe ser individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta su edad, la gravedad de la enfermedad

y su adhesión al tratamiento. Se deben vigilar especialmente en niños la aparición de retraso en el crecimiento.

El uso de budesonida a dosis de 1 mg/día en menores a un año de edad y 2 mg/día en mayores a esa edad se ha empleado como rescate en pacientes que no responden a fluticasona. En adolescentes y adultos la dosis empleada es de 1 mg dos veces al día logra resultados favorables hasta 86%. En la evaluación a largo plazo, se observa recaída en promedio a los 8.8 meses de suspender el esteroide. Dosis bajas de esteroides a largo plazo logran efecto terapéutico bajo con porcentajes que no rebasan 35% de eficacia. La preparación magistral de estos componentes en formulas gelatinosas puede ayudar a permanecer más tiempo el esteroide en el esófago aumentando su acción local.

Los análogos de purina no han sido eficaces en el manejo así como los antialérgicos convencionales. El uso de Montelukast muestra efecto clínico benéfico solo a altas dosis pero no se traduce en mejoría histológica y existe recaída clínica al suspenderlo.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que ofrece expectativas favorables para el tratamiento al actuar contra la IL-5 que juega un papel central en la enfermedad, al encargarse del reclutamiento de los eosinófilos, sin embargo, hasta el momento son muy pocos los pacientes tratados con este medicamento. El omalizumab, que es un anti-IgE ha mostrado disminución de la eosinofilia periférica, pero sin disminuir la eosinofilia tisular. Se ha usado también el anti-TNF infliximab en un grupo de tres adultos sin mejorar los síntomas o la eosinofilia.

La terapia combinada de esteroides y dilatación esofágica ofrece buenos resultados en los pacientes con estenosis o en aquellos que refieren impactación constante de alimentos.¹⁴

El programa de dilatación esofágica se realiza con bujías de Malloney o Savary llevando el calibre de la luz a un mínimo de 45 french (15 mm) con lo cual se logra deglución adecuada. Sin embargo, es preferible lograr 18 mm (54 french) para que el paciente pueda comer sin restricciones. El número promedio de dilataciones para lograr buena respuesta es de tres sesiones. Es conveniente instalar terapia de inhibición de ácido a largo plazo para obtener mejores resultados. Las complicaciones inherentes al procedimiento (perforación o hemorragia) son pocos frecuentes y se disminuyen cuando se realizan por endoscopistas expertos.¹⁵

No tenemos evidencia de degeneración maligna o enfermedad alérgica generalizada en los pacientes con esofagitis eosinofílica, sin embargo el conocimiento sobre esta enfermedad apenas ocupa dos décadas, por lo que todos los pacientes deben ser vigilados clínica y endoscópicamente. Sabemos que los problemas para tragar suelen mantenerse a lo largo de los años y afectan a la calidad de vida de las personas que los padecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, *et al.* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503-1512.
2. Noble-Lugo A. Esofagitis eosinofílica. *Rev Gastroenterol México*. 2013; 78(Supl 1):4-7
3. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, *et al.* Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2627-32
4. Al-Hussaini A, Semaan T, El Hag I. Eosinophilic Esophagitis in a Developing Country: Is It Different from Developed Countries? *Gastroenterol Res Pract* 2013; 1-7.
5. Guarino MPL, Cicala M, Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 66-77.
6. Von Arnim U, Wex T, Link A, *et al.* Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:825-833.
7. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238-1254.
8. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, *et al.* Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128: 3 – 20e6.
9. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:223-233.
10. Muñoz Ortiz E, Juliao Baños F. Esofagitis eosinofílica: estado actual. *IATREIA* 2013;26: 54-66.
11. Van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, *et al.* Evaluating the Endoscopic Reference Score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* 2014;46: 1049-1055.
12. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, *et al.* International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150:581-590.
13. Molina-Infante J, Van Rhijn BD. Interactions between gastro-oesophageal reflux disease and eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015, doi: 10.1016/j.bpg.2015.06.009
14. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, *et al.* ACG Clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-692.
15. Amieva-Balmori M, Cano-Contreras AD, Remes-Troche JM. Esófago en martillo neumático y esofagitis eosinofílica. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80: 217-219.

Efectos del envejecimiento normal en el sistema gastrointestinal

Dra. Mercedes Amieva Balmori

DEFINICIÓN

El envejecimiento humano es un proceso gradual y adaptativo, que se caracteriza por la disminución de la respuesta homeostática, debido a los cambios morfológicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos propiciados por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado a lo largo de la historia de cada individuo. Se considera que el envejecimiento inicia temprano en la vida y que los cambios biológicos relacionados con él, aparecen de manera asincrónica en distintos aparatos y sistemas.

Se consideran adultos mayores a las personas de más de 60 años en los países en vías de desarrollo y de 65 años a los que viven en países desarrollados.

Los avances en la ciencia, medicina y la calidad de vida, han llevado a un incremento en la expectativa de vida, con el consiguiente aumento de la población geriátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo al censo de la población mexicana del 2010, las personas mayores a 60 años, corresponden al 9.06% de la población total,¹ con una tasa anual de crecimiento del 3.8%, por lo que se espera que esta población se duplique en 18 años. En cuanto al género, por cada 100 mujeres existen 87 hombres, lo que implica la sobre mortalidad masculina en este grupo etario. El envejecimiento en México es predominantemente urbano, 74% de la población geriátrica se encuentra en zona urbana y solo 26% en población rural.

A partir de los 60 años la esperanza de vida para los hombres es de 20.9 años y para las mujeres 22.9 años.² En cuanto a recursos en la salud, el 72.6% de esta población tiene derecho a recibir atención médica y 34.3% son económicamente productivos y llama la atención que de este grupo, 37% lo realiza en el sector informal. A nivel nacional los estados con mayor población de adultos mayores son la Ciudad de México con 11.3%, seguida de Oaxaca y Veracruz, y las entidades con menor población son Baja California del Norte, Sur y Quintana Roo con 4.8%.

En México se espera que en el 2050 uno de cada 4 individuos, sea mayor de 60 años.

Este incremento en la población de adultos mayores es importante, ya que pronto veremos un cambio en la presentación de las patologías más comunes; esta transición epidemiológica se caracterizará por un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas y sus complicaciones, así como por una disminución en las enfermedades de carácter infeccioso y nutricional.³

En pacientes mayores de 65 años los trastornos gastrointestinales son la tercera causa de consulta en las sociedades occidentales.

El funcionamiento normal del sistema digestivo es fundamental para la absorción de nutrientes y medicamentos, protección ante agentes patógenos y para mantener un adecuado estado de salud, es por esto que es importante saber los cambios fisiológicos propios de la edad.

CAMBIOS HISTOLÓGICOS

El sistema digestivo se caracteriza por la rápida proliferación, en el envejecimiento se observan cambios en las células postmitóticas. En roedores, se ha observado un estado de hiperproliferación en las células gástricas e intestinales, cuando se comparan con roedores jóvenes, además el número de apoptosis celulares es menor, lo que lleva a procesos displásicos o neoplásicos.⁴

Las neoplasias digestivas tienen un pico en la séptima década de la vida, la carcinogénesis resulta de la acumulación de mutaciones durante la progresión normal del epitelio al carcinoma; en este grupo se reporta mayor incidencia de mutaciones en los genes supresores de tumores, en especial los genes supresores APC, DCC y el p53.⁵

El incremento en la edad está asociado a cambios en la estructura y función de los mecanismos de defensa de la mucosa, así como un incremento en el estrés oxidativo, disminución de la capacidad inmune, así como incremento en la activación de inflamación y autoinmunidad.⁶

El estrés oxidativo se encuentra ligado a un decremento en el tono del músculo liso a nivel gastrointestinal y a enfermedades crónicas como aterosclerosis, fibrosis pulmonar y cáncer.⁷

La capa mucosa del tracto gastrointestinal, sirve como primera línea de defensa, contra patógenos y tiene múltiples factores de defensa que incluyen la secreción de moco alcalino, las uniones intracelulares, antioxidantes, autofagia, secreción de bicarbonato, péptidos antimicrobianos y el sistema inmunológico asociado a mucosas, cambios en estos propician la aparición de enfermedades.⁸

La secreción ácida a nivel gástrico es otra línea de defensa inmunológica, contra patógenos ingeridos, la cual se reduce en un 30% en el envejecimiento, esta disminución está relacionada con la presencia de gastritis crónica atrófica, la infección crónica por *Helicobacter pylori* y el uso crónico de inhibidores de bomba de protones,⁹ lo que predispone a sobrecrecimiento bacteriano y se ha asociado a bajo peso, reducción en la absorción de

micronutrientes en especial el folato, vitamina B2 y B6 y periodos crónicos de diarrea.¹⁰

En Japón se estudiaron los efectos a largo plazo de la infección crónica por *H. pylori* y su rol en los cambios gástricos en la edad, se documentó que la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal están asociadas a la infección por *H. pylori* y no al proceso de envejecimiento *per se*.¹¹ La gastritis atrófica puede inducir hipoclorhidria con sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción. La infección crónica conduce a gastritis crónica y a inflamación crónica, lo que lleva a un incremento de las especies reactivas de oxígeno, que generan daño en las células epiteliales y contribuyen a la atrofia.¹²

La inflamación crónica de la mucosa gástrica, afecta la expresión de saciedad que es inducida por la leptina y por la grelina, lo que puede jugar un rol en la regulación en la ingesta de alimentos.¹³ En un estudio por Nwokolo y cols. reportaron que la erradicación del *H. pylori* incrementa los niveles plasmáticos de grelina, lo que puede llevar a un incremento del apetito y aumento en el peso corporal.¹⁴

La desnutrición es una condición común en esta población, lo que genera una mala respuesta a un efecto agresor, se considera que en los asilos el 85% de su población está con cierto grado de malnutrición.¹⁵ En pacientes con periodos de estrés u hospitalizados, se ha demostrado una disminución en el consumo de alimentos aproximadamente por 15 días cuando se comparan con pacientes jóvenes que aumentan el consumo de energía; los pacientes mayores pueden tener un decremento de la reserva funcional a nivel intestinal y se desnutren más rápido durante la hospitalización y pueden requerir periodos más prolongados de monitoreo nutricional por respuestas adaptativas reducidas.¹⁶

A nivel del gusto, existen 5 tipos de sabores básicos, dulce, amargo, agrio, salado y umami (descrito más recientemente como un sabor que potencializa otros sabores). En los pacientes ancianos se pierde el gusto por ciertos sabores lo que contribuye a una disminución de la ingesta de calorías, lo que puede llevar también a la desnutrición.¹⁷

MOTILIDAD

En cuanto a la motilidad *esofágica* la dificultad para deglutir es más prevalente en este grupo y se reporta hasta en un 60% en los asilos¹⁸, cuando se pregunta de manera intencionada. En pacientes con disfagia la peristalsis se encuentra disminuida y las presiones de la unión esófago-gástrica se pueden encontrar disminuidas o incrementadas, acompañadas de relajaciones incompletas, lo que dificulta el paso del bolo, generando el síntoma.

A nivel *gástrico*¹⁹ se observa una disminución en el vaciamiento de líquidos y sólidos, en especial en las proteínas, este cambio puede tener implicaciones en la regulación del apetito, contribuyendo a la llamada anorexia del envejecimiento, reduciendo la cantidad de calorías ingeridas, lo que predispone a pérdida de peso, afectando en especial al músculo esquelético.

La tasa de vaciamiento gástrico tiene implicaciones importantes, sobre todo en la presión arterial postprandial, dependientes del flujo esplácnico, la distensión gástrica y la liberación hormonal dependiente del vaciamiento gástrico y la respuesta intestinal a los nutrientes ingeridos, este fenómeno se conoce como hipotensión postprandial, ésta es una entidad importante, pero poco reconocida, que afecta la morbimortalidad, teniendo como manifestaciones clínicas síncope, caídas, náusea, mareo, alteraciones visuales, angina, lo que conlleva una restricción en la ingesta para evitar el malestar posterior a la alimentación, esta patología se observa en pacientes que tiene una tasa de vaciamiento gástrico más rápida.²⁰

La función *colónica* y anorectal se ven afectadas por un mecanismo de degeneración neural del sistema nervioso entérico, llevando a estreñimiento e incontinencia fecal. El estreñimiento afecta del 30 al 50% de la población geriátrica, pero se detecta hasta en un 70% de la población residente en los asilos,²¹ encontrándose alteraciones en la contractilidad del músculo liso, lo que explicaría esta patología.

Absorción de nutrientes

Si bien previamente hablamos de la predisposición a padecer sobrecrecimiento bac-

teriano y a la alteración en la absorción de micronutrientes, para una adecuada digestión y absorción se requiere de una adecuada motilidad y secreción de sustancias en el tracto digestivo, que están controladas por el sistema nervioso entérico; el plexo mientérico modula la contractilidad del músculo liso que conlleva el tiempo de tránsito intestinal, en el envejecimiento existe una disminución en el número y la densidad de fibras nerviosas entéricas en particular en el plexo mientérico, lo que genera alteraciones en el tránsito intestinal.

Existen también alteraciones en la estructura y función pancreática, con una disminución en las concentraciones de lipasa pancreática, lo que genera alteraciones en la absorción de los lípidos. Se han detectado disminución en la concentración de lipasa, bicarbonato y quimotripsinas en la secreción pancreática.²² Lo que produce absorción prolongada de grasas que puede inducir saciedad postprandial, generando una reducción del consumo de alimentos.

Patologías más frecuentes

Las enfermedades más comunes en este grupo son disfagia, estreñimiento, hemorragia digestiva y enfermedad diverticular.

Enfermedades como el reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y cáncer gástrico se presentan también con una prevalencia más alta en esta población, además de tener factores comórbidos que las exacerban como la infección crónica por *H. pylori*, el uso de AINE, bifosfonatos y esteroides, sin embargo, es importante recordar que los síntomas en esta población suelen tener una presentación clínica diferente, lo que conlleva un diagnóstico tardío y mayor morbimortalidad.²³

Existe un incremento en el consumo de medicamentos en esta población, así como el riesgo de efectos adversos y la polifarmacia incrementa el riesgo de las interacciones medicamentosas.

Los AINE, son los medicamentos más prescritos a nivel mundial y en la mitad de los consumidores se pueden encontrar lesiones mucosas gástricas y duodenales, en este grupo la mayoría de los pacientes pueden estar asintomáticos, hasta que se presenten

las complicaciones, siendo la hemorragia la más frecuente, y es una de las principales causas de hospitalización en este grupo, incrementando la morbimortalidad. El consumo de analgésicos opioides, tiene diferentes efectos a nivel gastrointestinal siendo el más común el estreñimiento, exacerbando la condición preexistente.

La microbiota intestinal, es importante para mantener la salud, la energía, el aprovechamiento de nutrientes y protección contra organismos invasores. La microbiota colónica permanece estable a través de la vida adulta; en los ancianos, sufre cambios fisiológicos que también se asocian a los cambios en la dieta y a las respuestas inmunológicas; estos cambios pueden llevar efectos deletéreos a la salud, ya que existe un incremento en el número de microorganismos anaerobios, con una disminución de los organismos considerados benéficos como los lactobacilos y los bifidobacterias. Estos cambios, junto a los de la dieta y la fisiología intestinal, incrementa la putrefacción en el colon, lo que incrementa la susceptibilidad a enfermedades, como gastroenteritis o infecciones por *Clostridium difficile*, especialmente después del consumo de antibióticos y en pacientes consumidores de inhibidores de bomba de protones.²⁴

La enfermedad diverticular se encuentra presente en el 65% de las personas mayores de 65 años y es asintomática hasta en el 85% de los afectados, la zona afectada más común es el sigmoides en un 90%. Del 15 al 20% de los pacientes que tienen manifestaciones clínicas estas se presentan en forma de dolor abdominal poco específico y hemorragia baja intermitente, una pequeña minoría del 5% desarrollará complicaciones como diverticulitis, hemorragia, obstrucción, absceso y fístulas.

Existe un segundo pico de presentación en las enfermedades inflamatorias intestinales de los 60 a los 80 años, con manifestaciones clínicas similares en los pacientes jóvenes, pero con menos respuesta al tratamiento y mayor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, en este rubro hay que descartar que se trate de otras patologías como la enfermedad diverticular, colitis isquémica y cáncer.²⁵

Las alteraciones en el flujo mesentérico son otra patología con alta morbimortalidad en este grupo, secundaria a la obstrucción por un émbolo o por trombosis a nivel arterial o venoso. La isquemia mesentérica aguda representa el 70% de los casos con una mortalidad mayor al 60%, el diagnóstico de ésta debe ser de manera temprana y se debe tener una alta sospecha y tener en cuenta los factores de riesgo como fibrilación auricular, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, historia de alteraciones en la coagulación y estados protrombóticos, el gold estándar para el diagnóstico es la arteriografía mesentérica. Sin embargo, este estudio no está disponible en todos los centros por lo que ante la alta sospecha la revisión quirúrgica está indicada. La isquemia mesentérica crónica se desarrolla principalmente en pacientes con aterosclerosis mesentérica, estos pacientes tendrán dolor abdominal postprandial, secundario a la imposibilidad de aumentar el flujo sanguíneo durante el proceso de la digestión, estos pacientes desarrollan miedo o fobia a la ingesta lo que conlleva a una pérdida ponderal importante, el diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen donde se observa el grado de estenosis, las opciones terapéuticas van desde reconstrucción quirúrgica, angioplastia y colocación de *stent*.

CONCLUSIÓN

Existen cambios fisiológicos a nivel digestivo propios de la edad. Sin embargo, existen factores individuales que pueden generar diferentes tipos de patología, es importante realizar una adecuada evaluación a cada individuo y tener siempre en cuenta la importancia del estado nutricional; así como los cambios fisiológicos en este grupo para llevar al paciente a un estado de salud a nivel integral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INEGI. Censo poblacional 2010.
2. CONAPO. Estimaciones y proyecciones de la población 2005, del Consejo Nacional de la Población.
3. Gutiérrez-Robledo LM, Ávila-Fematt FM, Montaña-Álvarez M. La geriatría en México. Vol. V Número 2-2010: 43-48
4. Atillasoy E, Holt PR. Gastrointestinal proliferation and aging. J Gerontol 1993; 48:B43-B49.
5. Majumdar AP. Regulation of gastrointestinal mucosal growth during aging. J Physiol Pharmacol 2003; 54:S4: 143-154.
6. Grishina I, Fenton A, Sankaran-Walters S. Gender differences, aging and hormonal status in mucosal injury and repair. Aging and disease 2014; 5:160-169.
7. Man AL, Bertelli E, Rentini S, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. Clin Sci (Lond) 2015; 129:515-527.
8. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016; 19:12-18
9. O'Connor A, O'Moráin C. Digestive function of the stomach. Dig Dis 2014; 32:186-191.
10. Parlesak A, Klein B, Schecher K, et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. J Am Geriatr Soc 2003; 51:768-773.
11. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. Helicobacter 2001; 6: 294-299.
12. Lenaz G, Bovina C, D'Aurelio M, et al. Role of mitochondria in oxidative stress and aging. m Ann NY Acad Sci 2002 959: 199-213.
13. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. Nature 1998; 394: 790-793.
14. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. Gut 2003; 52: 637-640.
15. Wysokinski A, Sobow T, Kloszewska I, Kostka T. Mechanisms of the anorexia of aging: a review. Age 2015; 37:9821.
16. Woudstra T, Thomson ABR. Nutrient absorption and intestinal adaptation with aging. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 1-15.
17. Giezenaar C, Trahair LG, Rigda RS, et al. Lesser suppression of energy intake by orally ingested whey protein in healthy older men compared with young controls. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015.
18. Shaker R, Staff D. Esophageal disorders in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30:335-361.
19. Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric emptying in the elderly. Clin Geriatr Med 2015; 31:339-353.
20. Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension is associated with more rapid gastric emptying in healthy older individuals. J Am Med Dir Assoc 2015; 16:521-523.
21. Yu SW, Rao SS. Anorectal physiology and pathophysiology in the elderly. Clin Geriatr Med 2014; 30:95-106.
22. Vellas B, Balas D, Moreau J, et al. Exocrine pancreatic secretion in the elderly. Int J Pancreatol 1988; 3:497-502.
23. Mathialagan R, Hariraj R. Gastroenterology in the elderly. Medicine 2015;43: 352-355.
24. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. Journal of Applied Microbiology 2007; 102: 1178-1186.
25. Del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? World J Gastroenterol 2011; 17: 2734e9.

Disfagia orofaríngea en el anciano

Dra. Mónica R. Zavala Solares

El envejecimiento es el proceso natural y continuo de cambios a través del tiempo a nivel biológico, psicológico y social. A la población envejecida se le conoce como población adulta mayor.

La población mundial se espera que sea de 1 billón de personas mayores de 65 años para el 2020 y se espera que llegue a 2 billones para el 2050.¹

De acuerdo con los datos del Censo de Población 2010, la población mexicana de 60 años y más, asciende a 10, 055,379 personas (9.06% de la población).² Una fracción significativa del total (20%) se encuentra en condición de fragilidad, es decir, en la antesala de la discapacidad y la dependencia.

La definición de fragilidad aún es motivo de discusión y su relación con la edad, la capacidad limitada y las enfermedades crónicas no se ha definido.³

Fragilidad es un estado de alta vulnerabilidad a factores de estrés debido al declive acumulativo de múltiples sistemas fisiológicos.^{4,5} Es bien reconocido que la fragilidad se correlaciona con la vulnerabilidad y la susceptibilidad a enfermedad y la muerte.³

La seguridad alimentaria se define como la situación que existe cuando las personas, en todas las ocasiones tienen acceso físico, social y económico a alimento suficiente, seguro y nutritivo que cumple sus requerimientos alimentarios para una vida activa y saludable.⁶ Los adultos mayores tienden a presentar mayor inseguridad alimentaria.

DISFAGIA OROFARÍNGEA

La disfagia orofaríngea (DO) es la dificultad de transportar el bolo de la boca al esófago. La DO frecuentemente afecta a la población adulta mayor. Se asocia en este grupo etario al declive cognitivo, la atrofia muscular y el riesgo incrementado de aspiración hasta en 35% de los pacientes mayores de 75 años.^{1,7}

Hoy y *co/s.* siguieron durante 15 meses a 100 pacientes con disfagia, tanto orofaríngea como esofágica. El promedio de edad de presentación fue de 62 años y la principal causa fue enfermedad por reflujo gastroesofágico con 27%, seguida de 14% de disfagia postradiación y 11% por disfunción del músculo cricofaríngeo.⁸

En pacientes adultos mayores sin otra comorbilidad la prevalencia de disfagia se reporta en 11.4 a 16% y en pacientes con enfermedades asociadas la disfagia es de 54 a 55%.⁸

La DO está subestimada como una causa de desnutrición y complicaciones respiratorias en adultos mayores.³

Las causas principales de la disfagia son neurológicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral y varias causas de demencia son las causas más frecuentemente publicadas. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Tabla de padecimientos de acuerdo al grupo etario. EVC enfermedad vascular cerebral, ELA esclerosis lateral amiotrófica.

Grupo etario	Enfermedades asociadas
60 - 69 años	EVC, enfermedad de Parkinson, ELA, miositis por cuerpos de inclusión, cáncer tiroideo anaplásico, laringectomía, enfermedad de Alzheimer, divertículo de Zenker, cirugía cervical, demencia fronto temporal
70-79 años	EVC, enfermedad de Parkinson, cáncer tiroideo anaplásico, enfermedad de Alzheimer
80-89 años	Enfermedad de Alzheimer, demencia fronto temporal

(Modificado de Roden DF, Altman KW. Causes of dysphagia among different age groups: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46:965-987)

La prevalencia de DO en la comunidad en población adulta mayor se ha reportado entre 8 y 16%. La DO puede resultar en malnutrición y alteración en la seguridad a la alimentación, incrementando el riesgo de neumonía, una causa común de mortalidad en pacientes con demencia y otros padecimientos neurológicos.⁹

Un estudio reciente sobre el riesgo de neumonía por aspiración en adultos mayores concluye que hay 3 factores involucrados:

- Disminución del estatus de salud con comorbilidades, debilidad, polifarmacia y disminución del estatus nutricional
- DO con disminución en la seguridad y aspiraciones
- Disbiosis oral con colonización oral de patógenos respiratorios como un factor clave para neumonía en adultos mayores.¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DO es un padecimiento subdiagnosticado. Los pacientes con factores de riesgo deben ser identificados para realizar escrutinio en caso de no haber buscado atención médica específicamente por ese motivo.

Una deglución debe ser segura y eficaz.

- Deglución Segura: ingesta de calorías y agua sin complicaciones respiratorias
- Deglución Eficaz: ingesta de calorías y agua, para mantenerse nutrido e hidratado.

Los principales síntomas que los pacientes refieren son "sensación de ahogo" (sobre todo al ingerir líquidos), dificultad para "pasar" los alimentos, sensación de alimento "atorado" en región del cuello.¹¹

Los signos principales durante o después de ingerir alimentos ó líquidos son tos al comer, carraspeo y voz húmeda.

En un paciente con historia de neumonías de repetición, debe descartarse la posibilidad de que se trate de neumonía por aspiración. Otras complicaciones de la DO son la desnutrición y la deshidratación.¹²

Existen diversas pruebas para realizar el cribado de los pacientes con sospecha de DO. Una de ellas es la prueba de volumen y viscosidad. Esta prueba consiste en proporcionar diferentes texturas (viscosidades) y tamaño del bolo. Las texturas a valorar son néctar, líquido y pudín. Se valora clínicamente la fase oral, e indirectamente la fase faríngea para detectar signos de alteración en la seguridad y la eficacia.¹³ Se realizará con el paciente sentado, cabeza y cuello alineados, con un oxímetro de pulso.

• Alteración de la deglución: el paciente tose, disminuye súbitamente su saturación 3% o más de la basal.

• Alteración de la eficacia: presencia de residuo manifestado por carraspeo, sensación de fragmento de bolo en "garganta", voz húmeda (pedir al paciente que hable para detectarlo).¹³

DIAGNÓSTICO

El esfínter esofágico superior (EES) es la estructura más accesible del tubo digestivo superior y la menos estudiada. Cuando un paciente por clínica o con una prueba de escrutinio positiva realizada por factores de riesgo, amerita mayor abordaje diagnóstico.¹¹ Los principales estudios de gabinete que complementan el diagnóstico de DO son:

Videofluoroscopia

La videofluoroscopia (VFS) es un estudio dinámico, realizado en proyección lateral y anteroposterior, donde se obtiene una secuencia de registro que permite valorar una deglución en tiempo real.¹⁴ Se conoce también como trago de bario modificado, por el contraste empleado.¹⁵ Se considera el estándar de oro para valorar la deglución, ya que es posible valorar la fase preparatoria, oral, faríngea y esofágica cervical, con la funciones propias de cada fase. Permite visualizar la presencia de penetraciones y aspiraciones a vía aérea.¹³

La VFS permite valorar la deglución a una velocidad estándar o real, y posteriormente a una velocidad lenta, al reproducirla, para detectar las alteraciones de los mecanismos de las fases y su severidad. En este estudio al mismo tiempo se puede valorar la deglución al proporcionar diferentes consistencias del bolo, posturas y otras maniobras, por lo tanto, con fines terapéuticos.^{13,16}

Evaluación endoscópica con fibra óptica de la deglución (FEES, del inglés *fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*)

Por medio de este estudio se pueden detectar alteraciones en la mucosa, valorar la fase faríngea de la deglución, la presencia de residuo en vallécula y senos piriformes, el movimiento de las cuerdas vocales y el cierre de las mismas y provee de forma indirecta la evidencia de aspiración.¹⁶ Puede realizarse en la cama del paciente y puede repetirse de acuerdo a su evolución. Su empleo para la evaluación de DO se ha extendido, sin embargo, no se encuentra disponible en todos los centros y requiere equipo especializado y médicos entrenados.¹⁷

Existen otros estudios como el ultrasonido (US) del hioides, gammagrafía de la deglución, Endoflip®, imagen por resonancia

magnética ultrarrápida, acelerometría de la deglución, que aún se consideran estudios de investigación y no forman hasta el momento parte de la práctica clínica habitual.¹¹

TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento de la DO requiere un equipo multidisciplinario. Generalmente este equipo está conformado por neurólogo, geriatra, foniatra, gastroenterólogo, nutriólogo, radiólogo, otorrinolaringólogo y médico de rehabilitación.¹²

La adaptación del bolo con espesantes debe ser adoptada como la primer línea de tratamiento en DO.³

Otras estrategias son: posiciones del cuerpo y cabeza durante la deglución, maniobras especiales y praxias neuromusculares (acciones o movimientos ejecutados intencionalmente para mejorar la deglución). Existen estrategias de estimulación sensoriales y motoras que se han reportado con éxito variable.¹²

La electroestimulación es otra estrategia terapéutica que ha mostrado beneficios en DO en pacientes posterior a enfermedad vascular cerebral. Existen dos modalidades: la estimulación sensorial y la motora. La estimulación sensorial actúa sobre el sistema sensorial periférico para incrementar las señales aferentes y promover la plasticidad cerebral. La estimulación motora induce contracción muscular y mejora el movimiento hioideo.¹⁸

Resulta imperativo que los médicos de atención primaria y especialistas identifiquen la DO, tengan en mente las principales enfermedades asociadas y tengan la habilidad de realizar la valoración adecuada y conocer su tratamiento.¹

La colocación de sonda de gastrostomía se encuentra indicada en enfermedades crónicas o progresivas que se acompañan con una disminución de la eficacia y seguridad de la deglución que se prolongará más de 8 semanas y con una esperanza de vida mayor de 3 meses.¹² Si se preserva seguridad de la deglución, puede permitirse alimentación oral complementaria.

El tratamiento de la DO es un reto y es de importancia crítica dada la severidad de las complicaciones que incluyen a la malnutrición, la deshidratación, la neumonía por aspiración y la muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roden DF, Altman KW. Causes of dysphagia among different age groups: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46:965-987.
2. Gutiérrez-Robledo LM, Lezama-Fernández MA. Estado de Nutrición del adulto mayor en México. En: Gutiérrez Robledo LM y Lezama Fernández MA (coords.). Propuesta para un plan de acción en envejecimiento y salud. Mexico: Cuadernillos de salud pública. Instituto Nacional de Geriatria; 2013: 24-27.
3. Rofes L, Arreola V, Romea M, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:851-858.
4. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-737.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-156.
6. Perez-Zepeda MU, Castrejon-Perez RC, Wynne-Bannister E, Garcia-Pena C. Frailty and food insecurity in older adults. *Public Health Nutr* 2016;2:1-6.
7. Barczy SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang* 2000;21:347-361.
8. Hoy M, Domer A, Plowman EK, et al. Causes of dysphagia in a tertiary-care swallowing center. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122:335-338.
9. Nimmons D, Michou E, Jones M, et al. A Longitudinal Study of Symptoms of Oropharyngeal Dysphagia in an Elderly Community-Dwelling Population. *Dysphagia* 2016;31:560-566.
10. Ortega O, Sakwinska O, Combremont S, et al. High prevalence of colonization of oral cavity by respiratory pathogens in frail older patients with oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1804-1816.
11. Zavala-Solares M. Abordaje diagnóstico de la disfagia orofaríngea. En: Remes Troche JM, Coss Adame E, Bosques Padilla FJ, Icaza Chávez ME editores. Episodio IV. Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. México: Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.; 2015: 28-33.
12. Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:818979. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/818979>.
13. Clave P, Arreola V, Romea M, et al. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008;27:806-815.
14. Clave P, Arreola V, Velasco M, et al. [Diagnosis and treatment of functional oropharyngeal dysphagia. Features of interest to the digestive surgeon]. *Cir Esp* 2007;82:62-76.
15. Cook IJ. Oropharyngeal Dysphagia. *Gastroenterology Clinics of North America* 2009;38:411-431.
16. Cook IJ. Oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:411-431.
17. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J* 2006;82:383-391.
18. Rofes L, Arreola V, Lopez I, et al. Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:888-e701.

Anorexia del adulto mayor: diagnóstico y tratamiento

Dr. Rafael Martínez Sánchez

Dr. José Alberto Ávila Funes

La población mundial está envejeciendo y se espera que la proporción de personas adultas mayores se duplique en el curso de este siglo. Para el año 2050, 1 de cada 6 personas en el mundo tendrán 65 años o más.¹ Los países en desarrollo están envejeciendo más rápidamente que las naciones desarrolladas y un ejemplo es México donde se estima que para el año 2050 el 21% de la población serán adultos mayores.²

Un temor de las personas adultas mayores es la pérdida de la autonomía y cualquier intervención que pueda prevenirla sería muy apreciada. La desnutrición en este sector de la población es un riesgo común que hace a las personas más vulnerables a múltiples consecuencias nocivas para la salud y que pueden poner en peligro su independencia. Por ejemplo, deterioro de la función muscular, la disminución de la masa ósea, la disfunción inmunológica, el deterioro cognoscitivo, un mayor número de hospitalizaciones, un mayor riesgo de institucionalización o mayor mortalidad pueden resultar de una mala alimentación.³⁻⁵ El aumento de las personas adultas debería alertar a los responsables de las políticas de salud y a los proveedores de la atención médica para identificar continuamente el deterioro del estado nutricional. La intervención oportuna para mejorar la nutrición beneficiará no solo al individuo y su familia, sino a toda la comunidad.⁶

DEFINICIÓN DE ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

La anorexia del envejecimiento se refiere a la reducción fisiológica del apetito y de la ingesta de los alimentos visto con la edad avanzada.⁷

Esta pérdida de apetito contribuye a la disminución en la ingesta de nutrientes que presagia la pérdida de peso y la desnutrición.⁸ La ingesta media diaria de energía puede disminuir hasta en un 30% entre las edades de 20 y 80 años;⁹ por ejemplo, en 1989 la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES III), reportó la disminución en el consumo de energía de 1321 calorías por día en hombres y 629 calorías por día en mujeres entre las edades de 20 y 80 años.⁹ En las personas adultas mayores, es muy importante tener en cuenta que hay muchos factores, a menudo asociados con problemas comúnmente vistos en las personas envejecidas, tales como el uso de medicamentos y aparición de enfermedades, que también pueden contribuir a la anorexia.¹⁰

Interesantemente, se ha observado que la anorexia en las personas mayores contribuye a la reducción de la ingesta de algunos pero no todos los grupos de alimentos.¹¹ De particular preocupación para las personas adultas mayores es la reducción típica en el consumo de proteína de alta calidad como resultado de la reducción del consumo de carne, huevos o pescado. Es un error pensar que esta disminución en la ingesta de energía es una respuesta aceptable a la declinación natural en el gasto energético en las personas mayores. Con demasiada frecuencia, la disminución en la ingesta de energía excede la disminución en el gasto de energía, lo que resulta en la pérdida de peso arriesgado. Con la pérdida de peso, a menudo hay una pérdida concomitante del músculo esquelético (sarcopenia), lo que es motivo de preocupación porque los hombres y mujeres saludables en su séptima y octava década son de un 20 a 40% más

débiles que sus contrapartes más jóvenes.¹² Por lo tanto, si no existe una intervención a tiempo, la anorexia promovida por el envejecimiento puede agravar la pérdida de masa muscular y la fuerza, acelerando así el desarrollo de la sarcopenia. Y tanto la anorexia del envejecimiento y la sarcopenia progresan, puede resultar en el desarrollo de la fragilidad,¹⁰ un síndrome geriátrico caracterizado por la alta vulnerabilidad y la pobre resiliencia para hacer frente a situaciones de estrés, tales como la enfermedad aguda, y la cual se desarrolla como resultado de una acumulación de déficits en el transcurso de la vida.¹³

ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO COMO SÍNDROME GERIÁTRICO

La expresión "síndrome geriátrico" se ha utilizado para describir situaciones clínicas complejas que son comunes en las personas mayores (frágiles o no) y que no encajan en una enfermedad específica o un síndrome clásico. Por lo general, el deterioro cognitivo, el *delirium*, la depresión, la desnutrición y las caídas se han considerado como "síndromes geriátricos". Estos son muy prevalentes, multifactoriales y se asocian con múltiples comorbilidades y desenlaces adversos, como el aumento de la discapacidad y la disminución de la calidad de vida.¹⁴

La anorexia del envejecimiento cumple con la descripción de síndrome geriátrico de acuerdo con la actual definición.¹⁴ De hecho, a pesar de que la prevalencia e incidencia de la anorexia del envejecimiento no han sido ampliamente estudiados, algunos autores han documentado que es muy frecuente entre la población de edad avanzada con más de 30% en mujeres y 25% en los hombres.^{15,16} Además, la anorexia es sin duda una condición de salud multifactorial correlacionado con múltiples causalidades que se producen cuando los efectos acumulados de múltiples deficiencias en los sistemas hacen a una persona de edad avanzada más vulnerables (Figura 1). Los principales factores de riesgo de la anorexia son el proceso de envejecimiento en sí, los cambios biológicos, factores de comportamiento, las condiciones sociales y ambientales y muchas enfermedades agudas y crónicas así como sus tratamientos.¹⁶ En la mayoría de los casos, la anorexia está asociada con caquexia, sarcopenia, poca re-

sistencia, disminución del rendimiento físico, disminución de la velocidad de la marcha y disminución de la movilidad.¹⁷ Por último, la presencia de anorexia es un factor altamente predictivo de la discapacidad, mala calidad de vida y la mortalidad por todas las causas.^{18,19} A este respecto, deben hacerse esfuerzos para aumentar la conciencia de los problemas nutricionales y la anorexia, especialmente entre las personas adultas mayores frágiles que son los de mayor riesgo, como los que viven en asilos. Se ha hecho evidente que, aparte de los dominios "clásicos" de la valoración geriátrica integral, la evaluación nutricional y el soporte nutricional necesitan convertirse en un componente rutinario de la evaluación geriátrica integral.^{20,21}

PREVALENCIA

La prevalencia de la anorexia del envejecimiento como una condición fisiológica separado de causas secundarias de la anorexia en las personas de más edad realmente no se conoce. En parte es porque hay poco consenso sobre la mejor manera de hacer el diagnóstico de la anorexia. Un estudio italiano reportó la prevalencia de la anorexia en una muestra aleatoria de sujetos de > 65 años de la comunidad (n= 217), asilos (n= 213) y unidades de rehabilitación y cuidados agudos (n= 93).¹¹ En este estudio, la anorexia se definió como una reducción en la ingesta de alimentos igual o mayor del 50% de la cantidad diaria recomendada en Italia durante un período de tres días y que no es atribuible a trastornos secundarios de la masticación, como disfagia o dolor en la boca. La prevalencia de la anorexia se reportó de un 30% aproximadamente en asilos, unidades de rehabilitación y cuidados agudos. Era menos común en la comunidad, pero aproximadamente el 11% de los hombres y el 3% de las mujeres ingerían muy pocas calorías. En otro estudio transversal de 1247 personas > 60 años en la Ciudad de México, se informó que la anorexia del envejecimiento estaba presente en el 30% de la población estudiada, y se asoció con movilidad reducida y discapacidad.²² La anorexia del envejecimiento en el estudio fue considerada como un problema cuando un participante en el estudio informó comer menos en los 12 meses previos a causa de la pérdida de apetito.

Figura 1. La anorexia del envejecimiento como un síndrome geriátrico. Adaptado de J. Am. Med. Dir. Assoc. 2010, 11, 153-156.



Tabla 1. Factores fisiológicos que contribuyen a la anorexia del envejecimiento. Adaptado de Clin Geriatr Med. 2015 Aug;31(3):417-27.

Factores	Efectos
Factores no hormonales	
Disminución del sentido del olfato y gusto	Disminución de la ingesta oral
Reducción de la saciedad sensorial específica	Dieta monótona
Incremento de la actividad de citocinas	Disminución de ingesta alimentos, caquexia, catabolismo
Alteración de la función gastrointestinal, retraso del vaciamiento gástrico, alteración de la distribución gástrica de los alimentos	Incremento de la saciedad
Factores hormonales	
Central	
Opioides: Disminución de la actividad opioide, no se ha demostrado en humanos	Los opioides exógenos aumentan la ingesta de alimentos en adultos
Neuropéptido Y: Posible disminución con la edad, poca evidencia en humanos	No se ha administrado en humanos; aumento de la ingesta de alimentos en animales
Galanina y Orexina: su papel no está claro	No se ha administrado en humanos
Periférico	
Colecistocinina: sus efectos en la saciedad parecen incrementar con la edad	La administración exógena reduce la ingesta alimentaria en humanos y animales
Grelina: aumenta en personas con bajo peso y desnutrición	La administración exógena estimula la ingesta de alimentos, el vaciamiento gástrico y la liberación de la hormona del crecimiento
Péptido similar a glucagón-1 (GLP-1): sus efectos en el envejecimiento no se entienden completamente aún	La administración en humanos reduce la ingesta de alimentos y el aumento de la sensación de saciedad
Péptido YY: el efecto de la edad sobre el péptido YY no está claro	La administración reduce la ingesta de alimentos y el peso en humanos; No hallazgo consistente
Leptina: los niveles de leptina aumentan con el envejecimiento, pero puede ser explicado principalmente por aumento de la adiposidad y la reducción de los niveles de testosterona	La administración suprime la ingesta de alimentos y el apetito

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

En comparación con las personas más jóvenes, las personas adultas mayores sanas tienen menos hambre, sensación de saciedad temprana, consumen raciones de comidas más pequeñas y monótonas, y comen menos colaciones.^{9, 23} Algunos de los factores que contribuyen a los cambios en el apetito de las personas de edad se resumen en la Tabla 1. Estos cambios fisiológicos se dice que son la causa de la anorexia del envejecimiento.

Cambios fisiológicos gastrointestinales

La anorexia del envejecimiento se debe en parte a los cambios promovidos por la edad sobre la fisiología gastrointestinal. La neurodegeneración del sistema nervioso entérico puede conducir a síntomas de disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, y estreñimiento.²⁴ El envejecimiento se asocia con la pérdida neuronal del plexo mientérico esofágico y la disminución de la velocidad de conducción de las neuronas viscerales.⁷ El

primero puede conducir a la disminución del peristaltismo gastrointestinal mientras que el último puede inhibir estímulos para la ingesta de alimentos, lo que resulta en saciedad y plenitud temprana con las comidas. Del mismo modo, la saciedad y la plenitud temprana en las personas adultas mayores pueden ser el resultado de la alteración de la relajación fúndica que conduce a la distensión gástrica. Este proceso implica una alteración del óxido nítrico fúndico necesario para su relajación en respuesta a la llegada de comida al estómago.⁷

La disfagia en los adultos mayores puede conducir al deterioro del estado nutricional. La prevalencia de diversas enfermedades relacionadas con la disfagia, tales como la enfermedad Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares es alta en las personas de mayor edad. Por otra parte, el reflejo contráctil del esfínter laringo-esofágico superior y la función de las glándulas salivales, que contribuyen a la deglución, a menudo se deterioran con el envejecimiento.^{25, 26}

La disminución de la secreción de ácido gástrico es un hallazgo frecuente en los adultos mayores relacionado con factores tales como la gastritis crónica atrófica, el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones, vagotomía o resección gástrica.²⁷ En consecuencia, la hipoclorhidria puede conducir a problemas de digestión y aumentar el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado que pueden disminuir la absorción de hierro, calcio, ácido fólico, vitamina B6 y la unión de proteínas de la vitamina B12.^{28, 29} El sobrecrecimiento bacteriano también se ha asociado con una reducción en el peso corporal.³⁰

Gusto

El sentido del gusto se ve comúnmente alterado con el incremento de la edad, especialmente después de los 50 años de edad.⁷ Un

estudio reportó que más del 60% de los sujetos de 65 a 80 años de edad y más del 80% de los sujetos de > 80 años tenían mayor reducción en el sentido del olfato, en contraste con solo el 10% de los sujetos menores de 50 años.³¹

En general, hay 3 grandes categorías diagnósticas para clasificar alteración del gusto: ageusia (pérdida total del sentido del gusto), hipogeusia (disminución de la capacidad al gusto) y disgeusia (distorsión del sentido del gusto).³² Los cambios en la cavidad oral que contribuyen a una sensación disminuida de sabor incluyen: reducción del grosor de la mucosa, aumento de la sequedad, reducción de los acinos, reducción de la densidad de las papilas gustativas, aumento de tejido adiposo fibroso en las glándulas salivales,

por lo tanto una disminución de la secreción de saliva que puede reducir la capacidad de disolver los alimentos y limitar su interacción con las células receptoras del gusto de la lengua.³³ Enfermedades, medicamentos, tabaquismo y algunas exposiciones ambientales pueden empeorar los cambios observados en el número y la funcionalidad de las papilas gustativas. Las personas adultas mayores con frecuencia pierden sabores salados y dulces. Por lo tanto, algunos alimentos que carecen de sabor no son elegidos por los adultos mayores sino mejor una dieta de mejor gusto pero que puede ser poco saludable.³⁴

Olfato

La ingesta de alimentos en las personas adultas mayores, incluyendo el tipo de alimento ingerido, también se ve afectada por la disminución en el sentido del olfato. Por consiguiente, el impacto indeseable sobre los alimentos y bebidas de sabor resultan en un interés disminuido en los alimentos que contribuye al cambio a una dieta menos variada y más monótona.³⁵ Lo preocupante, es que la disminución de la función olfativa está presente en más de la mitad de las personas de entre 65 y 80 años.³⁵

La pérdida del sentido del olfato con la edad se debe a múltiples factores, incluyendo, pero no limitado a, los cambios en el control autónomo de la congestión nasal, aumento de la presencia de la enfermedad nasal concomitante, el daño acumulado en el epitelio olfativo de agresiones ambientales a lo largo de la vida, la disminución de enzimas protectoras en los sistemas de la mucosa, cambios en los sistemas de neurotransmisión y neuromodulación, y procesos neuropatológicos asociados con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.³⁵

Edentulismo

Edentulismo o la pérdida parcial o total de los dientes naturales pueden influir en la variedad y cantidad de alimentos que se consumen, la reducción de la ingesta de frutas y verduras frescas, incluso cuando se usan prótesis dentales. La salud dental es un factor de riesgo potencial en la alimentación de los adultos mayores. Las quejas de dificultad para la masticación y deglución son comunes en adultos mayores, más en aquellos que es-

tán en instituciones. Además, las personas con dentaduras postizas son más propensas a tener una pobre ingesta de proteínas en comparación con los individuos con dientes naturales.^{36,37}

Citocinas

Las citocinas pueden contribuir al desarrollo de la anorexia. Se suele afirmar que el envejecimiento en sí es una forma de estrés que resulta en aumento de los niveles de cortisol y catecolaminas, que a su vez estimulan la liberación de citocinas inflamatorias como la interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral- α .^{7,38} La anorexia se ha asociado con el incremento en los niveles de citocinas, tales como IL-1 β , IL-6 y del factor de necrosis tumoral- α .³⁹ En un estudio de adultos sanos donde no hubo evidencia de pérdida de peso reciente, Dent y colaboradores⁴⁰ demostraron que las puntuaciones del Cuestionario de Evaluación nutricional simplificado (SNAQ) se asociaron inversamente con los niveles séricos proinflamatorios de IL-1 β y hubo una asociación positiva con la citosina antiinflamatoria IL-10. Por lo tanto, los cambios en la secreción de citocinas pueden estar contribuyendo a la anorexia, pero sin ningún impacto en la composición corporal.

Mecanismo neuroendócrinos

El apetito y la ingesta de alimentos también dependen del eje neuroendocrino, que incluye las hormonas centrales, representadas por los opioides, neuropéptido Y, galanina y las orexinas. También por hormonas periféricas, incluyendo péptidos intestinales y hormonas secretadas por el tejido adiposo, representadas por la colecistocinina (CCK), grelina, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), leptina, adiponectina, resistina, insulina, glucagón, amilina, factor liberador de corticotropina, y la serotonina.⁷

Hormonas centrales

Opioides. Puede haber una reducción en la circulación de opioides que regulan el apetito asociada con el envejecimiento.⁴¹ Concentraciones plasmáticas más bajas de β -endorfina en el líquido cefalorraquídeo se han observado en personas mayores con anorexia idiopática en comparación con los de peso normal.⁴²

Neuropéptido Y. El neuropéptido Y (NPY) se sintetiza en el cerebro y en el sistema nervioso periférico y estimula fuertemente la ingesta de alimentos. El plasma y los niveles de líquido cefalorraquídeo de NPY se incrementan en las personas de edad avanzada con anorexia idiopática.⁴² Es por esta razón que el NPY se ha implicado en el desarrollo de la anorexia del envejecimiento.

Galanina. La galanina, una hormona peptídica situada en el sistema nervioso periférico y en el cerebro, la cual estimula la ingesta de alimentos. Una sensibilidad reducida a galanina se cree que contribuyen a la anorexia del envejecimiento.⁴³

Orexinas (Hipocretinas). Involucradas con el sueño y la alimentación, la orexina A y B (hipocretina-1 y -2) son neuropéptidos sintetizados en el hipotálamo. El efecto de la edad en el cerebro, en los niveles de receptores y la sensibilidad a la orexina no se conoce, pero las concentraciones de orexina en el plasma aumentan con la edad en adultos sanos.⁴⁴ La orexina también se ha demostrado que estimula fuertemente la ingesta de alimentos en ratas.⁴⁵

Hormonas periféricas, péptidos intestinales y tejido adiposo secretor de hormonas Colecistocinina. Es el prototipo de hormona de la saciedad, es secretada por las células en el duodeno y en el yeyuno en respuesta a la presencia de nutrientes, principalmente proteínas y lípidos, en el antro gástrico. La CCK está presente en el hipotálamo, corteza, y en el mesencéfalo.⁷ Coordina la liberación de enzimas digestivas del páncreas, estimula la contracción de la vesícula biliar, aumenta la motilidad intestinal e inhibe el vaciamiento gástrico.^{46,47} Los ácidos grasos y proteínas son particularmente potentes estímulos para la secreción de CCK.⁴⁸⁻⁴⁹ Con la edad, el aumento de la señalización de CCK contribuye a la supresión de la ingesta de alimentos y en última instancia la pérdida de peso.⁵⁰ Las personas de edad avanzada con anorexia idiopática tienen niveles plasmáticos significativamente más altos en comparación con los controles sanos, en cambio los niveles de CCK en líquido cefalorraquídeo no son significativamente más altos.⁴² La administración de CCK suprime la ingesta de alimentos dos veces más en personas adultas mayores sa-

nas que en los adultos jóvenes sanos.⁵⁰ También puede haber resistencia relacionada con la edad al efecto de la CCK en el apetito, teniendo en cuenta que las personas mayores son más sensibles a los efectos del aumento de los niveles de CCK que las personas más jóvenes y también presentan concentraciones más altas de CCK en el ayuno.⁵⁰

Grelina. Es la principal hormona orexigénica, es la única hormona periférica identificada para estimular el hambre. Se libera de una manera pulsátil por las células grelina incrustadas en la mucosa gastrointestinal predominantemente en el estómago y estimula la liberación de hormona del crecimiento. Los niveles de grelina aumentan en condiciones de ayuno y caen rápidamente después de la ingestión de alimentos.⁵¹ La infusión periférica de grelina en los seres humanos es conocida por estimular el apetito.⁵² Efectos adversos leves son comunes después de la administración de grelina y afecta al 20% de las personas estudiadas, los cuales incluyen enrojecimiento y ruidos gástricos. En adultos sanos, los niveles de grelina en plasma se ha demostrado que se correlaciona inversamente con la masa del músculo esquelético, pero no con la edad o consumo de energía.⁵³ Sin embargo, en algunos otros estudios, los niveles de grelina en plasma se han demostrado que se correlaciona negativamente, aunque débilmente, con la edad avanzada.⁵⁴

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Es una hormona que se produce en las células L del intestino delgado en respuesta a la ingestión de nutrientes, tales como hidratos de carbono, retrasa el vaciamiento gástrico y estimula la insulina junto con la secreción del péptido inhibidor gástrico.⁷ La administración de GLP-1 para los seres humanos reduce la ingesta de alimentos y aumenta la sensación de saciedad.⁵⁵ Los efectos del envejecimiento sobre los efectos saciantes del GLP-1 y los efectos del envejecimiento en las concentraciones plasmáticas de GLP-1 no se entienden de manera concluyente.⁵⁶

Péptido YY (PYY). Es un neuropéptido que en el hipotálamo regula el hambre, se produce y se libera en la luz intestinal en respuesta a la presencia de grasas y carbohidratos principalmente en el intestino delgado. La infusión intravenosa de PYY similares a los niveles

en sangre postprandiales ha demostrado que reducen la ingesta de alimentos a corto plazo en adultos < 50 años con peso normal y obesos en aproximadamente un 30%, pero los resultados de este estudio no se han sido reproducido.⁵⁷ Por lo tanto, no está claro si realmente el PYY contribuye al desarrollo de la anorexia del envejecimiento.⁷

Tejido adiposo liberador de hormonas

La leptina. Es una hormona anorexígena liberada por el tejido adiposo y la cantidad circulante está directamente relacionada con el tamaño de las reservas de grasa. Con la edad, hay un aumento de la adiposidad; por lo tanto, no es de extrañar que las concentraciones plasmáticas de leptina en humanos aumentan a medida que las personas envejecen.⁵⁸ Los niveles de leptina también puede aumentar como resultado de una disminución en los niveles séricos de testosterona en los hombres. Se ha demostrado que la terapia de testosterona reduce, y la inhibición de la testosterona incrementa los niveles de leptina.⁵⁹ Curiosamente, y posiblemente relacionado con la resistencia a la leptina, la administración de leptina en personas obesas ha resultado solamente en una menor pérdida de peso.⁷

Adiponectina. Secretada por el tejido adiposo, participa en la regulación de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Los niveles de adiponectina han demostrado que se correlaciona positivamente con la edad pero negativamente con el índice de masa corporal.⁶⁰ Su papel en el desarrollo de la anorexia del envejecimiento no está claro.

Resistina. Se expresa en el tejido adiposo, reduce el consumo de energía afectando a las neuronas NPY e inhibe la captación de glucosa estimulada por la insulina en el tejido adiposo.⁶¹ Su papel en la anorexia del envejecimiento no se ha investigado.

Hormonas pancreáticas

Insulina. La reguladora maestra del metabolismo de la glucosa, también actúa como una hormona de la saciedad, actuando sobre el núcleo arqueado del hipotálamo lateral. En efecto, la reducida tolerancia a la glucosa y niveles elevados de insulina observada durante el envejecimiento pueden acelerar el desarrollo de la anorexia.⁶² Esta acción de la

insulina se lleva a cabo indirectamente mediante el aumento de la señal anorexígena de la leptina en el hipotálamo y dificultando el estímulo grelina. En parte, la resistencia a la insulina como resultado de aumento de la adiposidad es el principal factor que contribuye al aumento relacionado con la edad en las concentraciones de insulina. No sólo en algunos estudios han reportado un aumento en los niveles basales de insulina en la población de más edad pero un mayor aumento en los niveles de glucosa e insulina en sangre se han observado después de las infusiones de glucosa intraduodenal en las personas de edad en comparación con los jóvenes.^{63,64}

Glucagón y la amilina. El glucagón se considera que reduce el tamaño de la ingesta de comida mediante el aumento de oxidación de la glucosa para la obtención de energía en ratas pero, hasta la fecha, no ha habido una investigación relacionada con la administración de glucagón.^{63,65} La amilina es producida por las células beta de los islotes en el páncreas, se ha investigado como un agente antiobesidad, reduce el vaciamiento gástrico y también el consumo de energía a través de un efecto directo sobre el hipotálamo.⁶⁶ Sin embargo, no está claro si se producen cambios relacionados con la edad en los niveles de amilina o que efectos produce o si la amilina tiene un papel en el desarrollo de la anorexia del envejecimiento.⁶⁴

LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

Hay muchos factores de riesgo teóricamente relacionados con este síndrome que necesitan ser evaluados.⁶⁷ Entre los factores que se describen son deterioro físico funcional, las condiciones sociales y ambientales, enfermedades agudas y crónicas y los fármacos.

Factores físicos

La discapacidad para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD y AIVD) están relacionados con la ingesta reducida de alimentos y la pérdida de apetito. Es posible que el deterioro físico provoque limitaciones de movilidad que, a su vez, podrían ser responsables de la anorexia a través de múltiples mecanismos. En particular, los problemas para comer por sí mismo, la dificultad para conseguir alimentos, y la falta

de habilidades en la cocina son factores de riesgo importantes para la anorexia del envejecimiento. Deficiencias funcionales y sensoriales auditivas y de visión también pueden interferir con la capacidad de las personas de edad para comprar, preparar y consumir alimentos. Factores físicos adicionales, tales como una mala dentadura y prótesis dentales mal ajustadas, pueden limitar el tipo y cantidad de alimentos que se consumen. Estas condiciones se correlacionan con los problemas de masticación que pueden conducir a un estado nutricional deficiente y modificaciones en el tipo y calidad de la ingesta de nutrientes. La presencia de problemas de masticación se asocian con una menor ingesta de nutrientes específicos, incluyendo fibras, vitaminas, calcio y proteínas, y con una mayor ingesta de grasas y colesterol.^{67,68}

Factores médicos

Condiciones médicas específicas en las personas mayores, como las enfermedades gastrointestinales, síndromes de malabsorción, infecciones agudas y crónicas, e hipermetabolismo (por ejemplo, hipertiroidismo), a menudo causan anorexia y carencia de micronutrientes, ante el aumento de las necesidades de energía.⁵¹ Por otra parte, los adultos mayores con frecuencia sufren de enfermedades que modifican el apetito y causan malabsorción o incremento del metabolismo. Por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad de Parkinson son patologías que con frecuencia se asocian con la anorexia y al mayor gasto de energía.⁵¹

De los trastornos que afectan a la salud mental en los adultos mayores, la depresión es una de las causas más comunes de pérdida de peso involuntaria y desnutrición.⁶⁹⁻⁷¹ Las tasas de prevalencia de depresión son hasta un 45% en los adultos mayores institucionalizados y son de tres a cuatro veces mayor que la de los de la comunidad.^{72,73} La pérdida de peso es también mayor en los adultos mayores deprimidos que en los jóvenes deprimidos. Muchos estudios han observado una asociación entre la depresión y los adultos mayores en diferentes poblaciones de estudio tales como los institucionalizados, hospitalizados y los que viven en la comunidad. A pesar del ajuste del estatus socioeconómico

y la educación aún encontraban una fuerte relación entre el déficit nutricional y la depresión.⁷⁴

El deterioro cognitivo puede ser el resultado de la desnutrición o viceversa. La demencia puede causar inicialmente una alteración en la ingesta de alimentos por no recordar la necesidad de comer y la dificultad para realizar compras o para la preparación de comidas. En la demencia avanzada puede ser más complicado por las dificultades para la deglución.⁷⁵ Los cambios de comportamiento observados en la demencia avanzada, tales como hiperactividad y vagabundeo puede conducir a la pérdida de peso secundario a un aumento del gasto de energía. Galesi *et al.*⁷⁶ demostraron que el estado nutricional de los hombres y las mujeres con y sin demencia existe una diferencia significativa. ($P < 0,001$).

Medicamentos

Las personas mayores suelen tomar muchos medicamentos, algunos de los cuales pueden causar pérdida de apetito, náusea, hiposalivación, trastornos gastrointestinales, malabsorción, trastornos en el balance hidroelectrolítico, modificaciones en el perfil lipídico y cambios en el metabolismo de glucosa (Tabla 2).^{16,41,51}

Factores sociales

El principal factor social que contribuye a disminuir el apetito y la ingesta de alimentos en la vejez es la desigualdad socioeconómica. El aislamiento social es también ciertamente un factor importante que contribuye a la aparición de la anorexia del envejecimiento. Vivir solo está de hecho asociado con disminución del apetito y la ingesta de energía.⁶⁸ En particular, la falta de un centro de cuidados crónicos para prestar atención a las preferencias alimentarias de los residentes y estimular adecuadamente un entorno favorable para comer son factores importantes relacionados con la pérdida de apetito y la reducción de la ingesta de alimentos entre los residentes de edad avanzada. De hecho, entre las personas de mayor edad institucionalizadas, la anorexia y la pérdida de peso involuntaria puede ser la consecuencia de la monotonía y la repetitividad de los alimentos de cada día.³⁴

Tabla 2. Medicamentos que afectan la nutrición en el adulto mayor.
Adaptado de Am J Gastroenterol 2013; 108:1252–1266.

Efectos adversos	Medicamentos
Xerostomía	Antidepresivos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antihistamínicos
Trastornos del gusto	Analgésicos, penicilina, antihipertensivos, captopril, hipoglucemiantes orales, psicotrópicos, vasodilatadores y citostáticos
Reducción del apetito	Captopril, AINE, digoxina, antihistamínicos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, estimulantes del SNC, antibióticos
Deterioro cognitivo	Psicotrópicos, difenhidramina, analgésicos narcóticos
Náusea	Medicamentos citostáticos, antihipertensivos
Obesidad (incremento en el apetito)	Olanzapina
Malabsorción (diarrea)	Laxantes, teofilina

EVALUACIÓN DE LA ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

Herramientas de evaluación validadas están disponibles para identificar a las personas mayores con anorexia o en riesgo de desarrollarla. Escalas visuales análogas pueden revelar disminución de la ingesta de alimentos en forma espontánea y cuestionarios específicos pueden documentar la ingesta de nutrientes inferior al 70% de las necesidades estimadas. El Cuestionario de Evaluación nutricional simplificado (SNAQ) es una herramienta de evaluación sencilla para su uso en la atención primaria que consta de sólo cuatro preguntas relacionadas con el apetito, saciedad, gusto y la frecuencia de comidas, es un método sugerido de tamizaje para la prevención de la anorexia y la posible pérdida de peso.⁷⁷ El cuestionario comprende de 5 respuestas a cada una de las preguntas y la puntuación máxima es 20. Una puntuación de riesgo en el SNAQ predice la pérdida de peso durante un período de 6 meses con una sensibilidad de casi el 82% y con una especificidad del 85% para las personas de 60 años y más. Los que obtengan menos de 15 de los 20 predice riesgo de pérdida de peso futuro. Por otra parte, la sección de AC/S-12 del cuestionario de Evaluación Funcional del Tratamiento de la anorexia/caquexia (FAACT) puede ser utilizado para reconocer los síntomas relacionados con la anorexia y la clasificación de la gravedad de cada uno de ellos con puntuaciones de 0 (peor puntuación) a 4 (mejor puntuación). Una puntuación de 24 se ha propuesto como diagnóstico para la anorexia.^{79,80}

El primer paso en el tratamiento de la anorexia es la identificación de las personas en riesgo de desarrollar la enfermedad mediante el uso de herramientas de evaluación geriátrica (por ejemplo, herramientas MDS-InterRAI).⁸¹ El sistema InterRAI se compone de un conjunto de instrumentos de evaluación geriátrica integral que son capaces de identificar las condiciones clínicas, psicológicas, socioeconómicas y ambientales en los diferentes ámbitos de asistencia sanitaria.⁸¹ Las modificaciones en los patrones de alimentación pueden ser suficientes en los casos más leves, mientras que la corrección de las deficiencias específicas y/o una revisión sistemática de la dieta puede ser necesaria en casos más avanzados. Cuando se establece una intervención específica e individualizada, las evaluaciones de seguimiento deben llevarse a cabo para estimar la eficacia del plan de tratamiento. El sistema InterRAI es particularmente adecuado para este propósito ya que permite abarcar las intervenciones nutricionales individualizadas a través de diferentes entornos de atención médica.

CONSECUENCIAS DE LA ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

Desnutrición

La anorexia se asocia con un mayor riesgo de desnutrición cuantitativa (por ejemplo, la desnutrición proteico-energética) debido a la inadecuada ingesta de nutrientes en general. En particular, en las primeras etapas, la anorexia aumenta el riesgo de desnutrición cualitativa, debido a la ingesta subóptima de

nutrientes individuales, como las proteínas y vitaminas.⁷⁹ Los estudios han demostrado que la desnutrición selectiva también se relaciona con el desarrollo de sarcopenia y varios resultados negativos para la salud, que comprende la morbilidad y la mortalidad.^{10,82} Esta asociación puede ofrecer una explicación plausible de la frecuente asociación de la anorexia con poca resistencia, marcha lenta y movilidad reducida.⁸³

Fragilidad y Sarcopenia

La ingesta inadecuada de alimentos con frecuencia se traduce en la reducción de actividad física, la disminución de la masa muscular y de la fuerza.⁸⁴ Los estudios llevados a cabo en adultos mayores en la comunidad han demostrado que la anorexia se asocia con disminución del rendimiento físico y aumento significativamente del riesgo de discapacidad, después de controlar los posibles factores de confusión.⁸⁵ La velocidad de la marcha en cuatro metros, la prueba corta de desempeño físico, la fuerza de prensión, y la puntuación de ABVD eran peores entre los adultos mayores que presentaban anorexia y pérdida de peso. Esto indica que la anorexia del envejecimiento está directamente involucrada en el desarrollo de la fragilidad^{86,87} (Figura 2).

En particular, el consumo insuficiente de leucina y/o vitamina D, lo que puede ocurrir durante la anorexia, parece estar relacionado causalmente con el desarrollo de la sarcopenia y la fragilidad.^{84,87} La suplementación con aminoácidos esenciales, que podrían contrarrestar tal deficiencia nutricional, recientemente se ha demostrado que mejora la masa muscular en la vejez.^{88,89}

La cantidad diaria recomendada de proteínas es de 0.8 g/kg/día. Sin embargo, hay consenso en que la ingesta de proteínas en las personas mayores debe ser llevado hasta 1.0-1.3 g/kg/día. Además, es importante destacar que la proteína debe ser consumida en dosis dividida a través del día (aproximadamente 30 g en cada comida para una persona de 70 kg) con el fin de optimizar la respuesta anabólica muscular.^{90,91} Por último, los suplementos de vitamina D (800 UI/día) aumenta el número y el área de sección transversal de fibras musculares tipo II (que típicamente se pierden en personas sarcopénicas).⁹² Esta suplementación ha demostrado aumentar la masa muscular, la fuerza y al mismo tiempo reduce el riesgo de caídas y lesiones.

Figura 2. Factores de riesgo de anorexia en el envejecimiento y consecuencias negativas.
Adaptado de Nutrients. 2016 Jan 27;8(2):69



Mortalidad

Evaluar el impacto de la anorexia en la supervivencia entre los adultos mayores es un tema importante y complejo.⁹³ Los estudios llevados a cabo en una muestra de personas que vivían en la comunidad de más de 65 años revelaron que la anorexia y pérdida de peso involuntaria son potentes factores de riesgo de mortalidad, independientemente de la edad, sexo y otros posibles factores de confusión.⁹⁴ El impacto de la anorexia en la mortalidad también ha sido establecido por los resultados de “*Un Link Informático sui Servizi Sanitari esistenti per l’anziano* - una red informática de servicios de salud para las personas mayores” proyecto (ULISSE), un estudio diseñado para evaluar la calidad de la atención en asilos.⁶⁷ En este estudio, se determinó una asociación directa entre la mortalidad y la anorexia en 1904 residentes de edad avanzada de ambos géneros. En particular, los sujetos con anorexia tenían un mayor riesgo de casi el doble de la muerte por todas las causas en comparación con los sujetos sin la anorexia.

TRATAMIENTO DE LA ANOREXIA DEL ENVEJECIMIENTO

La prevención y el tratamiento de la anorexia pueden llevarse a cabo a través de múltiples intervenciones, incluyendo la manipulación de alimentos, la corrección de los factores de riesgo ambientales y farmacológicos, y el tratamiento de las causas médicas subyacentes.³⁴

Manipulación de alimentos. Este enfoque implica la mejora de la textura, sabor de los alimentos, suministro de una dieta variada, y la asistencia de la alimentación en caso de ser necesario. Estudios han encontrado que la adición de potenciadores del sabor, como la salsa o el glutamato a los alimentos, puede ser de beneficio en cuanto a la ingesta de nutrientes y, por tanto, estas estrategias valen la pena probar.⁹⁶⁻⁹⁸

Adaptación del medio ambiente. Esta intervención tiene como objetivo evitar el aislamiento social y la promover la convivencia, sobre todo en los asilos de adultos mayores.

Ejercicio. Ejercicios aeróbicos así como de resistencia tiene un impacto positivo sobre la masa muscular y la fuerza.⁹⁹ También está

bien documentado que nunca es demasiado tarde para empezar. Las personas mayores pueden beneficiarse de ejercicio, incluso en su octavo o novena década de la vida.⁹⁹ Clases grupales de ejercicio pueden favorecer la socialización, y el ejercicio es probable que tenga un impacto positivo en la ingesta nutricional y estado de ánimo.⁵⁵

Medicación. Se requiere la evaluación de los tratamientos farmacológicos para identificar fármacos que pueden disminuir el apetito y/o favorecer la pérdida de peso. Los fármacos más frecuentemente prescritos que pueden dificultar el apetito comprenden: (1) fármacos cardiovasculares como la digoxina, amiodarona y espironolactona; (2) medicamentos psiquiátricos tales como fenotiazinas, litio, amitriptilina, fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; y (3) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Otros medicamentos pueden contribuir a la pérdida de peso mediante la malabsorción (por ejemplo, laxantes) o el aumento del metabolismo (por ejemplo, teofilina) (Tabla 2)

Diagnósticos médicos. Todas las posibles causas médicas que pueden contribuir a la pérdida de peso deben ser evaluadas y tratados específicamente. Estos comprenden problemas para la deglución (por ejemplo, boca seca, pérdida de dientes, lesiones o úlceras en la boca), dispepsia (por ejemplo, gastritis y úlceras), síndromes de malabsorción (por ejemplo, el sobrecrecimiento bacteriano, enteropatía por gluten, insuficiencia pancreática), causas neurológicas (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares con déficit para la deglución), trastornos endócrinos (por ejemplo, hipercalcemia), trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, delirium), enfermedades respiratorias (por ejemplo, EPOC) y las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, ICC).

Tratamientos específicos. En la actualidad, no hay agentes farmacológicos específico que hayan demostrado ser claramente eficaces en el tratamiento de la anorexia del envejecimiento. La administración de suplementos nutricionales no curan directamente la anorexia del envejecimiento, solo sus consecuencias, como la pérdida de peso y desnutrición energético-proteica. Un pequeño número de estudios han demostrado los

efectos positivos de la suplementación energética en adultos mayores desnutridos. Sin embargo, la heterogeneidad de los protocolos de suplementación adoptadas dificulta su aplicabilidad a la atención de rutina del paciente. La única evidencia clara se limita actualmente a la administración de suplementos de proteína. De acuerdo con el documento de posición del Grupo de estudio PROT-AGE,⁹⁹ una ingesta diaria en el intervalo de al menos 1.0 a 1.2g de proteína por kilogramo de peso corporal se requiere para reducir la pérdida de masa muscular y fuerza, y prevenir el desarrollo de la fragilidad.

Varios medicamentos han sido examinados para estimular el apetito en los adultos mayores, pero ninguno de ellos es realmente recomendable en la práctica clínica habitual.^{51,83} Los corticosteroides aumentan el peso corporal, principalmente a través de aumentos en la masa grasa y la retención de líquidos. La hormona del crecimiento también produce aumento de peso en las personas de edad, desnutridos, pero no mejora los resultados físicos y funcionales. Los esteroides anabólicos (por ejemplo, testosterona y oxandrolona) se han probado en personas mayores con algunos resultados positivos, pero tienen numerosos efectos adversos, tales como eventos cardiovasculares y disfunción hepática. La metoclopramida puede controlar los síntomas correlacionados a la saciedad temprana; sin embargo, su uso a largo plazo se asocia con importantes efectos secundarios negativos, es decir, síntomas extrapiramidales.³⁴

El acetato de megestrol es una hormona sintética (progestágeno) indicada actualmente para el tratamiento de la pérdida del apetito asociado con la pérdida de peso en pacientes con VIH que tienen cáncer. Es el fármaco más estudiado en este campo, pero los resultados no han demostrado su eficacia en el tratamiento de este problema y sus efectos secundarios limitan su uso.¹⁰¹

El dronabinol es una forma sintética de la delta-9-tetrahidrocannabinol, un componente natural de la planta *Cannabis sativa*, aprobado para el tratamiento de la anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA, y como un antiemético en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Sin embargo,

fuera de este contexto no hay evidencia suficiente para recomendar su empleo.¹⁰²

Del mismo modo, otros medicamentos estimulantes del apetito (por ejemplo meclizemide, ciproheptadina, antagonistas de la CCK como loxiglumide) se han asociado con numerosos efectos secundarios, incluyendo delirium y síntomas abdominales. Por estas razones, son de beneficio limitado en la práctica clínica.³⁴

CONCLUSIONES

La anorexia del envejecimiento, con su alta prevalencia y el impacto negativo en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad, representa uno de los principales retos de la medicina geriátrica. La anorexia necesita ser considerado un indicador importante de trastorno de metabolismo de la energía durante el proceso de envejecimiento. Por esta razón, una comprensión más profunda de los mecanismos del metabolismo energético en el envejecimiento, es necesario para desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas eficaces. Uno de los objetivos más importantes en el cuidado de adultos mayores es la mejora de su estado nutricional. En este sentido, el primer paso es la identificación de personas que están en riesgo de la anorexia del envejecimiento mediante el uso de herramientas de evaluación geriátrica. Entonces, los factores potencialmente reversibles que promueven la pérdida de apetito y disminuyen la ingesta de alimentos deben ser eliminados con el fin de prevenir el desarrollo de anorexia. Planes de cuidados individualizados específicos deben ser implementados para garantizar el suministro de cantidades adecuadas de alimentos y limitar la pérdida de peso. Por último, las múltiples intervenciones y estrategias específicas, incluidos los ajustes de la textura de los alimentos, mejoras de sabor y asistencia de alimentación, pueden ser eficaces en el tratamiento de la anorexia en las personas mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Population Ageing 1950–2020. II. Magnitude and speed of population ageing. In: Department of Economic and Social Affairs of the United Nations PD, editor. New York: 2001. Available at: http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/80_hapterii.pdf. Accessed April 07, 2015.
2. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la Población de México 2010-2050. México, CONAPO, 2013.
3. Visvanathan R. Under-nutrition in older people: a serious and growing global problem! *J Postgrad Med* 2003;49:352–60.
4. Visvanathan R, Macintosh C, Callary M, *et al*. The nutritional status of 250 older Australian recipients of domiciliary care services and its association with outcomes at 12 months. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1007–11.
5. Visvanathan R, Penhall R, Chapman I. Nutritional screening of older people in a sub-acute care facility in Australia and its relation to discharge outcomes. *Age Ageing* 2004;33:260–5.
6. Visvanathan R. Anorexia of Aging. *Clin Geriatr Med*. 2015 Aug;31(3):417–27.
7. Chapman IM. The anorexia of aging. *Clin Geriatr Med* 2007;23:735–56, v.
8. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, Part II: laboratory evaluation. *Nutrition* 2000;16:131–40.
9. Rolls BJ, McDermott TM. Effects of age on sensory-specific satiety. *Am J Clin Nutr* 1991;54:988–96
10. Martone AM, Onder G, Vetrano DL, *et al*. Anorexia of aging: a modifiable risk factor for frailty. *Nutrients* 2013;5:4126–33.
11. Donini LM, Poggiogalle E, Piredda M, *et al*. Anorexia and eating patterns in the elderly. *PLoS One* 2013;8:e63539.
12. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95: 1717–27.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al*. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381: 752–62.
14. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: Clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780–791.
15. Donini LM, Savina C, Piredda M, *et al*. Senile anorexia in acute-ward and rehabilitation settings. *J Nutr Health Aging* 2008;12:511–517.
16. MacIntosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition* 2000;16:983–995.
17. Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001;17: 660–663.
18. Bostick JE, Rantz MJ, Flesner MK, Riggs CJ. Systematic review of studies of staffing and quality in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7: 366–376.
19. White HK, McConnell ES, Bales CW, Kuchibhatla MA. 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:89–97.
20. Bernabei R, Landi F, Onder G, *et al*. Second and third generation assessment instruments: The birth of standardization in geriatric care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:308–313.
21. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti P, Barillaro C, Bernabei R, Onder G. Anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:322–327.
22. Vazquez-Valdez OE, Aguilar-Navarro S, Avila-Funes JA. Association between anorexia of aging and disability in older community-dwelling Mexicans. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2044–6.
23. Visvanathan R, Chapman IM. Undernutrition and anorexia in the older person. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:393–409.
24. Wade PR, Cowen T. Neurodegeneration: a key factor in the ageing gut. *Neurogastroenterol Motil* 2004 ; 16 (Suppl 1) : 19 – 23.
25. Kawamura O, Easterling C, Aslam M, *et al*. Laryngo-upper esophageal sphincter contractile reflex in humans deteriorates with age. *Gastroenterology* 2004; 127: 57–64.
26. Mercadante S. Dry mouth and palliative care. *Euro J Pall Care* 2002; 9: 182–5.
27. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 207–16.
28. Bowman BA, Rosenberg I CH, Hohnson MA. Gastrointestinal function in the elderly. In: Munro HN, Schierf G (eds). *Nutrition of the Elderly*, Nestlé Nutrition Workshop Series. Raven: New York, 1992, pp. 43–50.
29. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to ageing. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1203S–7S.
30. Parlesak A, Klein B, Schecher K, *et al*. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in non-hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003 ; 51: 768–73.
31. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, *et al*. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984; 226:1441–3.
32. Kettaneh A, Paries J, Stirnemann J, *et al*. Clinical and biological features associated with taste loss in internal medicine patients. A cross-sectional study of 100 cases. *Appetite* 2005; 44:163–9.
33. Imoscopi A, Inelmen EM, Sergi G, *et al*. Taste loss in the elderly: epidemiology, causes and consequences. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24:570–9.
34. Landi F, Calvani R, Tosato M, *et al*. Anorexia of Aging: Risk Factors, Consequences, and Potential Treatments. *Nutrients*. 2016 Jan 27; 8(2):69.
35. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 2014; 5:20.
36. Sahyoun NR, Otradovec CL, Hartz SC, *et al*. Dietary intakes and biochemical indicators of nutritional status in an elderly, institutionalized population. *Am J Clin Nutr* 1988;47: 524–33.
37. Budtz-Jorgensen E, Chung JP, Rapin CH. Nutrition and oral health. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 885–96.
38. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183–97.
39. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M924–9.
40. Dent E, Yu S, Visvanathan R, *et al*. Inflammatory cytokines and appetite in healthy people. *J Aging Research Clin Pract* 2012;1(1):40–3.
41. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:760–73.
42. Martinez M, Hernanz A, Gomez-Cerezo J, *et al*. Alterations in plasma and cerebrospinal fluid levels of neuropeptides in idiopathic senile anorexia. *Regul Pept* 1993;49:109–17.
43. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, *et al*. Relationship among leptin, neuropeptide Y, and galanin in young women and in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:149–55.
44. Matsumura T, Nakayama M, Nomura A, *et al*. Age-related changes in plasma orexin-A concentrations. *Exp Gerontol* 2002;37:1127–30.
45. Choi DL, Davis JF, Fitzgerald ME, *et al*. The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats. *Neuroscience* 2010;167:11–20.
46. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA and Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-1152
47. Moran TH, Kornbluh R, Moore K and Schwartz GJ. Cholecystokinin inhibits gastric emptying and contracts the pyloric sphincter in rats by interacting with low affinity CCK receptor sites. *Regul Pept* 1994; 52: 165-172
48. Guimbaud R, Moreau JA, Bouisson M, *et al*. Intraduodenal free fatty acids rather than triglycerides are responsible for the release of CCK in humans. *Pancreas* 1997; 14: 76-82.
49. McLaughlin J, Grazia Luca M, *et al*. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility. *Gastroenterology* 1999; 116: 46-53
50. MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, *et al*. Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young

- adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5830-7.
51. Morley J. Pathophysiology of the anorexia of aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care* 2013; 16(1):27-32.
 52. Garin MC, Burns CM, Kaul S, *et al.* Clinical review: the human experience with ghrelin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1826-37.
 53. Tai K, Visvanathan R, Hammond AJ, *et al.* Fasting ghrelin is related to skeletal muscle mass in healthy adults. *Eur J Nutr* 2009; 48:176-83.
 54. Serra-Prat M, Fernandez X, Burdoy E, *et al.* The role of ghrelin in the energy homeostasis of elderly people: a population-based study. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:484-90.
 55. Flint A, Raben A, Astrup A, *et al.* Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101:515-20.
 56. MacIntosh CG, Andrews JM, Jones KL, *et al.* Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:999-1006.
 57. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, *et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349:941-8.
 58. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, *et al.* Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999; 48:378-84.
 59. Hislop MS, Ratanjee BD, Soule SG, *et al.* Effects of anabolic-androgenic steroid use or gonadal testosterone suppression on serum leptin concentration in men. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:40-6.
 60. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
 61. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255: 439-47.
 62. Frazee E, Chiou YA, Chen YD, *et al.* Age-related changes in postprandial plasma glucose, insulin, and free fatty acid concentrations in nondiabetic individuals. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:224-8.
 63. Sturm K, MacIntosh CG, Parker BA, *et al.* Appetite, food intake, and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3747-55.
 64. Atalayer D, Astbury NM. Anorexia of aging and gut hormones. *Aging Dis* 2013; 4: 264-75.
 65. Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol* 1993; 264:R116-22.
 66. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, *et al.* Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002; 454:189-92.
 67. Landi F, Lattanzio F, Dell'Aquila G, *et al.* Prevalence and potentially reversible factors associated with anorexia among older nursing home residents: Results from the ULISSE project. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14, 119-124.
 68. De Castro, JM. Age-related changes in spontaneous food intake and hunger in humans. *Appetite* 1993; 21, 255-272.
 69. Feldblum I, German L, Castel H *et al.* Characteristics of undernourished older medical patients and the identification of predictors for undernutrition status. *Nutr J* 2007; 6: 37.
 70. Wilson MM, Vaswani S, Liu D *et al.* Prevalence and causes of undernutrition in medical outpatients. *Am J Med* 1998; 104: 56-63.
 71. Evers MM, Marin DB. Mood disorders. Effective management of major depressive disorder in the geriatric patient. *Geriatrics* 2002; 57: 36-40.
 72. Jongenelis K, Pot AM, Eisses AM *et al.* Prevalence and risk indicators of depression in elderly nursing home patients: the AGED study. *J Affect Disord* 2004; 83: 135-42.
 73. Teresi J, Abrams R, Holmes D, *et al.* Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36: 613-20.
 74. Cabrera MA, Mesas AE, Garcia AR, *et al.* Malnutrition and depression among community-dwelling elderly people. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 582-4.
 75. Cronin-Stubbs D. Interventions for cognitive impairment and neurobehavioral disturbances of older adults. *Annu Rev Nurs Res* 1997; 15: 35-56.
 76. Galesi LF, Leandro-Merhi VA, de Oliveira MR. Association between indicators of dementia and nutritional status in institutionalized older people. *Int J Older People Nursing* 2012.
 77. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, *et al.* Appetite assessment: Simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 1074-1081.
 78. Rolland Y, Perrin A, Gardette V, *et al.* Screening older people at risk of malnutrition or malnourished using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): A comparison with the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13: 31-34.
 79. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin. Nutr.* 2010; 29: 154-159.
 80. Ribaudo J.M, Cella D, Hahn E.A, *et al.* Re-validation and shortening of the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire. *Qual. Life Res.* 2000; 9: 1137-1146.
 81. Bernabei R, Landi, F, Onder G, *et al.* Second and third generation assessment instruments: The birth of standardization in geriatric care. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008; 63: 308-313.
 82. Landi F, Laviano A, Cruz-Jentoft AJ. The anorexia of aging: Is it a geriatric syndrome? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010; 11: 153-156.
 83. Morley JE. Anorexia of aging: A true geriatric syndrome. *J. Nutr. Health Aging* 2012; 16: 422-425.
 84. Calvani R, Martone AM, Marzetti E, *et al.* Pre-hospital dietary intake correlates with muscle mass at the time of fracture in older hip-fractured patients. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 269.
 85. Landi F, Russo A, Liperoti R, Tosato M, *et al.* Anorexia, physical function, and incident disability among the frail elderly population: Results from the iSIRENTE study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010; 11: 268-274.
 86. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: M146-M156.
 87. Landi F, Liperoti R, Russo A, *et al.* Association of anorexia with sarcopenia in a community-dwelling elderly population: Results from the iSIRENTE study. *Eur. J. Nutr.* 2013; 52: 1261-1268.
 88. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, *et al.* Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J. Physiol.* 2006; 575: 305-315.
 89. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, *et al.* Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: E392-E400.
 90. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 1073-1079.
 91. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, *et al.* Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010; 11: 391-396.
 92. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26: 203-219.
 93. Incalzi RA, Gemma A, Capparella O, Cipriani L, *et al.* Energy intake and in-hospital starvation. A clinically relevant relationship. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 425-429.
 94. Landi F, Liperoti R, Lattanzio F, *et al.* Effects of anorexia on mortality among older adults

- receiving home care: An observation study. *J. Nutr. Health Aging* 2012; 16: 79–83.
95. Havermans RC, Geschwind N, Filla S, *et al.* Sensory-specific satiety is unaffected by manipulations of flavour intensity. *Physiol Behav* 2009; 97: 327–33.
 96. Appleton KM. Increases in energy, protein and fat intake following the addition of sauce to an older person's meal. *Appetite* 2009; 52: 161–5.
 97. Prescott J. Effects of added glutamate on liking for novel food flavors. *Appetite* 2004; 42: 143–50.
 98. Schiffman SS, Warwick ZS. Effect of flavor enhancement of foods for the elderly on nutritional status: food intake, biochemical indices, and anthropometric measures. *Physiol Behav* 1993; 53: 395–402.
 99. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, *et al.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROTAGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 542–59.
 100. Tse MM, Tang SK, Wan VT, *et al.* The effectiveness of physical exercise training in pain, mobility, and psychological well-being of older persons living in nursing homes. *Pain Manag Nurs* 2013; 15:778–88.
 101. Reuben D, Hirsch S, Zhou K, Greendale G. The effects of megestrol acetate suspension for elderly patients with reduced appetite after hospitalization: a phase II randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(6): 970–5.
 102. Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R. The anorexia of ageing: physiopathology, prevalence, associated comorbidity and mortality. A systematic review. *Maturitas* 2013 Apr; 74(4): 293-302.

Estreñimiento e incontinencia fecal en el adulto mayor

Dr. Enrique Coss Adame

Dra. Claudia Mayela Torres Romero

Se tiene bien identificada la correlación de la incontinencia fecal (IF) con el estreñimiento crónico (EC) en la población geriátrica, aunque no se tiene una cifra exacta de la coexistencia de ambas entidades. De manera reciente se ha identificado al estreñimiento crónico como un factor de riesgo en el desarrollo de incontinencia fecal debido a la incapacidad para evacuar completamente el recto, en pacientes con defecación disinérgica o debidas a la impactación fecal.

Lo anterior aunado a la inmovilidad, alteración de la dieta, baja ingesta de líquidos, depresión, desórdenes metabólicos y el uso de fármacos que ocasionan estreñimientos (antipsicóticos o antidepresivos) incrementa la prevalencia de las entidades mencionadas en los pacientes geriátricos¹.

Se ha llevado a cabo una nueva actualización de los criterios diagnósticos, ahora ROMA IV cataloga al estreñimiento crónico dentro de la categoría de desórdenes intestinales, categoría C; y precisamente al estreñimiento funcional en el subtipo C2. En relación a la incontinencia fecal, esta pertenece a los desórdenes funcionales anorectales (F), en el subtipo F1².

INCONTINENCIA FECAL

La IF altera la calidad de vida de quien la padece, ya que está íntimamente ligada a la autopercepción de pérdida de higiene personal, ocasionando aislamiento, incapacidad laboral y afectación psicológica del paciente.

Se define como la recurrencia de la salida involuntaria de la materia fecal o gases, a pesar de esfuerzos reiterativos para la retención.³

Epidemiología

Se estima que es más frecuente en las mujeres, encontrándose una prevalencia entre el 7% y el 15%, y observándose en un 18-33% en los hospitales.³ Sin embargo, otros estudios reportan que se presenta en los mismos porcentajes en ambos géneros, pero en el género femenino se presenta de una manera más precoz que en el hombre.⁴

En función de la edad, se estima que en los sujetos menores de 65 años existe una prevalencia del 2-5%, y esta se duplica o triplica hasta un 18% en mayores de 65 años. Se presenta aproximadamente en un 50% en pacientes ancianos que viven en asilos y se asocia a la presencia de diarrea, alimentación enteral, incontinencia urinaria, inmovilidad y deterioro cognitivo grave.⁵ Además de presentarse con mayor frecuencia en la población de edad avanzada, se ha observado que el nivel de gravedad de la IF es mayor cuanto más edad se tiene. Un estudio en México demostró, que los que tienen una edad menor de 73 años presentaron una incontinencia leve, y los pacientes mayores a 83 años una incontinencia grave, utilizando escalas validadas como Wexner modificada por Kamm.⁶

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la IF?

La IF es multifactorial y diversas situaciones se encuentran directa o indirectamente implicadas, por ejemplo, el tabaquismo, el uso de fórceps, la realización de episiotomías, los padecimientos crónicos intestinales, la

incontinencia urinaria, la obesidad, el rectocele, la colecistectomía y ser adulto mayor.³

¿Cuáles son las comorbilidades relacionadas a la incontinencia fecal?

Las patologías neuropsiquiátricas fueron las más asociadas, sin embargo, se ha observado que la diabetes mellitus, las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades hemorroidales y el estreñimiento crónico también se encuentran vinculados.

No se ha logrado determinar o evaluar la relación de los trastornos psiquiátricos con la incontinencia, aunque sí se tiene claro el papel de la alteración del sistema nervioso, secundaria a lesiones medulares, eventos cerebrovasculares o enfermedades desmielinizantes, al alterar de manera directa la inervación pélvica. Las neuropatías periféricas, con afectación de la región anorrectal favorecen al desarrollo de alteración de la sensibilidad rectal e hipotonía del esfínter anal, como en el caso de la diabetes mellitus⁶. El deterioro funcional, físico y emocional que se observa en las demencias; genera pérdida de la independencia de los pacientes, razón por las que en ocasiones son llevados a los asilos, lo que explicaría la mayor prevalencia del padecimiento⁷.

La etiología es diversa y compleja, y se han identificado los siguientes factores³:

- a) Debilidad del esfínter anal
- b) Traumáticos: Obstétrico, quirúrgicos
- c) No traumáticos: Escleroderma, degeneración idiopática del esfínter interno
- d) Neuropatía periférica (nervio pudendo) o generalizado (diabetes mellitus)
- e) Desórdenes del piso pélvico (prolapso rectal o síndrome del periné descendido)
- f) Desórdenes que afectan la capacidad o sensibilidad rectal (proctitis por radiación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cirugías anorrectales, recto hipo/hipersensible)
- g) Desórdenes del sistema nervioso central (demencias, tumores cerebrales, esclerosis múltiple o lesiones de la médula espinal)
- h) Trastornos psiquiátricos
- i) Alteraciones intestinales (Intestino irritable, postcolecistectomía)

Se ha establecido como la causa más frecuente al daño obstétrico, aunque se presenta un periodo de latencia posterior al mismo, se

cree que los mecanismos de compensación se deben a factores hormonales, razón por la cual la sintomatología comienza posterior a la menopausia. El factor más reconocido son los fórceps, un perímetro cefálico aumentado en el neonato y un peso mayor a 4kg acompañados de una presentación anormal, tal como la occipito-posterior. Tienen una asociación hasta del 59% con la IF.⁸

La IF se puede clasificar en 3 grupos: a) Pasiva.- Incapacidad de retener a la materia fecal sólida. Sugiere una disfunción del esfínter anal interno, cuando se presenta de manera grave sin previo aviso, podría indicar la presencia de un prolapso rectal. b) De urgencia.- Incapacidad de contener la evacuación. Se ha asociado a un defecto o disfunción del esfínter anal externo, o bien, a un desorden de la motilidad rectal. Secundarios a eventos quirúrgicos. c) De escape o fuga.- Caracterizado por manchado debido a la salida de pequeñas cantidades de heces.

Evaluación general

Se requiere de una detallada historia clínica, donde se interroguen los antecedentes obstétricos y quirúrgicos; detección de comorbilidades y el uso de fármacos de manera crónica, así como la frecuencia, la severidad y el estado de la materia fecal (sólido, líquido o gases), el tiempo de evolución, el tipo de episodios, la necesidad de utilizar pañales y el cómo afecta su calidad de vida. Se debe de buscar de manera intencionada, la coexistencia con incontinencia urinaria.

Al examen físico debe incluirse una inspección perianal, un examen rectal y un examen centrado en el periné. Estas dos últimas evaluaciones se deben de realizar en decúbito lateral izquierdo o en una posición prona. Se debe realizar valoración dinámica de la sensibilidad anal y el reflejo anocutáneo; buscando de manera intencionada si existe lesión nerviosa, generalmente a nivel de la cauda equina. A la exploración digital con tacto rectal, se puede establecer si el tono del esfínter anal es adecuado o disminuido. Además se debe realizar una maniobra defecatoria para observar si el paciente es capaz de relajar el esfínter anal y el músculo puborrectal.⁹ Un estudio de correlación del tacto rectal con la manometría anorrectal, estableció que el tacto rectal tiene una sensibilidad de 86%.¹⁰

Estudios diagnósticos

Manometría anorrectal

Este método cuantifica la función anorrectal en términos de presión y además evalúa los reflejos (rectoanal inhibitorio, rectoanal contráctil) y por último la sensibilidad rectal y la capacitancia rectal.

Es posible encontrar alteraciones mixtas en los pacientes, por ejemplo, los problemas de la coordinación y los sensoriales rectales u otras combinaciones. La información derivada de la manometría, ayuda a confirmar la debilidad del esfínter anal (presión disminuida) y además durante la maniobra de Valsalva (tos) se puede evaluar si no hay incremento de la presión en el esfínter anal, lo que indica un problema a nivel de plexo sacro y/o cauda equina.

Estudios de Imagen

Ultrasonido endoanal

Es capaz de discriminar entre el esfínter anal interno, el externo y el músculo puborrectal.

Se ha determinado que hasta un 35% de mujeres con un solo parto vaginal presentan lesión de uno o ambos esfínteres.

Resonancia magnética nuclear

La ventaja de este método es la capacidad de definición espacial además de la relación con otros órganos de la anatomía pélvica que pueden estar implicados en la disfunción del piso pélvico.

El protocolo se establece en reposo pero a su vez puede realizarse dinámicamente, pidiendo al paciente realizar maniobras como contracción, pujo y Valsalva con lo que se puede realizar mejor el diagnóstico y establecer los cambios de los órganos vecinos durante las maniobras estudiadas (rectocele, cistocele, etc.).

Estudios de Neurofisiología

Se ha utilizado a la latencia distal de nervios pudendos para la evaluación de la innervación del aparato esfinteriano. Los pacientes con IF presentan en proporciones variables neuropatía o bien condiciones proclives para su desarrollo (diabetes mellitus, trauma espinal, radioterapia, etc.). Los resultados son contradictorios, la gran mayoría no demuestran una capacidad de predicción de la respuesta al

tratamiento, mientras que otros han demostrado que las latencias normales son un factor predictor de respuesta, aunque los estudios que reportan estas asociaciones son de baja calidad metodológica. La American Gastroenterological Association NO recomienda la realización de este estudio para toma de decisiones de tratamiento en pacientes con IF.

Estrategias Terapéuticas

El objetivo del tratamiento de la IF es el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida de quien la padece. Inicialmente, los pacientes deben intervenir para modificar su estilo de vida, sobre todo con la dieta. Hay que evitar alimentos que disminuyen la consistencia de las heces. Perder peso está asociado a mejoría de los índices de IF así como evitar fumar y establecer una rutina de ejercicio aeróbico.

Manejo Médico

Estudios han demostrado que la fibra (agente formador de bolo) es efectiva en pacientes con IF. Un estudio aleatorizado mostró que el suplemento de fibra ayuda a mejorar la frecuencia y consistencia de las evacuaciones durante el primer mes de consumo.

Los medicamentos útiles en IF son aquellos que fomentan estreñimiento como la loperamida, el difenoxilato, entre otros. La posología es muy variable y depende del caso particular y del tipo de IF que se trate (urgencia, pasiva, etc.). La loperamida, actúa además a nivel del músculo del esfínter anal, incrementando su tono, razón que la hace útil.

Biorretroalimentación (BRA)

Esta terapia consiste en el uso de herramientas visuales, auditivas y sensoriales para mejorar la fuerza del aparato esfinteriano. Los protocolos de BRA son muy heterogéneos y varían según el centro donde se apliquen. El objetivo en todos son: a) incrementar la fuerza del esfínter externo, b) mejorar la coordinación (evitar uso de musculatura abdominal durante la maniobra de apretar) y c) mejoría de la sensibilidad rectal (en caso necesario). Parece ser que independiente del protocolo utilizado, los síntomas de los pacientes mejoran posterior a esta terapia. Estudios controlados han mostrado una respuesta de los pacientes con IF de entre un 40-85% y un 70% reportan mejoría de los índices de calidad de vida.

Tratamiento quirúrgico

Reparación

La esfinteroplastia es considerada como el tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con IF. La gran mayoría de los pacientes tienen historia de trauma obstétrico importante o lesiones quirúrgicas del esfínter. A largo plazo se reporta una efectividad de 70% mientras que a largo plazo baja a un 15-60%.

Se desconoce si la BRA previa a la esfinteroplastia o posterior a la misma incrementa la efectividad de ambas estrategias de tratamiento.

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El estreñimiento crónico (EC) se define como la entidad donde existen síntomas de dificultad o sensación de evacuación incompleta, aunque los pacientes pueden llegar a presentar dolor o distensión abdominal, al no ser los síntomas cardinales o predominantes, no se clasifica como un síndrome de intestino irritable¹¹.

De manera clásica se ha descrito al EC como el presentar menos de tres evacuaciones por semana, sin embargo, una gran proporción de pacientes presentan otros síntomas de estreñimiento, tales como evacuación incompleta, pujo excesivo, heces duras, maniobras digitales para asistir la defecación y sensación de bloqueo anal¹².

Epidemiología

A nivel mundial se calcula una prevalencia del 14%, oscilando en los rangos del 1.9% al 40.1%¹³.

En México se estima una prevalencia general entre el 1.9 y el 27.2%; aunque en estudios de población abierta la sola percepción del paciente como estreñido, se registró en un 34% y al aplicárseles el cuestionario de ROMA III, únicamente el 21% presentó como tal el diagnóstico de EC. Finalmente en un meta análisis mexicano se estableció que el estreñimiento funcional es del 14.4%; coincidiendo con la literatura reportada a nivel mundial¹². Es de resaltar que múltiples estudios reportan una mayor incidencia de estreñimiento en tanto mayor sea la edad del paciente.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes en el paciente con estreñimiento, son pujo (79%), heces duras (71%), malestar abdominal (62%), distensión (57%), movimientos intestinales infrecuentes (57%) y sensación de evacuación incompleta (54%). De acuerdo a su fisiopatología, al EC se le clasifica de la siguiente manera: a) Estreñimiento con tránsito colónico normal, b) Estreñimiento con tránsito colónico lento y c) Trastornos de la dinámica de la defecación.

Diagnóstico

Se debe de tener una buena historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio, colonoscopia y estudios específicos que evalúen la fisiopatología. En población geriátrica es mandatorio que se recopile información sobre medicamentos utilizados, ya que muchos, sobre todo aquellos con efecto anticolinérgico pueden inducir estreñimiento. Así mismo, es importante evaluar la edad de inicio de los síntomas, pues aquellos con inicio reciente, después de los 50 años, en la población geriátrica, pueden tener como causas algún aspecto orgánico.

Criterios diagnósticos

De acuerdo a los criterios de ROMA IV, se establece el diagnóstico con lo siguiente.

- 1) Debe de incluir dos o más de la lista que, a continuación se muestra:
 - a) Esfuerzo en más del 25% de las evacuaciones
 - b) heces duras en más del 25% de las evacuaciones
 - c) Sensación de evacuación incompleta en más del 25% de las evacuaciones
 - d) Sensación de obstrucción anorrectal o bloqueo en más del 25% de las evacuaciones
 - e) Necesidad de realizar maniobras para facilitar la evacuación (por ejemplo: uso de dedos soporte del piso pélvico).
 - f) Menos de 3 evacuaciones por semana
- 2) Las heces blandas se presentan raramente sin el uso de laxantes
- 3) Criterios insuficientes de síndrome de intestino irritable

Los criterios deben de presentarse en los últimos 3 meses con síntomas de al menos 6 meses antes del diagnóstico¹³.

Historia clínica

Deben de interrogarse la frecuencia, consistencia y tamaño de las heces, así como los síntomas acompañantes (distensión, dolor, etc.) preguntar de manera intencionada datos de alarma: pérdida de peso del más del 10% en los últimos 3 meses, sangrado rectal (en ausencia de hemorroides o fisuras anales), historia familiar de cáncer colorrectal.

Es importante que el paciente describa sus hábitos defecatorios para lo cual es útil la escala de Bristol. Se ha demostrado que la forma de las evacuaciones tiene relación con el tránsito intestinal, siendo los tipos 1 y 2 asociados con tránsito lento mientras el 6 y 7 con tránsito acelerado.

Otro aspecto importante es conocer los hábitos dietéticos de los pacientes ya que omitir alimentos en especial el desayuno o el consumo de poca fibra en la dieta está relacionado con un hábito intestinal disminuido. La ingesta de alimentos estimula el reflejo gastrocólico que está relacionado con las contracciones propagadas de alta amplitud (CPAA), las cuales son efectivas para propulsar el bolo fecal al recto. El estado de salud mental es relevante en la evaluación de pacientes con estreñimiento. La ansiedad y la depresión son más frecuentes en esta población en comparación con la población general. Por otro lado se ha reportado hasta un 22-48% de historia de abuso sexual y un 31-74% de abuso físico en pacientes con estreñimiento.

Examen físico

Debe de centrarse en detectar lesiones del sistema nervioso central y alteraciones espinales. A la exploración abdominal, es importante detectar la distensión, o la materia fecal palpable.

Es indispensable así como en la IF, el tacto rectal, donde se debe de identificar materia fecal impactada, las estructuras anales. Una contracción inapropiada del músculo puborrectal y el esfínter anal durante la evacuación estimulada es consistente de EC.

Exámenes de laboratorio

No existe consenso en cuanto que estudios se deben de realizar en el estudio de pacientes con EC. Estos dependerán del contexto clínico y epidemiológico.

Colonoscopia

A todos los pacientes mayores de 50 años (y mayores de 45 años en la población afroamericana). Aunque ante la presencia de datos de alarma o historia de cáncer colorectal, debe de realizarse antes.

Estudios fisiológicos

Marcadores Radiopacos (MRO)

Los MRO ayudan a medir de forma objetiva el tránsito colónico (Figura 2). El protocolo para su realización no se encuentra estandarizado. En general se acepta que el paciente debe realizar este estudio sin la influencia de medicamentos laxantes al menos 5 días antes de su realización y durante todo el tiempo que dure la investigación. Existen 2 métodos: 1) Cápsula simple y 2) Método de dilución (Metcalf)

Cápsula de Motilidad Inalámbrica (SmartPill)

Esta tecnología incorpora en una cápsula sensores de presión, pH y temperatura. Con ello se puede hacer la evaluación del tránsito colónico pero además es posible evaluar el vaciamiento gástrico y del intestino delgado. Esto lo hace útil en la evaluación de pacientes con estreñimiento en quienes se sospecha de trastornos de la motilidad generalizados.

Manometría Anorrectal (MAR)

Evalúa la función motora del aparato esfinteriano, sensibilidad rectal, reflejos locales e integrados a nivel espinal así como actividad dinámica del esfínter (maniobra de apretar y defecatoria) que son útiles en la evaluación de pacientes con estreñimiento que no responde a tratamiento convencional, en especial para diagnosticar (disinergia defecatoria).

Prueba de Expulsión de balón

Este método simple, puede ser realizado en el consultorio al momento de la evaluación del paciente. Esta prueba carece de estandarización y se lleva a cabo de diversas maneras, bien sea en decúbito lateral izquierdo,

con o sin tracción (200 grs) para asistir a la defecación o bien en posición sentada sobre un cómodo.

Tratamiento

Hay poca información relacionada con el tratamiento de pacientes con estreñimiento crónico en población geriátrica. A continuación se describen algunos de los grupos más empleados.

1) Agentes formadores de bolo

El estreñimiento se ha asociado con la falta de consumo de fibra en la dieta, y se ha demostrado una correlación entre el aumento de consumo de esta con una mejoría en las evacuaciones y en el tránsito colónico. Se recomienda un consumo de fibra dietética de entre 20 y 30 gramos por día y esta puede ser obtenida del pan de grano entero, cereales, frutas cítricas y vegetales.

2) Ablandadores de heces y agentes humectantes

Los ablandadores de heces permiten el paso de agua en la materia fecal disminuyendo la tensión superficial del bolo fecal. Existe poca evidencia que soporte su uso de manera crónica. Un ejemplo es el docusato de sodio.

3) Laxantes estimulantes

Los derivados de senna y el bisacodilo son dos de los laxantes estimulantes más usados. Actúan sobre el plexo mientérico del colon y estimulan las contracciones peristálticas, dosis bajas previenen la absorción de agua y sodio y dosis altas estimulan la secreción de sodio, seguida de agua al lumen del colon.

4) Laxantes osmóticos

Polietilenglicol (PEG), lactulosa, sorbitol e hidróxido de magnesio son ejemplos de este grupo de fármacos. Los laxantes osmóticos suelen ser empleados cuando los fármacos de primera línea (formadores de bolo) o los ablandadores de heces no han funcionado. Los laxantes osmóticos absorben y retienen agua como resultado de su naturaleza hipeosmolar y facilitan así el paso de heces.

5) Activadores de los canales de cloro

Los activadores de los canales de cloruro son ácidos grasos bicíclicos que incrementan la secreción de fluidos intestinales activando de manera selectiva los canales de cloruro

tipo 2 (CIC-2) en la membrana apical del epitelio gastrointestinal y disminuye el tiempo del tránsito colónico.

Lubiprostona es el fármaco representativo de este grupo, aprobado durante el 2004 por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico. Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran la cefalea, náusea y diarrea y el empleo de lubiprostona como tratamiento de largo plazo parece ser seguro.

6) Activadores de guanilato ciclasa

Linaclotida es un fármaco de 14 aminoácidos poco absorbible que actúa sobre los receptores de guanilato ciclasa-c del epitelio colónico y que induce secreción de bicarbonato y cloro al lumen intestinal y reduce el tiempo de tránsito colónico.

7) Agonistas receptores 5-HT₄

Los receptores de 5-hidroxitriptamina subtipo 4 se localizan principalmente en las neuronas aferentes, células de músculo liso, enterocromafines y plexo mientérico del colon, estos receptores son capaces de mediar la liberación de otros neurotransmisores que inician la actividad peristáltica del intestino.

Tegaserod es un agonista parcial de 5-HT₄ aprobado en el 2002 por la FDA para su uso en pacientes con síndrome de intestino irritable de predominio estreñimiento y estreñimiento crónico en menores de 65 años. Prucaloprida es un agonista altamente selectivo para los receptores 5-HT₄. Clínicamente mejora los movimientos intestinales y los síntomas reportados por los pacientes con estreñimiento crónico, de manera especial en casos severos.

8) Antagonistas opioides

Metilnaltrexona es un antagonista del receptor μ -opioides periférico aprobada por la FDA en 2008 para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes que reciben tratamiento con opioides de manera continua. Alvimopan es un fármaco antagonista del receptor μ -opioides aprobado por la FDA útil en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.

9) Probióticos y prebióticos

Existen estudios que reportan disminución de lactobacilos y bifidobacterias en pacientes

con estreñimiento crónico por lo que se han utilizado estos probióticos como tratamiento para dicho padecimiento. Sin embargo, la falta de estandarización de las formulas disponibles comercialmente y la falta de ensayos clínicos controlados hacen que la evidencia y la recomendación de esta terapia sea pobre.

CONCLUSIONES GLOBALES

La frecuencia de estas dos entidades incrementa con la edad, así como la gravedad de

las mismas. Existiendo múltiples comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedades cerebrovasculares, incontinencia urinaria y la multifarmacia secundaria a las múltiples enfermedades que pueden llegar a presentar.

La consecuencia de los costos para el manejo óptimo de la IF y el estreñimiento, así como de las comorbilidades impacta de manera directa al paciente y a su familia, afectando desde la calidad de vida, como al aspecto socio-económico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S. Nurko, S.M. Scott. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011; 25: 29-41.
2. Douglas A. Drossman, William L. Hasler. Introduction Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261.
3. Satish S.C. Rao, Adil E. Bharucha, Giuseppe Chiarioni *et al.* Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1430-1442.
4. David C.C. Bartolo y Hugh M. Paterson. Anal incontinence. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 505-515.
5. Tariq SH. Fecal incontinence in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 857-869.
6. Remes Troche JM, Sáenz P, Riaño D, *et al.* Incontinencia fecal en adultos mayores. *Rev Inv Clin* 2004; 56: 21-26.
7. Drennan VM, Rait G, Cole L, *et al.* The prevalence of incontinence in people with cognitive impairment of dementia living at home: A systematic review. *Neurol Urodynamics* 2013; 32: 314-324.
8. David C.C. Bartolo y Hugh M. Paterson. Anal incontinence. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 505-515.
9. Arnold Wald. M.D. Clinical Practice. Fecal Incontinence in Adults. *N Engl J Med* 2007; 356 (16):1648-55.
10. Tantiplachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Am J Gastroenterol* 2010;8:955-60.
11. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
12. Remes Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, Raña Garibay R, *et al.* Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. *Revista de Gastroenterología de México* 2011;2:126-132.
13. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.

Prevención del cáncer gastrointestinal en el anciano: riesgo/beneficio

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

La definición de anciano ha variado. Oficialmente ya ni siquiera se habla de anciano o de senectud. Una dependencia oficial mexicana, el INSEN (Instituto Nacional de la Senectud), mutó a INAPAM (Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores). Para acceder a esa categoría se necesita ser mayor de 60 años. ¿Qué importancia tiene esa edad en relación con las enfermedades, la mortalidad, la invalidez, etc.?

El trabajo de posición “La Gastroenterología en el paciente anciano” publicado por la Asociación Mexicana de Gastroenterología en 2006, dice¹: La vejez se caracteriza por la involución continua de todo ser vivo con aumento progresivo en la mortalidad específica para la edad con inicio a los 60 años de edad y es la etapa de mayores pérdidas: de la función social, de amigos y familiares y de la autoconfianza lo que genera temores por la seguridad personal y causa dependencia. Los ancianos, por otro lado, en muchos casos son abusados por la negligencia (aislamiento, abandono y exclusión social), la violación de sus derechos (humanos, legales y médicos) y privados en sus decisiones, estatus, finanzas y respeto que merecen. De acuerdo con los criterios de las Naciones Unidas, una población puede considerarse envejecida, si más del 5% de sus miembros tienen más de 65 años, o si más del 10% tiene 60 años o más.

La esperanza de vida ha ido aumentando a lo largo de la historia de la humanidad. Este aumento se ha producido de manera espectacular durante el siglo XX. Según la Organización Mundial de la Salud, la población mayor de 65 años se incrementa en 750,000 personas al mes. Se calcula que para el año 2025

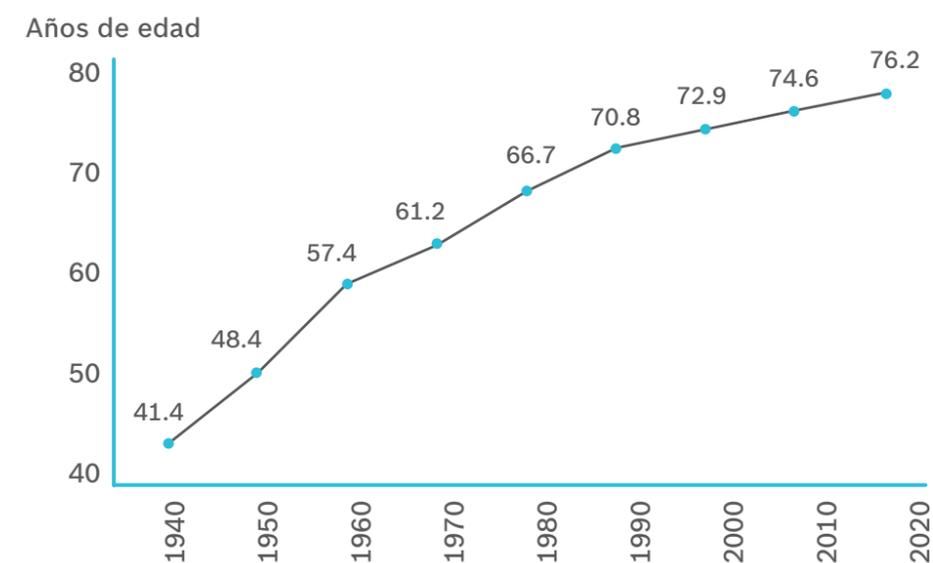
habrá 800 millones de adultos mayores (AM), de éstos las dos terceras partes se localizarán en países desarrollados y el sexo femenino tendrá mayoría. En países como México, el grupo que más seguirá aumentando es el de los mayores de 85 años, de acuerdo a proyecciones hechas por la CONAPO².

La expectativa máxima de vida es el número de años que puede vivir un ser vivo por pertenecer a una determinada especie. Este límite en la especie humana quedó establecido alrededor de los 120 años y parece estar genéticamente determinado; las posibilidades de prolongarla es prácticamente nula¹.

Hasta hace poco los ancianos o adultos mayores (AM), representaban un porcentaje pequeño de los pacientes atendidos por el médico. Hoy en día son una parte importante del trabajo médico diario. La gráfica 1 muestra la esperanza de vida en México y como ha aumentado². Al mismo tiempo son los AM quienes requieren más tiempo para su atención, tienen más problemas, de mayor complejidad y la mayoría de ellos sin curación posible, quedando la opción de control a través de la educación del paciente.

El cuidado del aparato digestivo es un excelente ejemplo de la necesidad de más estudio e investigación para comprender y resolver la problemática de la población anciana. Todo porque no tenemos las evidencias científicas suficientes, ni la experiencia con los mayores de 80 años que tienen y mantendrán el mayor crecimiento dentro de este grupo poblacional.¹

Gráfica 1. Esperanza de vida en México. (Fuente ref. 2)



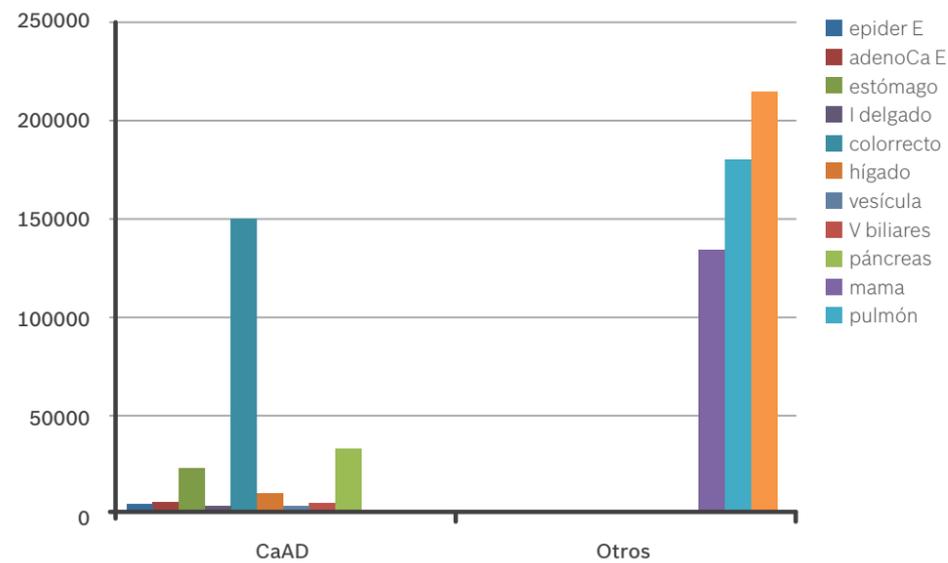
El cáncer es la segunda causa de muerte en los EEUU (alrededor del 22% de las muertes. Más de 1.5 millones por año);³. Está bien demostrado que la incidencia del cáncer del aparato digestivo (CaAD) aumenta con la edad, constituyéndose en un factor de riesgo independiente⁴. De todos los cánceres, 75% se presentan en AM⁴. En la gráfica 2 se aprecia la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en mayores de 66 años en los EEUU; para comparación están también graficados el cáncer de mama, de próstata y de pulmón⁵.

Los signos y síntomas de CaAD son similares en población adulta y anciana, no parecen alertar al clínico para buscar el cáncer cuando se trata del AM retrasando el diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, hay también retraso en el diagnóstico del cáncer por el uso (y abuso) de automedicación. Los tratamientos aceptados para el CaAD son similares para el adulto joven y mayor, aun cuando fueron desarrollados y probados en los jóvenes. No hay suficiente información sobre el manejo del AM con CaAD. Las decisiones se están tomando considerando una esperanza de vida (o años de vida saludable) menor, o con la premisa de un riesgo quirúrgico alto e inaceptable y la poca tolerancia a la quimioterapia o radioterapia, concluyéndose en tratamientos paliativos. Así, la evidencia disponible señala que la mortalidad por CaAD en los ancianos

no ha cambiado en los últimos 30 años,⁴ a pesar de que las estadísticas muestran una disminución general de la mortalidad por cáncer en las poblaciones de los países desarrollados. Un estudio reciente encontró que la mejoría en la sobrevida desde 1990 para los cánceres más comunes ha sido mucho más pronunciada en los paciente de 50 a 64 años comparados con los de más edad. La diferencia puede reflejar distinta actitud médica y/o menor eficacia o menos utilización de los nuevos tratamientos en los ancianos⁴ Se atribuye a Terencio la máxima: *Ipsa senectus morbus est* (La misma vejez es enfermedad)⁶ y los médicos frecuentemente creemos que es verdad.

Analizaré los principales cánceres del aparato digestivo buscando conocer la relación costo/beneficio de los métodos de diagnóstico precoz y, cuando existan, de las medidas de prevención en ancianos. Lo que debe decidir el médico y la familia es si la edad y comorbilidades de ese anciano en particular justifican la búsqueda de la neoplasia o, si se encuentran factores de riesgo, la aplicación de medidas preventivas; dependiendo del pronóstico de duración de su vida y de la calidad de la misma. Recientemente se ha desarrollado un cuestionario sencillo llamado VES-13 (acrónimo en inglés de Vulnerable Elders Survey) para conocer la probabilidad de aparición de

Gráfica 2. SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) de cáncer en aparato digestivo de 66 a 99 años. (Adaptada de ref. 5).



incapacidad o muerte en un año en ancianos. Se ha publicado su aplicación en mujeres con cáncer mamario⁷. Los autores concluyen que el VES-3 es un instrumento útil para la identificación precoz de los pacientes en riesgo de declinación funcional o muerte. Es necesario que se demuestre su utilidad en otras situaciones como el cáncer del aparato digestivo.

Cáncer del esófago: Está empezando a ser más frecuente en occidente el adenocarcinoma que el carcinoma epidermoide. En el tercer mundo continúa siendo más frecuente el epidermoide⁸. Los estudios de Villalobos en México, realizados en hospitales de concentración de la Ciudad de México, muestran también un aumento importante del adenocarcinoma⁹. Es más frecuente en personas de edad avanzada y su pronóstico es malo. La prevención podría empezar estudiando parientes de pacientes con carcinoma epidermoide del esófago porque se ha demostrado agrupación familiar, sobre todo en regiones de alta incidencia como China. También se ha encontrado agregación familiar en el adenocarcinoma esofágico. No se sabe si la agrupación se debe a factores de riesgo del medio ambiente o es una predisposición heredada. Los factores de riesgo para el carcinoma epidermoide del esófago más importantes en Occidente (tal vez también en México) son el tabaquismo y el alcoholismo. También se ha-

bla de desnutrición, ingesta escasa de frutas y verduras e ingerir bebidas muy calientes. Estos factores pueden ser modificados para prevenir la enfermedad en el AM⁸.

Es sabido que el adenocarcinoma del esófago, siendo raro, es el cáncer que proporcionalmente más ha aumentado su frecuencia en los países desarrollados⁸. Por otro lado, en plan de prevención, se ha buscado la manera de conocer a aquellos pacientes que tienen esófago de Barrett (EB) que es la lesión precursora. Como el EB no tiene un cuadro característico, se piensa en síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) para indicar valoración endoscópica. Los estudios epidemiológicos en EEUU¹⁰ han mostrado que para los hombres entre 30 y 80 años de edad, la incidencia varió de 0.1 a 15.4/100,000 en los que no tenían síntomas de ERGE o que los tenían menos de una vez por semana y de 0.4 a 75.9/100,000 cuando se tenían síntomas de ERGE cuando menos una vez por semana. En las mujeres de 30 a 80 años, la frecuencia era menor: 0 a 2.3/100,000 para las que no tienen síntomas de ERGE o los tienen menos de una vez por semana y de 0 a 11.2/100,000 cuando los síntomas se presentan cuando menos una vez por semana. Vale la pena anotar que la frecuencia de adenocarcinoma del esófago en hombres sin ERGE fue mayor que en mu-

eres con ERGE en todos los grupos de edad. A los 60 años, por ejemplo, los hombres sin ERGE tuvieron una incidencia de 7/100,000, mientras que en las mujeres con ERGE fue de 3.9/100,000. Los autores concluyen que en los menores de 50 años y en las mujeres de cualquier edad, no está justificado el buscar adenocarcinoma del esófago como escrutinio por la baja frecuencia de la enfermedad aún en presencia de síntomas de ERGE. En hombres de raza blanca, de más de 60 años, que sufran síntomas de ERGE más de una vez por semana, el adenocarcinoma del esófago es lo suficientemente frecuente como para justificar un programa de escrutinio siempre y cuando el método diagnóstico haya demostrado ser certero, seguro, efectivo y barato¹⁰. El método diagnóstico es la exploración endoscópica con toma de biopsias aplicando un protocolo validado e interpretadas por un patólogo experto.

Cáncer del estómago: Como la mayor parte de los cánceres del aparato digestivo, el cáncer del estómago afecta principalmente a las personas de edad avanzada aunque no es raro encontrarlo en jóvenes. Al momento del diagnóstico, la edad promedio de las personas es de 69 años. Alrededor de 6 de cada 10 personas diagnosticadas con cáncer del estómago cada año tienen 65 años o más. El riesgo promedio de que una persona padezca cáncer del estómago en el transcurso de su vida es de alrededor de 1 en 111. El riesgo es ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres, y también puede ser afectado por otros factores¹¹. Se han descrito cambios en la mucosa gástrica que se intensifican con la edad. Sonnenberg y Genta¹² recientemente publicaron un estudio de 895,323 pacientes sometidos a estudio gastroscópico y biopsias de la mucosa gástrica. Encontraron anomalías histológicas en 554,907: gastritis crónica activa con y sin presencia de *Helicobacter pylori* (Hp), gastritis crónica inactiva, metaplasia intestinal, atrofia y gastropatía reactiva. Varias de ellas: gastritis crónica activa, atrofia y metaplasia intestinal, se atribuyen a la respuesta del organismo a la infección con Hp y se consideran pasos a la neoplasia. Al avanzar la edad, las lesiones fueron más frecuentes, sobre todo la gastropatía reactiva. Los autores consideran que estas alteraciones no son consecuencia de la edad sino que muestran la historia del estómago en la

vida de las personas. Se conocen varios tipos de cáncer gástrico pero el más frecuente con mucho es el adenocarcinoma. La frecuencia de este tumor ha disminuido notablemente en los países desarrollados⁸. Los estudios de Villalobos, realizados en cuatro hospitales de concentración de la CDMX, apuntan en el mismo sentido⁹. Se postulan varios factores de riesgo, tanto hereditarios como del medio ambiente. El más estudiado es la infección por Hp que en 1994 fue considerada por la OMS como carcinógeno tipo I, es decir, aquel que es suficiente por sí mismo para causar el cáncer¹³. Serrano y cols.¹³ escriben a propósito de los factores que podrían modificarse para prevenir el cáncer gástrico: "A pesar de la gran cantidad de información publicada que trata de explicar los mecanismos patogénicos y carcinogénicos relacionados con la infección por Hp aún no se ha logrado determinar cual es el peso específico de otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de ésta neoplasia así como su interacción con el bacilo. Entre esos factores adicionales de riesgo se encuentra el tabaquismo, la ingesta alta de sal, el tipo de alimentación, así como las alteraciones del funcionamiento genético que han sido identificadas a través del estudio de polimorfismo. La influencia de los polimorfismos es una de las áreas mejor estudiadas en el cáncer gástrico. La participación de modificaciones en el funcionamiento de diversos genes, asociados o no con Hp, ha sido sujeto de estudio intenso. Múltiples genes y polimorfismos se han analizado; sin embargo, la mayoría pueden ser integrados en categorías de acuerdo con sus funciones naturales, ya sea como protectores contra el daño de la mucosa, participantes en la respuesta inflamatoria, destoxificación de carcinógenos, síntesis y reparación del DNA, regulación en la expresión de genes, adhesión celular o control del ciclo celular. Actualmente, numerosos polimorfismos han sido identificados y estudiados, algunos reportes han dado mayor peso a la influencia de tres de ellos en la carcinogénesis gástrica, IL-1B-511 GSTM1 y CYP2E1, los cuales se ven involucrados en los procesos de inflamación y destoxificación¹³. Además de promover una alimentación sana y el uso de pocos medicamentos a lo largo de la vida, la posibilidad de prevención se ha centrado en la erradicación del Hp. Serrano y cols. escriben: "el metanálisis de siete ensayos al azar valoró el impacto

de tratar y erradicar el Hp sobre la incidencia de cáncer gástrico; con seguimiento promedio de seis años, en el grupo experimental se detectaron 37 casos con cáncer entre 3,388 casos (1%) mientras que en el grupo que recibió placebo se detectaron 56 casos con cáncer entre 3,307 pacientes (1.7%); el riesgo relativo calculado a partir del análisis combinado fue 0.65 [IC95% 0.43 – 0.98]. No obstante, el éxito de la terapia de erradicación no ha sido observado en todos los estudios clínicos¹³. Gracias a los trabajos realizados en Japón, se sabe desde hace muchos años que se puede detectar precozmente el cáncer gástrico y que su extirpación es curativa logrando una supervivencia a 5 años de más del 90%¹⁴. Más recientemente se han desarrollado técnicas más precisas para el diagnóstico endoscópico y métodos de resección endoscópica que se pueden practicar casi a cualquier edad y con cualquier riesgo quirúrgico. Desgraciadamente en México no se ha demostrado que se pueda disminuir la mortalidad con estas técnicas. El reciente artículo de Rodríguez-Sánchez y Grajales-Figueroa no cita ningún estudio mexicano¹⁴.

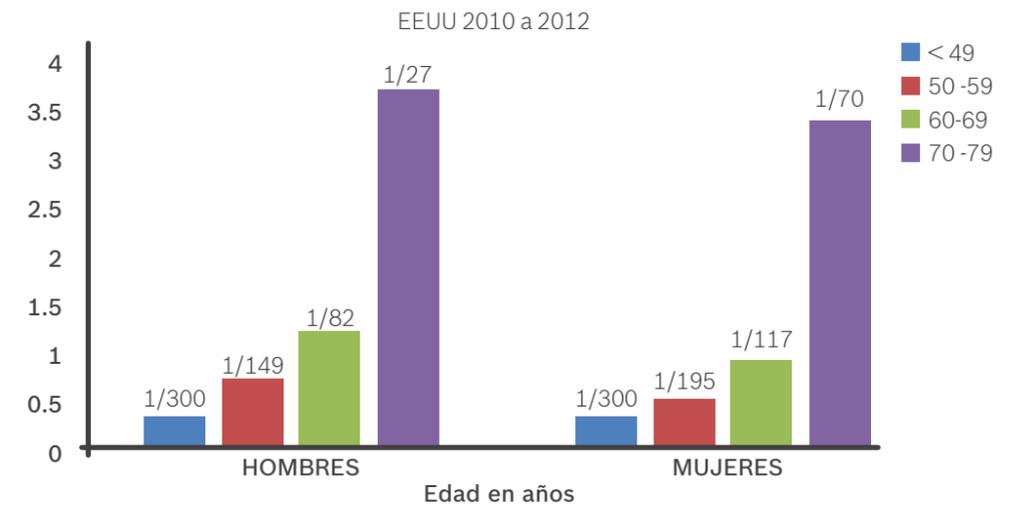
Cáncer del colon: Es el más frecuente de aparato digestivo con más de 95,000 nuevos casos proyectados para 2016; con más de 50,000 muertes en los EEUU³. En México, en los hospitales estudiados por Villalobos,⁹ el cáncer colorrectal ha sobrepasado al gástrico como el más frecuente del aparato digestivo. Es uno de los tumores malignos con posibilidad de prevención. Se puede evitar la aparición del cáncer si la lesión premaligna, el adenoma, se detecta y extirpa a tiempo. Hay evidencia de que la política de practicar exploraciones colonoscópicas de escrutinio con extirpación de los pólipos, disminuye la mortalidad por cáncer del colon. Un estudio canadiense presentado en la DDW 2016¹⁵, mostró una disminución de más del 50% en la incidencia de cáncer del colon en pacientes de más de 50 años, incluyendo el grupo de 70 a 75 años de edad. Esta notable disminución se atribuyó a que ha mejorado la detección de pólipos y cánceres por los endoscopistas, a que ha aumentado el porcentaje de extirpación completa de los pólipos y a que se están practicando más estudios de catastro en personas de riesgo normal. Un hallazgo que llamó la atención fue que la frecuencia de cánceres en el colon derecho es similar a la

del izquierdo; hace 20 años era más frecuente en el colon izquierdo. Se preguntan los autores si este hecho se debe a que se están detectando mejor las lesiones derechas o si ha disminuido la frecuencia del cáncer derecho en personas de riesgo normal a las que se practica escrutinio.

En la gráfica 3 se muestra la probabilidad de padecer cáncer colorrectal por sexo y grupo de edad. Las mujeres después de los 50 años tienen un riesgo ligeramente menor que los hombres. Se aprecia que arriba de los 70 años, 1 de cada 27 hombres previamente sin el cáncer, lo adquirirá, contra 1 de cada 70 mujeres en las mismas circunstancias³. Este hecho vuelve sin duda aceptable para el costo el hacer escrutinio endoscópico después de los 70 años. La condición es que no haya otros padecimientos que disminuyan en forma importante la esperanza de vida de ese paciente. Es probable que, si se encuentra un colon normal, libre de pólipos, en una persona de riesgo promedio y 70 años o más, ya no se requiera practicar otro estudio colonoscópico de escrutinio en el resto de la vida de esa persona.

Cáncer del hígado: En personas sin cirrosis, los tumores malignos más frecuentes son las metástasis. En personas con cirrosis, el hepatocarcinoma supera con mucho en frecuencia al colangiocarcinoma. Otros tumores son raros. Los precursores principales del hepatocarcinoma son el virus de la hepatitis C, el alcoholismo y, cada vez con más frecuencia, la hepatitis por grasa. La prevención de la cirrosis antes de la ancianidad es posible: la hepatitis C es curable en más del 90% según múltiples estudios¹⁶, aunque sea muy caro el tratamiento con antivirales directos. Aquí la relación costo beneficio parece demostrada como favorable y las campañas contra el alcoholismo y la obesidad deben continuar. Una vez establecida la cirrosis hay controversia sobre la búsqueda de tumores pequeño en etapa curable. Un estudio holandés reciente¹⁷ mostró mejoría en la mortalidad con las medidas ya conocidas de obtención de ultrasonograma y medición de alfa-feto proteína cada 6 meses. Un hallazgo importante de ese estudio para el fin de esta revisión es que no hubo beneficio de la vigilancia en pacientes de más de 75 años ni en los que padecían cirrosis con insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C).

Gráfica 3. Probabilidad de cáncer colorrectal por grupos de edad. (Adaptado de ref. 3)



Cáncer del páncreas: Más frecuente en ancianos, el adenocarcinoma del páncreas sólo cuenta con un método terapéutico con posibilidad de curación, la resección quirúrgica, pero como la enfermedad casi siempre se diagnostica en etapas tardías, apenas 15 a 20% de los pacientes son candidatos a pancreatomectomía. Aún los pacientes con tumores resecables tienen mal pronóstico. La supervivencia a 5 años después de pancreatomectomía es sólo de 25 a 30% en los que no tienen metástasis ganglionares, bajando a 10% cuando ya hay invasión linfática¹⁸. En los EEUU cada año se diagnostican 53,070 pacientes con cáncer del páncreas exocrino y casi todos fallecerán por la enfermedad. El cáncer pancreático es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en EEUU. 85% de estos tumores son adenocarcinomas que se inician en el epitelio ductal¹⁸. Estos hechos epidemiológicos también se presentan en México y ofrecen oportunidad para acciones de prevención y diagnóstico precoz. Para ello hay que conocer los factores de riesgo y analizar cuáles son modificables. Estos son los factores de riesgo según Fernández del Castillo¹⁸: Tabaquismo. El riesgo disminuye en 48% a los dos años de suspender el uso del tabaco. Obesidad e inactividad física. No conozco estudios en los que se trate de modificar esos factores y se analice si se afecta el riesgo de padecer cáncer del páncreas, aunque se ha encontrado que las personas que consumen una dieta rica en frutas, verduras, granos en-

teros y pobre en grasas, azúcar, alcohol y tabaco tienen un riesgo menor de padecer cáncer del páncreas comparados con los que consumen la típica dieta de los EEUU (HR 0.85, IC95% 0.74-0.97). Pancreatitis crónica no hereditaria. Siendo el alcohol la causa más frecuente, sigue vigente la oportunidad de mejorar las campañas contra su consumo excesivo.

Otros factores, relacionados con agregación familiar y genética, podrían apuntar a personas con más alto riesgo que se beneficiarían de un diagnóstico precoz. Los programas de escrutinio en poblaciones de alto riesgo son sujetos de controversia. Se ha propuesto practicar colangiopancreatografía endoscópica, TAC, ultrasonido endoscópico y búsqueda de marcadores tumorales séricos como los antígenos carcinoembrionario y CA 19-9. Fernández del Castillo¹⁸ anota los siguientes argumentos en contra de practicar escrutinio para el cáncer del páncreas:

1. Los resultados de estos programas no son uniformemente buenos. Un estudio prospectivo a 5 años de 76 sujetos asintomáticos de alto riesgo, encontró solo un tumor quístico del páncreas.
2. Hay varias lesiones precursoras del cáncer invasor, todavía no se sabe si su detección y extirpación mejorará la mortalidad por cáncer del páncreas porque solo una fracción de estas lesiones se convierte en cáncer invasor. No existe ningún método que

determine el potencial maligno de esas lesiones.

3. Ningún estudio ha mostrado que los programas de escrutinio mejoren la sobrevida.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes mayores de 60 años son cada vez más frecuentes. El segmento de población que más crece, proporcionalmente, es el de los mayores de 85 años.

2. El cáncer es más frecuente en ancianos. Casi todos los cánceres del aparato digestivo se presentan principalmente arriba de los 65 años.

3. Hasta hace poco se había considerado que los pacientes ancianos no deben ser sujetos de escrutinio ni de medidas de prevención del cáncer por su baja probabilidad de sobrevida y comorbilidades.

4. Los notables cambios en la duración de la vida en las poblaciones y el aumento del número de ancianos prácticamente sanos, obligan a revisar el paradigma.

5. Aunque hay pocos estudios que aborden el problema, la evidencia parece demostrar que arriba de los 65 años habrá muchos pacientes que puedan recibir medidas preventivas y de diagnóstico precoz y los mismos tratamientos que los adultos más jóvenes en todos los tipos de cáncer del aparato digestivo.

6. Es necesario que se inicien más estudios de relación costo-beneficio en la población de más de 65 años sobre las medidas preventivas y de diagnóstico precoz de los diferentes tipos de cáncer del aparato digestivo.

15. Murthy SK, Ducharme R, Rostom A, *et al.* Post-Colonoscopy Colorectal Cancer Rates Have Decreased Over Time in Average-Risk Patients Aged 50 to 74: A Population-Based Study from Ontario, Canada. (abstract) *Gastroenterology*, 2016; 150,4(Suppl. 1): S120 (595).

16. García-Sáenz M, Gallegos-Orozco JF. Tratamiento actual de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. En Uscanga L, Coordinador. 70 años de Gastroenterología en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los Grandes Temas del Departamento. México. Editorial Permanyer; 2016:119-124.

17. Van Meer S, de Man RA, Coenrad MJ, *et al.* Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: results from a large cohort study in the Netherlands *JHepatol* 2015; 63: 1156–1163.

18. Fernández-del-Castillo C, Jiménez RE. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. Feb 04 2016. Consultado el 25-07-16 en <http://www.uptodate.com>.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nogueira JR, Vargas-Salado E, coordinadores. La Gastroenterología en el paciente anciano. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71(supl 2): 35-46.

2. Tuirán, R. Envejecimiento Demográfico de México: Retos y perspectivas. Consejo Nacional de Población. México, julio, 1999. pp. 17-18.

3. Siegel RI, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA CANCER J CLIN* 2016;66:7–30

4. Enzinger PC, Mayer RJ. Gastrointestinal cancer in older patients. *Semin Oncol*. 2004; 31: 206-19.

5. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA *et al.* Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:2282-2289.

6. <http://latin.dechile.net/?Terencio>. Consultado en Google el 21-07-16.

7. Owusu C, Margevicius S, Schluchter M, *et al.* Vulnerable elders survey and socioeconomic status predict functional decline and death among older women with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer. *Cancer*.2016 doi: 10.1002/cncr.3004.

8. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23:3.

9. Villalobos-Pérez JJ, Bournon MT, Loaeza-del-Castillo A y col. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico. *Gac Med Mex* 2014; 150: 49-57.

10. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, Whiteman D, Inadomi JM. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 254-260.

11. American Cancer Society. Cáncer de estómago. Monografía publicada en internet el 11 de febrero 2016. Consultado en Google el 19-07-16.

12. Sonnenberg A, Genta RM. Changes in the Gastric Mucosa with Aging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2276-2281.

13. Serrano A, Candelaria-Hernández M, De la Garza-Salazar J y col. Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 2009; 4: 193-204.

14. Rodríguez-Sánchez JF y Grajales-Figueroa G. Cáncer gástrico: diagnóstico precoz y nuevas modalidades de tratamiento. En Uscanga L, Coordinador. 70 años de Gastroenterología en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los Grandes Temas del Departamento. México. Editorial Permanyer; 2016: 269-272.

¿En quién debemos indicar una dieta libre de gluten?

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la dieta libre de gluten (DLG) ha ganado popularidad entre un gran número de personas que consideran que la ingesta de productos elaborados con trigo, cebada o centeno es nociva para su salud¹. El impacto económico de esta popular medida es impresionante y ha convertido a la industria de alimentos sin gluten en un negocio muy lucrativo con ganancias proyectadas para el año 2019 alrededor de los 7000 millones de dólares².

La DLG es la única medida terapéutica de utilidad reconocida en personas que sufren Enfermedad Celiaca (EC). Sin embargo, la mayoría de consumidores de estas dietas no sufren ni EC ni alergia a gluten (AG). La importancia del tema radica en que una dieta sin gluten, además de costosa y difícil de seguir, puede ocasionar deficiencias nutricias que pasan desapercibidas y podrían tener consecuencias serias sin contar con la posibilidad de que, por auto prescribirse una dieta restrictiva, no pueda establecerse el diagnóstico de EC.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

El trigo ha formado parte de la cultura culinaria del hombre desde su domesticación hace miles de años y prácticamente en todo el mundo se utilizan productos elaborados con él o con otros cereales similares. No es por tanto sorprendente que los trastornos relacionados con la ingesta de gluten (TRIG), término como se conoce actualmente a todas las enfermedades asociadas al consumo de gluten, sea un tema de interés mundial.

Un estudio de asociación que incluyó países y regiones de los cinco continentes encontró que el consumo de trigo variaba entre 21 y 564 gramos/persona/día. México se situó con un consumo intermedio alrededor de los 300 gramos/persona/día.³ En otro informe el mismo grupo de investigadores publicó que existe una correlación significativa entre el consumo de trigo y la expresión de genotipos HLA DQ2/DQ8, que como se sabe, son los marcadores de riesgo para EC.⁴ Parecería entonces que existe una correlación directa entre el consumo de gluten y la presencia de genotipos de riesgo para TRIG pero con todo y los defectos metodológicos de los estudios epidemiológicos publicados hasta ahora se ha demostrado que la prevalencia de EC es semejante en diferentes áreas del mundo y no influye, ni el consumo de gluten ni la presencia de genotipos de riesgo, reportándose de manera similar en países con alto o bajo consumo de trigo y entre aquellos altamente desarrollados y los considerados en vías de desarrollo.⁵⁻⁷

Las condiciones para padecer alguna de las variedades de TRIG están presentes en población mexicana: 1. Consumimos alimentos con gluten de manera cotidiana y en cantidad moderada pero suficiente para causar daño (300 g/persona/día) y 2. Expresamos, si bien de manera distinta, los genotipos de susceptibilidad. Por lo tanto no debería sorprendernos que la prevalencia de inmunidad celiaca (presencia de autoanticuerpos) o de la propia EC sea similar a la informada en otras partes del mundo.⁸⁻¹⁰

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE GLUTEN O RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ¿TRIGO?

Trigo y gluten no son lo mismo aunque se usen de manera intercambiable.

El *gluten* es una prolamina, esto es, una proteína estructural y de almacenamiento que forma parte del *trigo*. La prolamina del *centeno* se llama *cecalina* y la de la *cebada*, *hordeina*. Debido a que las tres comparten una composición química similar, que se caracteriza por un elevado contenido en prolina y glutamina, se les agrupa coloquialmente como gluten.

El gluten está constituido por dos fracciones: gliadinas (insolubles en agua y solubles en alcohol) y gluteninas. Aunque en algunos casos las gluteninas pueden producir o potenciar el daño, son las gliadinas las directamente responsables de activar la cascada inflamatoria en los enfermos celíacos¹¹. Hasta aquí, el engranaje teórico parece encajar de manera perfecta: bajo ciertas condiciones determinadas primordialmente por el estatus HLA DQ2/DQ8 (susceptibilidad genética) un antígeno (gluten) ocasiona una enfermedad autoinmune generalizada que afecta primordialmente al intestino delgado ocasionando absorción deficiente de nutrientes (EC). Estos enfermos requieren sin ninguna duda una dieta libre de gluten.

Pero repentinamente reaparece en el escenario clínico un grupo de personas que manifiestan síntomas cuando consumen alimentos preparados con cereales que contienen gluten pero que no reúnen los criterios para ser considerados como celíacos. A esta condición (¿enfermedad?) se le ha llamado sensibilidad a gluten no celíaca (SGNC) y la forman un número cada vez mayor de personas que se autoimponen un régimen dietético restrictivo.^{12,13}

Se debate actualmente si es el gluten o son otros componentes del trigo los que ocasionan los síntomas en este grupo de sujetos. En este punto conviene señalar que el endospermo, principal constituyente del grano de trigo, contiene otros compuestos como enzimas proteolíticas, inhibidores enzimáticos y carbohidratos fermentables (FODMAP) que podrían ser la causa de los síntomas de

las personas que aseguran tener molestias cuando consumen trigo¹⁴⁻¹⁶. Este hecho ha llevado a proponer que el término sensibilidad a gluten sea cambiado por sensibilidad a trigo que, sin embargo, tiene el inconveniente de excluir a los otros cereales que también causan síntomas como cebada, centeno y los híbridos de éstos¹⁷.

Que el gluten causa síntomas en personas autodenominadas sensibles al trigo, cebada y centeno, ha quedado claramente demostrado en los estudios que evalúan la respuesta de los enfermos con SGNC sometidos a retos y pruebas doblemente a ciegas; donde se han utilizado cápsulas o sobres con y sin gluten y han evaluado con cuestionarios validados el impacto que el gluten ejerce sobre la calidad de vida y los síntomas de los enfermos con SGNC¹⁸⁻²¹.

Con base en estos hallazgos es posible especular que existen personas sensibles al trigo, la mayoría de ellas reúnen criterios para síndrome de intestino irritable y posiblemente los síntomas se deban a FODMAP, presentes en los cereales y otros que verdaderamente son sensibles a gluten, que de acuerdo a los estudios antes señalados varía entre 16 y 30% de la población que padece TRIG¹⁸⁻²¹. En este grupo se debate si algún componente del gluten (gliadinas o gluteninas) u otros elementos presentes en el endospermo (inhibidores de tripsina-amilasa, ATI por sus siglas en inglés) son los responsables de los síntomas y del daño intestinal y sistémico que, a diferencia de lo extensamente demostrado en EC donde predominan las modificaciones en la inmunidad adaptativa, en la SGNC parecen estar mediadas por alteraciones en la inmunidad innata.^{11, 4, 17, 22}

ENFERMEDAD CELIACA (EC) O SENSIBILIDAD A GLUTEN NO CELIACA (SGNC): ¿ESE ES EL DILEMA!

Con mucha frecuencia vemos personas que se auto designan intolerantes a gluten y que sin ser estudiadas correctamente siguen por su cuenta DLG. El problema no es menor. Actualmente se sabe que la dieta sin gluten es seguida por muchos individuos que no padecen o en quienes no se ha descartado EC y el inconveniente radica en que pudiendo ser celíacos, no se atienden en forma apropiada.²³

Bajo esta premisa, la tarea inicial es eliminar la posibilidad de EC. La ruta clínica para este objetivo ha sido ampliamente documentada y publicada en la literatura.²⁴⁻²⁶

La estrategia es distinta dependiendo de si el enfermo sigue una dieta con o sin gluten. Como previamente se señaló lo más frecuente, en el momento actual, es que se haya eliminado el gluten de la dieta. Un interrogatorio cuidadoso podría demostrar que éste no es el caso ya que, en no pocas ocasiones, el consumo de gluten pasa inadvertido. Una pregunta simple para situar el problema sería ¿cuántas veces por semana come fuera de casa? La respuesta es útil porque al menos en México, pocos son los sitios en donde se ofrece un menú libre de gluten. Por otro lado, el limitado conocimiento sobre EC y otros TRGI ocasiona que con frecuencia los alimentos sin gluten sean preparados en utensilios de uso común, permitiendo la contaminación inadvertida de gluten.

Por otro lado, muchos productos de uso habitual no se asocian a gluten, por ejemplo: embutidos y carnes frías, sopas industrializadas, cubos de caldo de pollo, chocolates, dulces, golosinas y cosméticos por mencionar solo algunos.

Cuando el enfermo consume, consciente o inconscientemente gluten, se deben solicitar anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (anti-tTg IgA) y anticuerpos antigliadina deaminada IgG (anti-AGD-IgG). Esta combinación de pruebas disminuye el riesgo de que la deficiencia de IgA, común en personas celíacas, genere un resultado falsamente negativo. La alternativa, propuesta por algunos grupos principalmente en Estados Unidos de Norte América, es cuantificar primero los niveles de IgA en suero y si son normales entonces pedir anti-tTg-IgA.

Si alguno de los marcadores es positivo confirmaremos la posibilidad de EC con anticuerpos antiendomiso (EMA) y/o biopsia de mucosa duodenal.

Con el fin de facilitar el diagnóstico y sobre todo, iniciar de manera oportuna el tratamiento, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés), propu-

so evitar la biopsia de duodeno en los casos en los que, los títulos de autoanticuerpos, tanto anti-tTg IgA como EMA, sobrepasen 10 veces el valor de referencia²⁷. Con esta medida se limita el uso de la biopsia. Sin embargo, ésta no solo es útil para confirmar el diagnóstico sino que, en la práctica, la usamos para evaluar la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que en un número nada despreciable de personas que siguen rigurosamente DLG persiste la atrofia de vellosidades que si bien, tiene un impacto clínico incierto, se le ha asociado a mayor morbilidad y alteraciones nutricias. Por otro lado, la única manera de establecer un diagnóstico de EC seronegativa o confirmar falla al tratamiento, es a través de la biopsia de duodeno^{28, 29}.

Establecer un diagnóstico de certeza es más complicado en el enfermo que se ha autodefinido como intolerante y está llevando de manera estricta DLG. Descartar EC es el objetivo primario. En estas condiciones existen dos posibilidades: 1. Convencer al enfermo para que reinicie una dieta normal, consumiendo al menos 10 g de gluten por día y practicar pruebas serológicas en 4-6 semanas y 2. Si no acepta el reto con gluten solicitar HLA DQ2/DQ8 cuya utilidad radica en descartar, más que en afirmar, la posibilidad de celiaquía.

Con respecto al reto con gluten es conveniente recordar varios puntos: 1. La utilidad de los autoanticuerpos es menor en los sujetos que han consumido DLG por mucho tiempo. Si la dieta restrictiva no se ha llevado por más de 30 días puede aplicarse la estrategia de diagnóstico que se sigue en los enfermos que consumen gluten de manera habitual, 2. Si la serología es positiva conviene confirmar el diagnóstico con una biopsia de duodeno, 3. Estudios recientes han demostrado que con 3 gramos de gluten por día ingeridos durante dos semanas es posible detectar al 70% de los enfermos celíacos.^{30,31} De esta forma, puede iniciarse una dosis baja de gluten (3 gr/d), que evitará el reinicio precoz y más grave de los síntomas. Cuando las molestias reaparecen debe suspenderse el reto y tomar exámenes para pruebas serológicas que de ser positivas indicarían la biopsia de duodeno. Por el contrario, si las molestias son mínimas o nulas, conviene continuar con la dieta por 6 semanas más y tomar nueva serología en 8 semanas. Si las pruebas son negativas

algunos expertos sugieren prolongar el reto por 6 semanas más ante la posibilidad de un incremento lento y retrasado de los autoanticuerpos³⁰.

El problema es más complejo cuando el enfermo se niega a consumir gluten argumentando que sus síntomas empeoran cuando come productos elaborados con cereales. Determinar HLA DQ2/DQ8 es útil para descartar EC pero habrá que recordar que estos genotipos están presentes en 40% de mexicanos sanos (16 y 24% respectivamente). Es decir, al menos 4 de 10 personas que se dicen intolerantes a gluten tendrán los haplotipos de riesgo sin que necesariamente sufran EC⁸. La noción del vaso medio lleno o medio vacío puede aplicarse muy bien en estos casos ya que, visto de otra manera, en 6 de 10 sujetos con TRIG se descartaría EC.

Si aún siendo HLA DQ8/DQ2 positivo el enfermo se niega al reto con gluten entonces el caso debe asumirse como celiaco y ofrecer biopsias de duodeno³¹.

La identificación del enfermo con SGNC ha sido motivo de mucha investigación en los últimos años. Al no existir un biomarcador, como son los autoanticuerpos en EC, el diagnóstico se ha hecho por exclusión. La sospecha clínica se establece cuando una persona relaciona sus síntomas con la ingesta de cereales que contienen gluten. Las molestias pueden ser atribuidas al aparato digestivo o a otros órganos y sistemas, desaparecen con la dieta de restricción y reaparecen cuando se vuelve a consumir gluten³².

La necesidad de estandarizar un método de diagnóstico que permita la plena identificación del padecimiento y la comparación de los muchos estudios que en el campo de los TRIG se ha generado en los últimos años motivó la reunión de un grupo de expertos para intentar unificar criterios y diseñar una ruta de diagnóstico³³. Los autores consideran dos pasos esenciales en la evaluación de los enfermos con SGNC: 1. Definir la respuesta a la DLG en el sujeto que está con dieta normal, no restrictiva y 2. En el paciente que sigue DLG realizar una prueba de reto administrando de manera doblemente a ciegas, gluten o placebo, de manera cruzada.

Para el primer paso (sujeto con dieta normal) los expertos recomiendan la aplicación de un cuestionario que evalúa, a través de una escala visual análoga (1-10), una serie de síntomas abdominales y extra-abdominales. Los enfermos deben recibir dieta normal por lo menos 6 semanas antes de iniciar una dieta restrictiva. El cuestionario se administra en la semana -2, -1 y 0 (escala basal de síntomas). El propio enfermo selecciona 3 síntomas predominantes. Al tiempo 0 se inicia DLG que idealmente debe ser supervisada por un experto en nutriología. Cada semana, y durante 6 semanas, el enfermo debe llenar el cuestionario de síntomas. Al final del periodo se evalúa la intensidad de las principales molestias. Se considera que el enfermo respondió y por lo tanto tiene SGNC cuando existe mejoría de >30% de al menos uno de los 3 síntomas dominantes sin empeoramiento de los demás durante la mitad del tiempo de observación.

El segundo paso es más complicado. Lo dividen en dos fases: La primera, que sugieren se utilice en la clínica, es la evaluación de la intensidad de los síntomas empleando el mismo cuestionario y administrando 8 gramos de gluten de manera ciega. La dosis se escogió en base al consumo cotidiano de gluten en la dieta occidental. El vehículo y forma de administración del gluten no se ha determinado por completo, sugieren que no se utilice cápsulas de gelatina y que se explore la posibilidad de que sea pan sin gluten, muffin o en forma de barrita con cereales. Al igual que en la fase uno, se define positividad al reto y por tanto SGNC, cuando hay un incremento en la intensidad de los síntomas > 30%. Para fines de investigación el reto debe ser doblemente a ciegas y aquí, el problema se complica más. Se debe hacer un periodo de lavado entre las aplicaciones y certificar que no existe una mayor cantidad de otras proteínas (ATI) en los 8 gramos de gluten que deben ser administrados. El placebo tiene que ser idéntico en forma, sabor y textura³³. Para interpretar los resultados se siguen los mismos criterios antes señalados.

DIETA SIN GLUTEN: ¿EN QUIÉN Y PARA QUÉ?

Eliminar por completo el gluten de la dieta es una medida esencial en enfermo celiaco. El apego debe evaluarse periódicamente y no sobra insistir sobre la importancia de llevarlo

a cabalidad: disminuyen las complicaciones asociadas a la EC, mejora la calidad de vida y aspectos nutricionales³⁴. Los enfermos con SGNC mejoran cuando siguen una dieta sin gluten. El problema actual radica en establecer un diagnóstico de certeza que, como pudo apreciarse en los párrafos previos, requiere una prueba de reto con/sin gluten, cruzada y doblemente a ciegas. En la práctica diaria bastaría con confirmar el impacto que tendría el administrar de manera ciega una baja cantidad de gluten. La respuesta tendría que evaluarse de acuerdo a síntomas. En este grupo muy especial de enfermos se desconoce si la ingesta de pequeñas cantidades de gluten causa algún efecto nocivo.

En los casos de síndrome de intestino irritable que responden a una dieta libre de tri-

go, cebada y centeno conviene un reto con gluten. Si los síntomas no empeoran, seguramente son otros componentes de los cereales los directamente culpables. FODMAP y ATI parecen ser los candidatos.

Debo concluir con una reflexión que por supuesto excluye a los enfermos celiacos: ¿Hay alguna medida terapéutica (farmacológica o dietética) que mejore tanto a los enfermos autodenominados sensibles a los cereales que contienen gluten (con o sin criterios de síndrome de intestino irritable) como una dieta sin gluten? Si la respuesta es no y el enfermo puede y quiere pagarlo ¿por qué no hacerla?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, *et al.* Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013 Aug; 48 (8): 921-5.
2. Gluten-Free Products Market worth \$6839.9 Million by 2019. Available from: URL: <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/gluten-free-products.asp>.
3. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from global perspective. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 365-379.
4. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of Celiac Disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1057-63.
5. Malekzadeh R, Sachdev A, Fahid Ali A. Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 351-58.
6. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, *et al.* Prevalence of Celiac Disease in Latin America. A Systematic review and meta-regression. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0124040. doi:10.1371/journal.pone.0124040
7. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and Celiac Disease epidemiology. *Dig Dis* 2015; 33: 141-46.
8. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, *et al.* HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol.* 2008; 45(4): 1171-1178.
9. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, *et al.* Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 697-700.
10. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvarez C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 283-284.
11. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity* 2012; 36: 907-919.
12. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10:13. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>.
13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al.* The Oslo definitions of coeliac disease and related terms. *Gut* 2012; 62: 43-52.
14. Schuppan D, Zevallos V. Wheat Amylase Trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 260-263.

15. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320-8.
16. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, *et al.* Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 154-76.
17. Schuppan D, Pickert G, Ashfak-Khan M, *et al.* Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 469-76.
18. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, *et al.* Gluten auses gastrointestinal syntomos in subjects without Celiac Disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14.
19. Carrocio A, Mansueto P, Iacono G, *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898-1906.
20. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, *et al.* Randomized clinical study. Gluten challenge induces recurrence in only a minority of patients who meet criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 968-76.
21. Elli L, Tomba C, Branchi F, *et al.* Evidence for the presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016; 8, 84. doi:10.3390/nu8020084
22. Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of Celiac Disease. July 25, 2016 as 10.1136/gutnl-2016-311964.
23. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Bratner TL, *et al.* The prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538-44.
24. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-2524.
25. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, *et al.* ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-676.
26. Elli L, Branchi F, Tomba C, *et al.* Diagnosis of gluten related disorders: Celiac Disease, Wheat Allergy and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110-19.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
28. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See Ja, *et al.* Mucosal recovery and mortality in adults with Celiac Disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412-20.
29. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of Refractory Coeliac Disease. *Gut* 2010; 59: 547-57.
30. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, *et al.* Kinetics of histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. *Gut* 2013; 62: 996-1004.
31. Oxetenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten things that every gastroenterologist should know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1396-1404.
32. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-1204.
33. Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77. doi: 10.3390/nu7064966.

¿A quién le debemos de dejar una dieta baja en FODMAP?

Dr. José María Remes Troche

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno crónico y recurrente de curso benigno con episodios de exacerbación y remisión.¹ De acuerdo a los criterios de Roma IV, se define al SII como un trastorno funcional intestinal en el que el dolor abdominal, se asocia a cambios en el hábito intestinal.² Se subdivide en subtipos de acuerdo al patrón intestinal predominante: SII con de diarrea, SII con estreñimiento y SII mixto. Afecta la calidad de vida del paciente de manera variable, incluso se ha reportado una menor calidad de vida en pacientes con SII-E en comparación con pacientes con estreñimiento funcional o no clasificable.³ Su prevalencia a nivel mundial es variable, estimándose entre 10 a 20%. En México se han encontrado prevalencias de entre 16 a 35%, dependiendo de la región del país.^{4,5,6}

El SII es considerado una patología multifactorial donde se postula que diversos elementos externos como la dieta, infecciones gastrointestinales y situaciones de estrés emocional interactúan para generar alteraciones fisiológicas en sujetos susceptibles.⁷ Dicha susceptibilidad se ha atribuido a factores intrínsecos del sujeto como lo son desde la predisposición genética⁸, alteraciones de la sensibilidad visceral, de la percepción del dolor, del eje cerebro-intestino⁹, intolerancias alimentarias y cambios de la microbiota intestinal¹⁰. Siendo una enfermedad compleja, es obvio que muchos de los factores descritos interactúen entre sí. Así pues, se han descrito alteraciones inflamatorias de bajo grado en el epitelio intestinal que pueden estar determinadas por la presencia de cierta

microbiota intestinal, y esta a su vez puede estar determinada por los cambios en la dieta. Por ejemplo, la ingesta de alimentos con alta producción de gas y por ende metabolitos como el acetato y el sulfuro de hidrógeno conllevan a alteraciones de la barrera funcional del epitelio intestinal, daño celular directo y modificaciones inmunohistológicas de bajo grado^{11,12}.

EL PAPEL DE LA DIETA EN EL SII

Uno de los factores más fuertemente asociados a los síntomas del SII ha sido la dieta. Existen reportes de estudios en donde se han aplicado encuestas de percepción de intolerancia a alimentos a pacientes con SII, en donde se ha encontrado que entre 64–89% de los pacientes reportan aparición de síntomas con ciertos tipos de alimentos en específico. Los alimentos que más frecuentemente se reportan por los pacientes como asociados al inicio de sus síntomas, en especial el dolor abdominal y gases, son: trigo y granos, vegetales, lácteos y derivados, alimentos altos en grasas, alimentos condimentados, café y alcohol.^{13, 14, 15, 16} El reconocimiento por parte del paciente de qué tipo de alimentos alivian o exacerban sus molestias puede ser determinante en la decisión de la conducta terapéutica. En un estudio realizado en un centro de 3er nivel (INCMNSZ)¹⁷ se evaluó la relación de la dieta con la autopercepción de los síntomas digestivos en 40 pacientes con SII y se compararon con 40 pacientes con CUCI y con 40 voluntarios sanos. A todos los pacientes se les aplicó 3 cuestionarios que evaluaron el modelo típico de alimentación, un recordatorio de 24 h y uno específico para detectar la asociación de 59 alimentos a los

12 síntomas diagnósticos de SII de acuerdo a los criterios de Roma II. Los alimentos que se relacionaron con los síntomas en los pacientes con SII y CUCI se mencionan en la Tabla 1. Los pacientes con SII tuvieron un consumo mayor de proteínas y un mayor número de alimentos asociados a los síntomas digestivos.

Aunque la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes diagnosticados con SII es de aproximadamente 4% (de acuerdo un meta-análisis realizado por Ford *et al.*¹⁸) el día de hoy sabemos que una proporción importante de pacientes con SII reportan síntomas con la ingesta de gluten sin ser celíacos, es decir son “sensibles al gluten”. Carroccio *et al.*, demostró que la mayoría de los pacientes con SII diagnosticados como “sensibles al gluten” presentaban múltiples sensibilidades alimentarias.¹⁹ De tal manera que se estima que existe un sobre diagnóstico de sensibilidad al gluten no celíaca. Biesiekierski *et al.*, realizó un estudio en pacientes con SII, a los cuales, después de llevar una dieta libre de gluten y carbohidratos de cadena corta y polioles (FODMAP), les fue administrado gluten puro sin mostrar sintomatología gastrointestinal. Lo cual sugiere que en realidad son este tipo de carbohidratos, y no el gluten, los que contribuirían a la aparición de los síntomas en pacientes que perciben “intolerancia o sensibilidad al gluten”.²⁰

¿INTOLERANCIA, MALABSORCIÓN, ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS?

La terminología empleada para describir los mecanismos que causan molestias gastrointestinales puede llegar a ser confusa. El término intolerancia a los alimentos engloba a todas las reacciones adversas no inmunológicas relacionadas con la ingesta de algún alimento, que desaparecen con la eliminación del alimento y reaparecen con la reintroducción de este. Dentro de este término se incluyen a todos los efectos directos de sustancias farmacológicamente activas que se encuentran en los alimentos (ej. la tiramina en los quesos y la cafeína en el café) y a las deficiencias enzimáticas (ej. intolerancia a la lactosa y a la fructosa).

Normalmente existe una capacidad limitada para absorber algunos disacáridos como la lactosa y la fructosa, en comparación con otros carbohidratos como la glucosa, sucrosa y/o maltosa. Cuando existe una cantidad deficiente de lactasa en el intestino delgado, la lactosa no se digiere completamente y llega al colon en donde rápidamente es fermentada en ácidos grasos de cadena corta y gas. Este exceso de fermentación puede ser medible a través de pruebas de aliento para H₂ o metano (CH₄), y a la incapacidad para la digestión de un producto que produce cantidades

excesivas de algún gas se denomina *malabsorción*. Si esta malabsorción ocasiona síntomas, entonces el término más apropiado a utilizar será el de *intolerancia*. A la presencia de síntomas en ausencia de malabsorción demostrada se le denomina *hipersensibilidad*. La intolerancia a la lactosa puede simular casi todos los síntomas del SII (dolor y distensión abdominal, diarrea, flatulencia), lo que ha condicionado que algunos clínicos de forma inicial traten al SII con una dieta baja en lactosa. Sin embargo, en un estudio realizado en el Reino Unido a 122 pacientes con SII se les realizó prueba de aliento con lactosa y solo el 27% (n=33) tuvieron la prueba positiva.²¹ Aún más, a 23 de estos pacientes se les prescribió una dieta sin lactosa por 3 semanas y la mejoría de los síntomas solo se observó en el 39%. La mejoría se definió como una reducción de 50% o más en una escala de severidad de síntomas al final del tratamiento. Aunque algunos pacientes se pueden beneficiar de una dieta baja en lactosa y no necesariamente mejoran más del 50%, los síntomas disminuyen lo que mejora su calidad de vida. En la práctica, debe de interrogarse cuánto y cómo se consume la leche, si la ingesta es menor de 12 gramos al día (240 mL) probablemente no sea la causa de los síntomas. Si la leche se toma con alimentos sólidos, como cereales, la cantidad de hidrógeno que se produce en el colon y los síntomas son menores que si se consume la misma cantidad sin alimentos. Los alimentos sólidos, disminuyen el tránsito intestinal lo que aumenta el tiempo para que se realice la digestión de la lactosa. Además algunos sujetos con deficiencia de lactasa pueden tolerar cantidades pequeñas de lactosa y no tener síntomas, sin embargo, cuando exceden su umbral presenta un cuadro clínico muy evidente. La eliminación de la lactosa de la dieta es necesaria para determinar si esta es la única causa de los síntomas gastrointestinales, si se confirma esta entidad se recomienda utilizar sustitutos de lactasa como el Lactaid®.

Otros azúcares poco absorbibles que pueden producir intolerancia son el sorbitol utilizado para endulzar algunos refrescos y la lactosa, un carbohidrato que se encuentra en algunos hongos comestibles. En un estudio realizado en nuestro país, Reyes-Huerta y cols.²² donde se evaluaron a 25 pacientes con SII (Roma II) y 25 controles sanos, se documentó que 52%

de los pacientes con SII tuvieron intolerancia a la fructosa (evaluado mediante carga de fructosa de 25 gramos y prueba de aliento) comparado con solo 16% de los sujetos controles (p=0.01). Aunque no hubo diferencias entre las características demográficas de los pacientes con SII con y sin intolerancia a la fructosa, los pacientes con prueba positiva para intolerancia fueron en mayor proporción pacientes que padecían SII de predominio diarrea (p=0.053).

La *alergia* a los alimentos se refiere a la respuesta inmune que se produce debido a la ingestión de un alimento en particular, y que se demuestra por unos incrementos séricos de inmunoglobulinas (IgE y/o IgG) específicos para el alimento o mediante la positividad de pruebas de hipersensibilidad en la piel.²³ Algunos ejemplos son las alergias a las proteínas de la leche, la soya, el huevo, las nueces, los pescados y los mariscos.

La *hipersensibilidad mediada por IgE* produce una reacción aguda que condiciona la liberación de sustancias y mediadores de la inflamación (ej. histamina) por los mastocitos, eosinófilos y basófilos que se encuentran en la submucosa intestinal. Estos mediadores producen un incremento en la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y un incremento en la actividad intestinal produciendo así dolor abdominal y diarrea.²⁴

Habitualmente, en la mayoría de los pacientes con SII que acuden a consulta con el gastroenterólogo no se realiza formalmente la búsqueda de alergia o intolerancia a los alimentos, aun cuando el paciente identifica que alimentos provocan sus síntomas. Aunque clínicamente es difícil establecer la diferencia entre los síntomas de SII y las alergias alimentarias, recientemente Neri y cols.,²⁵ compararon los síntomas de pacientes con SII, enfermedades orgánicas y alergias alimentarias (leche, huevo, tomate, pescado). La presencia de distensión, dolor abdominal bajo, dolor que mejora con la evacuación y dolor durante la última semana fue más frecuente en los pacientes con SII que en los pacientes con alergias. Aunque esas diferencias fueron significativas, la prevalencia de síntomas tipo SII en las alergias alimentarias fue elevada: distensión abdominal (77%), dolor abdominal que mejora con las evacuaciones

Tabla 1. Alimentos relacionados con síntomas en pacientes con SII en población mexicana

- Melón
- Mango
- Naranja
- Piña
- Guayaba
- Col
- Coliflor
- Sandía
- Pepino
- Brócoli
- Chocolate
- Leche
- Garbanzos
- Yogurt
- Elote
- Tortilla de harina
- Pan dulce
- Camote
- Cerveza
- Plátano
- Refrescos
- Frijoles
- Habas
- Alubias
- Lentejas

(40%) y dolor abdominal durante la última semana (27%). Además, los pacientes con alergias alimentarias tuvieron otros síntomas extraintestinales (ej. dermatitis, asma, angioedema, etc.) por lo que acudieron con mayor frecuencia a consulta con el inmunólogo.

¿QUÉ SON LOS FODMAP?

Con base en estudios relacionados con mala absorción de fructosa y lactosa en pacientes con SII,²⁶ se ha planteado un tratamiento fisiopatológico para el SII mediante la eliminación de un grupo de carbohidratos llamados "FODMAP" (Tabla 2).²⁷ Los carbohidratos de cadena corta y polioles (FODMAP, por sus siglas en inglés: "fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols"), son elementos poco absorbibles y por tanto, altamente fermentables, generando mayores cantidades de gas, e incluso modificando la microbiota intestinal, lo cual se traduce en micro alteraciones inflamatorias de la mucosa intestinal, originando así el cuadro clínico del paciente.¹² Estudios en otras poblaciones han postulado que la reducción de carbohidratos de cadena corta y polioles en la dieta de pacientes con SII conlleva a mejoría global de los síntomas.²³

El término FODMAP (por sus siglas en inglés: "fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols"), fue acuñado por un grupo de investigadores australianos que inicialmente

investigaban las repercusiones de este tipo de carbohidratos en la sintomatología de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.²⁸ Reportaron que estos carbohidratos de cadena corta tenían gran capacidad osmótica al ser pobremente absorbidos a nivel intestinal, conllevando a su rápida fermentación por las bacterias intestinales, provocando el incremento en la producción de gas, y a su vez, síntomas propios del SII que eran precipitados en asociación a hipersensibilidad visceral, como lo son la distensión abdominal, dolor abdominal, y diarrea. A partir de entonces, se iniciaron múltiples estudios en pacientes con diversos trastornos gastrointestinales funcionales y evaluando su sintomatología en relación a la presencia de este tipo de carbohidratos en la dieta.^{29, 30, 31}

EVIDENCIA CLÍNICA DE LA UTILIDAD DE LOS FODMAP

Las dietas de eliminación de carbohidratos en pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales han mostrado diferentes grados de mejoría de los síntomas en múltiples estudios desde hace varios años. La mayor evidencia reportada en la literatura evalúa la restricción de fructosa, sorbitol y lactosa en la dieta de pacientes con SII, así como la intolerancia y/o malabsorción de dichos alimentos.^{32, 33} Sin embargo, estos estudios evaluaban únicamente un tipo de carbohidrato, en algunos casos hasta dos, y es en esto

donde radica la relevancia de la introducción del concepto de FODMAP, ya que el objetivo central de dicha dieta es la reducción global de todo tipo de carbohidrato de cadena corta pobremente absorbible, los cuales poseen un efecto acumulativo para inducir la sintomatología, con la hipótesis de que esto conllevaría un mayor y más consistente efecto en la mejoría de los síntomas de los trastornos funcionales.^{34, 35, 36}

En 2006, Gibson y colaboradores²⁶ realizaron el primer estudio que evaluó el rol de una dieta baja en FODMAP para el manejo de los síntomas de pacientes con SII. Se trató de un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron a 62 pacientes con diagnóstico de SII y malabsorción a fructosa, evaluada por medición de hidrógeno en aliento, a los cuales se administró una dieta restringida en fructanos y fructosa pura. Existió mejoría de los síntomas abdominales hasta en un 74% de los pacientes y esta se relacionó con una alta tasa de apego a la dieta (77%) hasta 14 meses después de la intervención. Las principales limitantes del estudio fueron su diseño retrospectivo, el hecho de enfocarse a evaluar únicamente dos tipos de carbohidratos y que los pacientes fueron evaluados únicamente vía telefónica.

Desde entonces a la fecha, se han realizado diversos estudios clínicos tanto controlados como no controlados que han demostrado la efectividad de la dieta baja en FODMAP para la mejoría de la sintomatología en pacientes con trastornos digestivos funcionales e incluso el aumento en la calidad de vida de estos pacientes durante este tipo de dieta. Un estudio controlado, cruzado y aleatorizado evaluó a 15 pacientes con SII contra 15 controles sanos. Se comparó en ambos grupos el efecto de una dieta alta en FODMAP (50g) contra una dieta baja en FODMAP (9g) durante dos días. Se realizó prueba de hidrógeno en aliento, y se evaluaron los síntomas en escala de Likert del 0 al 3. Se redujo la escala del dolor abdominal, la distensión, gases, pirosis, náuseas y letargia en los pacientes durante la dieta baja en FODMAP.³⁷

En otro estudio aleatorizado se comparó a dos grupos de pacientes con SII, durante 4 semanas un grupo era aconsejado por un especialista a llevar una dieta baja en FODMAP,

mientras que el segundo grupo seguía una dieta habitual.³⁸ Existió mejoría sintomática en 68% de los pacientes con SII que llevaron dieta baja en FODMAP, comparada contra 23% de los pacientes del segundo grupo (p=0.005). La diferencia significativa fue para la mejoría global de los síntomas, distensión abdominal, borborigmos, urgencia y una menor frecuencia en las evacuaciones. Se documentó la concentración de bifidobacterias en heces, resultando en una reducción de la misma posterior a las cuatro semanas de la dieta baja en FODMAP.

Probablemente el estudio más importante realizado a la fecha en este tema, por su diseño y cantidad de pacientes y grupo control, es el que se llevó a cabo en Australia en el 2014 por Halmos y colaboradores.³⁹ Fue un estudio controlado, aleatorizado, cruzado, comparado con placebo (dieta regular). El grupo de estudio consistió en 30 pacientes con SII de acuerdo a criterios de Roma III comparado con un grupo de 8 controles sanos. Todos los sujetos recibieron durante 21 días una dieta ya sea baja en FODMAP, o una dieta típica australiana, seguida de un periodo de lavado de 21 días, para posteriormente cruzar a recibir la dieta alternativa a la del inicio. Dentro de las ventajas de este estudio se encuentran que cada sujeto tanto pacientes como sanos funcionaron como su propio caso control al llevar ambas dietas, así como también el hecho de que todos los alimentos consumidos por los sujetos fueron proporcionados directamente en el centro de investigación, de tal manera que fue posible controlar directamente el apego a la dieta. Hubo mejoría sintomática en 70% de los pacientes, con diferencia estadísticamente significativa para la mejoría del dolor, la distensión, y la satisfacción con la consistencia de las heces, en especial para aquellos pacientes con predominio de diarrea. Posteriormente fue posible demostrar en este mismo grupo de pacientes, que la dieta baja en FODMAP conlleva a una reducción del total de las bacterias en heces y aumenta el pH de las mismas.

Recientemente en España fue publicado un estudio prospectivo de pacientes consecutivos con TFGI tipo SII y distensión abdominal funcional.⁴⁰ Se realizó prueba de aliento de hidrógeno con lactosa y fructosa y se indicó una dieta con bajo contenido en FODMAP por

Tabla 2. ¿Qué son los FODMAP?

F	Fermentables	Estos son carbohidratos fermentables (azúcares) que son digeridos y fermentados por bacterias colónicas produciendo gas
O	Oligosacáridos	Son carbohidratos de cadena corta como los fructanos o galactooligosacáridos que no pueden ser digeridos por el humano, y entonces se fermentan
D	Disacáridos	Son dos moléculas de carbohidratos simples, como por ejemplo la lactosa. La lactosa es la unión de glucosa y galactosa y que para ser digerida requiere de una enzima, la lactasa. La deficiencia de esta enzima produce malabsorción e intolerancia a dicho carbohidrato
M	Monosacáridos	Si bien estos azúcares simples no requieren ser digeridos, como por ejemplo la fructosa, si no se absorbe de forma apropiada entonces se fermenta. La fructosa (azúcar presente en algunas frutas) se absorbe pasivamente en presencia de glucosa. Si una fruta tiene más cantidad de fructosa que glucosa entonces tiene mayor probabilidad de no absorberse y así fermentarse
A	(and) Y	
P	Polioles	Son azúcares derivados del alcohol, los cuales solo se pueden digerir de forma parcial como por ejemplo el sorbitol, el manitol y xilitol, presentes en muchos edulcorantes artificiales.

2 meses por dietistas expertas. Dicha dieta mejoró de forma global los síntomas de SII, consiguiendo una respuesta positiva, definida por una mejora igual o superior al 50% en la puntuación con respecto a la basal, en un 80% de los pacientes. Los síntomas principales que mejoraron fueron el dolor abdominal en un 83% de los pacientes, la expulsión de flatos en un 78%, la diarrea en un 74% y la distensión abdominal en un 73%, mientras que el estreñimiento mejoró solo en la mitad de los pacientes. La adherencia a la dieta fue adecuada en el 83% de los pacientes. El grupo con adecuada adherencia a la dieta tuvo una respuesta positiva significativamente mayor que el grupo con regular adherencia. La proporción de trastornos tipo ansiedad o depresión en este grupo de pacientes fue baja, 10% y 13% respectivamente, lo cual los autores mencionan que pudo ser un factor contribuyente a la alta tasa de respuesta a la dieta, ya que se ha sugerido que en pacientes con estas comorbilidades el tratamiento dietético tiene una menor respuesta.

En México, se han realizado al menos 2 estudios al respecto. El primero realizado por Pérez y López⁴¹ en un estudio abierto con 31 pacientes con SII a los cuales de forma abierta se les administró una dieta sin FODMAP durante 21 días. Después de la intervención, los puntajes de dolor, distensión y flatulencias disminuyeron de forma significativa comparado con las basales ($p < 0.001$). El porcentaje de satisfacción de pacientes con dicho tratamiento fue de 71%.

En otro estudio, Gálvez-Ríos y col.⁴² utilizando un diseño, aleatorizado, cruzado comparando una dieta baja contra una dieta alta en FODMAP, reportó resultados muy similares al reportado por el grupo Australiano de Halmos.³⁷ En este estudio 37 sujetos con SII Roma III, demostró que Los niveles de hidrógeno en aliento, el perímetro abdominal, la intensidad de los síntomas disminuyeron significativamente al finalizar la dieta baja en FODMAP en comparación con la medición basal y posterior a la dieta alta en FODMAP. La mejoría global fue mayor con la dieta baja en FODMAP (87.1% vs. 27.1.9%, McNemar $p = 0.03$). Por otra parte, el apego reportado a la dieta baja en FODMAP en promedio fue del 75%.

Algunas de las limitantes a considerarse con las dietas bajas en FODMAP es la dificultad del apego, los efectos deletéreos no conocidos que pudiera tener sobre la microbiota, la carencia de estudios a más largo plazo e incluso estudios que evalúen el costo-beneficio de estas dietas.

CONCLUSIONES

No obstante las limitaciones descritas anteriormente, al parecer la administración a corto plazo de una dieta baja en FODMAP mejoran los síntomas asociados al SII. La selección de los pacientes que pueden beneficiarse de una dieta baja en FODMAP debe de individualizarse. La selección pudiera depender de los efectos benéficos demostrados después de períodos cortos de prueba, para así poder tener una recomendación a más a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, *et al.* The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81: 149-167.
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb pii: S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
3. Ruiz-López, MC, Coss-Adame E. Calidad de vida en pacientes con diferentes subtipos de estreñimiento de acuerdo a los criterios de ROMA III. *Rev Gastroenterol Mex,* 2015; 80: 13-20.
4. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, *et al.* Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006; 24: 342-347.
5. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, *et al.* The Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Mexico: A Population-Based Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012: 1-8. doi: 10.1155/2012/606174
6. Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Canton P, Remes-Troche JM. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Mexico. A Nationwide Population Based Study Using the ROME III Questionnaire. *Gastroenterology;* 146: S-535.
7. Remes-Troche, JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. *Med Int Mex,* 2012; 28: 461-472.
8. Locke, GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Familial association in adults. *Mayo Clin Proc,* 2000; 75: 907-12.
9. Delvaux, M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable. *Gut,* 2002; 51 (suppl 1): 167-71.
10. Staudacher, HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11: 256-266.
11. Camilleri, M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G775-G785.
12. Rajilić-Stojanović, M. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena?. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287.
13. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome: etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667-72.
14. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, *et al.* Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108-15.
15. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10: 164-74.
16. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, *et al.* Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 34-41.
17. Borunda-Grajeda M. Schmulson-Wasserman M, Yamamoto-Furusho JK, Milke-García P. Relación de la dieta con la autopercepción de síntomas digestivos en el paciente con síndrome de colon irritable (SCI). *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66 (Supl.2): 146.
18. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, *et al.* Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-8.
19. Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, *et al.* Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1845-52.
20. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320-8; e1-3.
21. Parker TJ, Wooner JT, Prevost AT, *et al.* Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 219-225.

22. Reyes-Huerta JU, de la Cruz-Patiño E, Ramírez-Gutiérrez de Velasco A, *et al.* Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75: 405-11.
23. Dunlop SP, Spiller RC. Nutritional issues in irritable bowel syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 537-40.
24. Zar S, Kumar D, Benson MJ. Review article: food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 439-49.
25. Neri M, Laterza F, Howell S, *et al.* Symptoms discriminate irritable bowel syndrome from organic gastrointestinal diseases and food allergy. *Eur J Gastroenterol Hep* 2000; 12: 981-88.
26. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1631-9.
27. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, *et al.* The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 895-903.
28. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—Western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1399-1409.
29. Gibson PR, Shepard SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 657-666.
30. Muir JG, Gibson PR. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 450-452.
31. Gibson PR, Barrett JS, Muir JG. Functional bowel symptoms and diet. *Intern Med J.* 2013; 43: 1067-1074.
32. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, *et al.* Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 233-238.
33. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, *et al.* Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 165-174.
34. Fernandez-Banares F, Rosinach M, Esteve M, *et al.* Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25: 824-831.
35. Fernández-Banares F, Esteve M, Viver JM. Fructose-sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 368-74.
36. Kim Y, Park SC, Wolf BW, Hertzler SR. Combination of erythritol and fructose increases gastrointestinal symptoms in healthy adults. *Nutr Res* 2011; 31: 836-41.
37. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, *et al.* Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366-73.
38. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, *et al.* Fermentable carbohydrate restriction impacts on luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in a randomized controlled trial of patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-18.
39. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, *et al.* A diet low in FODMAP reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.e5.
40. Huamán JW, Felip A, Guedea E, *et al.* La dieta con bajo contenido en hidratos de carbono de cadena corta y polioles fermentables mejora los síntomas en pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales en España. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 113-122.
41. Pérez y López N, Torres-López E, Zamarripa-Dorsey F. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en FODMAP. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 180-5.
42. Gálvez-Ríos S, Rivera-Gutiérrez XJ, Rascón-Sosa OR, *et al.* Efecto de una dieta baja en FODMAP sobre los síntomas asociados a SII. Resultados de un ensayo clínico controlado y cruzado comparado contra una dieta alta en FODMAP. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80 (Supl 2): 2.

Epidemiología y abordaje de isquemia intestinal

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

Dra. Alejandra Isabel Pérez Delgadillo

INTRODUCCIÓN

Se define Isquemia intestinal (II) como la alteración en el intestino delgado, colon y recto resultante de la disminución total o parcial del flujo sanguíneo (arterial o venoso). Se dividen en:

I. Arteriales

- Oclusión Arterial Mesentérica Aguda (OAMA)
- Isquemia Mesentérica Crónica (IMC)
- Isquemia Colónica (IC)

II. Venosos

- Oclusión Venosa Mesentérica (OVM)

III. No vasculares

- Isquemia Mesentérica No-Oclusiva (IMNO)

OCLUSIÓN ARTERIAL MESENTÉRICA AGUDA (OAMA)

Se refiere a la suspensión súbita del flujo arterial (hipoxia y falta de nutrientes útiles para el metabolismo celular), resultante de la oclusión de la Arteria Mesentérica Superior (AMS) o sus ramas que aportan sangre al intestino delgado. Al no existir estenosis previa, el daño es más importante, debido a la falta de colaterales que suplan el aporte suficiente de oxígeno al intestino.

Las causas patológicas principales de la OAMA son: embolismo arterial mesentérico y la trombosis arterial mesentérica, siendo el primero ligeramente más frecuente (índice de émbolo mesentérico superior/trombosis mesentérica 1.4:1)¹.

Embolismo arterial: Se presenta más frecuentemente cuando un émbolo (en la mayoría de los casos, trombo que principalmente se desprende de la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, válvulas cardíacas o aorta proximal) ocluye parcial o totalmente la luz de la AMS. El émbolo viaja por la circulación arterial hasta que se detiene en el sitio más estrecho que encuentra, habitualmente las ramas posteriores a la arteria principal. Debido al diámetro y su ángulo abierto al emerger de la aorta, la AMS es proclive a embolismo. Se ha reportado que el 15% de los émbolos se atorán en el ostium de la mesentérica, sitio que produce el mayor daño que en segmentos más distales, los cuales presentan mayor cantidad de vasos colaterales de la Arteria Celiaca y la AMS. Por otro lado, la porción media del yeyuno, la cual está más alejada de la circulación colateral, presenta más riesgo de una lesión isquémica que la proximal. Concomitantemente al embolismo, la presión arteriolar disminuirá, lo cual va a general vasoconstricción refleja y mayor hipoxia tisular².

Trombosis arterial: Ocurre más frecuente en áreas vasculares comprometidas por estenosis más severas, generalmente por aterosclerosis. En términos generales, este fenómeno ocurre como consecuencia de un estrechamiento arterial previo con un factor agudo desencadenante (isquemia aguda sobre crónica). En el caso de la AMS y del tronco celiaco, la trombosis ocurre en el intestino delgado o colon.³

La sintomatología del paciente estará dada por la presencia de colaterales previamente formados.

La trombosis mesentérica también puede ser secundaria a traumatismo abdominal, diseción mesentérica, sepsis abdominal, sepsis cardiaca o aórtica (micosis)³.

Factores de riesgo: La oclusión aguda arterial mesentérica es la presentación más frecuente del tromboembolismo de la AMS, responsable del 65 a 95% de todos los casos. Los factores de riesgo son⁴:

- Embolismo:
 - o Arritmias cardiacas
 - o Enfermedad valvular del corazón
 - o Infarto agudo del miocardio reciente
 - o Aneurisma ventricular
 - o Aterosclerosis aórtica
 - o Aneurisma aórtico
- Trombosis:
 - o Enfermedad arterial periférica
 - o Edad avanzada
 - o Bajo gasto cardiaco
 - o Lesiones traumáticas
 - o Lesiones autoinmunes
- Poliarteritis nodosa, vasculitis de medianos y pequeños vasos
- Engrosamiento fibrótico de la intima

En cuanto a la sintomatología del embolismo, en la fase inicial, tanto los signos clínicos, laboratorio y radiográficos no son específicos; sin embargo, la presencia de dolor abdominal intenso, acidosis metabólica y evacuaciones hematoquécicas, deben hacer sospechar el diagnóstico. Un tercio de los pacientes ya han tenido un evento embólico previo y cerca del 20% pueden presentar embolismos arteriales múltiples⁴.

En la trombosis, como ya se ha mencionado, existe el antecedente de enfermedad vascular crónica, por lo que el paciente puede tener historia de dolor abdominal postprandial, aversión a los alimentos y pérdida de peso, como si se tratara de IMC (ver más adelante); sin embargo, este cuadro es raro ya que en la trombosis arterial aguda, no ha pasado tiempo suficiente⁴.

Los factores de riesgo mencionados anteriormente facilitan la perspicacia del médico en el diagnóstico de estas dos entidades.

En cuanto al diagnóstico de OAMA se requiere de un alto nivel de sospecha clínica, así como del conocimiento de los factores de riesgo, ya que el rápido diagnóstico podría prevenir una evolución catastrófica.

Posterior al diagnóstico se debe iniciar el tratamiento médico⁴⁻⁵:

- Ayuno y de ser necesario sonda nasogástrica para descomprimir
- Soluciones IV para mantener un adecuado volumen circulante y mejorar la perfusión tisular además de mantener un buen flujo urinario
- Evitar los vasopresores debido a que estos podrían aumentar la isquemia
- Iniciar terapia antitrombótica a base de heparina de bajo peso molecular, con la finalidad de limitar el trombo. Puede iniciarse también antiagregantes plaquetarios aunque no son indispensables
- Uso de antibióticos
- Inhibidores de bomba de protones
- Oxígeno suplementario

Instaurado el manejo inicial se deberá de tener un diagnóstico más preciso por lo que es necesario realizar arteriografía mesentérica y tomar la decisión de realizar terapia endovascular o tratamiento quirúrgico.

Pacientes que se encuentran hemodinámicamente estables y sin datos de abdomen agudo, pueden recibir solo la terapia con heparina (si hay buena colateralización). Podría usarse antiagregantes plaquetarios si el riesgo de isquemia progresiva es mayor que la de sangrado de tubo digestivo⁴⁻⁵.

Pacientes con adecuado riesgo quirúrgico y con datos de peritonitis o de isquemia intestinal avanzada (aire libre, neumatosis extensa), deberá ir a laparotomía inmediatamente para valoración de viabilidad intestinal. La resección intestinal se debe de retardar lo más posible hasta poder realizar revascularización arterial mesentérica, con la finalidad de salvar la mayor cantidad de intestino posible.

Pacientes con inadecuado riesgo quirúrgico y con isquemia intestinal extensa, deberán ser manejados paliativamente⁴⁻⁵.

El abordaje endovascular primario se reserva para pacientes hemodinámicamente estables sin datos de isquemia avanzada⁵.

ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA (IMC)

Se refiere hipoperfusión intermitente o constante del intestino delgado, se presenta principalmente en pacientes con estenosis u oclusión de múltiples vasos mesentéricos. A este tipo de isquemia se le conoce también como angina intestinal.⁶

La causa más común de esta condición, es la aterosclerosis de los vasos mesentéricos, que aunque común, por lo general no genera síntomas en los pacientes. Se calcula que hasta el 18% de los sujetos mayores de 65 años en la población general tiene estenosis significativas asintomáticas de las arterias celiaca y mesentérica superior. Otras causas incluyen el síndrome del ligamento arcuato medio (compresión de la arteria celiaca desde el tercio medio del ligamento arcuato del diafragma), la displasia fibromuscular, diseción de la aorta y/o mesentérica superior, vasculitis (poliarteritis nodosa y enfermedad de Takayasu) y fibrosis retroperitoneal⁶.

En cuanto a la sintomatología, como ya se mencionó anteriormente y por la colateralización que se desarrolla en estos pacientes, la mayoría son asintomáticos. Aquellos que presentan síntomas, tienen como perfil ser fumadores, mayores de 60 años, preferentemente mujeres y con enfermedad aterosclerótica sistémica⁷ (antecedentes de infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).

En los pacientes sintomáticos pueden existir episodios de dolor abdominal agudo, cólico en epigastrio, en las primeras horas después de la comida, lo cual es referido como "angina intestinal". Aunque se ha tratado de explicar este fenómeno con el desequilibrio entre el aporte de sangre y la demanda a nivel intestinal, la teoría más aceptada es que se redirige la sangre del intestino hacia el estómago, donde la demanda de oxígeno es mayor en esta fase de la digestión. La asociación del dolor con los alimentos puede generar aversión por el paciente a comer, lo que puede llevar a pérdida de peso. Pueden presentarse otros síntomas como son náusea, vómito, saciedad temprana o eventualmente sangrado de tubo digestivo probablemente por gastropatía isquémica por insuficiencia de la arteria celiaca⁸. Los síntomas pueden ser progresivos

y llevar al paciente a isquemia aguda sobre crónica, por la formación de trombos, lo cual es de muy mal pronóstico.

A la exploración física no hay hallazgos específicos excepto la pérdida de peso que se observa en el 80% de los pacientes y aumento de los ruidos intestinales hasta en el 50% de ellos.

El diagnóstico de IMC no es fácil, ya que la falta de hallazgos clínicos, la pérdida de peso y la anorexia, generalmente hacen que el médico se sienta en la necesidad de identificar una neoplasia. La incapacidad de identificar una causa específica en un paciente con pérdida de peso inexplicable, dolor abdominal crónico y aversión a los alimentos debe hacer sospechar la posibilidad de IMC. El diagnóstico de certeza descansa en la demostración de la estenosis significativa en dos o más de los vasos mesentéricos (arteria celiaca, mesentérica superior, mesentérica inferior). Sin embargo, en pacientes con cirugías abdominales, los síntomas pueden presentarse cuando existe estenosis significativas en solo un vaso arterial mesentérico, debido a que durante la cirugía abdominal se puede interrumpir la circulación colateral intestinal. Para la demostración de la o las estenosis, el *American College of Radiology* en su consenso recomienda la tomografía computarizada multicorte (TCM) contrastada como el estudio inicial, ya que no solo diagnóstica la enfermedad vascular abdominal, sino que descarta otras etiologías. Una vez detectada la lesión vascular es recomendable realizar una arteriografía selectiva para confirmar el diagnóstico⁹. Otras modalidades diagnósticas son la angiografía contrastada por resonancia magnética, la cual es altamente sensible para estenosis de las arterias celiaca y mesentérica superior, pero con poca sensibilidad para estenosis en vasos más distales; sin embargo, puede medir la cuantificación del gradiente de flujo postprandial por angiorresonancia (estudio funcional), el ultrasonido dúplex (con técnica de Doppler), el cual es un buen primer estudio para pacientes de consulta externa (sensibilidad de 90% para diagnóstico de lesión en mesentérica superior); sin embargo, debido a que posee un valor predictivo negativo de 99%, no puede ser el único estudio en la búsqueda de IMC. Por otro lado, existe el inconveniente de ser dependiente del operador,

ya que existen artefactos de imagen que se pueden producir por ejemplo con la respiración^{10,11} y los estudios funcionales como son la tonometría, la oximetría por espectroscopia (durante endoscopia) y la venografía por RM que junto con la medición del gradiente de flujo postprandial con RM, son estudios funcionales que no han encontrado en la clínica un lugar bien establecido.

Debido a que el perfil de los pacientes con IMC son generalmente añosos, con pérdida de peso, aversión a los alimentos y dolor abdominal, el diagnóstico diferencial es con pancreatitis crónica y cáncer.

Tratamiento

En términos generales, aquellos pacientes con diagnóstico incidental de IMC, sin sintomatología manifiesta, deben ser tratados conservadoramente, con suspensión del tabaco en su caso, antiagregantes plaquetarios en pacientes con disección espontánea de la arteria mesentérica o empleo de anticoagulantes orales en pacientes con formación aguda de un trombo (isquemia mesentérica aguda sobre crónica). Por otro lado, el estado de desnutrición que algunos pacientes presentan, obliga al apoyo nutricional cuando el índice de masa corporal es <20 y la albúmina es < 3.¹²

La revascularización (quirúrgica o endovascular) solo está indicada en pacientes sintomáticos, con dolor abdominal y pérdida de peso y que se haya podido demostrar estenosis severas. El objetivo de dicho procedimiento es prevenir futuros infartos intestinales. La revascularización endovascular es el tratamiento inicial actualmente, aunque con mayor morbilidad o reestenosis más temprana, sin embargo, dichos eventos se pueden tratar nuevamente por el mismo método. La revascularización quirúrgica es más durable, aunque el riesgo operatorio es mayor, la reestenosis es menor.¹²

ISQUEMIA COLÓNICA

Es la forma más frecuente de isquemia intestinal. Afecta principalmente a pacientes añosos. Aproximadamente el 15% desarrollarán gangrena, y por lo que esto significa, el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible. El resto de los pacientes, aquellos que no desa-

rollan gangrena, tendrán afectación transitoria y se resolverá sin secuelas¹³.

La incidencia de la colitis isquémica en la población general es 4.5 a 44 casos por 100,000 personas anualmente, afectando más a hombres que a mujeres. Las causas de la isquemia colónica son múltiples, pero pueden ser divididas en dos grandes categorías: causas oclusivas y no oclusivas. Cualquiera de estas causas puede desencadenar una cascada de eventos que resultan en compromiso del flujo mesentérico, lo cual generará diferentes grados de isquemia, y es la severidad de la isquemia la que determinará el compromiso y cantidad de segmentos colónicos afectados, la terapéutica elegida, así como el pronóstico. De tal modo que una terapia conservadora se ofrecerá a la colitis no gangrenosa (20 a 25% de los pacientes) y la resección quirúrgica estará indicada en casos de necrosis transmural¹⁴.

La extensión de la revascularización dependerá del número de vasos afectados y será este el criterio que deberá imperar.

¿Por qué el colon es tan susceptible a la isquemia?

Existen zonas de menor flujo sanguíneo como son el rectosigmoides y el marco esplénico lugares donde se unen circulación colónica y de otras áreas del intestino. En caso de que se comprometa la circulación sistémica, la hipotensión subsecuente desencadenará múltiples mecanismos para proteger el flujo sanguíneo cerebral a expensas del flujo sanguíneo visceral, por otro lado la microcirculación del colon no es tan abundante como la del resto del tubo digestivo¹⁵.

En cuanto al diagnóstico, éste debe ser pensado en todo paciente (en particular añosos) con cualquiera de los factores de riesgo antes mencionados y que se presenten con dolor abdominal en cuadrantes inferiores y con diarrea sanguinolenta o hematoquecia. Entre los pacientes que no requieren exploración abdominal urgente la colonoscopia, así como la arteriografía son los métodos diagnósticos preferidos. Aunque la TACMC es el primer estudio diagnóstico, los hallazgos son inespecíficos (engrosamiento de la pared colónica, edema e impresiones digitales) la mayoría de las veces. En los casos avanzados es ca-

paz de diferenciar eficientemente la necrosis colónica, perforación, gas en el sistema porto-mesentérico, lo cual es indicación de resección de urgencia¹⁵.

La colonoscopia se debe realizar en aquellos pacientes con cuadros menos severos, ya que de diagnosticarse peritonitis o perforación está contraindicada. Esta deberá de realizarse con insuflación de CO₂. Durante la exploración endoscópica se podrán ver edema de la mucosa y pequeñas ulceraciones de la mucosa en los casos leves, hasta úlceras necróticas, sangrantes y mucosa cianótica en los casos avanzados. La arteriografía no necesariamente es fácil de realizar, ya que la mayoría de los pacientes se encuentran hemodinámicamente inestables y deshidratados, por lo que existe el riesgo de complicaciones por la administración de medio de contraste. La reanimación intensiva del estado circulatorio del paciente es obligada.¹⁵⁻¹⁶

El manejo de la colitis isquémica está dividido en tratamiento de apoyo y tratamiento intervencionista. El tratamiento de apoyo consiste en succión nasogástrica, soluciones IV, antibióticos de amplio espectro (para prevenir la translocación bacteriana a través de la mucosa isquémica ya que se pierde la función de barrera intestinal) y terapia antitrombótica (indicada en trombosis de la vena mesentérica o émbolo cardiaco; no indicada en enfermedad isquémica no oclusiva), ya que se ha descrito recanalización de la vena trombosa-da).¹⁵⁻¹⁶

La terapia intervencionista puede ser de dos tipos: endovascular (la cual se tratará en otro capítulo) y la quirúrgica. Esta última dependerá de la localización del colon afectada:

- La isquemia y necrosis del colon derecho: colectomía derecha y anastomosis primaria. Si hay perforación libre: colectomía derecha, ileostomía terminal y fístula mucosa.
- Isquemia del colon izquierdo: resección de sigmoides o colectomía izquierda con estoma proximal y fístula mucosa distal, o procedimiento de Hartmann dependiendo de la extensión.
- En caso de gran extensión del colon, puede realizarse colectomía subtotal con ileostomía terminal.

En algunos casos es necesario reexplorar al enfermo para valorar la progresión de la extensión en las siguientes 12 a 24 horas de la cirugía original¹⁶.

ISQUEMIA MESENTÉRICA NO OCLUSIVA (IMNO)

Se define como la gangrena intestinal que ocurre a pesar de arterias permeables y sin signos de embolismo, disección o estrangulación. Este fenómeno se debe fundamentalmente a vasoconstricción esplácnica, secundaria a estados prolongados de bajo flujo, involucrando espasmo de las ramas de la AMS. La isquemia intestinal depende de la adecuada perfusión sistémica y circulación colateral, el número y calibre de los vasos mesentéricos que son afectados y la duración de la isquemia. El intestino es capaz de compensar la disminución de 75% del aporte de sangre por cerca de 12 horas sin presentar lesión alguna, en buena medida por la extracción aumentada de oxígeno.¹⁷

La IMNO es generada por los mecanismos que mantienen la homeostasis en relación al flujo sanguíneo cardiaco y cerebral, a expensas de la circulación periférica y esplácnica. Tanto la vasopresina como la angiotensina son mediadores neurohumorales de este fenómeno y probablemente sean los disparadores del espasmo vascular.¹⁷⁻¹⁸

La IMNO se presenta en el 20-30% de los casos de IMA y tiene los siguientes factores de riesgo:¹⁸

- Falla cardiaca o choque cardiogénico
- Enfermedad arterial periférica
- Insuficiencia aórtica
- Choque séptico
- Arritmias cardiacas
- Medicamentos vasoconstrictores
- Abuso o sobredosis de cocaína o ergotamina
- Bypass cardiopulmonar reciente
- Diálisis

El cuadro clínico es muy variado, puede iniciar súbitamente, con dolor abdominal intenso periumbilical; sin embargo, el dolor puede estar ausente en el 25% de los casos. Se acompaña de sintomatología no específica como es náusea, vómito, distensión abdominal y en ocasiones evacuaciones sanguinolentas.

Existen datos de descompensación cardíaca (falla cardíaca congestiva), hipotensión, hipovolemia y arritmias cardíacas.¹⁸

A la exploración física el abdomen puede ser normal o con discreto malestar o dolor. En caso de necrosis intestinal el abdomen puede tener signos de íleo y peritonitis.

Los exámenes de laboratorio pueden presentar elevación de leucocitos, hematocrito, lactato sérico y acidosis metabólica. En cuanto a los estudios de imagen, las radiografía simples de abdomen pueden ayudar a descartar otras patologías o perforación, pero no son específicas para isquemia. La TACMC puede ayudar en la detección temprana del compromiso intestinal, aunque también puede ayudar a descartar otras patologías. Por último la angiografía con sustracción digital, permite un adecuado diagnóstico y potencial terapéutico.¹⁸

El tratamiento incluye corrección del factor precipitante (por ejemplo falla cardíaca), corrección de la acidosis metabólica, antibióticos de amplio espectro, colocación de sonda nasogástrica. La intervención quirúrgica solo está indicada en casos de perforación.¹⁹

OCCLUSIÓN VENOSA MESENTÉRICA (OVM)

La trombosis venosa mesentérica se produce por el estancamiento del flujo sanguíneo, lesión vascular e hipercoagulabilidad. La trombosis de las grandes venas tienen como precipitantes la pancreatitis o la esplenectomía; los estados de hipercoagulabilidad favorecen la formación de trombo en las vénulas, vasa recta y arcadas venosas. De acuerdo a la localización, la OVM casi siempre involucra al intestino delgado distal y rara vez al colon (íleon 64 a 83%, yeyuno distal 50 a 81%, colon 14% y duodeno 4 a 8%), posiblemente por qué el intestino delgado es drenado por la vena mesentérica superior y el colon por la mesentérica inferior, la cual tiene más colaterales.²⁰

La reducción del flujo sanguíneo venosos por la oclusión aguda de una o más venas mesentéricas, reduce la presión de perfusión, debido esto a un incremento en la resistencia en la red venosa mesentérica. El flujo se estaciona, incrementando la presión venosa,

lo cual genera salida de líquido al tercer espacio, edema importante de la pared intestinal y hemorragia submucosa. Si la vasa recta y las arcadas venosas se ocluyen, se da el infarto intestinal. Otros factores que se suman a los ya descritos y que facilitan el infarto intestinal, es el secuestro de líquido intraluminal, lo que favorece deshidratación, hipovolemia, hipotensión sistémica y espasmo arterial, como respuesta a la hipotensión.²⁰

La incidencia de OVM aguda se calcula de 2 a 2.7 por 100,000 personas año. La OVM crónica se encuentra en 24 a 40% del total de casos de OVM que son sometidos a estudio, pero su incidencia real se desconoce ya que muchos de los pacientes son asintomáticos.²⁰

Al igual que para las otras manifestaciones de isquemia intestinal, la OVM presenta factores de riesgo:²¹⁻²²

- Masa abdominal (ej. pseudoquistes, tumor) que comprime al sistema venoso
- Procesos inflamatorios abdominales (ej. pancreatitis aguda, diverticulitis)
- Enfermedades mieloproliferativas
- Hipertensión portal
- Historia familiar de tromboembolismo
- Trombofilia adquirida (ej. tumoral u hormonal)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Trombofilia heredada (Mutación del Factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de proteína S, deficiencia de proteína C, deficiencia de antitrombina III, resistencia a proteína C activada y síndrome antifosfolípido).
- Escleroterapia endoscópica

Presentación clínica

Actualmente se reconocen tres tipos de presentación:

- **Aguda:** Inicio de pocas horas hasta 4 semanas del inicio de los síntomas, se caracteriza fundamentalmente por dolor cólico, súbito, periumbilical. Se asocia con infarto intestinal.
- **Subaguda:** Inicio insidioso, se presenta de días a meses en su evolución. Fisiopatológicamente hay un daño importante, pero se compensa adecuadamente por las colaterales, lo que permite la recuperación del intestino.
- **Crónica:** La gran mayoría de los pacientes son asintomáticos y son diagnosticados inci-

dentamente. Los pacientes sintomáticos presentan datos y complicaciones de hipertensión portal. La minoría de estos pacientes, pueden tener dolor abdominal intermitente postprandial, debido a la demanda sanguínea.²²⁻²³

Diagnóstico

Al igual que con otros tipos de isquemia intestinal, debe haber un índice de sospecha muy alto, ya que los hallazgos clínicos, exploración física y laboratorios son poco específicos. El diagnóstico de certeza, se basa en la demostración del trombo en las venas mesentéricas, por lo que la TACMC es el estudio inicial, ya que puede demostrar el trombo, pero también las alteraciones en la pared intestinal, así como sus complicaciones. Además permite la valoración quirúrgica inmediata. El estudio que con más certeza diagnostica la trombosis mesentérica es la venografía por resonancia magnética. En cambio la angiografía podría no ser necesaria en estos casos.²³

Es importante hacer un buen diagnóstico de los factores de riesgo ya mencionados.

Tratamiento

El tratamiento de la OVM se divide en tratamiento médico y tratamiento intervencionista. El tratamiento médico es reposo en cama, ayuno y succión nasogástrica para descomprimir el intestino, reanimación hídrica con soluciones IV, uso de antibióticos de amplio espectro y terapia anticoagulante (heparina

no fraccionada o heparina de bajo peso molecular). Es importante el monitoreo de la presión intraabdominal ya que estos pacientes son proclives a desarrollar síndrome compartimental intraabdominal. La valoración de la evolución de los pacientes es importante. Aquellos pacientes con deterioro clínico o alta sospecha de infarto intestinal tienen indicación quirúrgica. El abordaje que se propone es un abordaje con laparotomía exploradora abierta, no laparoscópica, ya que insuflación del abdomen en el último abordaje, aumentaría la presión intraabdominal y empeoraría la perfusión del intestino. Es recomendable dejar el abdomen abierto ya que no solo evita el síndrome compartimental, sino que permite la observación de la viabilidad intestinal, por si se requiere extensión de la resección.²³⁻²⁴

Se ha descrito el uso de estreptoquinasa, uroquinasa y del activador tisular del plasminógeno como terapia trombolítica ya sea por vía intravenosa como transcatéter.

El manejo oportuno de este padecimiento permite sobrevida a 5 años superior al 70%, siempre que se manejen adecuadamente los factores predisponentes.²³⁻²⁴

CONCLUSIÓN

La isquemia intestinal es una patología que pone en peligro la vida de los pacientes, el diagnóstico oportuno, así como su tratamiento, no solo mejoran el estado del paciente sino que permiten sobrevidas prolongadas, con aceptable calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Petersen AS, Kollman JJ, Meerwaldt R, *et al.* Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg* 2014; 60: 111.
2. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, *et al.* Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 516.
3. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischaemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 275.
4. Acosta S. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 171.
5. Corcos O, Castier Y, Sibert A *et al.* Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 158.
6. Wilson DB, Mostafavi K, Craven TE, *et al.* Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly americans. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2095.
7. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 283.
8. Veenstra RP, ter Steege RW, Geelkerken RH, *et al.* The cardiovascular risk profile of atherosclerotic gastrointestinal ischemia is different from other vascular beds. *Am J Med* 2012; 125: 394.
9. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2013; 38: 714
10. Shirkhoda A, Konez O, Shetty AN, *et al.* Mesenteric circulation: three-dimensional MR angiography with gadolinium-enhanced multiecho gradient-echo technique. *Radiology* 1997; 202: 257.
11. Van Petersen AS, Meerwaldt R, Kolkman JJ, *et al.* The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1603.
12. Tallarita T, Oderich GS, Gloviczki P, *et al.* Patient survival after open and endovascular mesenteric revascularization for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2013; 57: 747.
13. Scharff JR, Longo WE, Vartanian SM, *et al.* Ischemic colitis; spectrum of disease and outcome. *Surgery* 2003; 134: 624-629.
14. Washington C, Carmichael JC. Management of ischemic colitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25: 228-235.
15. Rezende-Neto JB, Rotstein OD. Abdominal catastrophes in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2013; 29: 1017-1044.
16. Moszkowics D, Mariani A, Trésallet C, *et al.* Ischemic colitis: the ABCs of diagnosis and surgical management. *J Vasc Surg* 2013; 150: 19-28.
17. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced Changes in the Splanchnic Circulation Affecting Systemic Hemodynamics. *Anesthesiology* 2004; 100: 434-9.
18. Björck M, Wanhainen A. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment. *Semin Vasc Surg* 2010; 23: 54.
19. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, *et al.* Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002; 35: 445.
20. Abu-Daff S, Abu-Daff N, Al-Shahed M. Mesenteric venous thrombosis and factors associated with mortality: a statistical analysis with five-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1245.
21. Leach SD, Meier GH, Gusberg RJ. Endoscopic sclerotherapy: a risk factor for splanchnic venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989; 10: 9.
22. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, *et al.* Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95: 1245.
23. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285.
24. Hedayati N, Riha GM, Kougias P, *et al.* Prognostic factors and treatment outcome in mesenteric vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42: 217.

Diagnóstico por imagen y tratamiento endovascular de la isquemia intestinal aguda

Dr. Yukiyesi Kimura Fujikami

ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA

La Isquemia Intestinal o Mesentérica Aguda (IMA), es una causa poco común de dolor abdominal agudo (menor al 1% de las emergencias abdominales), pero implica una emergencia vascular real, que pone en riesgo la vida del paciente. Los principales factores de riesgo son: edad mayor a los 60 años, antecedente de enfermedad vascular o enfermedad valvular cardíaca, arritmia cardíaca, embolismo, hipotensión, insuficiencia cardíaca reciente y estado de hipercoagulabilidad.

Se requiere de alta sospecha clínica para confirmar el diagnóstico de certeza rápidamente, ya que si no se diagnostica y por ende, no se da el tratamiento adecuado para restablecer el flujo sanguíneo intestinal oportunamente, puede complicarse con infarto y necrosis intestinal, respuesta inflamatoria significativa y muerte. La intervención temprana por lo tanto, puede detener y revertir este proceso isquémico pudiéndose lograr la recuperación clínica completa.

Las causas principales de la IMA incluyen: émbolos arteriales, que ocurren más frecuentemente (40-50%), trombosis arterial (20-30%), obstrucción venosa (5-18%) y causas no oclusivas (20-30%).¹⁻³ Los signos clínicos pueden ser muy variados e inespecíficos, aunque sin importar la causa, los pacientes manifiestan dolor abdominal intenso, desproporcionado y que no corresponde a los hallazgos físicos.⁴ Los factores de riesgo y la evolución clínica difieren de acuerdo a la fisiopatología del proceso subyacente.

Embolismo Arterial. Se presenta en pacientes con cardiopatía que predispone el proceso embólico, generalmente taquiarritmia (fibrilación auricular) y trombos, aunque también puede ocurrir como complicaciones de cateterismo aórtico. El inicio de la sintomatología es agudo, con dolor abdominal intenso, continuo y desproporcionado a los hallazgos de la exploración física. Se puede acompañar de náusea y diarrea sanguinolenta. La IMA debe sospecharse en pacientes con arritmias cardíacas (ej. fibrilación auricular), posterior a intervenciones arteriales en el territorio de la aorta abdominal y aquellos con infarto miocárdico reciente.⁴

Trombosis Arterial. Se presenta en pacientes con aterosclerosis en los que, la trombosis puede presentarse como complicación de un aneurisma aórtico o disección. En estos pacientes, a diferencia del embolismo arterial, el inicio de la sintomatología es insidiosa en la mayoría de los pacientes. En algunos casos, precedida con síntomas de isquemia mesentérica crónica, como dolor postprandial intermitente, aversión a los alimentos y pérdida de peso (angor mesentérico). También puede existir evidencia de enfermedad aterosclerosa en otros territorios, como enfermedad arterial coronaria y periférica.

Trombosis Mesentérica Venosa. Frecuentemente afecta a pacientes de menor edad, algunos con antecedentes y riesgo de hipercoagulabilidad. La sintomatología puede presentarse después de trombosis arterial aguda y generalmente con evolución clínica menos dramática.

Isquemia Mesentérica No Oclusiva (IMNO). Generalmente se presenta en pacientes de edad mayor, en malas condiciones clínicas y vasoconstricción esplácnica. Algunos pacientes pueden cursar sin dolor, aunque con manifestaciones clínicas de gravedad, que requieren su manejo en unidades de terapia intensiva, tales como hipotensión arterial muy importante, que se ha desencadenado por choque cardiogénico o séptico, que precede a la isquemia mesentérica no oclusiva, debido a vasoespasmo arterial del intestino, intenso y prolongado. Los síntomas se desarrollan a lo largo de varios días, con malestar abdominal vago. El diagnóstico generalmente se establece cuando se establece el infarto intestinal, con exacerbación del dolor, vómito, diarrea sanguinenta e hipotensión arterial y taquicardia, lo que sugiere el diagnóstico de IMNO, especialmente si se demuestra la permeabilidad de la vena mesentérica superior.⁵

La IMNO debe sospecharse especialmente en aquellos pacientes que reciben medicamentos o sustancias vasoconstrictoras,

tales como cocaína, ergotamina, vasopresina o norepinefrina, que desarrollan dolor abdominal. También debe investigarse en pacientes con dolor abdominal posterior a cirugía por coartación de la aorta o revascularización por isquemia intestinal debido a obstrucción arterial.

En los exámenes de laboratorio, se encuentra leucocitosis y acidosis láctica, la amilasa sérica está elevada en la mitad de los pacientes y en una cuarta parte de los pacientes, se encuentra sangre oculta en heces.

El diagnóstico de IMA debe ser confirmado rápidamente en etapa temprana, con métodos de Imagen con alta sensibilidad y especificidad. Las radiografías simples muestran por lo general, únicamente datos inespecíficos como dilatación de asas intestinales, aunque en estadios más avanzados, se puede encontrar dilatación de asas intestinales, aumento del espacio interasa por edema y/o ascitis, pneumatosis intestinal (gas intramural) y gas en la vena porta y sus ramas. (Figura 1)

Figura 1. Radiografía Simple de Abdomen en decúbito. Se observa dilatación de asas de intestino delgado, con prominencia de las válvulas conniventes y pneumatosis intestinal.



La AngioTomografía Computada (AngioTC) es en la actualidad, la mejor modalidad diagnóstica para la IMA. En un estudio se demostró que la AngioTC en pacientes con sospecha de IMA, la existencia de por lo menos uno de los siguientes signos: trombosis arterial o venosa, gas intramural en la pared del intestino, gas en la vena porta, ausencia de realce de la pared intestinal e infarto hepático o esplénico, mostró una sensibilidad diagnóstica de 64%, especificidad de 92% y certeza diagnóstica de 75%.⁶ La AngioTC tiene una alta sensibilidad para establecer el diagnóstico de trombosis de la vena mesentérica superior, con sensibilidad del 100% vs 70% para la angiografía y ultrasonografía con Doppler. (Figura 2)

INDICACIONES

El tratamiento quirúrgico aún sigue considerándose como el estándar de manejo, aún en ausencia de signos peritoneales; sin embargo, la mortalidad inherente al tratamiento quirúrgico, aún es significativamente alta, hasta del 50%.⁷

Las técnicas de tratamiento endovascular son alternativas reales en casos seleccionados,

principalmente en estadios tempranos, en los que son muy efectivos.⁸ En casos de falla de la técnica endovascular con progresión de los síntomas o desarrollo de infarto intestinal, el paciente debe ser tratado quirúrgicamente. El manejo multidisciplinario es muy importante, debiéndose incluir a diversos especialistas como gastroenterólogos, cirujanos, anestesiólogos y radiólogos.

ISQUEMIA MESENTÉRICA NO OCLUSIVA

La angiografía está indicada en pacientes en los que se sospecha esta condición clínica y no mejoran con el manejo específico de las causas que la produjeron. La angiografía puede demostrar el vasoespasmo arterial característico (Figura 3) y permite la administración directa de medicamentos vasodilatadores, a través del catéter, en aquellos pacientes en los que no ha habido respuesta adecuada a las medidas de soporte sistémicas y también en pacientes con isquemia intestinal secundaria a cocaína o ergotamina. La persistencia de síntomas abdominales a pesar de la desaparición del vasoespasmo, es una indicación formal para el tratamiento quirúrgico mediante laparotomía y resección del intestino con necrosis.

Figura 2a. Corte axial de Tomografía Computada con medio de contraste. Se muestra el defecto de llenado hipodenso, dentro de la vena esplénica y la vena mesentérica superior, que representa trombosis esplácnica. Ascitis adyacente al hígado.

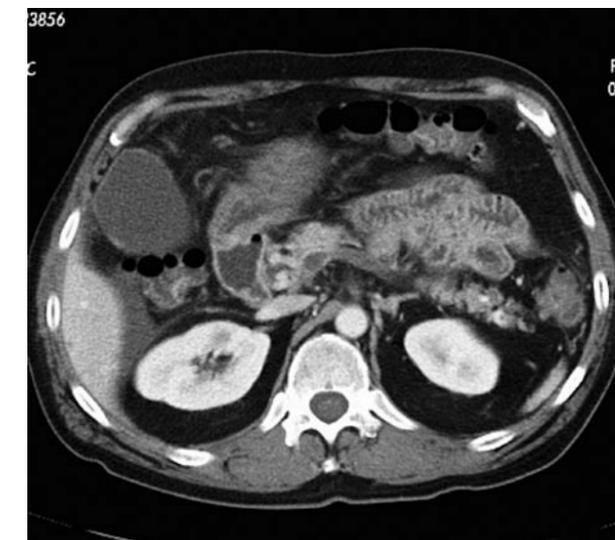
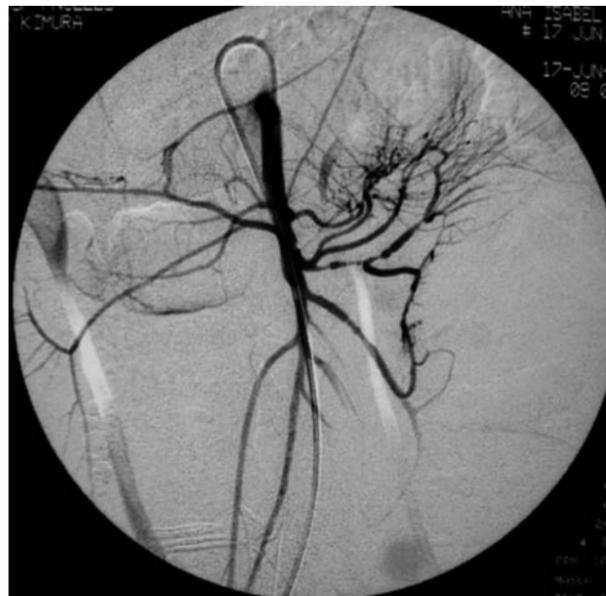


Figura 2b. Reconstrucción multiplanar de tomografía computada con contraste IV. Se demuestra la extensión del trombo a la vena mesentérica superior y al tronco de la vena porta principal.



Figura 3. Arteriografía Selectiva de la Arteria Mesentérica Superior. Es evidente el adelgazamiento segmentario de las ramas yeyunales, que dan la imagen en “salchicha”.



TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL

El tratamiento estándar para los pacientes con embolia obstructiva aguda o trombosis, es mediante embolectomía o revascularización y cuando es necesaria, la resección del intestino necrosado. Los medicamentos vasodilatadores son una opción de soporte terapéutico fundamental. Se pueden utilizar en etapas pre y posoperatoria, para reducir el vasoespasmo asociado en casos de oclusión arterial completa.

El uso de agentes trombolíticos administrados en forma rápida y antes de que se establezca el infarto intestinal, con la posibilidad de limitar o revertir la isquemia intestinal. Su uso ha sido propugnado para el manejo de émbolos distales, reservando el tratamiento quirúrgico para las lesiones proximales.⁹ Sin embargo, también se han obtenido buenos resultados con la trombolisis de émbolos proximales.¹⁰ La angioplastia puede utilizarse en forma complementaria para tratar estenosis subyacentes y cuando la recanalización arterial ha sido insuficiente.¹¹

La Angioplastia Percutánea Transluminal (APT) y/o la colocación de *Stents*, son modalidades de manejo común para la isquemia mesentérica crónica, que se mantienen como una opción en casos agudos, sobretodo en aquellos casos, en los que no hay evidencia de infarto intestinal, aún con signos de irritación peritoneal.¹²⁻¹⁴ (Figura 4)

Estas técnicas de manejo percutáneo endovascular (trombolisis, APT, *Stents*), aunque con uso limitado para la obstrucción arterial aguda, son una opción razonable, dada la alta mortalidad asociada con cirugía abierta.^{4,12}

TROMBOSIS VENOSA

El pilar de la terapia para pacientes con trombosis venosa mesentérica es la anticoagulación, con la resección intestinal del segmento afectado.¹⁵ La terapia trombolítica se ha limitado para el manejo de trombosis venosa con sintomatología leve y habiendo descartado la existencia de contraindicaciones formales para este tratamiento.¹⁶

CONTRAINDICACIONES

- Relacionadas a la Angiografía: Incluyen la alergia al medio de contraste e insuficiencia renal o cardíaca.
- La presencia de infarto intestinal o elevación significativa de niveles de ácido láctico, debe inclinarse hacia el tratamiento quirúrgico.
- Otras contraindicaciones para el tratamiento endovascular es la alteración no corregible de la coagulación y choque séptico.
- Se ha reportado la precipitación cuando se ha mezclado papaverina con heparina, solución de Riger, agentes trombolíticos y medio de contraste. La papaverina está contraindicada en pacientes con bloqueo ventricular completo.
- Contraindicaciones habituales o estándar de la trombolisis.

EQUIPAMIENTO TÉCNICO

Han habido importantes avances en la biotecnología, para el perfeccionamiento de catéteres y guías angiográficas, así como en la sofisticación de equipos de angiografía, como son los intensificadores de Imagen y monitores planos de alta definición, angiografía rotacional, mapeo vascular (*road mapping*), etc. El desarrollo de medicamentos fibrinolíticos y medios de contraste ha permitido a los radiólogos intervencionistas tratar en forma segura y efectiva la isquemia intestinal con cateterismo selectivo y superselectivo.

ANATOMÍA Y ABORDAJE

La IMA es generalmente debida a la patología en el territorio de la Arteria Mesentérica Superior y la Vena Mesentérica Superior. La obstrucción de los vasos mesentéricos inferiores, generalmente causan menos sintomatología debido a que coexisten con circulación colateral. Entre las arterias viscerales, la AMS es la más susceptible de embolizar (90%) debido a su ángulo de emergencia de la aorta, así como por el alto flujo sanguíneo. En 50% de los casos, los émbolos se alojan a unos 6 a 8 cm del origen de la AMS, en el sitio de estrechamiento de la arteria cólica derecha, en 18% en el origen de la AMS y en 25%, en

Figura 4a. Corte de Tomografía Computada Simple. Se observa un *stent* (endoprótesis vascular metálica), en el sitio de emergencia de la AMS, para la repermeabilización vascular por trombosis y estenosis por aterosclerosis.



Figura 4b. Corte de Tomografía Computada con contraste IV. Se observa la permeabilidad del *stent* en la AMS, confirmada por el flujo del medio de contraste a través del *stent*.

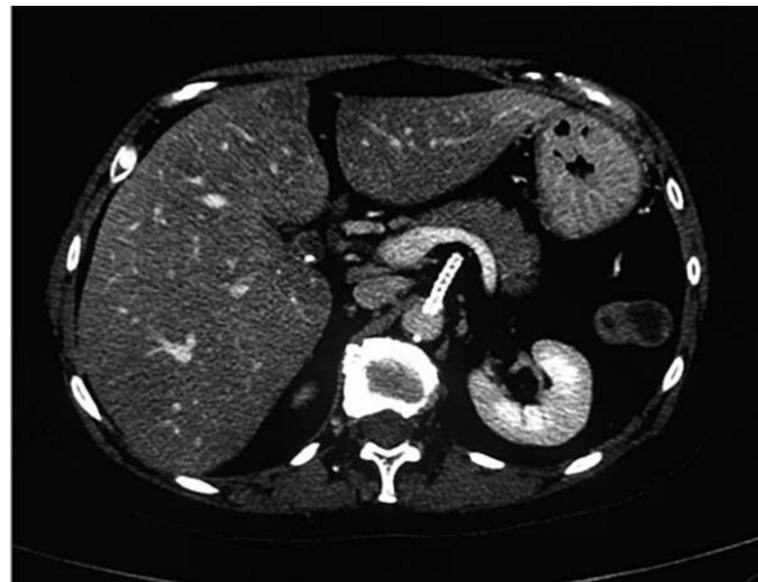


Figura 4c. Reconstrucción de Tomografía Computada (MIP). Se confirma la permeabilidad del *stent* colocado en la AMS, con flujo distal. Un *stent* adicional colocado en la emergencia del tronco celíaco, aunque deformado, también se encuentra permeable.



el nacimiento de la arteria cólica derecha y la arteria ileocólica-apendicular. La arteria mesentérica inferior es raramente afectada por embolismo, debido a su pequeño calibre y flujo.

Después de la estabilización cardiovascular, mediante la administración de fluidos intravenosos, control del dolor y la administración de antibióticos de amplio espectro, se debe realizar la aortografía abdominal en proyección anteroposterior y lateral, utilizando un catéter "cola de cochino". El origen del tronco celíaco, la AMS y la AMI, se observan en la proyección lateral. En la proyección anteroposterior se analizan mejor los vasos colaterales y los procesos patológicos aórtico o viscerales asociados. La Vena Mesentérica superior se debe estudiar en adquisiciones tardías.

Debido a la orientación caudal de la AMS, el acceso anterógrado por vía braquial puede ser de gran utilidad, utilizando un introductor largo para canular la AMS, utilizando un catéter tipo cobra o multipropósito. En el acceso femoral, puede ser necesaria, una guía metálica de mayor rigidez, que de suficiente soporte para facilitar el paso de catéteres a la AMS.

El émbolo intravascular, generalmente aparece como un defecto de llenado hipodenso, redondo y bien definido, que provoca la interrupción abrupta del flujo sanguíneo en el origen de la arteria cólica media, frecuentemente asociado a vasoespasmo intenso y otros émbolos arteriales sistémicos.¹⁷ La trombosis aparece como una oclusión cónica, cercana al origen de la AMS y generalmente asociada a una placa de ateroma difusa y circulación colateral.

Los hallazgos típicos de trombosis mesentérica venosa incluyen: trombo visible en la VMS, reflujo del medio de contraste a la aorta, una fase arterial prolongada con acumulación del medio de contraste, engrosamiento de las paredes del intestino, extravasación del medio de contraste hacia el lumen intestinal y defectos de llenado en la vena porta o ausencia completa de una fase venosa. La isquemia mesentérica no oclusiva se caracteriza por flujo lento y adelgazamiento del origen de múltiples ramas de la AMS, dilatación y adelgazamiento de ramas intestinales en forma alternada (signo de "serie de salchichas"), espasmo de arcadas mesentéricas y defectos de llenado de vasos intamurales. La permeabilidad de la VMS debe ser confirmada para establecer este diagnóstico.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

Infusión Angiográfica de Medicamentos Vasodilatadores

La papaverina se disuelve en solución salina isotónica a una concentración de 1 mg/mL, aunque puede utilizarse en mayores concentraciones. Generalmente se administra un bolo de 60 mg de papaverina en forma selectiva a la AMS, a través del catéter, inmediatamente después de observarse el vasoespasmo arterial, durante la angiografía diagnóstica. La inyección en bolo, es seguida por una infusión de 30 a 60 mg/h y la dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica, a las 24 hrs. La infusión de papaverina puede ser prolongada hasta por 12 a 24 horas después de la cirugía. El catéter es lavado con solución salina por 30 minutos y se repite la angiografía. Si persiste el vasoespasmo, el ciclo debe repetirse cada 24 horas por un máximo de 5 días.¹⁸

Recientemente otros vasodilatadores han sido utilizados en el tratamiento de la IMNO. Se ha utilizado alprostadil en bolos de 20 g, administrados en bolo a la AMS, seguida de una perfusión intrarterial de 60 µg durante 3 días, sola o en combinación con perfusión subsecuente de tolazolina combinada con heparina sódica.

AGENTES TROMBOLÍTICOS INYECTADOS ANGIOGRÁFICAMENTE

En 1979, Jamieson et al.¹⁹ utilizaron la estreptoquinasa y heparina. Desde entonces, han sido utilizados otros agentes trombolíticos y métodos de administración: uroquinasa, activador de plasminógeno tisular (rTPA) y diferentes combinaciones, siendo el más utilizado actualmente el rTPA con el uso concomitante de heparina.²⁰ Si los síntomas no mejoran en un lapso de 4 horas o si se desarrollan signos de peritonitis, la cirugía debe ser realizada.

ANGIOPLASTÍA

Existen muchos casos de isquemia mesentérica tratados mediante APT. También se puede implantar un *Stent*, prefiriéndose los de tipo autoexpandible, sin realizar predilatación, más que utilizar *Stents* expandibles con balón. Se debe utilizar heparina durante el procedimiento, seguido por heparina de bajo peso molecular por 2 días y administrar terapia oral de antiagregantes plaquetarios con ácido acetilsalicílico y ticlopidina.

TÉCNICAS COMBINADAS PARA RECANALIZACIÓN ARTERIAL

La fragmentación mecánica intra-arterial combinada con trombolisis local ha sido utilizada. Puede ser necesario realizar la angioplastia para tratar estenosis subyacente después de la trombolisis de una arteria ocluida.²¹

RECANALIZACIÓN VENOSA

Casos de tratamiento exitoso han sido reportados, utilizando agentes trombolíticos intravasculares, por vía arterial mesentérica, abordaje transyugular y transhepático, en combinación con diferentes dispositivos de trombectomía y fragmentación mecánica.²²⁻²⁴ (Figura 5)

Figura 5a. Abordaje Percutáneo Transhepático de la Vena Porta. Paciente con trombosis venosa portomesentérica; se decidió este abordaje percutáneo para realizar la fragmentación y trombolisis de los coágulos demostrados por AngioTC.



Figura 5b. Control angiográfico posterior a la fragmentación mecánica y trombolisis directa. Se observa la vena mesentérica superior y la vena porta recanalizadas, con restauración del flujo hepatopetal. Clínicamente con mejoría y desaparición de los síntomas.



CONTROVERSIAS

La angiografía permanece como el estándar de oro de la técnica diagnóstica, sin embargo, la Tomografía Computada con protocolo de AngioTC, ha sido muy útil, para el diagnóstico de la IMA, y especialmente para la trombosis venosa mesentérica.

Debido a que la Radiología Intervencionista tiene un papel importante en el manejo de pacientes con pronóstico quirúrgico grave, la angiografía diagnóstica debería realizarse en todos los pacientes con sospecha de isquemia mesentérica, que permite confirmar el diagnóstico y si aún es posible, la planeación del tratamiento endovascular.

La arteriografía previa al tratamiento quirúrgico permite detectar la existencia de émbolos que requieran embolectomía y/o reconstrucción vascular, además del manejo del vasoespasmo en el período prequirúrgico.

Aún existe controversia en cuanto al manejo percutáneo endovascular, la técnica más adecuada, que agente trombolítico es el óptimo, la vía y método de administración, así como la duración del tratamiento.

RESULTADOS

No existen resultados de ensayos clínicos controlados acerca del método óptimo para diagnosticar o tratar la IMA. La eficacia de la papaverina intrarterial tampoco ha sido probada en estudios controlados y aleatorizados, sin embargo, se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad al 46%, en comparación con el manejo tradicional, cuya mortalidad se encuentra en el rango del 70 al 80%.²⁵

El éxito clínico inicial fue obtenido y la IMA fue resuelta en todos los pacientes, que fueron tratados con aprostadil: uno se recuperó totalmente y otros tres fallecieron posteriormente por complicaciones de sus padecimientos de base.¹⁸ Utilizando tolazolina, la mortalidad general fue del 30% (7 de 23 pacientes).

No hay estudios comparativos de los diferentes tratamientos con agentes trombolíticos. La infusión intrarterial es mejor que la administración intravenosa, asociada con meno-

res complicaciones, alta concentración del trombolítico en contacto con el trombo y posibilidad de monitoreo angiográfico de la lisis del coágulo. El uso de uroquinasa fue exitoso en el 90% de los pacientes, con la trombolisis intrarterial, con resolución del dolor abdominal en 70% en el lapso de una hora. Este signo es uno de los signos más significativos en la predicción de éxito de la fibrinólisis. Los resultados son mejores en proceso embólico, más que en trombosis en la AMS. La mayoría de los casos, en que se lograron resultados exitosos con los agentes trombolíticos, fueron pacientes estables sin signos de infarto intestinal.²⁶

En comparación, Bingol *et al.*²⁷ realizó embolectomía quirúrgica en 24 pacientes con embolismo agudo de la AMS (dentro de 6 horas después del inicio de los síntomas en 15 pacientes, 9 pacientes en el lapso de 6 a 12 horas y 3 pacientes con el inicio del manejo después de 12 horas). Después de la administración de de rTPA a bajas dosis, fue necesaria la resección quirúrgica segmentaria en 4 pacientes y resección quirúrgica extensa en 5 pacientes, los cuales subsecuentemente fallecieron. Resultados favorables fueron observados en los 19 pacientes restantes. Simonetti *et al.*²⁶ trataron exitosamente a 5 de 7 pacientes con IMA oclusiva con APT y/o trombolisis. La remisión de los signos clínicos fue observada en 4 pacientes (80%). Más recientemente, Gagnière *et al.*, trataron exitosamente a 8 pacientes con IMA trombótica, con buen resultado clínico en 5 pacientes quienes no requirieron de cirugía complementaria.²⁸

El tratamiento con anticoagulación ha mostrado ser efectivo, aunque el índice de recanalización no es tan alto como con la trombolisis intrarterial.²⁹ En una revisión de 11 pacientes tratados con trombectomía y/o trombolisis para trombosis de la VMS en ausencia de signos peritoneales, Kim y cols., reportaron recanalización exitosa en 10 pacientes, sin recurrencia de la trombosis a 42 meses de seguimiento.³⁰

COMPLICACIONES

La mortalidad en general de la IMA se mantiene muy alta, aún después del tratamiento quirúrgico (60-80%).¹ La complicación principal

de la papaverina intraarterial es la hipotensión, que puede ocurrir si el catéter de infusión, no está en posición selectiva dentro de la AMS y retrocede a la aorta. Se debe tener un monitoreo continuo de los signos vitales y confirmar mediante angiografía. Utilizando tolazolina, la mortalidad general fue del 30%.

Las complicaciones de la trombolisis percutánea incluyen hemorragia en el sitio de punción, embolización distal, reacciones alérgicas con estreptoquinasa (algunas veces con uroquinasa), síndrome post-revascularización y trombosis del catéter, que puede ser prevenida con la heparinización adyuvante.

La complicación principal de la APT, es el riesgo de embolización, que se considera menos importante cuando la oclusión es corta.²⁸ Este evento es altamente sugestivo angiográficamente, cuando existe retardo en el flujo anterógrado del medio de contraste, a pesar del buen resultado técnico obtenido al recanalizar la obstrucción. La trombolisis subsecuente debe ser efectiva en estos casos.²¹

Las complicaciones de la recanalización venosa incluyen hemorragia y trombosis refractaria.³⁰

CUIDADOS POST-PROCEDIMIENTO Y SEGUIMIENTO

El manejo posterior al procedimiento incluye la evaluación del dolor abdominal, monitoreo de los signos vitales, exámenes de laboratorio de electrolitos séricos, y anticoagulación. La nutrición parenteral puede ser iniciada en forma temprana, con vigilancia de la función hepática. Si se realiza resección intestinal, la recuperación intrahospitalaria puede ser prolongada y el paciente puede desarrollar "síndrome de intestino corto". En esta situación, los pacientes pueden requerir de dieta especial. Cuando se ha tratado una obstrucción corta, es indispensable realizar una AngioTC, un mes posterior al procedimiento, aún cuando el estado clínico del paciente sea satisfactorio. Si se implantó un *Stent*, se realiza otra AngioTC en 6 meses, para detectar reestenosis temprana.

CONCLUSIÓN

La IMA es una emergencia médica que pone en riesgo la vida y que requiere el diagnóstico y tratamiento oportuno, antes de que se establezca el infarto intestinal.

La AngioTC es muy útil para el diagnóstico y sobretodo, juega un papel muy importante en el diagnóstico de trombosis venosa mesentérica.

La arteriografía percutánea permanece como el estándar de oro para el diagnóstico. La trombolisis intrarterial debe ser efectuada en obstrucción mesentérica aguda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, *et al.* Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062.
2. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, *et al.* Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 1994; 20: 688-697.
3. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ* 2003; 326: 1372-1376.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, *et al.* ACC/AHA 2005 Guidelines For The Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1239-1312.
5. Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 555-562.
6. Taourel PG, Deneuville M, Pradel JA, *et al.* Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1996; 199: 632-636.
7. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, *et al.* Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. *Ann Surg* 2001; 233: 801-808.
8. Matsumoto AH, Tegtmeier CJ, Fitzcharles EK, *et al.* Percutaneous transluminal angioplasty of visceral arterial stenoses: results and long-term clinical follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 165-174.
9. Rodde A, Peiffert B, Bazin C, *et al.* Intra-arterial fibrinolysis of superior mesenteric artery embolism. *J Radiol* 1991; 72: 239-242.
10. Boyer L, Delorme JM, Alexandre M, *et al.* Local fibrinolysis for superior mesenteric artery thromboembolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 214-216.
11. VanDeinse WH, Zawacki JK, Phillips D. Treatment of acute mesenteric ischemia by percutaneous transluminal angioplasty. *Gastroenterology*, 1986; 91: 475-478.
12. Brountzos EN, Critselis A, Magoulas D, *et al.* Emergency endovascular treatment of a superior mesenteric artery occlusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24: 57-60.
13. Sheeran SR, Murphy TP, Khwaja A, *et al.* Stent placement for treatment of mesenteric artery stenoses or occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 861-867.
14. Goldberg MF, Kim HS. Treatment of acute superior mesenteric vein thrombosis with percutaneous techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1305-1307.
15. Yankes JR, Uglietta JP, Grant J, *et al.* Percutaneous transhepatic recanalization and thrombolysis of the superior mesenteric vein. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 289-290.
16. Leung AD, Matsumoto AH, Hagspiel KD, *et al.* Endovascular interventions for acute and chronic mesenteric ischemia. En: Baum S, Pencost MJ, editores. *Abrams' angiography interventional radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 398-414.
17. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 125-141.
18. Ernst S, Luther B, Zimmermann N, *et al.* Current diagnosis and therapy of non-occlusive mesenteric ischemia. *Rofo*. 2003; 175: 515-523.
19. Jamieson AC, Thomas RJ, Cade JF. Lysis of a superior mesenteric artery embolus following local infusion of streptokinase and heparin. *Aust N Z J Surg* 1979; 49: 355-356.
20. Roberts A. Thrombolysis: clinical applications. En: Baum S, Pencost MJ, editores. *Abrams' angiography interventional radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 233-256.
21. Wakabayashi H, Shiode T, Kurose M, *et al.* Emergent treatment of acute embolic superior mesenteric ischemia with combination of thrombolysis and angioplasty: report of two cases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004; 27: 389-393.
22. Rivitz SM, Geller SC, Hahn C, *et al.* Treatment of acute mesenteric venous thrombosis with transjugular intramesenteric urokinase infusion. *J Vasc Interv Radiol*. 1995; 6: 219-223.
23. Rosen MP, Sheiman R. Transhepatic mechanical thrombectomy followed by infusion of TPA into the superior mesenteric artery to treat acute mesenteric vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 195-198.
24. Takahashi N, Kuroki K, Yanaga K. Percutaneous transhepatic mechanical thrombectomy for acute mesenteric venous thrombosis. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 508-511.
25. Boley SJ, Sprayregen S, Siegelman SS, *et al.* Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery*. 1977; 82: 848-855.
26. Simonetti G, Lupattelli L, Urigo F, *et al.* Interventional radiology in the treatment of acute and chronic mesenteric ischemia. *Radiol Med (Torino)* 1992; 84: 98-105.
27. Bingol H, Zeybek N, Cingoz F, *et al.* Surgical therapy for acute superior mesenteric artery embolism. *Am J Surg*. 2004; 188: 68-70.
28. Gagnière J, Favrolt G, Alfidja A, *et al.* Acute thrombotic mesenteric ischemia. Primary endovascular treatment in eight patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 942-948.
29. Kaplan JL, Weintraub SL, Hunt JP, *et al.* Treatment of superior mesenteric and portal vein thrombosis with direct thrombolytic infusion via an operatively placed mesenteric catheter. *Am Surg* 2004; 70: 600-604.
30. Kim HS, Patra A, Khan J, *et al.* Transhepatic catheter-directed thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1685-1691.

Hepatopatía por medicamentos y suplementos

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

EN EL PASADO ESTA LA HISTORIA DEL FUTURO

El conocimiento inicial de la lesión hepática química se atribuyó a hepatotoxinas derivadas de los hongos, los cuales fueron responsables de muertes de reyes y príncipes antes del siglo XIX. Posteriormente, Bank (1794) describió la posible relación entre enfermedad hepática y la toxicidad del *arsénico*. En 1860, se describió la relación de intoxicación por fósforo con hígado graso agudo severo en 19 casos. Los primeros casos de hepatotoxicidad experimental se describen desde 1866 en modelos animales. La identificación de diferentes prototipos de hepatotoxinas como *iproniazida*, *cincofeno* y *sulfonamidas* inició el camino del conocimiento para las descripciones clínicas e histológicas de varios agentes hepatotóxicos antes de la segunda guerra mundial.^{1,2} A Hans Popper le gustaba decir que la Lesión Hepática Idiosincrática Inducida por Drogas (DILI) representaba una "pena para el progreso", refiriéndose a los agentes de esta época, tales como *halotano*, *isoniazida* (INH), *carbamazepina*, *fenitoína* y *alfa-metildopa*.³ Para los años 1980's, aproximadamente 1000 fármacos estaban enlistados como posible causa de lesión hepática. Las observaciones de Zimmerman durante la segunda mitad del siglo XX ayudaron a definir los principios fisiopatológicos y de diagnósticos en DILI actuales. De esta forma, el conocimiento actual de estos mecanismos de toxicidad ha sido una de las razones por las cuales nuevos compuestos se han detenido en las primeras fases de investigación, no se han aprobado para su uso o se han retirado posterior a la comercialización. La introducción de plataformas para evaluación de hepa-

totoxicidad, el sistema de reporte de efectos adversos de la FDA (*Food and Drug Administration*), proyectos centinela y Bases de Datos de Toxicidad Hepática entre otros, ha proporcionado herramientas potentes para predecir y detectar DILI oportunamente.² Gracias a este conocimiento evolutivo se puede iniciar a escribir el futuro y las primeras guías publicadas para el diagnóstico y manejo de DILI que son publicadas por el Colegio Americano de Gastroenterología.⁴

GENERALIDADES. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

La DILI es definida como una lesión hepática causada por un xenobiótico, droga, hierba o suplemento dietético cuando todas las demás explicaciones razonables para dicha agresión se han descartado.⁵ La DILI es una reacción adversa poco frecuente, que puede llevar a la ictericia, insuficiencia hepática e incluso a la muerte. Los antimicrobianos y los suplementos dietéticos o de hierbas están entre las clases terapéuticas más comunes en el mundo occidental. La DILI se clasifica en dos tipos: Intrínseca e idiosincrática. La DILI idiosincrática (DILLi) es definida como la hepatotoxicidad que afecta solamente a individuos susceptibles, con reacción a menor dosis dependiente y mayor latencia, presentación y curso clínico; mientras que la DILI intrínseca es la hepatotoxicidad con potencial para afectar a individuos en grado variable, con reacción típicamente estereotípica y dosis dependiente.⁴

En el año de 1989, se reunió el Consejo de la Organización Internacional de Científicos Médicos (CIOMS), con la participación de los

principales investigadores del mundo en ese momento, para llegar a las definiciones estandarizadas, criterios diagnósticos y clasificación de la lesión hepática de DILI. En este consenso, la DILI fue definida como la elevación de aminotransferasa de alanina (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o bilirrubina conjugada más de 2 veces el límite normal superior (LNS).⁵

La DILI se ha dividido en 3 principales patrones bioquímicos basado en el valor de **Valor de R**, el cual se basa en la relación de la ALT y la FA:

- Hepatocelular: Valor de R >5
- Colestásico: Valor de R <2
- Mixto: Valor de R >2 y <5^{2,4}

A la insuficiencia para la regresión de las enzimas hepáticas o de la bilirrubina a los valores basales y/o signos o síntomas de enfermedad hepática en evolución a 6 meses después de instalada la toxicidad, se le denomina **DILI crónica** y al tiempo desde que se inicia un medicamento, hierba o suplemento y la instalación de la DILI se le llama **latencia**.⁴

Ley de Hy. Desde 1978, Zimmerman reportó casos fatales de lesión hepática e ictericia, que lo llevo a reconocer que la ALT y bilirrubinas eran biomarcadores que reflejaban el grado de disfunción hepática. Posteriormente, Robert Temple lo refirió como la Ley de Hy.^{2,6} Los conceptos actuales que definen esta ley son tres:

- ALT o aminotransferasa de aspartato (AST) >3x LNS
- Bilirrubina total (BT) sérica elevada >2 x LNS, sin hallazgos iniciales de colestasis (FA elevada)
- Sin otra razón que explique la combinación de aumento de aminotransferasas y bilirrubinas (Hepatitis viral A, B, C o alguna otra enfermedad hepática aguda o preexistente).⁴

RUCAM. Para evaluar la causalidad se utiliza el modelo RUCAM (por sus siglas en inglés, *Roussel Uclaf Assesment Model* o Método de evaluación de causalidad Roussel Uclaf), definido como un algoritmo diagnóstico que utiliza un sistema de registro basado en datos clínicos, literatura de la hepatotoxicidad preexistente sobre el agente de sospecha y la reexposición.²

EPIDEMIOLOGÍA

La DILI es relativamente rara. El rango va desde 1 in 10,000 a 1 en 100,000 casos. Determinar la verdadera incidencia de DILI es difícil.⁷ Sin embargo, los registros en las plataformas o bases de datos han mejorado en gran medida el conocimiento con respecto a la etiología, mecanismos patogénicos y los resultados clínicos de DILI. Los pacientes inscritos en los registros de DILI son por lo general las mujeres, de mediana edad y que en su mayoría requieren de hospitalización.⁸ Las reacciones idiosincráticas y no relacionadas con la dosis son actualmente responsables de una séptima parte del total de incidencias de toxicidad en los Estados Unidos y Suecia. La aparición de una reacción adversa hepatotóxica idiosincrática durante un tratamiento farmacológico es una posibilidad cierta pero infrecuente (se estima una frecuencia de 2.4 casos/100,000 personas por año). En un estudio prospectivo de una población de 80,000 habitantes del norte de Francia, la incidencia de DILI fue de 14 casos por 100,000 pacientes al año.⁹ En un análisis de 461 pacientes con DILI, identificados durante los primeros 10 años de funcionamiento del Registro Español de Hepatotoxicidad, se reportó una incidencia anual de 34.2 ± 10.7 casos por 100,000 habitantes con una tasa anual de DILI grave de 16 ± 6.7 casos por 100,000 habitantes.¹⁰ Los estudios epidemiológicos prospectivos reportaron una incidencia bruta anual de 12 casos por cada 100,000 habitantes en Corea en 2005-2007 y de 19.1 casos por cada 100,000 habitantes en Islandia en 2010-2011.¹¹

Los antibióticos, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y la isoniazida son los medicamentos más frecuentemente asociados con DILLi. En los países asiáticos, medicamentos hechos a base de hierbas son la causa principal de DILI. Un estudio retrospectivo en el Reino Unido reportó una incidencia de DILI de 2.4 por cada 100,000 habitantes.^{4,11} En México, los productos a base de hierbas son comúnmente utilizados como herramientas terapéuticas. El análisis de varias publicaciones revela que hay docenas de diferentes hierbas y productos a base de hierbas utilizados por diferentes razones, algunas de las cuales han sido implicados en

la causa de la enfermedad hepática tóxica, sin embargo, la incidencia exacta de DILI es difícil de determinar y está probablemente subreportada.¹² Los reportes sobre la hepatotoxicidad por hierbas y suplementos de dieta (HSD) esta aumentando, encontrando que el registro americano de DILI (DILIN) reporta un 16% de estos casos. Este aumento de hepatotoxicidad por HSD se observa especialmente en pacientes con enfermedad hepática crónica y se ha asociado también a productos específicos que tiene alerta por la FDA como el Herbalife® y OxyELITE Pro®.²

FACTORES DE RIESGO

La comprensión de los factores de riesgo genético para DILI se encuentra aun en desarrollo, mientras que los no genéticos, pueden ser factores ambientales relacionados con el huésped.⁴ La susceptibilidad a las drogas depende de la presencia de variaciones genéticas entre clases de genes involucrados en el transporte de drogas, estrés celular, respuesta inmune y del sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA). Ejemplos tradicionales de la asociación de HLA con DILI son el *halotano*, *diclofenaco* y *clorpromacina*. Recientemente se ha descrito el genotipo de HLA DRB1*15:01 para el daño asociado a *amoxicilina/clavulanato*.⁸ Las bases genéticas para DILI por *flucoxacilina* se han establecido, donde el alelo HLA B*5701 confiere 80 veces más el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad. Variantes de UGT2B7, CYP2C8 y ABCC2 se han descrito asociadas a DILI por diclofenaco y polimorfismos de N-acetiltransferasa predisponen a toxicidad por *sulfonamidas e isoniazida*. Mutaciones en la bomba exportadora de sales biliares y en el transportador multi-droga-resistente³ están asociados a un riesgo aumentado de colestasis por varias drogas.¹³

Por otro lado, factores de riesgo clásicos para DILI son la edad, el género, la enfermedad hepática subyacente, el consumo de alcohol y la obesidad. Respecto al género, Zimmerman puntualizó mayor probabilidad de las mujeres para desarrollar DILI.² Sin embargo, no hay evidencia para sugerir que las mujeres tienen un riesgo más alto para todas las causas DILI, pero parecen tener un riesgo más alto de lesión hepática causada por ciertos medicamentos, tales como *minociclina*, *metildopa*, *diclofenaco*, *nitrofurantoina* y *nevirapina*.

Aunque la mayoría de los pacientes con DILI son adultos, los niños no están inmunes para presentar toxicidad. Los pacientes mayores de 55 años también presentan mayor riesgo de DILI y con mayor frecuencia de tipo colestásico.² Respecto a pacientes que tienen enfermedad hepática crónica, los únicos medicamentos con riesgo aumentado de DILI bien definido son los antituberculosos (AT) y algunos antiretrovirales en pacientes con hepatitis B o C. Cabe señalar que la mayoría de los medicamentos pueden ser tomados de forma segura en pacientes con cirrosis sin riesgo adicional de DILI, incluso para sorpresa de muchos médicos y pacientes, el *acetaminofén* en dosis de 2 g al día se considera una alternativa segura a los AINE.¹⁴

DIAGNÓSTICO

Al realizar el diagnóstico, la evaluación de los factores de riesgo puede ayudar a determinar la probabilidad de DILI como causa de la alteración de las enzimas hepáticas.¹⁵ La DILI sigue siendo un diagnóstico de exclusión basado principalmente en una historia clínica detallada y un uso juicioso de análisis de sangre, estudios de imagen y la biopsia hepática. La historia clínica completa juega un papel importante en el diagnóstico de DILI. Es importante el registro de la historia de exposición de la droga, el inicio y evolución de las anomalías en el perfil hepático (latencia). Los eventos de DILI ocurren dentro de los primeros 6 meses después de iniciar una nueva droga. La latencia es diferente en los diferentes compuestos y existen algunos con periodos de latencia más prolongados, como se muestra en la tabla 1.⁴ Los signos y síntomas iniciales son muchas veces inespecíficos, incluso algunos fármacos y HDS pueden causar lesión hepática subclínica. En 1200 casos consecutivos del Centro de Registro de los Estados Unidos (DILIN), se presentó náusea en 60% y dolor abdominal en 60%. En el DILIN y en los registros españoles aproximadamente el 70% de los pacientes se presentaron con ictericia, la cual estuvo asociada a una mortalidad del 10%, y un 51% se presentó con prurito. Existen compuestos que también pueden causar falla hepática aguda (FHA) con manifestaciones de insuficiencia hepática como ascitis y encefalopatía. Dentro de los compuestos que producen FHA están los AT, antiepilépticos, antibióti-

cos y HDS. Existen elevaciones asintomáticas en pacientes que están en tratamiento para tuberculosis latente con *isoniazida* (elevación moderada de ALT) en 20-30%.¹⁶

El valor de R es importante para determinar el patrón de lesión. El diagnóstico diferencial de lesión hepatocelular aguda incluye: hepatitis viral aguda, hepatitis autoinmune (HAI), lesión hepática isquémica, síndrome de Budd-Chiari agudo y enfermedad de Wilson. La hepatitis C y la hepatitis E agudas son infecciones que enmascaran cuadros de DILI.⁴ La presentación clínica también puede manifestarse como esteatohepatitis o enfermedad venooclusiva.¹⁵

PAPEL DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

En la evaluación de la DILI, la biopsia hepática no es obligatoria debido a que los hallazgos pueden ser útiles solo en algunos casos. Sin embargo, puede estar fuertemente recomendada en casos donde ayude a discernir entre una HAI. Las elevaciones persistentes del perfil hepático pueden sugerir la posibilidad de otro diagnóstico como colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, HAI, cáncer o hepatitis granulomatosa. La DILI con patrón colestásico toma más tiempo en resolver que el de origen hepatocelular. Algunos expertos consideran que la falta de reducción de 50% en el pico de ALT a 30 días después de suspender el agente que sospechamos, es un caso de baja probabilidad de DILI.^{4,16} Los fenotipos clínicos y características histológicas se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Periodos de latencia y patrones de lesión de diferentes fármacos que causan DILI. Modificado de: Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, *et al.* ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109:950-966.

Compuesto	Latencia	Patrón típico de lesión/ Características identificadas.
Amoxicilina/ Clavulanato	Corto a moderado	Lesión colestásica, pero puede ser hepatocelular. Comienzo de DILI frecuentemente detectado después de la cese de la droga
Isoniazida	Moderado a largo	Lesión hepatocelular aguda similar a hepatitis viral aguda
Trimetroprima/ Sulfametoxazol	Corto a moderado	Lesión colestásica, pero puede ser hepatocelular, a menudo con características inmunoalérgicas
Flouro quinolonas	Corto	Variable: Hepatocelular, colestásico o mixto en proporciones relativamente similares
Macrólidos	Corto	Hepatocelular, pero puede ser colestásico
Nitrofurantoina Forma aguda (raro) Forma crónica	Corto Moderado a largo	Hepatocelular Típicamente hepatocelular; a menudo se asemeja a la hepatitis autoinmune idiopática
Fenitoína	Corto a moderado	Hepatocelular, mixta o colestásica, a menudo con características inmunoalérgicas
Carbamacepina	Moderado	Hepatocelular, colestásico o mixto, a menudo con características inmunoalérgicas
Lamotrigina	Moderado	Hepatocelular, a menudo con características inmunoalérgicas
Valproato	Moderado a largo	Hepatocelular
AINE	Moderado a largo	Lesión hepatocelular
Agentes anti-TNF	Moderado a largo	Hepatocelular, puede tener características de hepatitis autoinmune
Azatioprina	Moderado a largo	Colestásica o hepatocelular, pero se puede presentar con hipertensión portal
Metotrexate (oral)	Largo	Hígado graso, fibrosis
Alopurinol	Corto a moderado	Hepatocelular o mixta, a menudo con características inmunoalérgicas.
Amiodarone	Moderado a largo	Hepatocelular, mixta o colestásica. Esteatosis y esteatohepatitis macrovesicular en la biopsia

Tabla 2. Fenotipos clínicos y características histológicas de DILI. Modificado de: Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144.

Fenotipo	Claves histológicas	Fármacos
Hígado graso agudo con acidosis láctica	Esteatosis hepática macrovesicular	Didanosina, fialuridina, valproato
Necrosis hepática aguda	Colapso y necrosis del parénquima hepático	Isoniazida, niacina
Hepatitis similar a autoinmune	Células plasmáticas y hepatitis de interfase	Nitrofurantoína, minociclina
Colestasis blanda	Balonización de hepatocitos con mínima inflamación	Esteroides anabólicos
Hepatitis colestásica	Balonización de hepatocitos con inflamación	Fenitoína, amoxicilina-clavulanato
Fibrosis/cirrosis	Colagenización hepática con mínima inflamación	Metotrexate, amiodarona
Hepatitis inmunoalérgica	Infiltrado eosinofílico	Trimetoprim-sulfametoxazol
Regeneración nodular	Nódulos hepáticos micro o macroscópicos	Azatioprina, Oxaliplatino
Hígado graso no alcohólico	Macro y micro esteatosis, balonización de hepatocitos e inflamación periportal	Tamoxifeno
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Inflamación con obliteración de las venas centrales	Busulfan
Síndrome de conductos biliares evanescentes	Escasez de conductos biliares interlobulares	Sulfonamidas, Beta-lactámicos

EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

El RUCAM y el sistema Maria y Victorino son dos instrumentos que facilitan la atribución de causalidad en sospecha de DILI.^{4,16,17} El RUCAM es el más utilizado y da una puntuación sumada a partir -9 a +10. Las puntuaciones más altas indican una mayor probabilidad de DILI. Las puntuaciones son agrupadas en los niveles de probabilidad: "excluidos" (puntuación <= 0), "poco probable" (1 - 2), "posible" (3 - 5), "probable" (6 - 8), y "altamente probable" (> 8).⁴

MECANISMOS PATOGENÉTICOS Y DE DEFENSA EN DILI

Se ha propuesto un modelo de 3 etapas para el mecanismo de la DILI:

1. Las drogas o metabolitos causan estrés celular directo (vía intrínseca), desencadenan respuesta inmune (vía extrínseca) y/o daño mitocondrial directo.
2. Permeabilidad mitocondrial.
3. Necrosis, apoptosis y muerte celular.¹⁸

De esta forma, la DILI es resultado de la interacción entre el medio ambiente, drogas y el huésped (factores genéticos, edad, sexo, factores inmunes y enfermedades preexistentes). La mayoría de las veces es mediado por respuesta inmune adaptativa. El proceso fundamental es la muerte de hepatocitos. La necrosis y apoptosis están presentes afectando a las mitocondrias. Algunos metabolitos de las drogas o compuestos pueden también dañar directamente a la mitocondria produciendo especies reactivas de oxígeno con lo que se altera la señalización intracelular. Para defenderse de esto, los hepatocitos muestran mecanismos adaptativos que incluyen la sobrerregulación de la señalización de factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), mitofagia y autofagia para contrarrestar el estrés oxidativo.¹⁹

HISTORIA NATURAL

Debido a la baja incidencia y heterogeneidad de la DILI es difícil hacer investigación sobre la historia natural. Los centros de registro han ayudado a entender más sobre la evolución de la enfermedad. En los registros de Suecia, España y los Estados Unidos con más de

1500 pacientes, se informó 6 a 9% de muerte o la necesidad de un trasplante de hígado en los primeros 6 meses y fue más frecuente en los pacientes con lesión aguda hepatocelular (7-13%). Los pacientes pueden tener una evolución crónica. La DILI crónica es definida, más detalladamente por el registro Español, como la alteración persistente de enzimas hepáticas por más de 3 meses para lesión hepatocelular y 6 meses para lesión colestásica o mixta. La tasa de cronicidad reportada por DILIN de los Estados Unidos es de 5.7%. De manera global, la historia natural que sigue la mayoría de los pacientes con DILI es una recuperación completa, sin embargo, un 10% en promedio puede no sobrevivir a la lesión inicial o puede requerir trasplante hepático, mientras que un 5-10% evoluciona a la cronicidad con mayor morbimortalidad a largo plazo.¹⁶

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es la suspensión y retirada del medicamento o compuesto que sospechamos causa la DILI. Actualmente no existe un antídoto aprobado para la FHA debida a DILI. La mayoría de los médicos utiliza antihistamínicos como *difenhidramina* o *hidroxicina* para el prurito. En un estudio prospectivo de pacientes del DILIN hasta un 30% recibió ácido *ursodesoxicólico*, sin embargo, la eficacia de este fármaco no está establecida en DILI agudo ni en el crónico. Se ha propuesto el tratamiento con corticoesteroides en el contexto de FHA, pero actualmente, no existe evidencia que soporte su uso. Para DILI intrínseca se ha aprobado como antídoto N-acetil cisteína (NAC) en sobredosis de acetaminofén. La NAC se debe considerar en adultos con estadios iniciales de FHA.⁴

HDS COMO CAUSA DE LESIÓN HEPÁTICA

Se han identificado un total de 60 hierbas, medicamentos a base de hierbas y suplementos dietéticos a base de hierbas como causante de lesión hepática inducida por hierbas (HILI). La consideración de la posible hepatotoxicidad en varios informes ha sido discutido por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y recientemente publicado en su base de datos LIVER TOX, que abarca un grupo seleccionado de productos HDS. Entre estas están:

Aloe vera, *el cohosh negro* (*Actaea racemosa*; formerly *Cimifuga racemosa*), *Cáscara*, *Chaparral*, hierbas medicinales asiáticas y chinas (*Ba Jiao Lian*, *Chi R Yun*, *efedra*, *Jin Bu Huan*, *Sho Saiko To* y *Dai Saiko To*, *Shou Wu Pian*), *consuelda*, *la alholva*, *Germander*, *Ginkgo*, *Ginseng*, *glucosamina*, *Celidonia Mayor*, *té verde*, *Hoodia*, *Castaño de Indias*, *hisopo*, *Kava*, *aceite Margosa*, *cardo de leche*, *menta poleo*, *hierba de San Juan*, *Saw Palmetto*, *Senna*, *escutellaria*, *valeriana* y *yohimbina*.²⁰

Los eventos específicos que conducen a HILI son desconocidos. Se han propuesto varias sustancias tóxicas en algunas hierbas de la medicina tradicional China que causan daño hepático. En la toxicidad de algunas hierbas chinas que contienen alcaloides de *pirrolizidina* (AP) se ha involucrado al CYP 450 microsomal.²¹

Las manifestaciones clínicas de pacientes con hepatotoxicidad por HDS son variables, inespecíficas y usualmente no se atribuyen al hígado. En el contexto de signos clínicos se han diferenciado 2 grupos:

1. Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOSH) relacionado al uso de hierbas que contienen AP
2. HILI no relacionado al uso de hierbas con AP

Los pacientes con SOSH presentan dolor abdominal, distensión, malestar, aumento de peso debida a ascitis y hepatomegalia. En pacientes con HILI no relacionado al uso de hierbas con AP, como *Kava* y otras hierbas de medicina tradicional China la ascitis es rara. Los pacientes con HILI por hierbas chinas experimentan fatiga (67%), náuseas (35%), ictericia (60%), anorexia (58%) y fiebre (19%).^{21,22} El periodo de latencia es variable. La lesión hepática se desarrolla lentamente y los síntomas clínicos aparecen entre una semana,²² y un mes o hasta más de 150 días,²³ incluso con periodos de latencia más prolongados, desde 4 hasta 260 semanas en casos por extractos de té verde.^{24,25} Casos de *kava* han reportado latencia de una semana a 24 meses.^{26,27}

De los HDS más usados y relacionados con HILI se encuentran el *té verde* (*Camellia Sinensis*), *Herbalife*®, ácido úsnico, *Oxy Elite Pro*® y esteroides anabólicos. El té verde cuenta con más de 60 casos reportados de

hepatotoxicidad.²⁸ Respecto al *Herbalife*®, hay publicaciones de 54 casos en diferentes países de lesión hepática severa, con patrones de daño variable, siendo el más común el hepatocelular. La severidad también es variable encontrando casos de daño agudo, crónico y FHA con necesidad de trasplante. El mecanismo de daño por Herbalife® posiblemente sea autoinmune, sin embargo, se han implicado otros mecanismo adicionales como patógenos bacterianos (*Bacillus cereus* y *Bacillus subtilis*), contaminación con gérmenes o químicos como ablandadores, pesticidas o metales pesados durante su procesamiento.^{28,29,30}

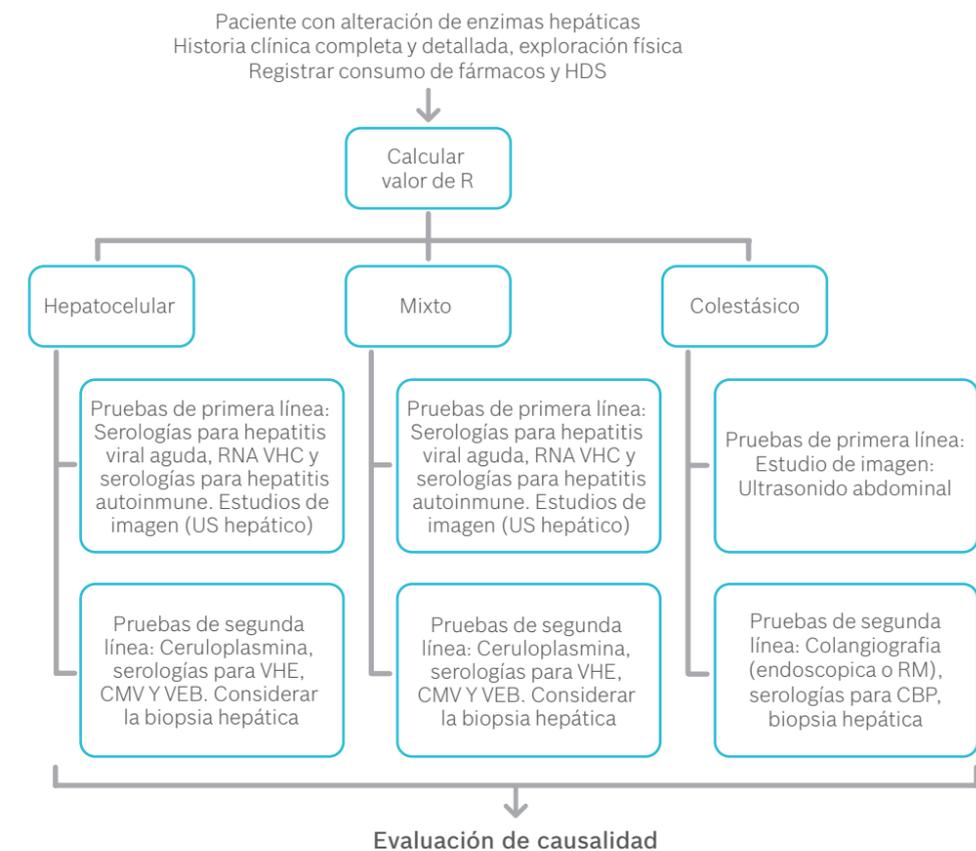
El uso de hierbas es muy común en todo el mundo para el tratamiento de diversas condiciones de salud. Muchos de los productos a base de hierbas son fácilmente accesibles y por lo tanto puede escapar a la vigilancia de las autoridades de salud. Al mismo tiempo, la HILI emerge como un problema clínico y puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda en algunos casos. Los signos clínicos son inespecíficos y no hay ninguna prueba de diagnóstico que discrimine HILI de otras causas de daño hepático. Por lo tanto, el diagnóstico de HILI es de exclusión y la puntuación RUCAM puede ayudar al clínico para establecer la causalidad. Además, la evaluación de

acuerdo con el RUCAM facilita la evaluación de los casos publicados y proporciona información útil para las autoridades que regulan la comercialización de productos a base de hierbas.²¹ El tratamiento de la lesión por HDS es suspender el o los agentes de sospecha y observar al paciente estrechamente.⁴

CONCLUSIONES

Una lesión hepática causada por un xenobiótico, droga, hierba o suplemento dietético sin causa explicable es la definición de DILI. Las causas más comunes son los antimicrobianos y los suplementos dietéticos o de hierbas. La DILI sigue siendo un diagnóstico de exclusión basado principalmente en una historia clínica detallada y un uso juicioso de análisis de sangre, estudios de imagen y la biopsia hepática. La historia clínica completa juega un papel importante en el diagnóstico de DILI. El valor de R es importante para determinar el patrón de lesión. Para evaluar la causalidad se utiliza el modelo RUCAM. El uso de hierbas es muy común en todo el mundo, lo cual hace que se requiera mayor atención de las autoridades de salud para la regulación de su comercialización.

Figura 1. Algoritmo para evaluar a pacientes con sospecha de DILI.⁴



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins; 1999.
2. Lewis JH. The Art and Science of Diagnosing and Managing Drug-induced Liver Injury in 2015 and Beyond. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 2173-2189.
3. Popper H, Rubin E, Cardiol D, et al. Drug-induced liver disease: a penalty for progress. Arch Intern Med 1965; 115: 128-136.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014; 109: 950-966.
5. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. Arch Toxicol 2015; 89: 327-334.
6. Senior JR. How can "Hy's law" help the clinician? Pharmacoepidemiol. Drug Saf 2006; 15: 235-239.
7. Björnsson ES. Epidemiology and Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Semin Liver Dis 2014; 34: 115-122.
8. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. European J Intern Med 2016; 28: 9-16.
9. Lucena MI, Cohen H, Hernandez E, et al. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. Gastroenterol Hepatol 2011; 34: 361-368.

10. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, *et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
11. Kim SH, Naisbitt DJ. Update on advances in research on idiosyncratic Drug-Induced liver injury. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 3-11.
12. Valdivia-Correa B, Gómez-Gutiérrez C, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Herbal Medicine in Mexico: A Cause of Hepatotoxicity. A Critical Review. In. *J Mol Sci* 2016; 17: 235. doi:10.3390/ijms17020235.
13. Leise MD, Poterucha JJ, Tlawalkar JA. Drug-Induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 95-106.
14. Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1021-1041.
15. Giordano Ch M, Zervos XB. Clinical Manifestations and Treatment of Drug-induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 565-573.
16. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144.
17. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
18. Suk KT, Kim DJ. Drug-Induced liver injury: present and future. *Clinical and Molecular Hepatology* 2012; 18: 249-257.
19. Yuan L, Kaplowitz. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 507-518.
20. Teschke R, Frenzel Ch, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2864-2882.
21. Frenzel Ch, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int. J. Mol. Sci* 2016; 17: 588. doi:10.3390/ijms17050588.
22. Ma X, Peng JH, Hu YY. Chinese herbal medicine-induced liver injury. *J. Clin. Transl. Hepatol* 2014; 2: 170-175.
23. Chau TN, Cheung WI, Ngan T, *et al.* The Hong Kong Herb-Induced Liver Injury Network (HK-HILIN). Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and the Roussel Uclaf Causality assessment Method (RUCAM). *Clin. Toxicol* 2011; 49: 34-39.
24. Teschke R, Zhang L, Melzer L, *et al.* Green tea extract and the risk of drug-induced liver injury. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* 2014; 10: 1663-1676.
25. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, *et al.* Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331-341.
26. Teschke R. Kava hepatotoxicity: A clinical review. *Ann Hepatol* 2010; 9: 251-265.
27. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann, KH. Kava hepatotoxicity: A clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1182-1193.
28. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 851-865.
29. Stickel F, Droz S, Patsenker E, *et al.* Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife® nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009; 50: 111-117.
30. Manso G, López-Rivas L, Salgueiro ME, *et al.* Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 1080-1087.

Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades sistémicas

Dra. Sandra Solórzano Olmos

El aparato gastrointestinal (GI), resulta afectado en numerosas enfermedades sistémicas, en ocasiones las manifestaciones digestivas son las que llevan al paciente al médico.¹ Estas enfermedades son capaces de ejercer un efecto perjudicial en el aparato digestivo por un mecanismo de reflejo, mecánico, químico u hormonal provocando así un síntoma digestivo.

El interrogatorio es la parte más importante de la historia clínica, debe ser detallada y meticulosa, haciendo énfasis en los aparatos y sistemas.

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento principal es el de la enfermedad sistémica, sin embargo, en algunos pacientes debido a la repercusión digestiva, el tratamiento también deberá ser proporcionado por el gastroenterólogo.

Es importante destacar el papel del hígado en las enfermedades sistémicas. Es una causa frecuente de interconsulta al gastroenterólogo. En pacientes sin etiología del daño hepático posterior a estudios de serología y diagnóstico por imagen, pero que tienen enfermedades sistémicas, los exámenes anormales de la función hepática pueden relacionarse a ellas y el tratamiento primario es el de la patología de fondo. Algunos pacientes desarrollan daño hepático severo o falla hepática fulminante que requiere tratamiento hepático intensivo.²

Por lo amplio del tema, solo abordaremos algunas de las enfermedades sistémicas más frecuentes, autoinmunes, cardíacas, hematológicas, pulmonares, renales, endocrinas y ginecológicas.

I. ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES

Comprenden un grupo de desórdenes inmunológicos cuyo común denominador es la presencia de un proceso sistémico autoinmune idiopático. Pueden causar una amplia variedad de manifestaciones GI. Pero estas también pueden ser la complicación de su tratamiento.³

A. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Se caracteriza por el depósito de autoanticuerpos y complejos inmunes que dañan los tejidos y las células, provocando inflamación y vasculitis sistémica. Afecta predominantemente a mujeres entre los 20 y 50 años. Las manifestaciones GI son comunes, pueden ser secundarias a desórdenes gastrointestinales primarios, complicaciones de la terapia o al LES. Cualquier parte del aparato GI puede estar afectado.⁴ A las lesiones en el tracto GI se les llama enteritis lúpica. El área más comúnmente afectada en más del 50% es la cavidad oral con úlceras y disminución de la salivación. Las lesiones eritematosas son indoloras, pero las úlceras discoides tienden a ser dolorosas. Los síntomas esofágicos son disfagia y odinofagia, la vasculitis puede provocar ulceraciones y perforación. En el estómago úlceras y ectasias vasculares antrales (estómago en sandía), en intestino dismotilidad, vasculitis y malabsorción. La oclusión venosa secundaria a trombosis puede llevar a isquemia y daño arterial con dilatación aneurismática de los vasos intra-abdominales, puede presentarse enteropatía perdedora de proteínas.⁵

En el hígado puede provocar esteato hepatitis, que puede no estar asociada al trata-

miento con corticoides, hepatitis crónica relacionada al LES que debe diferenciarse de la hepatitis autoinmune, ya que esta última puede progresar rápidamente a cirrosis a pesar del tratamiento adecuado y suficiente con corticoides, la presencia de anticuerpos antimúsculo liso puede diferenciar entre ambas ya que no se encuentran en la hepatitis lúpica, puede presentarse Sx. de sobre posición³ hepatitis granulomatosa, colestasis, necrosis centro lobulillar, micro abscesos, cirrosis biliar primaria y hemocromatosis. Se observa elevación de las aminotransferasas en más del 50% de los pacientes.² La vasculitis necrotizante puede afectar la vesícula y conductos biliares, la pancreatitis no es común como presentación inicial y puede presentarse ascitis en el 10% por vasculitis peritoneal inflamatoria.³

B. Artritis Reumatoide

Es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, afecta al 1% de la población, con predominio en mujeres entre los 20 a 50 años. La manifestación clásica es la poliartrosis simétrica secundaria a sinovitis inflamatoria persistente. Las manifestaciones GI son comunes y variables. La afectación de la articulación temporo mandibular puede impedir masticar. El esófago puede mostrar disminución de la peristalsis, disminución del tono del esfínter esofágico inferior y hernia hiatal. Los pacientes con Sx. de Felty pueden tener úlceras. La enfermedad ulcerosa péptica es más frecuente como resultado de la terapia farmacológica. La incidencia de gastritis crónica atrófica es mayor que en la población general. La inflamación colónica puede presentarse como colitis colagenosa con diarrea profusa, dolor, flatulencia y pérdida de peso. Puede ocurrir amiloidosis secundaria en cualquier parte del sistema GI que puede diagnosticarse con biopsias gastroduodenales. La vasculitis es menos común, se presenta en los casos más severos que presentan nódulos subcutáneos. Puede ocurrir vasculitis necrotizante de los vasos mesentéricos con isquemia intestinal, sangrado e infarto, se han descrito colecistitis, apendicitis, peri esplenitis, infartos esplénicos, pancreatitis y arteritis hepática. La afectación al intestino es rara, causada por vasculitis con ulceración, perforación y necrosis.⁴ Se observa elevación de la fosfatasa alcalina (FA) que correlaciona con la severidad de la actividad de la artritis.²

C. Síndrome de Sjögren

Es una enfermedad autoinmune común en la que las células B y T invaden y destruyen órganos blancos. Con predominio en mujeres 9:1, en la 4ª y 5ª de cada de la vida. Afecta aproximadamente a un 2% de la población adulta. Puede manifestarse en todo el tracto GI. Típicamente se presentan boca y ojos secos por la infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos que producen inmunoglobulinas. La afectación extra glandular ocurre en el 5 al 10% de los casos. Un problema frecuente es la dificultad para deglutir por disminución de la producción de saliva y motilidad esofágica anormal con daño en la coordinación motora en un 36 a 90%. Presentan gastritis atrófica crónica por infiltración linfocítica con dolor en epigastrio, dispepsia y náusea. Puede presentarse aclorhidria o hipoclorhidria, hipergastrinemia, hipopepsinogenemia, niveles bajos de vitamina B12 y algunas veces anticuerpos contra las células parietales. Es frecuente la pancreatitis subclínica no así pancreatitis aguda o crónica. Puede presentarse hepatitis que requiere exámenes para diferenciarla de hepatitis C y hepatitis autoinmune. Con hepatomegalia, prurito, eritema palmar e ictericia. En la biopsia hepática se observa leve inflamación de los conductos biliares intra hepáticos o cirrosis biliar primaria. La afectación hepática se observa en un 7% de los pacientes. En intestino puede presentarse yeyunitis, sigmoiditis y enfermedad inflamatoria intestinal.^{3,4,6}

D. Esclerosis Sistémica (Esclerodema)

Es una enfermedad del tejido conectivo de patogénesis desconocida. Afecta entre los 30 a 50 años con predominio en mujeres 4:1. Se caracteriza por la sobreproducción de colágeno que provoca fibrosis de los órganos viscerales, resultado de que el sistema inmune ataque el centrómero de los cromosomas. Puede afectar cualquier parte del tracto GI. Aunque muchos de los pacientes no tienen síntomas significativos. Frecuentemente presentan adelgazamiento de los labios y piel perioral que reduce el aparato oral, alteración de la sensación del gusto con atrofia de la membrana mucosa y de las papilas linguales que contribuye a la malnutrición. Es frecuente la afectación de la articulación temporo mandibular, El esófago es el sitio más afectado en un 80-90%. Son síntomas frecuentes disfagia

y dispepsia. El cierre incompleto del esfínter esofágico inferior provoca reflujo gastroesofágico con esofagitis péptica que predispone a metaplasia de Barrett. La dismotilidad en el intestino delgado puede causar pseudo obstrucción y sobre crecimiento bacteriano, mala absorción de sales biliares, grasas, carbohidratos, proteínas y vitaminas. En colon causa pseudo obstrucción o colitis isquémica. La afectación hepática es rara.³

E. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido

Es un desorden caracterizado por trombosis vascular recurrente, pérdida de embarazo y trombocitopenia asociada con elevación persistente de Ac. Antifosfolípido. Las manifestaciones GI son resultado de la vasculopatía e isquemia tisular. Este síndrome y LES se asocian con el Sx de Budd-Chiari, que se presenta con dolor abdominal, ascitis y falla hepática secundaria a trombosis de la vena porta y venas hepáticas.^{3,7}

II. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

A. Hepatitis Isquémica (Hígado De Choque)

La fisiopatología es pobremente comprendida. Los pacientes usualmente muestran una elevación transitoria rápida y dramática de las aminotransferasas séricas, deshidrogenasa láctica (DHL) y bilirrubinas después de periodos de hipotensión severa o hipoxia. Tres características la distinguen de la hepatitis viral aguda. La elevación de la DHL es más marcada en la isquemia, las concentraciones de AST y la ALT regresan rápidamente a los normales, usualmente en 7 a 10 días y se complica más frecuentemente con daño renal.²

B. Congestión Hepática

Es causada por insuficiencia cardiaca (IC) derecha aguda o crónica. Se manifiesta por hepatomegalia (95-99%), ascitis (7-49%), esplenomegalia (12-25%) y/o ictericia (<20%). Frecuentemente los pacientes presentan signos indicativos de IC, incluyendo edema periférico y derrame pleural. Los exámenes de función hepática muestran bilirrubina sérica elevada, usualmente 1-5mg/dl con predominio de no conjugada en 24 a 81% de los pacientes dependiendo de la severidad. Las concentraciones de bilirrubina regresan rápidamente a lo normal en 3-7 días después de mejorar la IC. 3-50% de los pacientes muestran niveles elevados de aminotransferasas

con predominio de AST. Se observa aumento de FA en 10-20% con retorno a la normalidad aproximadamente una semana después de mejorar la IC.²

Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) presentan alteraciones GI en la morfología, permeabilidad y absorción secundarias a la isquemia y congestión. Pueden presentar isquemia mesentérica no oclusiva por bajo gasto cardiaco y vasoconstricción esplácnica⁸. En un estudio endoscópico de 57 pacientes con ICC los hallazgos más frecuentes fueron; patrón en mosaico e hipermemia punteada y menos comunes; pliegues engrosados, estómago en sandía y telangiectasias^{8,9}.

En el intestino se observa aumento de la permeabilidad ileal y colónica engrosamiento de la pared por edema en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 40%, mientras que la disminución en la absorción de proteínas y grasa se ha demostrado en estadios avanzados de la enfermedad^{8,10}. Los medicamentos usados en el tratamiento de la ICC como los glucósidos cardiacos frecuentemente producen anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal y distensión.

C. Cirrosis Cardiaca

Puede presentarse después de mucho tiempo de congestión hepática, su incidencia es relativamente baja. No hay marcadores bioquímicos característicos, un análisis multivariado mostró que las concentraciones elevadas de AST y bilirrubina predicen un mal pronóstico.⁸

III. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

A. Linfoma de Hodgkin

La infiltración hepática se ha reportado en un 14%, y la hepatomegalia en 9% de los pacientes en estadio I-II y en el 45% de los estadios III y IV de la enfermedad. El bazo está casi siempre afectado. Se observa elevación leve de aminotransferasas y moderada de FA secundaria a infiltración tumoral u obstrucción del conducto biliar extrahepático. Se ha descrito colestasis en la zona 3, la cual no está asociada con obstrucción extrahepática o infiltración tumoral, esta colestasis puede ser secundaria a síndrome de conducto biliar evanescente¹⁷.

B. Linfoma No Hodgkin

La infiltración celular del hígado es más común en el no Hodgkin en 16-43%. Así como la obstrucción extra hepática. Además, la infiltración hepática es más común en los linfomas de células B de bajo grado, que en los de alto grado (células B grandes y difusas e histiocítico de células T). Los exámenes de la función hepática muestran elevaciones leves a moderadas de FA y hepatomegalia. Ambos linfomas Hodgkin y no Hodgkin pueden presentarse con falla hepática aguda.

C. Leucemias

Pueden afectar cualquier parte de tracto GI, en aproximadamente un 10% de los pacientes. Por infiltración causan ulceración de la mucosa, perforación intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, pancreatitis, colecistitis, intususcepción, obstrucción intestinal, abscesos, septicemia, alteraciones de la coagulación con hemorragias y complicaciones por la toxicidad de la quimioterapia.¹⁷

i. Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Los pacientes frecuentemente presentan agrandamiento e infiltración extensa de los tractos portales, con alteración funcional hepática en los estadios avanzados.

ii. Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Cerca del 50% de los pacientes muestran hepatomegalia leve a moderada al inicio pero sin anomalías hepáticas. Al momento de una crisis blástica la infiltración sinusoidal por células inmaduras puede provocar crecimiento hepático y elevación de los niveles séricos de FA.

iii. Leucemia Aguda

La afectación hepática es usualmente leve y silente al tiempo del diagnóstico, aunque un estudio *post mortem* mostró infiltración hepática > del 95% en la LLA y mayor al 75% en la LMA. La infiltración masiva del hígado puede presentarse como falla hepática fulminante y debe realizarse diagnóstico diferencial con daño inducido por fármacos e infecciones por hongos.

D. Mieloma Múltiple

Se observa hepatomegalia en el 15-40% y algunas veces se acompaña de esplenomegalia.

IV. ENFERMEDADES PULMONARES

A. Neumonía

La neumonía lobar causada por *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Pneumococcus* puede asociarse a concentraciones elevadas de aminotransferasas séricas y bilirrubinas. Se observa ictericia en el 3-25% de los pacientes con neumonía por *Pneumococcus* entre los días 3 y 6 del inicio de la enfermedad. También la neumonía por Citomegalovirus puede presentar ictericia y niveles elevados de FA y aminotransferasas.

B. Enfermedad Pulmonar Crónica

Se ha asociado con enfermedad por reflujo gastroesofágico y predisposición a úlcera péptica y sus complicaciones. Estos pacientes y los pacientes con estatus asmático pueden presentar elevación de la bilirrubina sérica, ALT, GGT y FA. Secundarios a falla cardíaca o hipoxia.¹⁷

V. ENFERMEDADES RENALES

La patogénesis de las manifestaciones GI es multifactorial. La hipo motilidad gástrica con retraso en el vaciamiento gástrico, la fragilidad capilar y las alteraciones en la hemostasia por la uremia, efectos de las toxinas y factores humorales no filtrados así como las comorbilidades y medicamentos desempeñan un papel importante.⁸

A. Insuficiencia Renal Crónica

El 75% de los pacientes con enfermedad renal terminal tienen síntomas GI, los más frecuentes son náusea, vómito y anorexia, pueden presentar distensión, pirosis, dolor abdominal y estreñimiento.⁸ La hemorragia gastrointestinal ocurre en el 15% de los pacientes y es causa de muerte en el 15-20% de los pacientes en diálisis. La gastritis, duodenitis y la úlcera péptica en los pacientes con uremia ha sido reconocida desde hace largo tiempo. Las telangiectasias son más propensas a sangrar en los pacientes urémicos que en la población general. Esto por alteración en la hemostasia resultado de la disfunción plaquetaria y de terapia anticoagulante frecuente en estos pacientes. La angiodisplasia (o ectasia vascular) en la uremia crónica puede ser causa de sangrado GI severo.

Los pacientes en diálisis son propensos a otras complicaciones como: hipotensión que puede dar lugar a isquemia vascular; peritonitis bacteriana o química; hernias y peritonitis esclerosante.⁸

B. Cáncer Renal

El cáncer renal aun en ausencia de metástasis hepáticas puede causar hepatomegalia y alteración de la función hepática al parecer causada por una hormona hepatotóxica secretada por el tumor. Una vez reseca estas alteraciones regresan a la normalidad.

VI. ENFERMEDADES ENDÓCRINAS

A. Enfermedad Tiroidea

En el hipertiroidismo la manifestación principal es la diarrea secundaria a tránsito intestinal acelerado; las anomalías absortivas o secretoras pueden contribuir. La esteatorrea es usualmente leve; aunque algunos pacientes pueden presentar constipación. Son frecuentes los síntomas dispépticos.

En caso de tormenta tiroidea puede presentarse un cuadro semejante a íleo con vómito.^{8,11}

En el hipertiroidismo frecuentemente se presenta daño hepático, que puede ser causado por incremento de la demanda de oxígeno por el hepatocito sin incremento del flujo sanguíneo hepático. El daño puede ser hepatocelular o por colestasis. En el 64% de los pacientes se incrementa la FA derivada del hueso, en más del 35% la ALT y solo en el 17% la GGT.

En el hipotiroidismo se han descrito gran variedad de desórdenes de hipomotilidad gastrointestinal, alteraciones en la función del esfínter esofágico, dilatación y atonía del esófago, estómago, intestino delgado y colon, provocando esofagitis por reflujo, formación de bezoares, distensión abdominal, íleo y megacolon^{8,11}. Aunque parecen ser reversibles posterior al tratamiento del hipotiroidismo. Los hallazgos histológicos son semejantes a los encontrados en el tejido subcutáneo de los pacientes con mixedema⁸.

Las anomalías bioquímicas del hígado son menos prominentes, sin embargo, modestas elevaciones de AST y ALT séricas en

84 y 60% respectivamente. Algunos muestran elevaciones séricas leves de FA. El síntoma más característico es ascitis, causada por mecanismo desconocidos, también se ha descrito ictericia colestásica.

B. Neoplasias de tiroides

El carcinoma medular de tiroides es un tumor productor de calcitonina de las células C de la tiroides. Es frecuentemente familiar y se asocia a los síndromes de la neoplasia endocrina múltiple (NEM), principalmente a los tipos IIa y IIb. Cerca de un tercio de los pacientes tienen diarrea secretoria que se atribuye a la excesiva producción de calcitonina, serotonina y polipéptido intestinal vasoactivo. La histología de la mucosa intestinal es normal.⁸

C. Alteraciones de Glándula Paratiroides

En el hiperparatiroidismo los síntomas gastrointestinales incluyen dolor abdominal y distensión, vómito y constipación en más del 50% de los pacientes. Se ha descrito que esto es secundario a los efectos de la hipercalcemia, posiblemente por transmisión neuronal alterada y excitabilidad neuromuscular.⁸ La prevalencia de úlcera péptica es esporádica. Sin embargo, en la NEM I, el hiperparatiroidismo y la úlcera péptica coexisten frecuentemente secundarios a la presencia de gastrinoma en el 40% de estos pacientes.

El hipoparatiroidismo se ha asociado con diarrea y algunas veces con esteatorrea y malabsorción, esto relacionado a la hipocalcemia y a mecanismos aún no del todo dilucidados, pero con disminución de la secreción del péptido entero pancreático posterior a un estímulo calórico e incremento de la permeabilidad epitelial secundarias a alteraciones del cito esqueleto.⁸

D. Síndrome de Cushing

Se acompaña frecuentemente de síntomas gastrointestinales incluyendo anorexia, náusea y vómito.

El incremento del cortisol causa infiltración grasa del hígado en el 50% de los pacientes, la cual puede progresar a NASH que en estos pacientes se ha estimado del 20 al 50%.

E. Insuficiencia Adrenal

Los síntomas GI son comunes en la enfermedad de Addison con anorexia, náusea y vómito en la mayoría de los casos avanzados. Otros síntomas incluyen dolor abdominal y diarrea, algunas veces con esteatorrea.

El diagnóstico frecuentemente es pasado por alto, debido a la naturaleza inespecífica de las molestias, particularmente cuando la pigmentación de la piel está ausente (5-8% de los casos). La enfermedad celiaca es común en los pacientes con enfermedad autoinmune. Existen reportes aislados de gastritis atrófica con anemia perniciosa en enfermedad de Addison.

Se han reportado elevación de concentraciones séricas de aminotransferasas que usualmente se resuelven con el remplazo hormonal adecuado.⁸

F. Diabetes Mellitus

Los síntomas GI en los diabéticos pueden ser secundarios a gastroparesia, alteración de la motilidad/función intestinal, pérdida del control de los esfínteres, infección o asociación de desórdenes autoinmunes como enfermedad celiaca o gastritis atrófica^{8,12}. La causa de la dismotilidad gástrica parece ser multifactorial, se han propuesto diversos mecanismos incluyendo disfunción autonómica, control glucémico alterado (la hiperglucemia interrumpe el complejo motor antral y retarda el vaciamiento gástrico), desequilibrios hormonales (elevaciones en el glucagón postprandial disminuyen el vaciamiento gástrico), pérdida de las células de Cajal, microangiopatía, y distress psicológico.^{8,12,13}

La diarrea afecta del 4 al 22% de los diabéticos y más del 75% tienen esteatorrea, ocasionalmente severa e intratable. El sobrecrecimiento bacteriano está presente en el 43% de los diabéticos con diarrea crónica, al parecer la neuropatía visceral autonómica tiene un papel importante. Otros mecanismos postulados incluyen la insuficiencia pancreática, infecciones, drogas o asociación con enfermedad celiaca o hipertiroidismo.⁸

En el colon, la dismotilidad puede provocar estreñimiento severo y hasta úlceras estercoreales. La neuropatía autonómica y disminución en la producción de sustancia P en algu-

nos pacientes puede desarrollar disfunción de los esfínteres anales, resultando en incontinencia fecal, frecuentemente en asociación con diarrea. También pueden desarrollar dolor abdominal severo e inexplicable (radiculopatía diabética).

Aunque comúnmente se demuestran alteraciones esofágicas en la manometría los síntomas son infrecuentes.

La prevalencia de gastritis autoinmune en la diabetes tipo I, es 3 a 5 veces mayor que en la población general. La enfermedad celiaca se reporta del 5 al 10% de los pacientes con diabetes tipo I.⁸

La mayoría de los estudios apoyan la asociación entre diabetes y carcinoma colo-rectal. En un meta-análisis de 15 estudios que incluyó cerca de 2, 500,000 pacientes confirmó esta asociación, demostrando un riesgo relativo de 1.3 (95%CI = 1.2-1.4) en los pacientes diabéticos al compararlo con los no diabéticos. Este riesgo relativo se mantiene cuando el análisis se restringió a los siete estudios en los cuales se controló el índice de masa corporal y la inactividad física.^{8,14}

En cuanto a diabetes e hígado, se ha observado elevación de aminotransferasas y FA en 10 a 20% de estos pacientes. El hígado graso no alcohólico se presenta en 32 a 78% en pacientes con DM tipo 2. Y el 50% de ellos desarrollan NASH que puede progresar a cirrosis y eventualmente hepatocarcinoma.

G. Acromegalia

Es un desorden asociado con producción excesiva de hormona del crecimiento, caracterizado por sobre crecimiento del sistema musculoesquelético y de todos los órganos incluyendo el tracto gastrointestinal. Tienen 3 a 8 veces mayor riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal o poliposis premalignas comparado con la población general.^{8,17,18} Un estudio encontró niveles elevados de factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que se asocia con un riesgo especialmente alto de carcinoma colorrectal, aunque otros no han encontrado esta asociación. La colonoscopia se recomienda en todos los pacientes con acromegalia.^{8,15}

H. Endometriosis

Se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales, o estroma en sitios anormales. Ocurre más frecuentemente en la pelvis. 15 a 37% de los pacientes con endometriosis pélvica tienen afectación intestinal, pero solo una minoría con enfermedad clínicamente significativa. La lesión comúnmente involucra la región recto sigmoidea, pero otros sitios como íleo terminal, ciego, colon y ocasionalmente apéndice pueden estar afectados.^{8,16} Clínicamente el síntoma GI principal es dolor, comúnmente relacionado con obstrucción intestinal. Ocasionalmente los pacientes presentan sangrado rectal. En algunos casos la relación temporal entre los síntomas y la menstruación proveen la clave para el diagnóstico. Sin embargo, en la mayoría de los casos el diagnóstico es muy difícil y se retrasa por la falta de síntomas patognomónicos. La endometriosis puede enmascarse por una variedad de condiciones, que incluyen el síndrome de intestino irritable, la enfermedad de Crohn, colitis isquémica o enteritis, enfermedad diverticular o neoplasia. Aunado a esto las biopsias tienen una baja probabilidad diagnóstica ya que la endometriosis puede estar involucrando capas más profundas. El diagnóstico preoperatorio es difícil de establecer. Las lesiones usualmente son multifocales, frecuentemente confinadas a la serosa, pero pueden involucrar a la muscularis propia. Ocasionalmente aparecen como úlceras con márgenes elevados o pólipos que semejan neoplasias. Histológicamente, los focos se caracterizan por glándulas endometriales y estroma rodeados por fibrosis y proliferación de músculo liso, frecuentemente muestran hemorragia fresca y macrófagos cargados de hemosiderina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz M, Betés M, De la Riva S. Manifestaciones gastrointestinales de las enfermedades sistémicas y cutáneas. *Medicine* 2016; 12(3): 128-36.
2. Shimizu Y. Liver in systemic disease. *World J Gastroenterol* 2008; July 14; 14 (26): 4111-4119.
3. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, *et al.* Gastrointestinal Manifestations in Systemic Auto-immune Disease. *A Journal of Clinical Medicine* 2011; 6: 45-51.
4. Asherson R, Ramos-Casals M, Rodes J, *et al.* Digestive Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. En: Cervera R, Reverter JC, Khamashta M, editores. *Handbook of Systemic Autoimmune Disease*. Elsevier Ltd; 2008: 1-295.
5. Tian X, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2971-7.
6. Shahzad HS, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 9-14.
7. Braham A, Safer I, Bdioui F, *et al.* Antiphospholipid antibodies in digestive diseases. *Presse Med* 2001; 30: 1890-1897.
8. Riddell R, Jain D. Gastrointestinal Manifestations of Extraintestinal Disorders and Systemic Disease. In: Riddell R, Jain D, Lewin, Weinstein, and Riddell's *Gastrointestinal Pathology and Its clinical Implications*. UK: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 378-421. ISBN/ISSN: 9780781722162.
9. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, *et al.* An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 887-893.
10. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, *et al.* Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1561-1569.
11. Maser C, Toset A, Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3174-3179.
12. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, *et al.* Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996.
13. Hasler WL. Type 1 diabetes and gastroparesis diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 261-269.
14. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1679-1687.
15. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, *et al.* Insulin-like Growth Factor I and the Development of Colorectal Neoplasia in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3218-3221.
16. De Ceglie A, Bilardi C, Bianchi S, *et al.* Acute small bowel obstruction caused by endometriosis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3430-3434.
17. Ebert, EC. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Systemic Diseases. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014: 579-616. e14.
18. Sharma S, Longo WE, Baniadam B, *et al.* Colorectal manifestations of endocrine disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 318-323.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en octubre de 2016 en
Editorial Color S.A. de C.V.: Naranjo No. 96 Bis ,
Colonia Santa María la Ribera, Delegación Cuauhtémoc.
C.P. 06400, Ciudad de México.