

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

3 - Anticuerpos contra la Transglutaminasa Tisular Recombinante Humana en la Enfermedad Celíaca: Eficacia Diagnóstica y Patrón de Declinación luego de una Dieta Libre de Gluten

Roggero P, Parma B, Bazzigaluppi E y colaboradores

Pediatric Gastroenterology, Centre for Neonatal Nutrition, Neonatal Intensive Care Unit, L. Mangiagalli Hospital, IRCCS, University of Milan; Department of Pediatrics, Scientific Institute H. San Raffaele, Vita-Salute University, Milán, Italia

[Antibodies to Recombinant Human Tissue-Transglutaminase in Coeliac Disease: Diagnostic Effectiveness and Decline Pattern after Gluten-Free Diet]

Digestive and Liver Disease 38(2):98-102, Feb 2006

La prueba para detectar anticuerpos contra la transglutaminasa tisular humana recombinante es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

La enfermedad celíaca es un trastorno sistémico provocado por intolerancia permanente al gluten de la dieta, con lesión inflamatoria inmunomediada del intestino delgado proximal. Para el diagnóstico se emplea la identificación histológica de la enteropatía por gluten. El diagnóstico precoz y el tratamiento con una dieta estricta libre de gluten son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad y permitir que los pacientes lleven una vida normal. Hasta el momento, el marcador serológico más sensible y específico para el estudio de la enfermedad celíaca es la determinación de anticuerpos de tipo IgA antiendomiso (EmA), que presenta una sensibilidad del 90% con una especificidad del 100%.

La transglutaminasa tisular (tTG) fue identificada recientemente como el principal autoantígeno endomisial de la enfermedad celíaca; se trata de una enzima intracelular facultativa liberada por las células durante el estrés mecánico, infecciones y otras lesiones. Varios estudios demostraron que los títulos elevados de anticuerpos de tipo IgA contra tTG (tTGA) son predictores sumamente sensibles y específicos de enfermedad celíaca, tanto en niños como en adultos, con rendimiento similar a la prueba de EmA. El análisis de la relación entre los títulos de EmA y de tTGA mostró una correlación positiva y significativa. También se observó una correlación significativa entre el título de tTGA y la gravedad de la lesión intestinal; esto último sugiere que los anticuerpos podrían cumplir un papel en la lesión inmunológica. En pacientes con enfermedad celíaca tratados con dieta sin gluten los títulos de anticuerpos contra tTG disminuyeron significativamente respecto de los sujetos no tratados; sin embargo, cierto porcentaje de pacientes todavía presentó positividad para tTGA luego de una dieta libre de gluten a largo plazo.

En este trabajo sus autores evaluaron la sensibilidad y especificidad del ensayo de unión de radioligando para tTG humana con el objetivo de determinar tTGA para el diagnóstico de la enfermedad celíaca y para describir el patrón de declinación de IgA e IgG contra tTGA luego de iniciar una dieta sin gluten.

Pacientes y métodos

Se estudiaron muestras séricas de 143 niños y adolescentes con enfermedad celíaca sin tratamiento (82 mujeres, 61 varones; edad de 8.8 ± 6.1 años) derivados a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Los pacientes, evaluados retrospectivamente al momento de la biopsia de yeyuno, mostraron atrofia de vellosidades moderada a grave e hiperplasia de criptas (tipo 2 o tipo 3, según el sistema de clasificación propuesto por Marsh). La biopsia fue realizada debido a síntomas que sugirieron enfermedad celíaca o por identificación por tamizaje en grupos susceptibles, que tuvieran, por ejemplo, familiares de primer grado afectados ($n = 7$), diabetes tipo 1 ($n = 21$), síndrome de Down ($n = 4$), síndrome de Turner ($n = 3$) o tiroiditis autoinmune ($n = 2$). El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Se tomaron muestras de sangre de 97 pacientes, luego de diferentes períodos de una dieta libre de gluten (3, 6, 12, 24 y 50 meses). En total se examinaron 212 muestras. Cincuenta y nueve pacientes tratados con dieta libre de gluten por más de un año fueron interrogados para la cuantificación de la adhesión a la dieta: dieta libre de gluten estricta = sin errores; ingestión ocasional de gluten = 1 a 2 errores en un mes; ingestión frecuente de gluten = más de un error en una semana. En todos estos pacientes se efectuaron las pruebas de determinación de tTGA y EmA.

Como controles fueron incluidos 67 pacientes (37 mujeres, 30 varones; edad de 6.8 ± 4.8 años) con síntomas gastrointestinales y arquitectura normal de las vellosidades del intestino delgado (tipo 0 o tipo 1 de la clasificación de Marsh). Estos pacientes presentaban diagnóstico de dolor abdominal funcional recurrente ($n = 28$), ausencia de mejoría ($n = 12$), enfermedad por reflujo gastroesofágico ($n = 9$), dispepsia asociada con *Helicobacter pylori* ($n = 6$), enfermedad inflamatoria intestinal ($n = 5$) e intolerancia a las proteínas de la leche de vaca ($n = 4$).

Prueba de anticuerpos antiendomiso

Los anticuerpos de tipo IgA EmA fueron determinados en todos los sujetos con enfermedad celíaca y controles mediante inmunofluorescencia indirecta con secciones de esófago de mono.

Prueba de anticuerpos contra tTG

Se midieron con una prueba de unión de radioligando anticuerpos contra tTG humana clonada mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de ARN total de islotes pancreáticos humanos.

Concentración sérica de IgA

Se realizó la determinación cuantitativa de la IgA sérica total por métodos convencionales en todos los pacientes. Se consideró déficit selectivo de IgA en caso de una concentración sérica de IgA < 0.05 g/l en presencia de nivel normal de IgG e IgM séricas.

Resultados

Los valores de IgA tTGA (mediana, primer a tercer cuartil) = 44.5; 12-364 AU) y de IgG tTGA (30; 11-70 AU) determinados en pacientes con enfermedad celíaca no tratada resultaron significativamente superiores a los de IgA tTGA (0.1; 0.08-0.2 AU) e IgG tTGA (0.2; 0.1-0.3 AU) detectados en personas del grupo control.

De los 143 pacientes con enfermedad celíaca no tratada, 3 (2.1%) presentaron déficit selectivo de IgA, y fueron negativos tanto para IgA EmA como para tTGA pero resultaron positivos para IgG tTGA. La tasa de concordancia entre las pruebas para

EmA e IgA tTGA en pacientes con enfermedad celíaca no tratada y controles fue del 98.1%.

En cuatro pacientes del grupo control con hallazgos discordantes en las pruebas en comparación con la histología del intestino delgado se halló una arquitectura normal de la mucosa en todos ellos; pero en 3 de 4 pacientes, el epitelio de las vellosidades estaba infiltrado por linfocitos CD3 (lesión tipo 1 según la clasificación de Marsh).

Prueba de anticuerpos tTG después de una dieta sin gluten

Los pacientes con enfermedad celíaca tratados con dieta libre de gluten mostraron una reducción significativa en los títulos de tTGA, tanto para IgA como IgG. Cincuenta y nueve pacientes fueron sometidos a un cuestionario alimentario para evaluar la adhesión a una dieta libre de gluten; 23 aseguraron realizar una dieta estricta, 27 declararon consumo ocasional de gluten y 9, transgresiones alimentarias frecuentes o dietas con contenido de gluten. Los porcentajes de las pruebas positivas fueron superiores para tTGA, IgA e IgG en comparación con la prueba EmA, con una diferencia estadística en el grupo que consumía gluten en forma ocasional ($p < 0.01$).

Discusión

Durante los últimos años, la presentación clínica de la enfermedad celíaca ha cambiado, con creciente reconocimiento de formas silentes o atípicas. Actualmente se recomienda efectuar estudios para el diagnóstico de enfermedad celíaca cuando los síntomas clínicos son sutiles o en los casos de individuos con riesgo incrementado de presentar la enfermedad (por causas hereditarias, síntomas extraintestinales o trastornos asociados). Por lo tanto, ha adquirido importancia la identificación de pruebas de tamizaje de elevada eficiencia para enfermedad celíaca. La reciente clonación de la tTG humana y el sistema de pruebas de tTGA podrían constituir un paso adelante en la sensibilidad y especificidad para el tamizaje y el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Los resultados del presente estudio retrospectivo y longitudinal confirman que la prueba de unión de radioligando para tTG humana, que mide anticuerpos de tipo IgA o IgG, es efectiva para el diagnóstico de la enfermedad. Cuando se emplean juntas, la sensibilidad y especificidad de IgA e IgG contra tTGA en pacientes con enfermedad celíaca confirmada por biopsia y en pacientes control son del 99.3% y 93.8%, respectivamente. Esto ratifica datos previos sobre IgA contra tTG establecidos por pruebas basadas en tTG humana.

Un solo paciente con enfermedad celíaca no tratada presentó positividad para EmA pero negatividad para IgA e IgG tTGA, lo que muestra la elevada concordancia de estas pruebas y sugiere la existencia de otros autoantígenos menores en la matriz extracelular, no reconocidos por pruebas antigénicas específicas, pero sí por inmunofluorescencia sobre tejido de primates.

La deficiencia selectiva de IgA se asocia con enfermedad celíaca. Por ello, en los pacientes con este trastorno se debe determinar la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG. El presente estudio confirma que la determinación de IgG tTGA es útil y confiable en pacientes con déficit de IgA, dado que los tres sujetos con enfermedad celíaca con déficit de IgA y negatividad para IgA tTGA y EmA fueron positivos para IgG tTGA, con una sensibilidad del 99.3% y especificidad del 95.3%. Los autores sugieren que la determinación de IgG tTGA por pruebas de unión de radioligando parece superar las limitaciones de la prueba basada en hígado de cobayos o la técnica de ELISA.

Cuatro pacientes del grupo control resultaron positivos para tTGA o EmA, aunque presentaban morfología de la mucosa normal o de tipo infiltrativo. Aún deben explicarse los resultados falsos positivos; la IgA y la IgG pueden estar elevadas en trastornos intestinales inflamatorios, enfermedades autoinmunes y giardiasis, o representar un estadio temprano de la enfermedad, que aún no se ha manifestado con lesión mucosa significativa.

El tratamiento actual para la enfermedad celíaca es la eliminación permanente del gluten de la dieta. Los EmA

disminuyen con esta dieta, pero son una herramienta poco útil para evaluar la adhesión, dado que pueden tornarse negativos en pacientes con mucosa duodenal lesionada. Los datos del presente estudio muestran una gran reducción de los niveles de anticuerpos de tipo IgA e IgG tTGA luego de la dieta libre de gluten, con valores medios no diferentes de los controles. La mayor frecuencia de pruebas positivas para tTGA en comparación con EmA en las transgresiones dietarias ocasionales sugiere una mayor sensibilidad de tTGA para detectar el consumo de pequeñas cantidades de gluten.

Si bien el diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca aún se basa en los hallazgos de la biopsia intestinal, la detección de tTGA por prueba de unión de radioligando con tTG humana es una herramienta sensible y específica para el diagnóstico serológico cuantitativo y el tamizaje de la enfermedad celíaca. La prueba para tTGA, concluyen los autores, también podría ser útil para evaluar la adhesión a la dieta libre de gluten, aunque aún debe definirse su relación con la histología yeyunal.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dat/dat048/06403008.htm

4 - Hipertensión Intraabdominal: ¿Tiene Consecuencias en la Pancreatitis Aguda Grave?

Plaudis H, Snippe K, Rudakovska M, Pupelis G

Department of Surgery, Clinical Hospital "Gailezers", Riga, Letonia

[Increased Intra-Abdominal Pressure: Is it of any Consequence in Severe Acute Pancreatitis?]

HPB 8(3):227-232, Jun 2006

La presencia de hipertensión intraabdominal sostenida en un grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave se relacionó con mayor incidencia de disfunciones orgánicas y mortalidad, lo que sugiere la importancia de su evaluación de rutina en esta población.

En los pacientes con traumatismo abdominal o con enfermedades abdominales agudas, la presencia de hipertensión intraabdominal determina la aparición de un síndrome compartimental que agrava el pronóstico al promover disfunciones orgánicas. En estos casos es necesario medir la presión intraabdominal en forma rutinaria y, en caso de detectar hipertensión, actuar en consecuencia (la mayoría de las veces mediante laparotomía de emergencia para descomprimir la cavidad).

Los pacientes con pancreatitis aguda grave suelen presentar hipertensión intraabdominal aunque no hay trabajos que estudien la utilidad de su medición rutinaria. El propósito del presente estudio consistió en evaluar si el incremento de la presión afecta el curso clínico de la enfermedad e investigar si existe correlación entre los cambios dinámicos en la presión intraabdominal y el grado de disfunción orgánica.

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda grave (de acuerdo con los criterios de Atlanta de 1992) atendidos entre 2000 y 2004. Las fallas orgánicas se analizaron sobre la base de los criterios del consenso americano de 1991. El puntaje SOFA se efectuó en forma diaria. La presión intraabdominal fue medida en forma indirecta a través de una sonda colocada en la vejiga y los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a si su valor era mayor o menor de 25 cm H₂O. La comparación estadística se realizó mediante la prueba de la *t* de muestras pareadas.

Resultados

Sesenta y cinco pacientes, con un puntaje APACHE II promedio de 6.44, formaron parte del estudio. Sesenta y un participantes presentaron insuficiencia multiorgánica; 41 tuvieron elevación de la presión intraabdominal por debajo de 25 cm H₂O (promedio 17.24) y 24 mostraron valores por encima de esta cifra (promedio 39.25). Este último grupo de sujetos manifestó una tendencia a presentar un puntaje SOFA superior y un mayor número de disfunciones orgánicas (sobre todo, un incremento significativo de la disfunción pulmonar). En todos los pacientes que requirieron diálisis (n = 25), la presión fue significativamente mayor. Del total de participantes evaluados, 6 fallecieron, lo que determinó una mortalidad total de 9.2%. Todos los pacientes fallecidos pertenecían al grupo con presión intraabdominal superior a 25 cm H₂O. En general, la mortalidad se asoció con dos factores: la práctica de intervenciones quirúrgicas tempranas y niveles sostenidos de presión intraabdominal por encima de 25 cm de H₂O.

Discusión

Según los autores, el presente trabajo demostró que los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda grave que presentaban hipertensión intraabdominal sostenida en niveles mayores de 25 cm H₂O tenían peor evolución clínica. Además, sugieren que la prevención de este trastorno debe ser un objetivo relevante en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave con el fin de disminuir la incidencia de disfunciones orgánicas. También consideran que, cuando se diagnostica hipertensión intraabdominal, debe revisarse el tratamiento y agotar todos los medios (por ejemplo, con hemodilución isovolémica o diálisis) para evitar intervenciones quirúrgicas tempranas que, en esta población, se asocian con mayor mortalidad.

Conclusión

Los expertos afirman que la presencia de hipertensión intraabdominal en pacientes con pancreatitis aguda grave se asocia con insuficiencia multiorgánica y obligaría a replantear conductas terapéuticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o09001.htm

5 - Trastornos en la Coagulación y Hemostasia en la Enfermedad Hepática: Fisiopatogenia y Evaluación Crítica del Tratamiento Actual

Caldwell S, Hoffman M, Sanyal A y colaboradores

University of Virginia, Charlottesville; Duke University Medical Center, Durham; Virginia Commonwealth University, Richmond, EE.UU.

[Coagulation Disorders and Hemostasis in Liver Disease: Pathophysiology and Critical Assessment of Current Management]

Hepatology 44(4):1039-1046, Oct 2006

Análisis de los principales aspectos relacionados con los trastornos de la coagulación en los pacientes con enfermedad hepática.

El presente artículo es un resumen de la conferencia llevada a cabo en Charlottesville, Virginia, Estados Unidos, donde se analizaron los conceptos actuales sobre coagulación y hemostasia en los pacientes con enfermedad hepática.

Conceptos modernos sobre la coagulación normal

El modelo de coagulación vigente en la actualidad señala que este proceso fisiológico se inicia cuando las células portadoras de factor tisular (FT) se congregan en sitios de lesión vascular. Esto activa el factor VII, que forma un complejo con el FT e induce la

activación de otros factores de coagulación: X y IX. El factor X activado interactúa con el factor V activado para generar cantidades pequeñas de trombina. Al mismo tiempo, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand (FVW) y las plaquetas se fijan a la matriz extracelular del sitio lesionado, lo que determina la formación de un coágulo plaquetario; esto se denomina hemostasia primaria. El conglomerado de plaquetas así formado provee una plataforma fosfolipídica que sirve para que la escasa cantidad inicial de trombina amplifique el proceso de coagulación mediante la activación de las plaquetas ligadas y de los factores V, VIII y XI. Luego, en la superficie plaquetaria, se produce el consumo acelerado de trombina, tarea en la que intervienen distintos factores de coagulación que constituyen los complejos tenasa (factores IXa y VIIIa) y protrombinasa (factores Xa y Va). Posteriormente se conforma una malla de fibrina que estabiliza el coágulo plaquetario. Así, la hemostasia normal depende de la interacción de variables complejas (FT, plaquetas, factores de coagulación) que no se reflejan en las pruebas comunes de coagulación.

Fisiopatogenia de la coagulación en la enfermedad hepática

Los pacientes con enfermedad hepática presentan alteraciones graves en la coagulación como consecuencia de la disfunción endotelial y plaquetaria, de deficiencias en los factores de coagulación y de diversos trastornos asociados como insuficiencia renal, disfibrinogenemia e hiperfibrinólisis. Una alteración frecuente es la trombocitopenia, en general secundaria a hipersplenismo y, en menor medida, a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios o a alteraciones en el metabolismo de la trombopoyetina. El aumento en la producción de óxido nítrico y prostaciclina por parte de las células endoteliales inhibe la activación plaquetaria en estos pacientes. Por el contrario, la elevada concentración que alcanza el FVW en pacientes cirróticos estimula la adhesión plaquetaria. Si bien los niveles de factor VIII se encuentran aumentados, un número importante de factores –V, VII, IX, X y XI– presentan niveles reducidos; entre ellos se encuentran los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) que, además, tienen alteraciones funcionales debido a una carboxilación gamma anormal.

Los niveles de fibrinógeno son normales cuando la enfermedad hepática está estable, pero descienden en los estadios avanzados de la cirrosis o en la insuficiencia hepática aguda. En estos pacientes se estima que el fibrinógeno es funcionalmente anormal debido al excesivo contenido de ácido siálico presente en su molécula, trastorno conocido como disfibrinogenemia. La disfunción endotelial empeora aun más las alteraciones en la coagulación de estos pacientes. Sin embargo, existen otros cambios que compensan y equilibran las alteraciones antes mencionadas, como la disminución de la síntesis hepática de proteínas procoagulantes (proteínas C, S, Z, antitrombina, alfa-2-macroglobulina). En ocasiones se verifica reducción de los niveles del inhibidor del FT, que habitualmente es sintetizado por las células endoteliales.

Numerosos cambios afectan la degradación de la fibrina. Con la excepción de las situaciones de insuficiencia hepática aguda, en que los niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) pueden bloquear la fibrinólisis, en general se considera que el estado de los pacientes con enfermedad crónica estable es hiperfibrinolítico. Los niveles de tPA se encuentran aumentados, dado que su degradación hepática se encuentra disminuida y su liberación por parte del endotelio activado, aumentada. Otros factores que contribuyen a la alteración de los mecanismos de hemostasia normal son la insuficiencia renal que, en general, se acompaña de disfunción plaquetaria y anemia, y las infecciones bacterianas, dado que algunos estudios indican que la endotoxina tiene acciones anticoagulantes.

Hiperfibrinólisis versus coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis

Los individuos con cirrosis pueden presentar como consecuencia un estado de verdadera hiperfibrinólisis. Los niveles

elevados de tPA, que aceleran la activación del plasminógeno, y los niveles reducidos del inhibidor de plasmina alfa-2 y de PAI-1 que no pueden antagonizar este proceso son los responsables del trastorno. Los pacientes afectados presentan sangrados mucosos y en los sitios de venopunción. Las infecciones estimulan este cuadro al promover la liberación de tPA.

En los pacientes con cirrosis descompensada, las alteraciones de laboratorio pueden sugerir la presencia de coagulación intravascular diseminada; sin embargo, existen características que no se corresponden con este tipo de coagulación, como los niveles estables de plaquetas, la ausencia de producción exagerada de trombina, los niveles normales del factor VIII y la menor incidencia de lesiones orgánicas isquémicas secundarias a la trombosis intravascular. Recientemente se acuñó el término coagulación intravascular acelerada y fibrinólisis que, en esencia, describe una situación –presente en estos pacientes– en la que la formación del coágulo de fibrina es más susceptible a la degradación por parte de la plasmina. Esto es consecuencia de los niveles elevados de tPA, de la inadecuada liberación de PAI-1 y del inhibidor de plasmina alfa-2, además del mantenimiento de altas concentraciones de plasminógeno en la superficie de los coágulos.

Pruebas convencionales de coagulación y pronóstico en la enfermedad hepática

Hasta hace unos años se utilizaba el puntaje de Child-Pugh-Turcotte para valorar la gravedad de los pacientes con enfermedad hepática y para seleccionar los candidatos a trasplante hepático. Por sus limitaciones, en la actualidad fue reemplazado por el puntaje MELD, de eficacia superior en numerosos estudios. Sin embargo, investigaciones recientes cuestionan algunos aspectos de este último, específicamente el RIN, por la gran variabilidad que muestra en sus valores entre los laboratorios que realizan su determinación.

Pruebas convencionales de coagulación y riesgo de sangrado

Entre las pruebas más antiguas, tanto el tiempo de sangrado (que se empleaba para medir la hemostasia primaria) como el análisis de la función plaquetaria (que se proponía como método para medir la actividad plaquetaria) tienen insuficiente respaldo experimental y su valor en la evaluación del riesgo de sangrado es incierto.

Las pruebas convencionales, como el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada, se correlacionan en forma inadecuada con el riesgo real de sangrado en los pacientes cirróticos sometidos a procedimientos invasivos. En un estudio se demostró que la producción de trombina es normal en este grupo, a pesar de presentar resultados alterados en las pruebas convencionales (TP y tiempo de tromboplastina parcial activada).

Existen pruebas específicas que valoran la degradación del coágulo y la agregación plaquetaria, potencialmente útiles en algunas situaciones clínicas pero, en general, escasamente disponibles.

Terapia de profilaxis o de rescate en los pacientes con cirrosis y en riesgo de sangrado

El esquema de profilaxis se basa en la transfusión de hemoderivados (plasma fresco congelado y otros productos) con el fin de prevenir episodios de sangrado, mientras que el tratamiento de rescate se refiere a la transfusión sólo en situaciones de sangrado evidente. El problema fundamental, sobre todo cuando se toman conductas de profilaxis, es la escasa confiabilidad que tienen las pruebas de coagulación para la predicción del sangrado. En una encuesta reciente, realizada entre especialistas, el 58% de los participantes consideró que el TP y el RIN no eran buenos predictores de sangrado en pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Antes de realizar una biopsia hepática, el 50% adoptaba tratamiento de profilaxis previo si el valor del RIN superaba 1.5, y el 81% indicaba la transfusión de plaquetas si su recuento era inferior a 30 000/mm³. En el caso de la colocación de un dispositivo de presión intracraneal, el 55% de los encuestados adoptaba esquema de profilaxis si el valor del RIN superaba 1.5 y el 34%

indicaba la transfusión de plaquetas si el recuento era inferior a 50 000/mm³. Ante la colocación de catéteres de diálisis, la conducta era similar a la adoptada para el procedimiento de biopsia hepática. En cuanto a las punciones abdominales, el 50% respondió que casi nunca empleaba tratamiento de profilaxis o que lo indicaba si el valor del RIN superaba 2.5.

La mayoría de las respuestas estaban basadas en recomendaciones de expertos o de distintas sociedades y muchas de ellas estuvieron influidas por cuestiones legales, lo que sugiere la ausencia de estudios que respalden de manera racional estas conductas. Las transfusiones profilácticas no están exentas de complicaciones y, en la misma encuesta, aproximadamente la mitad de los encuestados reconoció que estas complicaciones eran bastante comunes.

Agentes terapéuticos

El uso de la vitamina K (por vía oral o parenteral) debe indicarse en pacientes con enfermedad hepática siempre que se sospeche su déficit, en especial en casos de colestasis, desnutrición y tratamiento antibiótico. Debe existir cautela con el uso de hemoderivados (plasma, plaquetas, crioprecipitados), dado que su transfusión no está exenta de complicaciones. Entre éstas se destacan las infecciones, el incremento de la hipertensión portal por la expansión de volumen y el edema pulmonar. El factor VII recombinante activado promueve la generación de trombina en el sitio de la lesión vascular y aumenta la actividad de las plaquetas en condiciones de trombocitopenia e insuficiencia renal.

En pacientes con cirrosis, las dosis únicas de factor VII recombinante activado disminuyen los tiempos de coagulación sin alterar la viabilidad del coágulo. Su vida media es de 2 horas y la duración de su efecto es de entre 3 y 4 horas o más (depende de la dosis). La administración de fármacos antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranxenámico, aprotinina) puede ser útil en situaciones de sangrado por hiperfibrinólisis, como en el caso de hemorragia por una extracción dental; en esta circunstancia se emplean en forma tópica. La desmopresina es un análogo de la vasopresina que incrementa los niveles de factor VIII y FVW. Los ensayos clínicos que utilizaron desmopresina en pacientes cirróticos no mostraron beneficio alguno.

Hipercoagulación

En los pacientes con cirrosis coexisten trastornos en la coagulación que promueven el sangrado con alteraciones procoagulantes que inducen la aparición de trombosis. Entre estas últimas se pueden mencionar la disminución en la actividad de algunos mecanismos de anticoagulación, estasis vascular como consecuencia del entrecimiento del flujo circulatorio y los trastornos en la fibrinólisis y en la actividad plaquetaria. En estos pacientes, la hipercoagulación se puede manifestar de dos maneras: en forma de trombosis venosa profunda o tromboembolismo de pulmón y, en forma más solapada, con microtrombosis ocultas que, con el tiempo, conducen a la hipertensión portopulmonar o a la atrofia hepática descompensada (cuadro conocido como extinción parenquimatosa).

Conclusión

La hemostasia y la coagulación en los pacientes con insuficiencia hepática están influidas por numerosas variables, opuestas y cambiantes, que promueven la aparición de episodios de sangrado y de estados de hipercoagulación. Las pruebas habituales de coagulación (TP, RIN) tienen aceptable valor pronóstico pero escaso valor para predecir el sangrado, y las medidas de profilaxis que se basan en la transfusión de hemoderivados deben emplearse con precaución a causa de sus complicaciones asociadas.

Según los autores, se necesitan más estudios para establecer la forma adecuada de medir –en estos pacientes– las alteraciones en la cascada de la coagulación y así dirigir correctamente el tratamiento (transfusión de factores de coagulación o plaquetas, administración de factor VIIa, antifibrinolíticos, etcétera).

6 - Características Fisiopatológicas de las Variadas Formas de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. ¿Es una Gama de Entidades Mórbidas o son Distintas Presentaciones Fenotípicas?

Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V

New S. Agostino Hospital, Módena; University of Genoa, Génova, Italia

[Pathophysiological Characteristics of the Various Forms of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. Spectrum Disease or Distinct Phenotypic Presentations?]

Digestive and Liver Disease 38(9):643-648, Sep 2006

Según la magnitud del reflujo gastroesofágico, y en especial de la acidez de su contenido, la enfermedad se manifiesta bajo formas distintas, de las cuales la más leve carece de manifestaciones endoscópicas y la más grave predispone al adenocarcinoma.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el conjunto de síntomas o las lesiones de la mucosa producidos por el reflujo anormal del contenido gástrico al esófago. La importancia de la acidez en la fisiopatología del reflujo se manifiesta por la eficacia extraordinaria que ha tenido el tratamiento mediante la inhibición del ácido en el manejo de la enfermedad.

La ERGE ha sido abordada tradicionalmente como una alteración que abarca una amplia gama de afecciones mórbidas, las cuales se extienden progresivamente desde el ardor de pecho sin manifestaciones endoscópicas hasta la metaplasia y el cáncer. Sin embargo, este modelo ha sido recientemente cuestionado. Los pacientes con ardor de pecho pero sin alteraciones puestas de manifiesto en la endoscopia digestiva conforman un heterogéneo grupo poblacional: para quienes tienen demostrada exposición anormal de la mucosa esofágica durante el monitoreo del pH de 24 horas es aplicable la denominación de enfermedad por reflujo no erosiva (ERNO), mientras que asignan los nombres de esófago hipersensible y de ardor de pecho funcional a los trastornos que afectan a personas con reflujo ácido normal mediante determinación del pH y buena o poca correlación entre el ardor de pecho que sufren y los episodios de reflujo ácido detectables, respectivamente.

La última porción del espectro está ocupada por los pacientes que evolucionan con complicaciones como úlceras esofágicas, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma. Los criterios diagnósticos previos para definir esófago de Barrett se sustentaban sobre la base de la longitud del tapizado columnar de la mucosa esofágica, que incluía segmentos de por lo menos 3 cm. En cambio, recientemente se definió como esófago de Barrett el cambio del epitelio esofágico de cualquier longitud reconocido por endoscopia, debido a la presencia de metaplasia intestinal documentada por estudio histológico de una muestra de biopsia. Se propuso denominar esófago de Barrett de segmento corto (EBSC) la presencia de una mucosa anormal observable por endoscopia, cuya longitud es menor de 3 cm. Por el contrario, el esófago de Barrett de segmento largo (EBSL) es aquel en el que se detecta un compromiso de la mucosa de mayor longitud con respecto a la del tipo corto.

Un aumento de los niveles de exposición del esófago al ácido a lo largo de toda la gama de entidades que integran la ERGE podría soportar el concepto de "amplio espectro" asignable a la entidad mórbida, sobre la base de la gravedad de la progresión de la enfermedad tal como se la detecta por endoscopia. Muchos estudios evaluaron la exposición al ácido, pero las series, según los autores de este trabajo, son relativamente breves y en ninguna se analizan exhaustivamente las características principales de las varias presentaciones bajo las cuales se puede manifestar. Debido a ello, decidieron comunicar los resultados de 7 años de observación para estudiar las características

fisiopatológicas de todo el espectro de formas clínicas, desde las más leves a las de importante compromiso anatómico y funcional.

Metodología

Los pacientes habían sido referidos a un servicio de gastroenterología de acceso libre y asistidos entre 1998 y 2005. Los motivos de derivación fueron: a) evaluación de manifestaciones atípicas de ERGE (asma, laringitis crónica, tos crónica, dolor torácico no cardiogénico), b) ardor de pecho con endoscopia negativa, c) evaluación para posible cirugía antirreflujo y d) adecuado manejo médico de la ERGE complicada con metaplasia intestinal, úlceras esofágicas pépticas profundas con estenosis o sin ella.

A todos los pacientes se les realizaron fibroendoscopias digestivas altas (FEDA). Se consideró el diagnóstico de hernia hiatal cuando la distancia entre la unión gastroesofágica y la impresión diafragmática era mayor de 2 cm. La enfermedad erosiva por reflujo (EER) se definió como la presencia de por lo menos una erosión superficial de la mucosa en el esófago distal. Se consideró como esofagitis ulcerativa (EU) la lesión caracterizada por la existencia de una úlcera de por lo menos 2 mm de profundidad en la parte distal del esófago cubierto por epitelio escamoso, en el cual se excluyó metaplasia intestinal a través de biopsias múltiples. Se diagnosticó esófago de Barrett cuando se reconoció una alteración en la mucosa del esófago tubular de cualquier longitud y que luego se demostró por biopsia que se debía a metaplasia intestinal (está excluida la metaplasia intestinal en la región cardial).

Entre los criterios de exclusión para integrar el estudio se encuentra el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en las 4 semanas que precedieron a la FEDA, excepto los pacientes con los siguientes diagnósticos: esófago de Barrett, trastornos hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison y FEDA efectuada más de 12 meses antes de la evaluación del pH.

Después de que hubieran pasado los efectos de cualquier terapia antirreflujo, lo cual se puede considerar cierto al cabo de 4 semanas, aunque estaba permitido el empleo de hidróxidos de magnesio y aluminio para paliar los síntomas, los pacientes se categorizaron según un puntaje previamente validado: 0 = sin cuadro; 1 = leve, en el que los síntomas podían haber sido subestimados o sencillamente ignorados, aunque fueron reconocidos por el paciente en respuesta a un interrogatorio dirigido; 2 = moderado, los síntomas son referidos en forma espontánea aunque sin que hasta ese momento hayan interferido con el sueño o las actividades cotidianas habituales; 3 = grave, con interferencia del sueño y las actividades habituales. Además, se evaluaron los síntomas específicos de la ERGE (regurgitación ácida y ardor de pecho), los inespecíficos (ronquera, tos, toracoalgia y disfagia), así como la dispepsia.

Después del mencionado período de 4 semanas se efectuó la manometría esofágica antes de la evaluación para medir el pH. Mediante el método de retiro del catéter se localizó el esfínter esofágico inferior (EEI) para luego medir las presiones del cuerpo esofágico mientras se retiraba el extremo del catéter detector a fin de determinar los movimientos peristálticos durante el curso de la deglución de líquidos. La sesión finalizó con la identificación del esfínter esofágico superior, precisamente antes de retirar el catéter por completo. Mediante un programa de computación se consignaron la presión media de reposo del EEI y la amplitud esofágica distal media. Quienes no pudieron ser sometidos a manometría, fueron excluidos del estudio. Al terminar la manometría, se introdujo un catéter por nariz con un electrodo para medir el pH. El extremo se ubicó a 5 cm del borde proximal del EEI.

Los pacientes fueron instruidos para registrar en un diario los horarios de las comidas y los de la aparición de los episodios sintomáticos, a lo largo de las 24 horas en que se llevó a cabo la evaluación. Se consideró que había reflujo ácido cuando el pH caía por debajo de 4.0. También debían consignarse en el mismo diario el tiempo transcurrido en posición de decúbito entre las 22 y las 7 horas, computándose el resto como posición erecta.

Resultados

Se estudiaron 421 pacientes. El porcentaje medio del tiempo en que estaba presente el reflujo ácido dentro del esófago fue significativamente más alto en pacientes con EBSL y en aquellos con EU que en todos los otros tipos de ERGE, mientras que en casos de EBSC los resultados fueron muy similares a los encontrados en enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva. Los pacientes con EU y EBSL fueron de mayor edad que los de otros grupos de ERGE.

La presión media del EEI estaba significativamente reducida en pacientes con ERGE erosiva y no erosiva, EU, EBSC y EBSL, en comparación con la de quienes estaban afectados por ardor de pecho funcional, esofagitis hipersensible y con la de los controles.

Discusión

En el presente estudio, se encontró aumento de los niveles de exposición al ácido a lo largo de toda la gama de entidades mórbidas que integran la ERGE, desde los casos con ardor de pecho y FEDA normal hasta las complicaciones como el esófago de Barrett. Los niveles más elevados se hallaron en casos de EBSL y EU, mientras que los de EBSC no difirieron con respecto a los de EER o ERNO. Según los autores debe destacarse que tanto los pacientes con EBSL como aquellos con EU tuvieron edades significativamente mayores con respecto a los de otros grupos de ERGE.

El temor de que se confunda erosión con ulceración llevó a la unificación bajo el término de "ruptura mucosa". Sin embargo, se comunicó un buen acuerdo entre observadores cuando se intentó hacer una adecuada distinción entre ulceración y erosión en series numerosas. En el presente estudio, se hallaron niveles más elevados de exposición esofágica al ácido en EU si se la compara con EER; esta es para los autores la primera demostración palmaria de que estas dos entidades deben distinguirse una de la otra desde el punto de vista fisiopatológico. Niveles más altos de exposición esofágica al ácido podrían explicar las complicaciones más graves que aparecen en estos casos, como las estenosis, más frecuentemente asociadas con úlceras que con erosiones.

Los estudios recientes demostraron que la longitud del esófago de Barrett está condicionada por la gravedad del reflujo ácido y que el EBSC se caracteriza por niveles más bajos de exposición al ácido. Este último tipo de Barrett podría deberse, o por lo menos estar condicionado, por algún factor individual determinante de una especial reactividad de la mucosa al ácido, lo cual llevaría a la aparición de la metaplasia intestinal en un medio en el que la mayoría de los sujetos no padece lesiones de la mucosa. Tal susceptibilidad explicaría el hecho de que casi la mitad de los casos con esófago de Barrett y adenocarcinoma de reciente diagnóstico han tenido EBSC, lo cual podría conllevar un criterio estricto o riguroso para prescribir supresión ácida intraesofágica en el manejo a largo plazo de esta entidad.

La ERGE surge de un fracaso de la barrera antirreflujo. Uno de los mecanismos principales es la disminución de la presión del EEI. En la serie de los autores se reconocen bajos valores medios de la presión de reposo del EEI en casos de ERNO, EER, EU EBSC y EBSL, en comparación con los de esófago hipersensible/ardor de pecho funcional y los controles. Por lo tanto, la debilidad del EEI es el factor fisiopatológico común en todas las presentaciones de ERGE caracterizadas por un aumento de la exposición esofágica al medio ácido.

Los datos que surgen del estudio de los autores no son compatibles con la hipótesis de una influencia fenotípica para determinar cuál ha de ser la variedad de ERGE que afectará a un paciente en particular.

Conclusiones

Si se mantiene el modelo de amplia gama de variedades integrantes de la entidad denominada genéricamente enfermedad por reflujo gastroesofágico se comprueba una correlación entre el aumento de la gravedad del reflujo a medida que transcurre la entidad mórbida, desde la inicial enfermedad no erosiva hasta el esófago de Barrett de segmento largo, pasando

por las etapas intermedias de esofagitis erosiva y ulcerativa. Tanto esta última como el mencionado tipo de Barrett podrían conformar la parte final de una escala que, en conjunto, representa la historia natural de la ERGE. Sobre la base del estudio que llevaron a cabo, los autores no pudieron confirmar la hipótesis propuesta por otros acerca de que existiría un condicionante fenotípico para las distintas formas de presentación de la enfermedad.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat051/07129007.htm

7 - Inhibidores de la Bomba de Protones de Liberación Inmediata en la Práctica Clínica. Mejoría del Control de la Acidez Nocturna y Disminución de las Posibles Complicaciones de la Exposición Excesiva al Ácido

Katz P

Albert Einstein Medical Center, Filadelfia, EE.UU.

[Putting Immediate-Release Proton-Pump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal Acid Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 22(Supl. 3):31-38, Dic 2005

El control de la acidez gástrica nocturna puede optimizarse con el empleo de mayores dosis de inhibidores de la bomba de protones, la combinación con antagonistas H₂ o el empleo de omeprazol de liberación inmediata.

Más de la mitad de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con síntomas diurnos frecuentes presentan síntomas nocturnos. Los individuos con síntomas nocturnos refieren no lograr un sueño reparador, lo que repercute en su capacidad laboral al día siguiente y en el sueño de su pareja. No obstante, muchos pacientes con síntomas nocturnos no reciben tratamiento efectivo, dado que los médicos suelen subestimar la gravedad de las manifestaciones clínicas.

El reflujo que se presenta durante el sueño (supino) suele asociarse con episodios individuales de reflujo de mayor duración, retraso de la eliminación del ácido del esófago y ERGE de mayor gravedad. Los pacientes con esofagitis erosiva, estenosis péptica y esófago de Barrett presentan incremento de la exposición nocturna al ácido en comparación con aquellos con enfermedad por reflujo no erosiva. Un estudio de casos y controles mostró un mayor *odds ratio* de presentar adenocarcinoma esofágico en pacientes con síntomas nocturnos de larga data.

Acidez nocturna y esófago de Barrett

Los pacientes con esófago de Barrett suelen presentar reflujo esofágico nocturno continuo aun bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) administrados 2 veces por día y en ausencia de síntomas. Esto tiene consecuencias en el tratamiento a largo plazo, dado que la exposición continua al reflujo ácido puede ser un estímulo para la proliferación celular, un precursor de la displasia. Por lo tanto, la normalización de la exposición ácida dentro del esófago puede ser importante en la prevención de la proliferación celular y la displasia.

En un estudio retrospectivo en pacientes con esófago de Barrett se evaluó el potencial del tratamiento con IBP para retrasar o disminuir la aparición de displasia, cuya incidencia anual fue de 4.7%. Durante los 1 170 años/paciente de seguimiento, la terapia con IBP se asoció con reducción significativa del riesgo de displasia en comparación con sujetos

tratados con antagonistas de los receptores H_2 (ARH_2) o sin tratamiento. Si bien este estudio demostró el potencial de la terapia antisecretoria para retrasar la progresión de la displasia en pacientes con esófago de Barrett, el tamaño de la muestra fue demasiado reducido para mostrar efecto sobre la aparición de adenocarcinoma.

La administración de IBP una vez por día sólo normaliza la exposición del esófago al ácido 30% del tiempo y su indicación 2 veces por día normaliza esta exposición en aproximadamente 70% de los pacientes. Por lo tanto, en esta población se requieren mayores dosis de IBP de liberación prolongada o estrategias alternativas.

Los IBP de liberación prolongada (IBP-LP) actualmente disponibles incluyen omeprazol (OME), lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. Su administración inhibe en forma efectiva la secreción ácida y más de 85% de los pacientes experimentan alivio completo de la pirosis nocturna luego de 4 semanas.

Perfil farmacodinámico de los IBP

Todos los IBP requieren protección contra la acidez gástrica para evitar su degradación previa a la absorción. Estos agentes se absorben en el duodeno y son transportados a las células parietales, donde son transformados a su forma activa para inhibir la bomba de protones.

Los IBP-LP presentan un inicio de acción lento y la estabilidad se alcanza luego de 3 a 5 días. Existe variabilidad individual en la respuesta debido a factores como la absorción, el metabolismo por el sistema enzimático citocromo P450 y los polimorfismos genéticos, que dificulta la predicción de la respuesta individual a la dosis. Es mejor administrarlos antes de las comidas, dado que la activación máxima de las células parietales se produce en presencia de alimentos.

Un estudio comparativo con IBP-LP administrados una vez por día, por la mañana, mostró mayor efectividad para controlar el pH gástrico durante el día, con cierta secreción ácida durante la noche.

En un estudio abierto y cruzado de cinco grupos con IBP-LP, 40 mg de esomeprazol confirieron un mejor control significativo del pH gástrico de 24 horas en pacientes con ERGE frente a 20 mg de OME, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de rabeprazol y 40 mg de pantoprazol. Esto podría deberse a la mayor tasa de curación de la esofagitis erosiva con esomeprazol en comparación con otros IBP. Las tasas más elevadas de curación con esomeprazol se observaron en formas más graves de enfermedad erosiva (C y D), en las que existe mayor frecuencia de reflujo nocturno.

Recuperación de la acidez gástrica nocturna

El fracaso en el control del pH intragástrico suele observarse en el período nocturno (22 a 6), aun durante el tratamiento con IBP 2 veces por día. Esta reducción del pH < 4 durante al menos una hora continua es un fenómeno farmacológico denominado recuperación de la acidez gástrica nocturna (RAN), un efecto de clase observado con todos los IBP-LP. Este fenómeno comienza 6 a 7 horas luego de la dosis anterior a la cena, por lo que puede observarse aproximadamente a la una de la madrugada. Cuando los IBP se administran una vez por día antes del desayuno, la recuperación del pH gástrico < 4 sucede más temprano, cerca de las 23. Si bien estudios recientes sugieren que la administración de esomeprazol 2 veces por día es significativamente superior a lansoprazol en igual dosis respecto de las horas totales con pH > 4, la RAN aparece en 45% de los pacientes tratados con esomeprazol 2 veces por día.

El reflujo esofágico aparece durante la RAN en 5% de los sujetos sanos y 15% de los pacientes con ERGE no complicada. La exposición ácida nocturna del esófago es más probable durante la RAN en pacientes con menor presión del esfínter esofágico inferior o con motilidad esofágica ineficaz. Hasta 50% de los sujetos con esófago de Barrett presentan aumento de la exposición del esófago a la acidez nocturna durante la RAN, a pesar de encontrarse asintomáticos.

La resistencia a los IBP es un fenómeno infrecuente y no se relaciona con la RAN. El control del pH intragástrico puede mejorarse casi siempre con incremento de la dosis o tratamiento con otro IBP.

Optimización del control de la acidez nocturna

Una de las recomendaciones respecto de las modificaciones del estilo de vida señala evitar una cena importante 2 a 3 horas antes de acostarse. La clave para un control nocturno óptimo del ácido es la terapia antisecretoria efectiva. Una meta deseable es el mantenimiento de un pH intragástrico > 4.

En los pacientes tratados con dosis más elevadas de IBP, como aquellos con síntomas extraesofágicos y esófago de Barrett, la administración 2 veces por día, antes del desayuno y previa a la cena, confiere un control superior del pH intragástrico, en particular durante la noche, en comparación con la dosis doble administrada una vez por día.

Terapia combinada: IBP y ARH_2

La administración nocturna combinada de ARH_2 e IBP-LP puede incrementar el control del pH nocturno; no obstante, puede aparecer tolerancia rápidamente y un número considerable de pacientes (20% a 27%) presenta efecto sostenido. Por lo tanto, es importante evaluar el pH en forma ambulatoria para documentar el control de la acidez.

Omeprazol de liberación inmediata

La disponibilidad de omeprazol de liberación inmediata (OME-LI) en polvo para suspensión ofrece posibilidades interesantes para el tratamiento de la pirosis nocturna. Esta formulación permite la administración del IBP antes de acostarse, en lugar de antes de la cena, con posibilidad de lograr un control nocturno del pH gástrico. Luego de 7 días, OME-LI mantiene el pH intragástrico > 4 durante 18.6 horas (40 mg) y 12.2 horas (20 mg), con una mediana de pH intragástrico de 5.2 y 4.2, respectivamente, administrado antes del desayuno.

En un estudio aleatorizado y cruzado de pacientes con ERGE nocturna sintomática, la administración de OME-LI (40 mg) antes de acostarse logró mejor control del pH gástrico nocturno en comparación con tabletas de pantoprazol (40 mg) de liberación prolongada. Las drogas fueron administradas una vez por día, antes de acostarse el primer día y antes de acostarse (OME-LI) y antes de la cena (pantoprazol) en los días 2 a 6. En los días 7 y 8 se evaluó la administración 2 veces por día (antes del desayuno y de acostarse): 32 pacientes recibieron 40 mg de pantoprazol, 15 recibieron 20 mg de OME-LI y 17, 40 mg de OME-LI. En el día 6, el porcentaje de tiempo (mediana) con pH gástrico > 4 durante el intervalo nocturno fue 54.7% para 40 mg de OME-LI una vez por día y 26.5% para 40 mg de pantoprazol una vez por día. En el séptimo día fue de 92% con 40 mg de OME-LI 2 veces por día y 36.5% con 40 mg de pantoprazol 2 veces por día.

El control de la acidez gástrica nocturna también fue significativamente superior con 40 mg de OME-LI una vez por día frente a 40 mg de pantoprazol 2 veces por día. Los valores medianos de pH gástrico nocturnos fueron 4.7 para OME-LI una vez por día en comparación con 2 y 1.7 para pantoprazol una y 2 veces por día, respectivamente. El control de la acidez gástrica nocturna significativamente superior con OME-LI señala una ventaja potencial de esta formulación.

Conclusión

El reflujo ácido nocturno afecta en forma negativa el sueño y puede aumentar el riesgo de complicaciones asociadas con la ERGE. Los pacientes con esófago de Barrett pueden sufrir lesión esofágica nocturna aun en ausencia de síntomas. Por lo tanto, es importante el óptimo control del pH gástrico nocturno. Para ello, los médicos deben prestar atención al horario de las comidas, prescribir un IBP-LP una vez por día antes de la cena en lugar de antes del desayuno, aumentar la dosis de IBP-LP 2 veces por día o indicar OME-LI una vez por día antes de acostarse. También pueden combinar el tratamiento con IBP (una o 2 veces por día) con un ARH_2 antes de acostarse, según necesidad. El OME-LI, en comparación con los IBP-LP, ha demostrado ser eficaz con la administración antes de acostarse, dado que confiere control sostenido del pH intragástrico y puede ser efectivo para mejorar el control del pH nocturno y el tratamiento de la ERGE nocturna.

8 - Litotricia Extracorpórea por Onda de Choque para Eliminación de Cálculos Biliares Refractarios

Amplatz S, Piazzì L, Chilivi F y colaboradores

Gastrointestinal Unit, Ospedale Centrale, Bolzano, Italia

[*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Clearance of Refractory Bile Duct Stones*]

Digestive and Liver Disease 39(3):267-272, Mar 2007

Los cálculos residuales en las vías biliares suelen extraerse mediante accesorios de un gastroduodenoscopio, introducidos a través de una papiloesfinterotomía. Si esta técnica fracasa se emplea litotricia por onda de choque extracorpórea.

La papiloesfinterotomía endoscópica (PEE) con litotricia mecánica o sin ella, seguida por la extracción de los cálculos mediante canastilla de Dormia o balón de Fogarty, es en la actualidad el tratamiento de elección para la litiasis biliar canalicular, ya que resulta eficaz en el 90% de los casos.

Las causas más frecuentes que pueden dificultar la extracción endoscópica son la presencia de litos grandes impactados, la estenosis del árbol biliar o la presencia de cálculos intrahepáticos. Para tratar a los pacientes con litiasis refractaria después de la PEE, además de la litotricia por onda de choque extracorpórea (LOCE) se han empleado varios métodos, como la litotricia intraductal electrohidráulica o con láser, la disolución química y la remoción percutánea transhepática. El drenaje endoscópico inmediato también puede llevarse a cabo mediante la inserción de una endoprótesis.

La primera generación de litotriptores requería la inmersión de los pacientes en agua y el tratamiento se llevaba a cabo bajo anestesia general. Con los equipos de segunda generación, el tratamiento se realiza sin inmersión y aplicando solamente sedación.

En este estudio, los autores presentan los resultados del tratamiento efectuado a una serie de pacientes que luego de ser sometidos a PEE no lograron eliminar los cálculos biliares retenidos.

Metodología

Desde 1989 hasta 2005, se trataron 376 pacientes (133 varones y 243 mujeres) mediante LOCE. La edad media fue de 71.4 años. En todos los casos la litiasis biliar no pudo ser eliminada mediante PEE. La localización de los cálculos se realizó mediante radioscopia luego de inyectar contraste a través del catéter nasobiliar o el tubo en T en 362 pacientes, y mediante ecografía en 8 individuos. Los fragmentos residuales fueron eliminados durante la pancreatocolangiografía retrógrada. Doscientos diez de los 370 pacientes tratados (56%) mostraron sólo 1 cálculo, 57 (15.4%) 2, 45 (12.1%) alojaban 3 y 58 (15.6%) tenían más de 3. El diámetro medio de los litos fue de 21 mm.

Resultados

La eliminación completa de los cálculos se logró en 334 de los 376 pacientes sometidos a LOCE (90.2%). Seis pacientes abandonaron el tratamiento durante las primeras sesiones, sobre todo debido a intolerancia. Cada paciente recibió en promedio 3.7 tratamientos a un promedio de 3 470 choques por sesión a un nivel de energía de 3.4 mJ. Se produjeron complicaciones en 34 pacientes, 22 experimentaron arritmias cardíacas sintomáticas, 4 hemobilias, 2 colangitis, 3 hematuria y 3 disnea. No hubo mortalidad asociada al procedimiento.

Discusión

Entre 90% y 95% de los cálculos biliares se pueden extraer mediante PEE (seguida por el empleo de una canastilla de Dormia o un catéter tipo Fogarty) o bien con la realización de una litotricia mecánica. Para el 5%-10% restante de los casos en los cuales las condiciones anatómicas, o bien el tamaño o la localización del cálculo no permiten su remoción con esas técnicas, se aplica la onda de choque interna o la extracorpórea. La elección del tipo de

procedimiento depende de la experiencia del operador y de la dotación del centro en que se lo practica, ya que todas son igualmente eficaces, aunque algunos estudios mostraron la superioridad del láser sobre la LOCE.

Para los pacientes de mayor edad y particularmente quienes tienen alto riesgo, inicialmente puede emplazarse un *stent* y reservarse la cirugía para los casos en que otros métodos de tratamiento fracasaron. La LOCE fue empleada por primera vez en 1985 para la litiasis biliar, y a partir de entonces las numerosas experiencias publicadas demostraron la seguridad y eficacia de este recurso terapéutico.

El estudio de los autores resume una experiencia de 16 años durante los cuales trataron 376 pacientes con cálculos refractarios, derivados desde muchos centros. En esa serie, 344 lograron superar la litiasis mediante la fragmentación de los cálculos por efecto de la LOCE.

A diferencia de otras series, los resultados satisfactorios se lograron con mayor número de sesiones. Ello fue motivado, según los autores, por el mayor tamaño de los cálculos y el menor nivel de energía liberado por el equipo empleado.

Los casos en los cuales el método fracasó eran portadores de estenosis de las vías biliares y los resultados adversos no dependieron del tamaño ni de la ubicación de los cálculos. Ello fue debido en cambio a la dificultad que la anatomía produjo para la remoción de los fragmentos. En presencia de una estenosis benigna pueden ser útiles la dilatación del sitio estrecho y la colocación de prótesis, con el objeto de facilitar la remoción de los fragmentos consecutivos a la realización de la LOCE. El 70% de los pacientes habían sido sometidos a colecistectomía; la presencia o ausencia de vesícula biliar no pareció ser un factor limitante, ya que la tasa de éxito fue la misma en pacientes colecistectomizados y en quienes no lo habían sido.

Los efectos colaterales fueron transitorios y no requirieron terapias específicas o prolongación de las internaciones. Sólo un paciente debió interrumpir el tratamiento.

Conclusiones

La LOCE es segura y eficaz en pacientes en quienes las técnicas endoscópicas fracasaron, a juzgar por el 90.2% de resultados satisfactorios que lograron los autores y la baja tasa de complicaciones (1.6%).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07803003.htm

9 - Ultrasonografía Intraoperatoria para Detectar y Evaluar Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal

Kulig J, Popiela T, Richter P y colaboradores

Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracovia, Polonia

[*Intraoperative Ultrasonography in Detecting and Assessment of Colorectal Liver Metastases*]

Scandinavian Journal of Surgery 96(1):51-55, 2007

La ecografía intraoperatoria puede poner en evidencia las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no detectadas para proceder a su resección, con lo cual se logra mayor índice de curación.

El carcinoma colorrectal es una de las causas de muerte más importantes entre los pacientes neoplásicos. Su incidencia en Europa oriental ha ido creciendo a medida que ocurrieron cambios en el estilo de vida, asemejándose en la actualidad a la incidencia de Europa occidental. Una de cada 20 personas ha de adquirir carcinoma colorrectal, lo cual derivará en una incidencia anual de 200 000 casos nuevos y 110 000 muertes. Desafortunadamente

sólo la mitad de los pacientes se beneficia por la cirugía radical debido a la extensión del tumor al momento del diagnóstico. La supervivencia a los 10 años oscila entre 20% y 63% según las series de pacientes sometidos a cirugía.

Los carcinomas colorrectales con frecuencia dan origen a metástasis en el hígado, por lo tanto es muy importante la evaluación preoperatoria e intraoperatoria para descubrir la existencia de esta últimas. Cuando se las detecta, la lesión hepática puede ser tratada con éxito. La resección puede prolongar la supervivencia hasta lograrse un 20% a 50% a los 5 años, mientras que la supervivencia a 3 años de pacientes a quienes esas metástasis no les son resecaadas está entre 0 y 8%.

Para el diagnóstico por imágenes de las metástasis pueden emplearse diversos procedimientos: ecografía transabdominal, tomografía computarizada convencional y helicoidal (TC), resonancia magnética (RM), angiografía y otros, incluyendo laparoscopia y tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). De todos esos estudios, la ecografía es el más simple, menos oneroso, no invasivo y preciso si se cuenta con un operador experimentado. A pesar de que la TC, la RM y la ecografía son los recursos que se emplean con más frecuencia para evaluar el carcinoma colorrectal, es habitual que las metástasis distantes se descubran recién durante el acto operatorio destinado a tratar el intestino. Más aun, las metástasis hepáticas pequeñas y profundas pueden pasar inadvertidas, ya que el examen rutinario del hígado durante la laparotomía se realiza solamente sobre la base de la inspección y la palpación. Muchas de las lesiones ignoradas podrían ser extirpadas, lo cual daría mejores oportunidades al paciente para curarse.

La ecografía intraoperatoria (EIO) es un recurso diagnóstico importante para detectar y manejar las metástasis hepáticas.

Metodología

Se realizó el análisis retrospectivo de 388 pacientes operados por carcinomas colorrectales entre 1997 y 2004, a todos los cuales se les practicó EIO. Los autores analizaron la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión del método realizado antes y durante el acto quirúrgico para detectar y estadificar las lesiones metastásicas en el hígado.

Resultados

La EIO demostró poseer alta sensibilidad, especificidad y precisión tanto para detectar (99.1%, 98.5% y 98.9% respectivamente) como para evaluar (95.4%, 99.5% y 99.1% en igual orden). La sensibilidad global de la EIO fue significativamente mejor para detectar y estadificar si se la compara con la ecografía preoperatoria (91.1 y 72.2% respectivamente).

Discusión

El abordaje moderno del tratamiento de los tumores hepáticos requiere estrategias individuales y es muy dependiente de los recursos técnicos de diagnóstico. Son el diagnóstico y la estadificación correctos los que determinan la estrategia futura. A pesar de que la TC, la RM y la ecografía son los métodos que con más frecuencia se emplean para evaluar las lesiones hepáticas, queda un grupo de pacientes que llega al acto operatorio para tratar el carcinoma colorrectal sin el correcto diagnóstico preoperatorio.

La mayoría de los autores opina que los métodos más precisos para detectar y evaluar las lesiones hepáticas son la TC, la RM y la PET. Otros emplean la portografía con TC y la angiografía, a los efectos de evaluar la patología tumoral del hígado. Pero estos últimos métodos son onerosos e invasivos, por lo cual conviene limitar su empleo para casos muy seleccionados.

La TC convencional, antes muy empleada, tiene en la actualidad un uso más limitado debido a su baja sensibilidad para detectar metástasis hepáticas (34% a 76%). La TC helicoidal alcanza una sensibilidad del 86%, pero es invasiva, y está asociada a una alta incidencia de falsos positivos. La RM es más sensible, pero el tiempo de barrido es más prologado, su costo es mayor y su empleo está limitado por la presencia de prótesis metálicas implantadas a los pacientes y por la claustrofobia que algunos enfermos sienten.

La ecografía preoperatoria transabdominal, si bien fácilmente disponible, no puede emplearse como el único recurso diagnóstico

confiable debido a su baja sensibilidad, que no excede el 41%-68%. Es valiosa para la pesquisa, no obstante lo cual deberían emplearse otros recursos para verificar el diagnóstico inicial.

La EIO es probablemente la modalidad más precisa para detectar tumores hepáticos y su sensibilidad alcanza el 100% en la experiencia de algunos autores. Se dice que sus hallazgos cambian la estrategia quirúrgica en 18%-50% de los pacientes debido a la detección de nuevas lesiones hepáticas o a la modificación del estadio con respecto al establecido en el preoperatorio.

Los autores creen que su estudio demuestra que la ecografía rutinaria puede ser muy útil para detectar tumores hepáticos. La sensibilidad alcanzada superó la de otros autores, lo cual interpretan como el resultado de la experiencia del equipo humano a cargo del diagnóstico y al empleo de técnica Doppler. La EIO permitió detectar lesiones hepáticas desconocidas antes del acto quirúrgico en 20 pacientes (8%), lo cual demuestra la utilidad del procedimiento.

Conclusión

La información obtenida de la experiencia sugiere a los autores que la ecografía intraoperatoria debe ser empleada como procedimiento de rutina en casos de carcinomas colorrectales con metástasis hepáticas ostensibles o sospechadas, debido a su sensibilidad, especificidad y precisión. Por otra parte, la ecografía transabdominal no puede emplearse como el único recurso diagnóstico para evaluar lesiones hepáticas, pero puede prestar utilidad para la detección preoperatoria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07803004.htm

10 - Constipación por Tránsito Lento: Evaluación y Tratamiento

Wong S, Lubowski D

Prince of Wales Hospital; St. George Hospital, Sydney, Australia

[*Slow-Transit Constipation: Evaluation and Treatment*]

ANZ Journal of Surgery 77(5):320-328, May 2007

La constipación sin causa obstructiva se trata habitualmente con laxantes, dieta y medidas higiénico-dietéticas; como algunos pacientes no responden, se han propuesto diferentes intervenciones, con éxito variable.

La constipación es un padecimiento común. Se la puede definir de muchas maneras, incluida la percepción del paciente sobre aquello que siente como anormal. La definición clásica es: cuadro digestivo caracterizado por dos o menos evacuaciones intestinales por semana o bien la condición de que dichas evacuaciones demanden esfuerzos en el 25% de las oportunidades. Se denomina constipación funcional a la situación caracterizada por movimientos intestinales infrecuentes, materia fecal de consistencia aumentada, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorrectal o la necesidad de ejercer maniobras manuales para dar lugar a la evacuación.

La constipación de tránsito lento (CTL) está causada por miopatía o neuropatía. En efecto, en un estudio se demostró la disminución de las células intersticiales de Cajal en las piezas operatorias de colectomías realizadas a sujetos que padecían este cuadro. Estas células, también llamadas marcapasos intestinales, son las responsables de las ondas eléctricas y la transferencia de señales entre nervio y músculo. En la CTL el tránsito a lo largo del colon está prolongado. En el síndrome de colon irritable, por el contrario, el tránsito colónico es normal, pero se asocia con dolor abdominal y distensión, además de la constipación. Se denomina defecación obstruida a la imposibilidad de iniciar la evacuación intestinal luego de sentir la urgente necesidad de hacerlo, y también

a la sensación de evacuación incompleta, tenesmo, excesivo esfuerzo para evacuar o la necesidad de recurrir a maniobras manuales. Si no se descubre una causa mecánica ostensible como rectocele o debilidad del elevador, el trastorno puede atribuirse a la presencia de ondas colónicas anormales.

El tránsito colónico normal consta de contracciones propulsivas y no propulsivas. Las primeras son las responsables del desplazamiento de las masas de materia fecal a lo largo de su trayecto. En las personas constipadas, las contracciones de este tipo disminuyen en amplitud y duración. En la CTL se presenta propulsión inefectiva y baja respuesta a la comida o a estimulantes de la motilidad intestinal, si bien las variaciones circadianas no sufren mayores alteraciones. Se supone que la fisiopatología de este trastorno reside en una modificación del funcionamiento del plexo mioentérico, o también que es una falta de respuesta del colon a la estimulación colinérgica. Como prueba previa a la decisión terapéutica, se propuso la estimulación con neostigmina o bisacodilo, la cual si no es satisfactoria puede ser un indicio de probable solución mediante intervención quirúrgica.

Al recibir un paciente constipado es importante recabar antecedentes patológicos tales como diabetes o enfermedad de Parkinson. Se debe interrogarlo sobre la medicación que esté recibiendo y que pudiera inducir constipación, como los antidepresivos y los analgésicos narcóticos. El examen físico podrá descubrir signos de una enfermedad sistémica que puede asociarse con constipación. El tacto rectal sirve para excluir estenosis anal, fisura o tumor anorrectal. Se debe investigar la posible presencia de rectocele, enterocele o cistocele, así como un prolapso uterino. La rectosigmoidoscopia es útil para poner en evidencia una úlcera del recto, un tumor, intususcepción rectal, melanosis por uso excesivo de laxantes, etc. Los trastornos de la salud mental como la depresión y la anorexia nerviosa se descubren mediante interrogatorios dirigidos. La psicopatología suele asociarse con constipación. Los estudios de laboratorio que deben solicitarse, además de los rutinarios, son las pruebas de función tiroidea y la determinación de los niveles de calcio.

El estudio radiológico más sencillo y a la vez muy demostrativo es el tránsito contrastado con marcadores radiopacos que se ingieren para luego documentar periódicamente su situación en radiografías sucesivas. Suelen proveerse al paciente 20 marcadores a fin de que los ingiera. En una persona normal, el 80% de ellos debe haber recorrido todo el tracto digestivo al cabo de 5 días.

Otra prueba que brinda valiosa información es la ingesta de la sustancia radiactiva ¹¹¹In DTPA y luego el registro del tránsito mediante cámara gamma. La ventaja sobre la ingestión de marcadores es el atributo de la centellografía de permitir la identificación de tránsito diferencial entre los distintos segmentos del colon y de realizar el diagnóstico diferencial entre CTL y obstrucción a nivel pelviano.

La manometría anorrectal presta utilidad cuando pone en evidencia que los reflejos inhibidores rectoanales están ausentes. La defecografía provee información sobre el tamaño de un rectocele y sobre la capacidad del recto para vaciar su contenido. Actualmente este último método se puede realizar con la asistencia de resonancia magnética.

Mediante un catéter introducido en la luz del colon se puede realizar manometría. De esta forma se logran registrar la frecuencia e intensidad de las ondas contráctiles propulsivas. La defecación normal se caracteriza por la presencia de ondas de gran amplitud que se inician en el colon izquierdo y sólo a veces se las descubre en algún segmento más proximal. Los pacientes con CTL tienen ondas menos amplias, con lo cual la presión en la luz del intestino es menor.

Las causas de la constipación se clasifican en dietarias; sociales; de los ancianos; endocrinas y metabólicas; neurológicas; psiquiátricas; por drogas; por causas estructurales o mecánicas del intestino, ya sean tumores, divertículos, estenosis anal, etc., y funcionales.

Manejo inicial

Debe excluirse inicialmente la presencia de obstrucción, el antecedente de medicación potencialmente causal y los trastornos metabólicos. La radiografía de colon por enema es más útil que la colonoscopia en casos crónicos, si bien cuando la constipación es reciente conviene realizar la endoscopia, en especial para excluir carcinoma.

El tratamiento con fibras es generalmente la conducta inicialmente recomendada. Si bien suele con frecuencia inducirse al paciente a que realice ejercicios físicos, no está probada su eficacia terapéutica. Se debe recomendar a los pacientes acudir al llamado del deseo de evacuar el intestino no bien éste se perciba, sin diferir la defecación. Si mediante estas medidas no se obtienen resultados, puede recurrirse a laxantes y enemas. Entre los primeros, suele ser útil la frángula. Los laxantes osmóticos son eficaces, aunque no siempre bien tolerados. También se suelen emplear las antraquinonas, el aceite de castor y la lactulosa. El sen es una antraquinona efectiva, pero con el efecto adverso de que daña el plexo mientérico, por lo cual su empleo debe restringirse a los casos en que otros medicamentos no resultaron de utilidad. Algunos estudios prospectivos demostraron los beneficios de la biorretroalimentación (*biofeedback*), pero la ausencia de controles, el desconocimiento del mecanismo de acción del tratamiento y la presunción de que podría tratarse en parte de un efecto placebo, inducen a esperar la prueba del tiempo antes de emitir un juicio de valor sobre esta terapéutica.

La estimulación de los nervios sacros consiste en la implantación de un generador de pulso y electrodos para estimular los nervios sacros 2 y 3. Su indicación queda reservada a los pacientes en quienes los laxantes no hubieran producido los beneficios esperados.

Uno de los recursos quirúrgicos para tratar la constipación rebelde a los laxantes es el enema colónico anterógrado. Consiste en una operación en la cual se realiza una cecostomía o una apendicostomía para irrigar el colon. Otra intervención es la colectomía subtotal, reservada para los casos más graves de constipación prolongada resistente a tratamientos médicos y régimen higiénico-dietético.

Selección de pacientes para tratamiento quirúrgico

El compromiso del intestino delgado, además del colon, es una contraindicación quirúrgica relativa porque los resultados no han sido satisfactorios. Si los estudios radioisotópicos demuestran esta situación es preferible abstenerse de indicar una operación.

La intervención electiva es la colectomía con anastomosis ileorrectal, especialmente indicada en los pacientes con constipación de este último tipo. La tasa de satisfacción ronda en el 86% de los operados. Las recurrencias de la constipación se encuentran en cifras cercanas al 9%. La complicación más frecuente es la diarrea, con una cifra promedio entre las publicaciones de alrededor del 14%. La posibilidad de que se presente incontinencia depende de la función del esfínter anal y de la consistencia de la materia fecal. La incidencia –coincidentemente– se encuentra en alrededor del 14% de los operados. La mitad de los pacientes acusan dolores abdominales. Pocos estudios se dedicaron a investigar las modificaciones de la calidad de vida después de operaciones de este tipo. Los resultados no son muy auspiciosos.

La colectomía parcial tiene indicación si se demuestra sin duda alguna que un segmento circunscrito del intestino grueso es el responsable del cuadro. En tal caso se realiza una resección segmentaria. Desde luego que la reducción de la parte de intestino extirpada tiene ventajas obvias, pero son muy pocos los pacientes que están en condiciones de beneficiarse mediante esta técnica. Las ostomías, tanto la definitiva como la que precede a una colectomía, son recursos de poca utilización, aunque podrían realizarse a través de una técnica laparoscópica.

Conclusiones

La cirugía para la CTL debe ser tenida en cuenta para pacientes que tienen constipación refractaria a los tratamientos medicamentosos y las medidas higiénico-dietéticas. La selección y los estudios preoperatorios son muy importantes si se pretenden buenos resultados funcionales. La defecación obstructiva asociada a la CTL requiere la previa reparación del rectocele. Los enfermos con síntomas de obstrucción pelviana distal suelen obtener buenos resultados con *biofeedback* asociado antes de la cirugía y no tanto después de ella. Los resultados de las colectomías son buenos. En algunos casos conviene indicar procedimientos menos invasivos como la irrigación colónica anterógrada y la estimulación de los nervios sacros.