



Gastroenterología y Hepatología Basadas en la Evidencia

CUARTA EDICION

John W. D. McDonald
Brian G. Feagan
Rajiv Jalan
Peter J. Kahrilas

WILEY Blackwell

Esta edición se publicó por primera vez

2022 ©2022 John Wiley & Sons Ltd

Historial de ediciones

1e, 2010; 2e, 2004; 3e, 1999 por Blackwell Publishing Ltd.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopiado, grabación u otros, excepto según lo permita la ley. El asesoramiento sobre cómo obtener permiso para reutilizar material de este título está disponible en <http://www.wiley.com/go/permissions>.

El derecho de John WD McDonald, Brian G. Feagan, Rajiv Jalan y Peter J. Kahrilas a ser identificados como los autores del material editorial de este trabajo se ha hecho valer de conformidad con la ley.

Oficina(s) Registrada(s)

John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, EE. UU.

John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, Reino Unido

Oficina editorial

9600 Garsington Road, Oxford, OX4 2DQ, Reino Unido

Para obtener detalles sobre nuestras oficinas editoriales globales, servicios al cliente y más información sobre los productos Wiley, visítenos en www.wiley.com.

Wiley también publica sus libros en una variedad de formatos electrónicos y bajo demanda. Parte del contenido que aparece en las versiones impresas estándar de este libro puede no estar disponible en otros formatos.

Límite de responsabilidad/Renuncia de garantía

El contenido de este trabajo está destinado únicamente a promover la investigación científica general, la comprensión y el debate, y no tiene la intención de recomendar o promover métodos, diagnósticos o tratamientos científicos por parte de los médicos para ningún paciente en particular, y no debe confiarse en ellos. En vista de las investigaciones en curso, las modificaciones de los equipos, los cambios en las reglamentaciones gubernamentales y el flujo constante de información relacionada con el uso de medicamentos, equipos y dispositivos, se insta al lector a revisar y evaluar la información provista en el prospecto o las instrucciones para cada medicamento, equipo o dispositivo para, entre otras cosas, cualquier cambio en las instrucciones o indicaciones de uso y para advertencias y precauciones adicionales. Si bien el editor y los autores han realizado sus mejores esfuerzos en la preparación de este trabajo, no hacen representaciones ni garantías con respecto a la exactitud o integridad de los contenidos de este trabajo y renuncian específicamente a todas las garantías, incluidas, entre otras, las garantías implícitas de comerciabilidad o idoneidad para un propósito particular. Los representantes de ventas, los materiales de ventas escritos o las declaraciones promocionales no pueden crear ni extender ninguna garantía para este trabajo. El hecho de que en este trabajo se haga referencia a una organización, sitio web o producto como una cita y/o fuente potencial de información adicional no significa que el editor y los autores respalden la información o los servicios que la organización, el sitio web o el producto puedan proporcionar o recomendaciones que pueda hacer. Este trabajo se vende con el entendimiento de que el editor no se dedica a prestar servicios profesionales. Los consejos y estrategias contenidos en este documento pueden no ser adecuados para su situación. Debe consultar con un especialista cuando corresponda. Además, los lectores deben tener en cuenta que los sitios web enumerados en este trabajo pueden haber cambiado o desaparecido entre el momento en que se escribió este trabajo y el momento en que se leyó. Ni el editor ni los autores serán responsables de ninguna pérdida de ganancias ni de ningún otro daño comercial, incluidos, entre otros, daños especiales, incidentales, consecuentes o de otro tipo.

Datos de catalogación en publicación de la Biblioteca del Congreso:

Nombres: McDonald, John WD, editor. | Feagan, Brian G., editor. | Jalan, Rajiv, 1962– editor. | Kahrilas, Peter, editor. Título: Gastroenterología y hepatología basadas en la evidencia [recurso electrónico] / editado por John WD McDonald, Brian G. Feagan, Rajiv Jalan, Peter Kahrilas.

Descripción: Cuarta edición. | Hoboken, Nueva Jersey: Wiley-Blackwell, 2022. | Incluye referencias bibliográficas e índice. |

Identificadores: LCCN 2018046910 (imprimir) | LCCN 2018047954 (libro electrónico) | ISBN 9781119211396 (PDF de Adobe) | ISBN 9781119211402 (ePub) | ISBN 9781119211389 (tapa dura)

Sujetos: | MESH: Enfermedades Gastrointestinales–diagnóstico | Enfermedades Gastrointestinales–terapia | Enfermedades Hepáticas–diagnóstico |

Enfermedades Hepáticas–terapia | Medicina basada en la evidencia–métodos

Clasificación: LCC RC816 (ebook) | LCC RC816 (impresión) | NLM WI 195 | DDC 616.3/3–dc23

Registro LC disponible en <https://lcn.loc.gov/2018046910>

Diseño de portada: Wiley

Imagen de portada: © David Litman/Shutterstock; © magicmine/iStock.com

Ambientado en 9/12pt MeridienLTStd por Aptara Inc., Nueva Delhi, India

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Contenido

Parte I Trastornos gastrointestinales

1 Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Sabine Roman y Peter J. Kahrilas

2 Esófago de Barrett

Anh D. Nguyen, Stuart J. Spechler y Kerry B. Dunbar

3 Trastornos de la motilidad esofágica

Gabriel Lang, C. Prakash Gyawali y Peter J. Kahrilas

4 Esofagitis eosinofílica

Craig C. Reed y Evan S. Dellon

5 Enfermedad ulcerosa y *Helicobacter pylori* infección: tratamiento actual

Naoki Chiba

6 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos-gastropatía y enteropatía

Moe H. Kyaw, Alaa Rostom, Katherine Muir, Catherine Dubé, Emilie Jolicoeur, Michel Boucher, Peter Tugwell, George Wells y Francis KL Chan

7 Hemorragia gastrointestinal aguda no varicosa: tratamiento

Kathryn Oakland y Vipul Jairath

8 Enfermedad celíaca: diagnóstico, cribado y pronóstico

Adam S. Faye y Benjamin Lebwohl

9 Terapia para la enfermedad de Crohn

Reena Khanna, Barrett G. Levesque, John WD McDonald y Brian G. Feagan

11 Colitis ulcerosa

Vipul Jairath, John WD McDonald y Brian G. Feagan

12 Pouchitis después de proctocolectomía restauradora

Mathurin Fumery, Siddharth Singh, Darrell S. Pardi y William J. Sandborn

13 Colitis microscópica: colitis colágena y linfocítica

Johan Bohr, Fernando Fernández-Bañares y Ole K. Bonderup

14 Diarrea inducida por fármacos

Bincy P. Abraham y Joseph H. Sellin

15 Prevención y tratamiento de la diarrea del viajero

David R. Tribble

16 Enfermedad metabólica en trastornos gastrointestinales

Herman Bami, Arthur N. Lau y Jonathan D. Adachi

17 Cáncer colorrectal en colitis ulcerosa: vigilancia

Paul Collins, Bret A. Lashner y Alastair JM Watson

18 Cáncer colorrectal: cribado y vigilancia poblacional

Catherine Dubé y Linda Rabeneck

19 *Clostridium* difíciles infecciones: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Lynne V. McFarland, Christina M. Surawicz y Stephen M. Vindigni

20 Síndrome del intestino irritable

Alejandro C Ford

21 Pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie)

Meihuan Chang y Alexander G. Heriot

22 Enfermedad de cálculos biliares

Kurinchi S. Gurusamy y Brian R. Davidson

23 Pancreatitis aguda

Kurinchi S. Gurusamy y Brian R. Davidson

Parte II Enfermedad hepática

24 Insuficiencia hepática aguda sobre crónica: diagnóstico, pronóstico y tratamiento

Jane Macnaughtan

25 Insuficiencia hepática aguda: pronóstico y manejo

Jennifer Price, Brian J. Hogan y Banwari Agarwal

26 Infección en la cirrosis

Elisa Brauns y Thierry Gustot

27 Biopsia hepática

Benjamin H. Mullish, Naveenta Kumar, Robert D. Goldin y Pinelopi Manousou

28 Embarazo y enfermedad hepática

JJ King y RH Westbrook

29 Colangiocarcinoma

Peter L. Labib, Giuseppe K. Fusai y Stephen P. Pereira

30 Pruebas no invasivas de fibrosis hepática

Laurent Castera

31 Hepatitis C: tratamiento

Mary D. Cannon, Kosh Agarwal y Geoffrey Dusheiko

32 Infección por el virus de la hepatitis C (VHC): en situaciones especiales

Eleni Koukouloti y Thomas Berg

33 Hepatitis B: pronóstico y tratamiento

Apostolos Koffas, Upkar Gill y Patrick Kennedy

34 Enfermedad hepática alcohólica

Meritxell Ventura-Cots, Nambi Ndugga y Ramón Bataller

35 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Marie Boyle y Quentin M. Anstee

36 Hemocromatosis

Gary P. Jeffrey y Paul C. Adams

37 Enfermedad de Wilson

Claire Kelly, Aftab Ala y Michael L. Schilsky

38 Colangitis biliar primaria (anteriormente cirrosis biliar primaria)

Palak J. Trivedi y Gideon M. Hirschfeld

39 Hepatitis autoinmune

Martha M. Kirstein, Arndt Vogel y Michael P. Manns

- 40 Colangitis esclerosante primaria
Mette Vesterhus y Tom H. Karlsen
- 41 Hemorragia varicosa
Damien Leith y Rajeshwar P. Mookerjee
- 42 Síndromes de flujo venoso hepático y trombosis venosa esplácnica
Laure Elkrief y Dominique Valla
- 43 Ascitis, hiponatremia, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal
Salvatore Piano, Marta Tonon y Paolo Angeli
- 44 Encefalopatía hepática: clasificación, diagnóstico y tratamiento
Radha K. Dhiman y Sahaj Rathi
- 45 Carcinoma hepatocelular: diagnóstico y pronóstico
Massimo Colombo y Massimo Iavarone
- 46 Carcinoma hepatocelular: tratamiento
Alexa Childs y Tim Meyer
- 47 Hepatopatía inducida por fármacos: mecanismo y diagnóstico
Camilla Stephens, M. Isabel Lucena y Raúl J. Andrade
- 48 Trasplante hepático: prevención y tratamiento del rechazo
François Durand y Claire Francoz
- 49 Trasplante hepático: prevención y tratamiento de la infección
Marta Bodro, Javier Fernández y Asunción Moreno
- 50 Manejo de la infección por VHC después del trasplante hepático
Audrey Coilly, Bruno Roche y Didier Samuel

Epidemiología

Incidencia y prevalencia

Las estimaciones de prevalencia de EB varían según la población estudiada y los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. BE se ha encontrado en 1-2% de la población general, y en ~13% a 15% de los pacientes con síntomas crónicos de ERGE [19-21]. En pacientes con esofagitis erosiva de moderada a grave, las tasas de EB subyacente pueden llegar al 27% [22]. Los estudios de autopsia sugieren que la gran mayoría de los casos de EB no se identifican durante la vida [23]. Combinado con el hecho de que el 5% de los pacientes sometidos a resección por CAE tienen un diagnóstico previo de EB, parece que la mayoría de los pacientes con EB siguen sin ser reconocidos [24].

La incidencia de EB ha aumentado desde la década de 1970 y ahora ha alcanzado aproximadamente 10 nuevos casos por 100 000/año [25]. La mediana de edad de aparición de EB se ha estimado en 40 años con una edad media en el momento del diagnóstico de 63 años [23]. Si bien parte del aparente aumento en la incidencia de EB puede ser falso, debido al mayor reconocimiento por el mayor uso de la endoscopia, parece que ha habido un aumento real en la incidencia de esta afección.

Factores de riesgo

Se han identificado varios factores de riesgo de EB, como ERGE crónica, edad avanzada, raza blanca, obesidad central, antecedentes de tabaquismo y antecedentes de EB o EAC en un familiar de primer grado. En hombres blancos con ERGE, la incidencia de EB aumenta con la edad, con un estudio que muestra una incidencia del 2% en la tercera década que aumenta al 9% en la sexta década antes de estabilizarse [26, 27]. Los hombres tienen más probabilidades de tener Barrett que las mujeres con un metanálisis que muestra una proporción de 2: 1 [28]. Los caucásicos tienen un riesgo significativamente mayor de EB que los afroamericanos, y los estudios indican un riesgo cuatro veces mayor [29]. En otro estudio que comparó específicamente a blancos no hispanos y afroamericanos, los blancos no hispanos tenían una mayor prevalencia de EB [30].

La duración y frecuencia de la ERGE y la presencia de una hernia hiatal también son factores de riesgo para el EB. Un estudio encontró que los pacientes con síntomas semanales de ERGE tenían más probabilidades de tener EB que aquellos con síntomas menos frecuentes, lo que sugiere que la frecuencia del reflujo puede contribuir a un mayor riesgo de EB [31]. La duración de los síntomas de la ERGE también es un factor de riesgo importante. En comparación con los pacientes con síntomas de reflujo durante menos de 1 año, la EB fue tres veces más común en aquellos con síntomas de reflujo durante 1 a 5 años, cinco veces más común en aquellos con síntomas durante 5 a 10 años y más de seis veces más común en pacientes con síntomas de reflujo durante más de 10 años [32]. La edad temprana de inicio de la ERGE también es un factor de riesgo para el EB. Un estudio encontró que los pacientes con síntomas de ERGE antes de los 30 años tenían más probabilidades de tener EB que aquellos que desarrollaron síntomas de ERGE a una edad mayor [33]. También existe una asociación de hernia de hiato con EB, presumiblemente porque las hernias de hiato contribuyen a la gravedad de la ERGE [34, 35].

El papel de la obesidad como factor de riesgo para BE y EAC es algo controvertido. La adiposidad central parece ser un factor de riesgo más fuerte que el índice de masa corporal (IMC) elevado solo, lo que podría contribuir al predominio masculino de EB [36-38]. Las razones de esto no están del todo claras, pero se ha propuesto que la actividad metabólica de la grasa visceral influye en los niveles de adipocinas séricas que afectan el riesgo de EB [39, 40].

La dieta también podría influir en el desarrollo de EB y cáncer. En un estudio de casos y controles, el riesgo de EB fue significativamente mayor en los pacientes que consumían más carne y grasas saturadas [41]. En otro estudio de casos y controles, una mayor ingesta de verduras se asoció con una menor incidencia de EB [42]. Otro estudio que examinó el efecto de la dieta "occidental" (comida rápida y basada en carne) frente a una dieta "consciente de la salud" (frutas, verduras y pescado no frito) demostró un riesgo significativamente menor de EB con la dieta saludable (odds ratio 0,35) [43]. Juntos, estos estudios sugieren que una dieta rica en frutas y verduras con un consumo mínimo de carne o comida rápida podría disminuir el riesgo de BE y EAC.

Historia Natural

BE está definitivamente asociado con EAC, y la incidencia de este cáncer ha aumentado dramáticamente en los países occidentales. Desde mediados de la década de 1970, la incidencia de ACE en hombres caucásicos estadounidenses se ha multiplicado por siete [44, 45]. Los factores propuestos para explicar esta incidencia creciente de EAC incluyen la incidencia creciente de obesidad y la disminución en la prevalencia de *Helicobacter pylori*, que puede causar gastritis atrófica crónica y disminución de la secreción de ácido gástrico, protegiendo así contra la ERGE [46, 47].

Si bien BE es un factor de riesgo importante para EAC, la mayoría de los pacientes con BE nunca desarrollan este cáncer y mueren por afecciones no relacionadas. De hecho, algunos estudios no han encontrado diferencias en las tasas de mortalidad entre pacientes con y sin EB [48, 49]. Otros estudios han observado un aumento de la mortalidad en pacientes con EB, pero por enfermedades cardiopulmonares más que por EAC (quizás debido a la obesidad asociada) [50, 51]. Los primeros estudios estimaron la incidencia de EAC en BE en 1-2% por año [52, 53]. Las estimaciones más recientes de las tasas de incidencia de ACE para pacientes con EB son considerablemente más bajas, y oscilan entre el 0,12 % y el 0,38 % por año [9, 54-57]. En un metanálisis de 7930 pacientes con EB, la tasa de incidencia agrupada de CAE mortal fue de 3,0/1000 años-persona de seguimiento [54]. Las tasas de incidencia reportadas están influenciadas por factores como la población en estudio, la duración del EB, la nacionalidad,

La extensión de la mucosa esofágica revestida por metaplasia intestinal es un factor de riesgo para EAC. BE ha sido categorizado como segmento largo si hay ≥ 3 cm de metaplasia esofágica, y como segmento corto si con < 3 cm de metaplasia [59]. Numerosos estudios han demostrado un mayor riesgo de cáncer para el EB de segmento largo que para el de segmento corto [60-62]. Un estudio de una gran cohorte alemana encontró que el riesgo anual de EAC era del 0,22 % en el EB de segmento largo, en comparación con solo el 0,03 % en

Úlcera gástrica

Hay menos estudios sobre el papel de *H. pylori* en la úlcera gástrica, y los AINE juegan un papel importante en su etiología. *H. pylori* la infección se diagnostica en el 60-100% de los pacientes con úlcera gástrica (media de alrededor del 70%) [9, 37]. como Thijs *et al.* [22, 37], muchos de los estudios anteriores sufrieron problemas metodológicos que probablemente condujeron a una subestimación de la prevalencia de *H. pylori* en la enfermedad de úlcera gástrica. La mayoría de las úlceras gástricas están asociadas con *H. pylori* – gastritis crónica activa relacionada ya sea que los AINE estén involucrados o no [37-39]. Sin embargo, del 4% al 11% puede no tener una causa identificable [25, 38]. El estudio de Nomura *et al.* [7] también mostró que la infección previa con *H. pylori* aumentó el riesgo de que el paciente pueda desarrollar úlcera gástrica posteriormente.

Se ha descubierto que otros medicamentos más nuevos, como los bisfosfonatos [40, 41], causan úlceras gástricas y puede haber un efecto sinérgico con naprosyn [42]. Los suplementos de potasio y los fármacos quimioterapéuticos como la floxuridina también se han identificado como agentes causales [16].

Por lo tanto, *H. pylori* sigue siendo una causa importante de úlceras duodenales (DU) y gástricas (GU) [43]. *H. pylori* las úlceras negativas suelen estar causadas por los AINE [37]. Además, la proporción de *H. pylori* úlceras negativas aumenta a medida que la prevalencia general de *H. pylori* la infección cae [19, 44].

relación temporal

Si *H. pylori* la infección precede al desarrollo de la enfermedad ulcerosa no puede evaluarse mediante estudios de prevalencia puntual, ya que es imposible evaluar retrospectivamente cuándo se infectaron estos pacientes [5].

Marshall [45] describió tres experimentos de "autoadministración" en humanos. En estos casos sobrevino gastritis crónica activa, cumpliendo uno de los postulados de Koch para al menos el primer paso en el desarrollo de la úlcera péptica, aunque la enfermedad ulcerosa real no se desarrolló.

La relación temporal entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de la úlcera duodenal se ha demostrado mejor en un estudio de cohorte informado por Sipponen *et al.*

[8]. De los 321 pacientes con *H. pylori* al ingresar al estudio, 34 desarrollaron una úlcera duodenal durante los siguientes 10 años, mientras que solo 1 de 133 *H. pylori* los pacientes negativos desarrollaron una úlcera.

Un estudio serológico anidado de casos y controles de IgG de un grupo de 5443 hombres estadounidenses de origen japonés con sueros almacenados obtenidos entre 1967 y 1970 demostró que *H. pylori* la infección aumentó el riesgo subsiguiente de desarrollar enfermedad de úlcera duodenal o gástrica durante un período de vigilancia de más de 20 años [7]. La razón de posibilidades (OR) para el desarrollo de úlcera duodenal fue de 4,0 (IC del 95%: 1,1 a 14,2) y de 3,2 (1,6 a 6,5) para úlcera gástrica. La relación fue estadísticamente significativa incluso cuando el diagnóstico de úlcera se realizó por primera vez 10 años o más después de que se obtuvo la muestra de suero. Un análisis más detallado de esta cohorte hawaiana [46]

identificado que *H. pylori* los hombres infectados de mayor orden de nacimiento tenían un mayor riesgo de úlcera gástrica (OR 1,64) pero no de úlcera duodenal. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que la infección temprana con *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar úlcera gástrica.

Gradiente biológico

Si hubiera una mayor carga bacteriana en el estómago de los pacientes con úlceras en comparación con los que no tenían úlcera, sería una evidencia adicional que apoyaría un papel causal [4]. En los estudios de biopsia, no ha habido suficiente muestreo de la mucosa gástrica para evaluar si había un gradiente biológico presente [5]. Es problemático confiar en muestras de biopsia debido al error de muestreo. Una prueba como la UBT puede ser más útil en este sentido. La urea ingerida es digerida por la actividad de la ureasa bacteriana con el CO marcado: descomponer el producto que se excreta en el aliento. Se ha observado una correlación significativa entre el CO marcado: excreción en el aliento y carga bacteriana intragástrica [47, 48] e inflamación de la mucosa [47-49]. Sin embargo, no ha habido una correlación consistente con los hallazgos endoscópicos [47]. La mayor parte de la literatura disponible no encontró una correlación de los hallazgos endoscópicos con valores de UBT más altos, y los autores no informaron si el hallazgo de resultados de pruebas más altos predijo el hallazgo de una úlcera duodenal [50-52]. Así, los datos que apoyan una relación entre un mayor inóculo de *H. pylori* y el desarrollo de úlceras son limitados.

Plausibilidad biológica

Helicobacter pylori es una bacteria única que ha evolucionado ecológicamente para sobrevivir y persistir en el duro ambiente ácido del estómago. La ureasa bacteriana, la motilidad flagelar y las adhesinas de superficie parecen necesarias para la colonización y la persistencia [53]. A pesar de la alta prevalencia de la infección, no todas las personas infectadas desarrollan enfermedad ulcerosa y la mayoría permanece asintomática. ¿Existen cepas más virulentas que predispongan a la enfermedad ulcerosa? La citotoxina vacuolizante (*vaca*) que causa daño a las células epiteliales de la superficie y vacuolización de las células epiteliales, no se ha encontrado que se correlacione consistentemente con la enfermedad ulcerosa [53]. El *caga* La proteína es un marcador de la *caga* patogenicidad isla de *H. pylori* y varios estudios han determinado que en los países desarrollados, las úlceras duodenales, la metaplasia intestinal, el carcinoma gástrico y el linfoma del tejido linfático asociado a las mucosas (MALT) se observan con mayor frecuencia en pacientes infectados con *uncaga* cepas positivas [53]. Sin embargo, esta relación no se ve universalmente en todos los orígenes étnicos. El marcador de virulencia potencial más nuevo ha sido el gen promotor de la úlcera duodenal (*dupA*). Aunque ha habido una asociación estadísticamente significativa de *dupA* con DU, solo se identificó en el 37% de los pacientes del norte de la India [54]. En otro estudio, *dupA* no se asoció con la enfermedad DU [55].

los estudios llevaron a la evaluación de regímenes de dosis más altas. *único et al.* asignó a más de 300 pacientes con EC moderadamente activa a recibir 1, 2 o 4 g de Pentasa al día o placebo durante 16 semanas [11]. Aunque el 5-ASA fue bien tolerado, solo se observó un modesto beneficio del tratamiento ya que el 43 % de los pacientes que recibieron 4 g/día de Pentasa entraron en remisión en comparación con el 18 % de los asignados al placebo (reducción del riesgo absoluto [ARR] 25 %, número necesario a tratar [NNT] 4; *p*=0,017). No se observaron diferencias con respecto al placebo en los grupos de dosis más bajas.

Aunque este ensayo sugirió un beneficio de la terapia con dosis altas de 5-ASA, el investigador principal planteó una nota de advertencia, quien describió una segunda evaluación de Pentasa en 232 pacientes [12]. Los datos de este ensayo y un tercer estudio no publicado realizado por Hanauer y asociados se combinaron en un metaanálisis, que indicó que los pacientes asignados a 4 g / día de Pentasa (*n*=304) mejoraron en un promedio de 18 puntos más en el CDAI que aquellos que recibieron placebo (*n*=311) [13]. Es importante destacar que no se observaron diferencias en las tasas de remisión. Cabe señalar que una diferencia mínima clínicamente importante en la puntuación CDAI es de aproximadamente 50 puntos [14].

Ningún ensayo de poder estadístico adecuado ha comparado la eficacia de los nuevos fármacos 5-ASA y SPS. Sin embargo, varios estudios han examinado la eficacia relativa del 5-ASA en comparación con los corticosteroides para la inducción de la remisión. Schölmerich asignó al azar a 62 pacientes para recibir 2 g/día de 5-ASA o un régimen de reducción gradual de metilprednisolona [15]. En este ensayo de 24 semanas, el tratamiento fracasó en el 73 % de los pacientes tratados con 5-ASA en comparación con el 34 % de los que recibieron metilprednisolona (ARR 39 %, NNT = 3; *p*=0,0019). Los autores concluyeron que el tratamiento con 5-ASA, aunque bien tolerado, fue inferior a la terapia con corticosteroides. *Martín et al.* comparó una dosis de 3 g/día de Salofalk con un régimen estándar de prednisona oral [16]. Aunque una proporción similar de pacientes en los dos grupos de tratamiento entraron en remisión (47 % 5-ASA frente a 46 % prednisona; *p*=0,59), el cambio en las puntuaciones medias de CDAI y calidad de vida demostraron una mejoría más rápida con prednisona. Estos datos están respaldados por un segundo estudio en el que 182 pacientes con enfermedad activa fueron aleatorizados para recibir 9 mg/día de budesonida de liberación ileal controlada (un corticosteroide localmente activo) o 4 g/día de Pentasa [17]. Después de 16 semanas de tratamiento, el 62 % de los pacientes tratados con budesonida estaban en remisión en comparación con solo el 36 % de los pacientes que recibieron 5-ASA (RRA 26 %, NNT = 4, *p*=0,01).

En resumen, los datos existentes no demuestran que los compuestos de 5-ASA más nuevos sean más efectivos que los SPS y solo sean marginalmente superiores a un placebo para la inducción de la remisión. Un solo ensayo clínico demostró la superioridad de la budesonida sobre el 5-ASA para la inducción de la remisión de la EC activa, sin aumento de eventos adversos. Aunque muchos médicos recetan compuestos de 5-ASA como terapia de primera línea para la EC leve, la sabiduría de este enfoque

es cuestionable. Si bien es comprensible la renuencia de los médicos a exponer a las personas a la terapia con corticosteroides, la probabilidad de una respuesta a las nuevas formulaciones de 5-ASA es demasiado baja para que esta estrategia sea eficaz. La mayoría de los pacientes finalmente requerirán agentes más efectivos, como se analiza a continuación.

Mantenimiento

Aunque los primeros ensayos aleatorizados y metanálisis sugirieron un beneficio modesto del 5-ASA para la terapia de mantenimiento en la EC, los ensayos más grandes no han confirmado estos hallazgos. Estos datos se resumen en una revisión Cochrane reciente realizada por Akobeng *et al.* [18] que incluyó siete ensayos y 1500 pacientes. En esta revisión, no hubo evidencia de que las preparaciones de 5-ASA sean superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión inducida médicamente en pacientes con EC (Figura 10.1). Los autores concluyeron que no se justifican ensayos aleatorios adicionales de este agente. Estos hallazgos difieren de *Doherty et al.* quien realizó una revisión Cochrane para evaluar el uso de 5-ASA para la prevención de recaídas después de la remisión inducida quirúrgicamente. Sobre la base de cinco ensayos que incluyeron a 652 pacientes, el 5-ASA fue moderadamente eficaz para esta indicación (riesgo relativo [RR] = 0,75, IC del 95 %: 0,61–0,92) (Figura 10.2) [19]. Se requirió un NNT de 12 para prevenir una sola recurrencia clínica dentro de un año. A pesar de estos datos contradictorios, cabe destacar que el ensayo más grande y metodológicamente riguroso no demostró eficacia [20].

corticosteroides

Corticoides convencionales

Los compuestos de corticosteroides convencionales, prednisona y metilprednisolona, son altamente efectivos para el tratamiento de la EC activa. El Estudio Cooperativo Nacional de la Enfermedad de Crohn (NCCDS) y el Estudio Cooperativo Europeo de la Enfermedad de Crohn (ECCDS) demostraron que aproximadamente el 70 % de los pacientes tratados con 40–60 mg/día de prednisona o equivalente durante tres o cuatro meses entran en remisión, en comparación con 30% de los pacientes tratados con placebo [7, 8].

Los corticosteroides tienen acciones pluripotentes sobre el sistema inmunitario, incluidos efectos sobre la síntesis de mediadores inflamatorios, la inmunidad celular y la función de los neutrófilos [21]. Dado que el receptor de corticosteroides se expresa ampliamente en los tejidos, las acciones biológicas de estos fármacos no se limitan al sistema inmunitario y provocan muchos efectos "fuera del objetivo". Los efectos estéticos (acné, caras de luna llena y hematomas), las alteraciones metabólicas (hipertensión, enfermedad ósea metabólica y diabetes) y el mayor riesgo de infección limitan la utilidad de estos agentes [22–24]. Un corticosteroide ideal debería conservar la eficacia de los agentes convencionales, al mismo tiempo que minimiza los efectos sistémicos. Un posible medio para lograr este objetivo es apuntar específicamente a la pared intestinal como el compartimento terapéutico de interés [25].

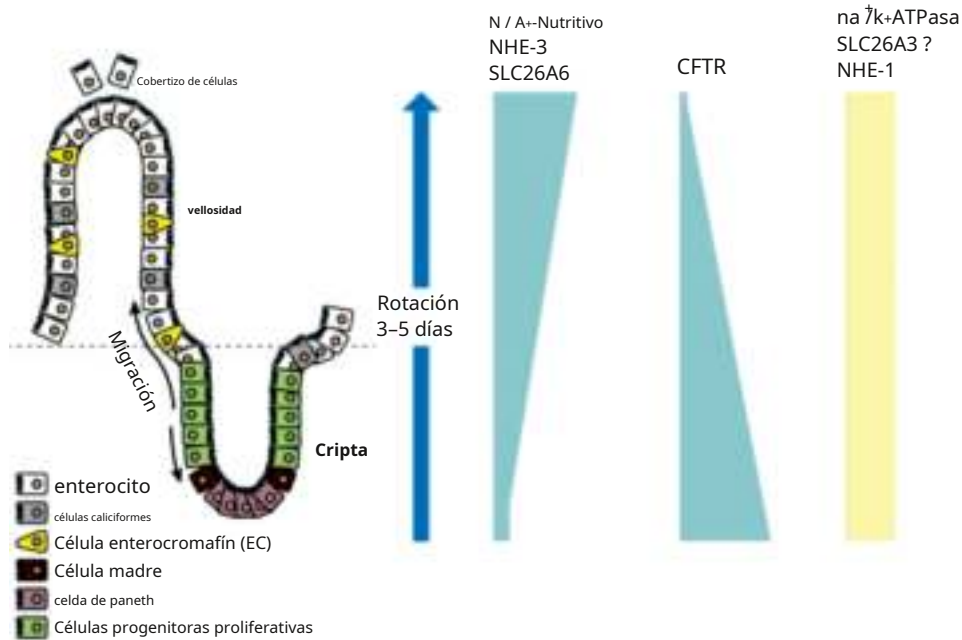


Figura 14.2 Gradientes de cripta a vellosidad. Hay una geometría espacial significativa de proteínas de transporte a lo largo del eje cripta-vellosidad (cripta-superficie). Algunas moléculas de transporte se encuentran en concentraciones relativamente constantes a lo largo del eje, algunas exhiben una mayor densidad en la base de la cripta y otras exhiben una mayor densidad hacia la vellosidad o la superficie. Fuente: Rao 2016 [106]. Reproducido con permiso de Elsevier (Figura 101-3).

Los estudios en ratones sugieren que el reclutamiento de neutrófilos y la elastasa de neutrófilos pueden disminuir los niveles de acuaporinas cuatro y ocho en el colon y contribuir a la diarrea inducida por 5-FU [109]. En otro estudio para determinar la etiología subyacente de la toxicidad intestinal con quimioterapia, las ratas que recibieron irinotecán tuvieron cambios significativos en la expresión de proteínas de unión estrecha tanto en el yeyuno como en el colon, específicamente con niveles reducidos de ARNm de claudina-1. Los defectos de las uniones estrechas, que conducen a una disfunción de la barrera mucosa, estuvieron implicados en el desarrollo de la diarrea inducida por irinotecán [110]. La colitis relacionada con mofetilato de mofetilo (MMF) se ha asociado con un patrón histológico similar a la EII de distorsión de las criptas, aumento de la apoptosis epitelial.

Isotretinoide utilizado para el acné se ha asociado con diarreas inflamatorias [1]. La histología de estos pacientes a menudo muestra un infiltrado inflamatorio superficial focal agudo de la mucosa. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa como *simvastatina*, *lovastatina* y *pravastatina* causar una diarrea inflamatoria en menos del 5% de los pacientes [1].

Nicorandil, un fármaco contra la angina que relaja el músculo liso vascular coronario, se encontró que causaba dolor abdominal intenso y diarrea con una colonoscopia que mostró colitis crónica en un hombre de 75 años. Sus síntomas se resolvieron inmediatamente después de suspender el fármaco [112]. Dado que el mecanismo de acción del nicorandil es estimulando la guanilil ciclasa y aumentando el GMPc

Se podría haber sospechado diarrea de tipo secretor en lugar de enfermedad inflamatoria [113].

Trasplante de inmunosupresores frecuentemente causa diarrea. Esto puede deberse a una enteropatía apoptótica similar. *Ácido micofenólico* puede cambiar el equilibrio entre los factores pro y antiapoptóticos Bcl-2 y Bax, lo que lleva a cambios en la homeostasis de la mucosa y también puede alterar la secreción de cloruro (J. Sellin, observaciones no publicadas).

Irinotecán puede causar diarrea aguda o tardía en 50 a 88% de los pacientes. La diarrea de inicio inmediato es causada por efectos colinérgicos agudos y por lo general responde rápidamente a la atropina. La diarrea de inicio tardío generalmente ocurre de 24 horas a varios días después de la administración, puede ser impredecible, ocurre en todos los niveles de dosis y empeora con los regímenes combinados con fluorouracilo y leucovorina por vía intravenosa [74]. Se han propuesto varias hipótesis para explicar el mecanismo subyacente. Los estudios en animales proporcionaron pruebas de un efecto tóxico directo sobre el epitelio intestinal. Los ratones tratados con irinotecán presentaron adelgazamiento de la pared intestinal con vacuolización epitelial, dilatación vascular, infiltrado de células inflamatorias y evidencia de apoptosis en el íleon [114, 115].

Se han estudiado múltiples agentes en un intento de revertir la diarrea inducida por irinotecán. En humanos, el uso del antibiótico oral neomicina, que disminuye la β -glucuronidasa

ha sido presentado en conferencias y espera su publicación completa [113, 114]. Ambos ensayos demostraron la eficacia de MoAb. En el primer ensayo, las tasas de recurrencia fueron MoAb 17 %, placebo 28 % [113]; y en el segundo [114], MoAb 16%, placebo 26%. El uso de un anticuerpo monoclonal adjunto contra la toxina B junto con vancomicina o metronidazol parece prometedor para reducir los episodios recurrentes de CDI; sin embargo, la combinación de anticuerpo monoclonal y fidaxomicina no fue efectiva. La preparación monoclonal fue aprobada por la FDA el 21 de octubre de 2016 para prevenir la CDI recurrente.**A1a**

Tratamiento de portadores asintomáticos

El valor de tratar a los portadores asintomáticos de *c. difficile* se ha debatido ya sea como objetivo de prevenir el desarrollo de una enfermedad sintomática en un paciente o como un método para limitar la propagación horizontal de las esporas. Portadores asintomáticos de *c. difficile* han demostrado ser una fuente de nuevos casos nosocomiales de CDI. Sin embargo, no se ha encontrado que el tratamiento de portadores asintomáticos reduzca la incidencia de CDI y no se ha demostrado que reduzca la frecuencia de brotes nosocomiales [132]. Juerga *et al.* demostraron que el tratamiento de portadores con metronidazol fue ineficaz para reducir la incidencia de nuevos casos de CDI en un centro de cuidados crónicos [133]. Actualmente no se recomienda tratar a los portadores asintomáticos.**B2**

Prevención de CDI inicial

Quizás el reto más difícil en el campo de la ICD es evitar que se produzcan episodios y brotes. La prevención se ha centrado en dos áreas principales: prevención de la transmisión horizontal de *c. difficile* y reducir la susceptibilidad del paciente a la infección. Se han introducido programas de vigilancia en el Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos para documentar la incidencia de CDI y el impacto de una variedad de enfoques preventivos iniciados en entornos que no son ECA [85]. Las estrategias preventivas incluyen la detección temprana de casos de CDI, programas mejorados de control de infecciones, desinfección ambiental más vigorosa, restricciones en el uso de medicamentos y antibióticos [134] y una combinación de las intervenciones anteriores (Tabla 19.3). La detección temprana de pacientes con CDI mediante ensayos de diagnóstico rápido y el uso de datos de vigilancia para rastrear a los pacientes puede ayudar a prevenir la propagación de casos de CDI, pero hay poca evidencia disponible.

Prácticas de control de infecciones

La importancia de las prácticas de control de infecciones para la prevención y el control de infecciones nosocomiales de CDI y CDI recurrente ha sido bien documentada [85]. Estudios que muestran que el 48-56% de las recurrencias clínicas son infecciones nuevas con una cepa diferente de *c. difficile* también agregan apoyo a la importancia de interrumpir la adquisición nosocomial de nuevas cepas de *c. difficile* en el entorno hospitalario [45]. Aunque la mayoría de los hospitales de cuidados agudos tienen políticas de control de infecciones de CDI,

Tabla 19.3 Estrategias probadas para la prevención y el manejo de *Clostridium difficile* infecciones (ICD)

Estrategia	tácticas específicas
Detección temprana	Detección temprana de casos de CDI (incluye servicios de laboratorio) Programas de vigilancia para monitorear Tendencias epidemiológicas en CDI Higiene adecuada de manos con agua y jabón Uso de equipo de protección personal Cohorte y/o aislamiento de pacientes con CDI Educación de los proveedores de atención médica y del centro personal
Control de infección	Desinfección de equipos médicos y/o habitaciones de pacientes con lejía o soluciones de peróxido de hidrógeno Uso de equipo desechable o dedicado Restricción del inhibidor de la bomba de protones
Ambiental	Restricción de antibióticos específicos, antibiótico administración
Medicamento restricciones	Uso de probióticos específicos a pacientes en antibióticos
microbiológico	Combinaciones de las tácticas anteriores (control de infecciones programas, educación, vigilancia, administración de antibióticos, etc.)
Multidisciplinario manojos	

una encuesta de seis centros de atención a largo plazo encontró que solo el 33 % tenía políticas implementadas para prevenir la propagación de nuevos casos de CDI [21]. La mayor parte de la evidencia de la eficacia de los programas de control de infecciones proviene de estudios cuasiexperimentales, de series de tiempo interrumpido o de estudios previos y posteriores a la intervención, y no de ECA [78].

La intervención más importante para la prevención de la ICD es la interrupción de la transmisión horizontal de *c. difficile*. las esporas de *c. difficile* se excretan tanto de pacientes con CDI sintomáticos como de portadores asintomáticos y pueden contaminar en gran medida una amplia variedad de superficies ambientales en una instalación. *c. difficile* las esporas pueden persistir en fómites ambientales durante meses antes de infectar a nuevos pacientes susceptibles [6]. Grupos adicionales han comentado sobre los beneficios y desafíos de prevenir la propagación de casos de CDI mediante la "cohorte" de pacientes infectados y el uso de programas mejorados de control de infecciones [135].

Lavado y desinfección de manos. nosocomiales *c. difficile* se transmite con frecuencia a los pacientes a través de las manos del personal de atención hospitalaria y los visitantes [6, 136]. Los esfuerzos para interrumpir este método de transmisión han incluido el lavado de manos con desinfectantes en lugar de jabones no desinfectantes, programas de capacitación sobre la importancia de las técnicas adecuadas de lavado de manos y el uso de guantes desechables. El lavado de manos con jabón ha sido un pilar en la prevención *c. difficile* transmisión [137]. En un estudio prospectivo, el lavado de manos con gluconato de clorhexidina al 4% resultó en una frecuencia de aislamiento significativamente menor de *c. difficile* en las superficies de las manos

en respuesta a la ingestión de comida en el SII [69]. Sin embargo, estas anomalías no siempre son reproducibles, no se pueden utilizar para ayudar al diagnóstico y varían de un paciente a otro. Parte de esta variabilidad puede estar relacionada con el patrón de heces predominante experimentado por el paciente, pero como este patrón no muestra una gran estabilidad durante el seguimiento [25], es concebible que las alteraciones mismas cambien con el tiempo. Se propone que el dolor abdominal en el SII está relacionado con la hipersensibilidad visceral, debido a la sensibilización anormal del sistema nervioso periférico y central. Se desconoce la causa de esta sensibilización, pero los pacientes con SII informan de umbrales más bajos de dolor durante la estimulación del colon, el recto y el intestino anterior [70, 71], con radiación en sitios extraabdominales.

Evidencia de anomalías en la comunicación cerebro-intestino e intestino-cerebro

Los pacientes con SII demuestran una mayor activación de las regiones del cerebro que se requieren para el procesamiento central del dolor en los estudios de imágenes de resonancia magnética funcional realizados durante la estimulación intestinal, en comparación con los controles [72, 73]. También hay evidencia de un mayor compromiso de las regiones del cerebro que se ocupan de las respuestas atencionales y conductuales tanto a la llegada como a la anticipación de tales estímulos [74-76]. Un metanálisis que resumió estudios previos en esta área sugirió una mayor conciencia o atención a los síntomas o estímulos gastrointestinales, así como una actividad reducida de las áreas de la corteza involucradas en la inhibición o regulación negativa de las respuestas evocadas, en aquellos con SII [77].

Junto con un aumento en la prevalencia de trastornos psicológicos coexistentes, como la ansiedad y la depresión [78, 79], estas observaciones han llevado a algunos a proponer que el SII es un trastorno de la función cerebro-intestino [80], con un efecto de arriba hacia abajo, del cerebro que impulsa las manifestaciones intestinales. Por el contrario, la evidencia epidemiológica demuestra que, al menos en un subconjunto de pacientes, los síntomas del SII surgen primero y solo más tarde se manifiestan los síntomas psicológicos, lo que sugiere que, en estos individuos, las alteraciones gastrointestinales pueden ser el factor subyacente del trastorno del estado de ánimo [81]. En un estudio que utilizó entrevistas estructuradas para evaluar la presencia de SII y trastornos psiquiátricos, el 40 % con un trastorno del estado de ánimo y casi el 25 % con ansiedad los desarrollaron después de un diagnóstico de SII, y no se trataba de condiciones premórbidas [82].

Evidencia de una etiología posinfecciosa y flora intestinal alterada

Existen numerosos estudios que informan un aumento de los síntomas que cumplen los criterios diagnósticos del SII en personas que han estado expuestas a una gastroenteritis aguda de origen bacteriano, viral o protozoario [83-86]. En un estudio, las probabilidades de síntomas de SII entre las personas expuestas a gastroenteritis aguda se mantuvieron tres veces más altas hasta ocho años después de la infección inicial [87]. El desarrollo del SII posinfeccioso en una

era más probable que ocurriera con una edad más joven, el sexo femenino y ciertas características de la enfermedad aguda inicial, como heces con sangre, dolor abdominal y diarrea prolongada [84]. Otros han demostrado que la ansiedad o la depresión preexistentes aumentan el riesgo de SII posinfeccioso [88, 89], lo que sugiere que existe una asociación entre los factores psicológicos y la susceptibilidad al desarrollo de síntomas gastrointestinales después de la infección.

Las biopsias de colon e íleon terminal de pacientes con SII posinfeccioso demuestran un mayor infiltrado de células inflamatorias [90], y cuando se mide la permeabilidad intestinal en estos sujetos, aumenta en comparación con la de individuos sanos [91]. Esto puede permitir que las bacterias intestinales lumenales activen una respuesta inmune en la mucosa GI, lo que lleva a una inflamación crónica de bajo grado en un subgrupo de pacientes [92]. Los datos recientes que demuestran un aumento en las probabilidades de espiroquetosis en muestras de biopsias colónicas de pacientes con SII agregan más evidencia de un posible papel de las infecciones gastrointestinales [93].

La existencia de SII posinfeccioso ha llevado a un mayor interés en posibles anomalías en la flora intestinal como causa de la afección. En un estudio relativamente pequeño [94], la microbiota fecal de las personas con SII posinfeccioso difería significativamente tanto de los pacientes con SII como de los controles sanos, y había una diversidad reducida tanto del microbioma de la mucosa como de las heces. En otro estudio, hubo una clara separación de los pacientes con SII posinfeccioso de los controles sanos, según el grado de disbiosis microbiana [95]. Otros investigadores han informado de una flora intestinal alterada, incluso en sujetos con SII sin exposición previa a una infección entérica [96].

Otro mecanismo propuesto como explicación de los síntomas en algunas personas con SII es el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). En un estudio, se demostró una prevalencia de presunto SIBO de casi el 80 % mediante la prueba del aliento con hidrógeno de lactulosa [97], aunque otros investigadores no han replicado estos resultados [98]. Además, en otro estudio que utilizó aspiración directa y cultivo de secreciones yeyunales, que se considera el enfoque estándar de oro para el diagnóstico de SIBO, no hubo un aumento en la prevalencia entre los pacientes con SII en comparación con los controles sanos [99]. La teoría de que SIBO puede ser responsable de los síntomas en el SII ha llevado a la realización de varios ensayos controlados con placebo de antibióticos no absorbibles, como la rifaximina [100, 101].

Evidencia de inflamación de la mucosa de bajo grado, activación inmunitaria y aumento de la permeabilidad de la mucosa

Se han realizado numerosos estudios, que se han resumido en una revisión sistemática anterior [102], que demuestran inflamación de la mucosa de bajo grado en algunas personas con SII. Los investigadores informaron niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y cantidades más altas de mastocitos [103, 104], estos últimos muy cerca de las fibras nerviosas entéricas [105], en la mucosa gastrointestinal de personas con SII. Además

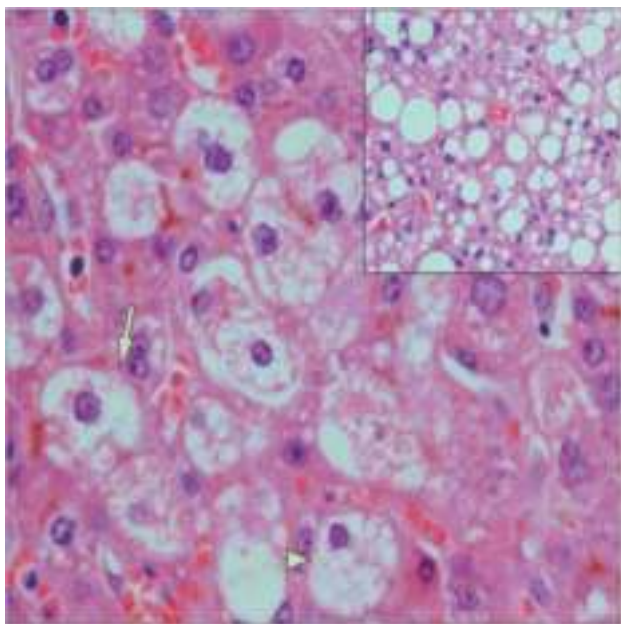


Figura 28.3 Diapositiva de histología del hígado graso agudo en el embarazo.

Resultados: La mortalidad materna ha mejorado del 92 % en la década de 1970, cuando se describió originalmente, a menos del 10 % en 2008. Se han informado esporádicamente trasplantes hepáticos (TH) exitosos; sin embargo, las indicaciones para el trasplante hepático en esta cohorte única (y, de hecho, el síndrome HELLP) aún no están definidas y la mayoría de los casos se recuperan por completo con tratamiento de apoyo [55]. La presencia de un suero de lactato $>2,8$ mg/dl y cualquier grado de encefalopatía hepática indica mal pronóstico en ambas AFLP

Cuadro 28.4 Criterios diagnósticos de Swansea para el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo

Seis o más de las siguientes características en ausencia de otra etiología identificada

- vómitos
- Dolor abdominal
- Polidipsia / poliuria
- Encefalopatía
- Bilirrubina (>14 $\mu\text{mol} / \text{l}$)
- Hipoglucemia (<4 mmol / l)
- Leucocitosis ($>11 \times 10^9$ por l)
- Ácido úrico elevado (>340 $\mu\text{mol} / \text{l}$)
- Amoníaco elevado (>42 UI/l)
- Ascitis o hígado brillante en USS
- Transaminasas elevadas (>42 UI/l)
- Insuficiencia renal (creatinina >150 $\mu\text{mol} / \text{l}$)
- Coagulopatía (PT >14 s o TTPA >34 segundos)
- Esteatosis microvesicular en biopsia

Fuente: Ch'ng *et al.* 2002 [59]. Reproducido con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

y HELLP y debería ser un desencadenante para considerar el trasplante de hígado [55]. En las formas leves de la enfermedad, dependiendo de la edad gestacional, es apropiada la observación cuidadosa de la madre y el feto en el hospital durante el parto si el estado clínico o bioquímico de la madre se deteriora (vómitos intratables, aumento de la ictericia y características de una coagulopatía).

Complicaciones: La hemorragia y la rotura hepáticas pueden complicar la preeclampsia, la eclampsia, el síndrome HELLP y la AFLP y se asocian con una mortalidad del 50% [63]. Los pacientes presentan dolor abdominal, pirexia y, si es grave, shock hipovolémico y colapso cardiovascular. Las investigaciones de laboratorio revelan transaminasas en varios miles, leucocitosis y anemia. La imagen en forma de TC o resonancia magnética es la investigación de elección [64]. Los hematomas contenidos pueden tratarse de manera conservadora con apoyo intensivo de coagulación, antibióticos profilácticos y transfusiones según sea necesario. Si hay alguna evidencia de inestabilidad hemodinámica, se justifica una angiografía urgente con embolización de la arteria hepática y/o intervención quirúrgica. La intervención quirúrgica incluye taponamiento del hígado, ligadura de la arteria hepática y resección [53, 64].

Dirección futura: A pesar de las grandes mejoras en la mortalidad durante las últimas cuarenta décadas, la AFLP sigue siendo una enfermedad que mata a una mujer por año en el Reino Unido y conlleva una gran morbilidad. Existen desafíos para los ensayos de intervención en el extremo grave del espectro debido a su rareza con insuficiencia hepática aguda que afecta a entre 6 y 10 millones de personas por año, de las cuales la disfunción hepática relacionada con el embarazo es una causa en solo el 6 %. Un ensayo de intervención temprana, con el objetivo de reducir la morbilidad, es más factible con el potencial para la evaluación pronóstica y la identificación de biomarcadores.

Enfermedades hepáticas preexistentes y embarazo

Cirrosis

En mujeres con cirrosis avanzada, el embarazo es un evento relativamente raro debido al impacto de la cirrosis en las hormonas sexuales (estrógenos, folículo estimulante y hormona luteinizante) y la disfunción sexual [65, 66]. La interrupción del eje hipotálamo-pituitario-gonadal ocurre debido a una acumulación de estrógeno (secundaria a la falta de descomposición por parte del hígado cirrótico) y una nutrición deficiente. Esto da como resultado un estímulo negativo en la glándula pituitaria, lo que resulta en niveles bajos de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) y falta de ovulación [65]. El impacto psicosocial de las enfermedades crónicas en la función sexual también tendrá un impacto en las tasas de embarazo, ya que el 69 % de las mujeres con cirrosis informan que no tienen actividad sexual o la reducen significativamente debido a factores que incluyen una imagen corporal alterada, falta de autoestima, sentimientos de culpa, y pérdida del papel como cuidador principal [66]. Estos cambios endocrinos, nutricionales y psicosociales pueden revertirse después de un trasplante de hígado [66, 67].

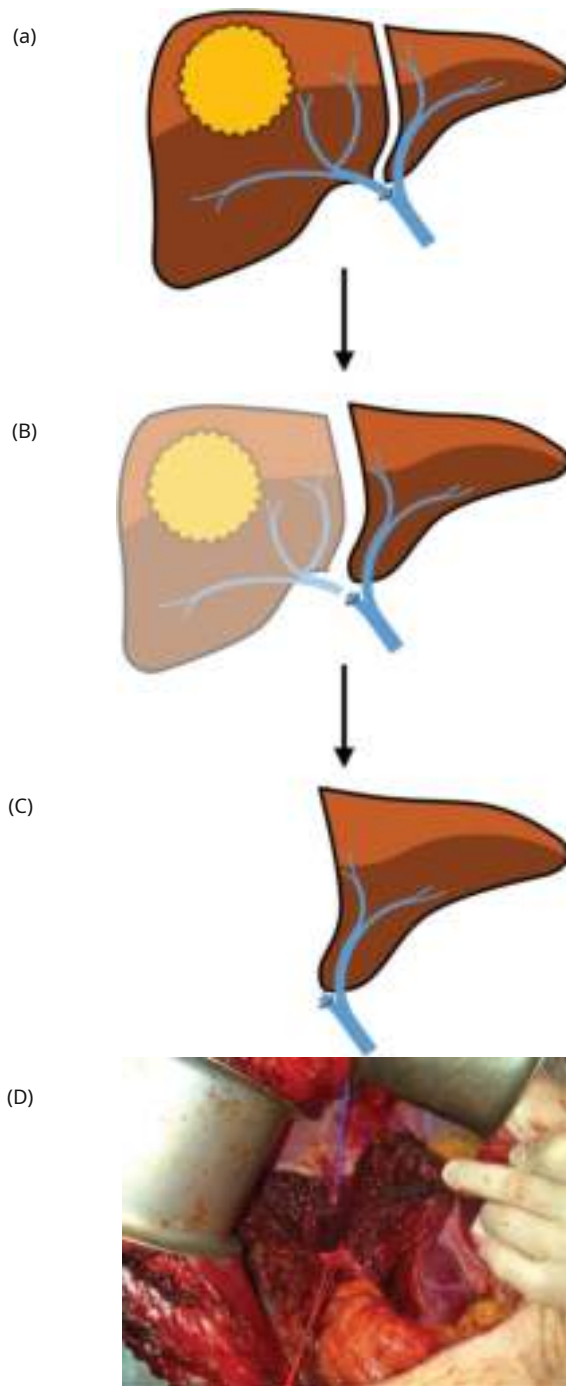


Figura 29.3 Asociación de la partición del hígado y la ligadura de la vena porta para el procedimiento de hepatectomía por etapas (ALPPS). (a) Primera etapa: se secciona el hígado para separar el futuro hígado remanente (FLR) del hemiliver enfermo. Se liga la rama de la vena porta ipsilateral al tumor. (b) La ligadura de la vena porta produce atrofia del hemihígado enfermo e hipertrofia del FLR. (c) Segunda etapa: después de que el FLR se haya hipertrofiado adecuadamente, se completa la hemihepatectomía extendida. (d) Fotografía intraoperatoria después de la sección del hígado (bucle de vaso rojo en la vena porta derecha, bucle de vaso azul en la vena hepática derecha). Fuente: de Santibañes *et al.* 2017 [100]. Reproducido con permiso de Springer Nature.

había mejorado la SG en comparación con la resección (SG a los cinco años, 64 % frente a 18 %). En aquellos pacientes que cumplían criterios para trasplante (tumor <3 cm de tamaño, sin enfermedad ganglionar), el LT confirió una mayor probabilidad de supervivencia que la resección (SG a cinco años 54 % frente a 29 %). Se necesitan ensayos prospectivos para confirmar estos resultados. Desafortunadamente, los resultados de TH para el colangiocarcinoma intrahepático son mucho menos impresionantes, con recurrencia en el 60-90% de los pacientes [105].

Una minoría de los tumores pequeños que surgen en el conducto biliar común proximal son susceptibles de resección aislada del conducto biliar extrahepático con linfadenectomía regional. Sin embargo, esto no es apropiado para la mayoría de los casos y dichos pacientes a menudo requerirán HPD. La derivación biliar entérica paliativa (hepaticoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía con o sin derivación duodenal) se puede realizar para el colangiocarcinoma extrahepático distal como procedimiento paliativo en los raros casos en los que ha fallado la colocación de stents endoscópicos o percutáneos.

Quimioterapia

Falta evidencia para el uso de quimioterapia neoadyuvante. Un estudio retrospectivo de un solo centro de Japón informó sobre el uso de gemcitabina neoadyuvante en el colangiocarcinoma y el cáncer de vesícula biliar localmente irresecables [106]. En los 15 casos de colangiocarcinoma, cinco se redujeron con éxito y cuatro se sometieron a cirugía. Los tres pacientes con resecciones R0 seguían vivos a los 13, 44 y 66 meses y el paciente con resección R1 murió a los 10 meses. Un análisis retrospectivo ($n = 157$, 63 cánceres de vesícula biliar y 94 colangiocarcinomas) compararon la SG en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante (la mayoría basada en gemcitabina), quimioterapia adyuvante y quimiorradioterapia adyuvante con cirugía inmediata [107]. Debido a que la terapia neoadyuvante retrasó la cirugía en una media de 6,8 meses, la cirugía inmediata se asoció con una SG más prolongada desde el diagnóstico (42,3 vs. 53,5 meses, $p = 0,01$). Un análisis retrospectivo reciente comparó los resultados de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático resecable que fueron directamente a la cirugía ($n = 82$) con pacientes con colangiocarcinoma intrahepático inicialmente irresecable que se sometieron a cirugía con intención curativa después de una mediana de seis ciclos de quimioterapia basada principalmente en gemcitabina ($n = 39$) [108]. La morbilidad y la mortalidad posoperatorias fueron las mismas entre los dos grupos, sin diferencias significativas en la mediana de SG (quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía sola, 24,1 frente a 25,7 meses, $p = 0,39$).

Hasta hace poco, la evidencia para respaldar el uso de quimioterapia adyuvante se basaba en pequeños estudios retrospectivos. En 2017 se publicaron los resultados del ensayo BILCAP [109]. Los pacientes con colangiocarcinoma completamente resecado (R0 o R1) (82 %) o cáncer de vesícula biliar (18 %) fueron aleatorizados para recibir ocho ciclos de capecitabina adyuvante ($n = 223$) contra observación sola ($n = 224$). La mediana de SG fue 15 meses mayor en los pacientes tratados con capecitabina

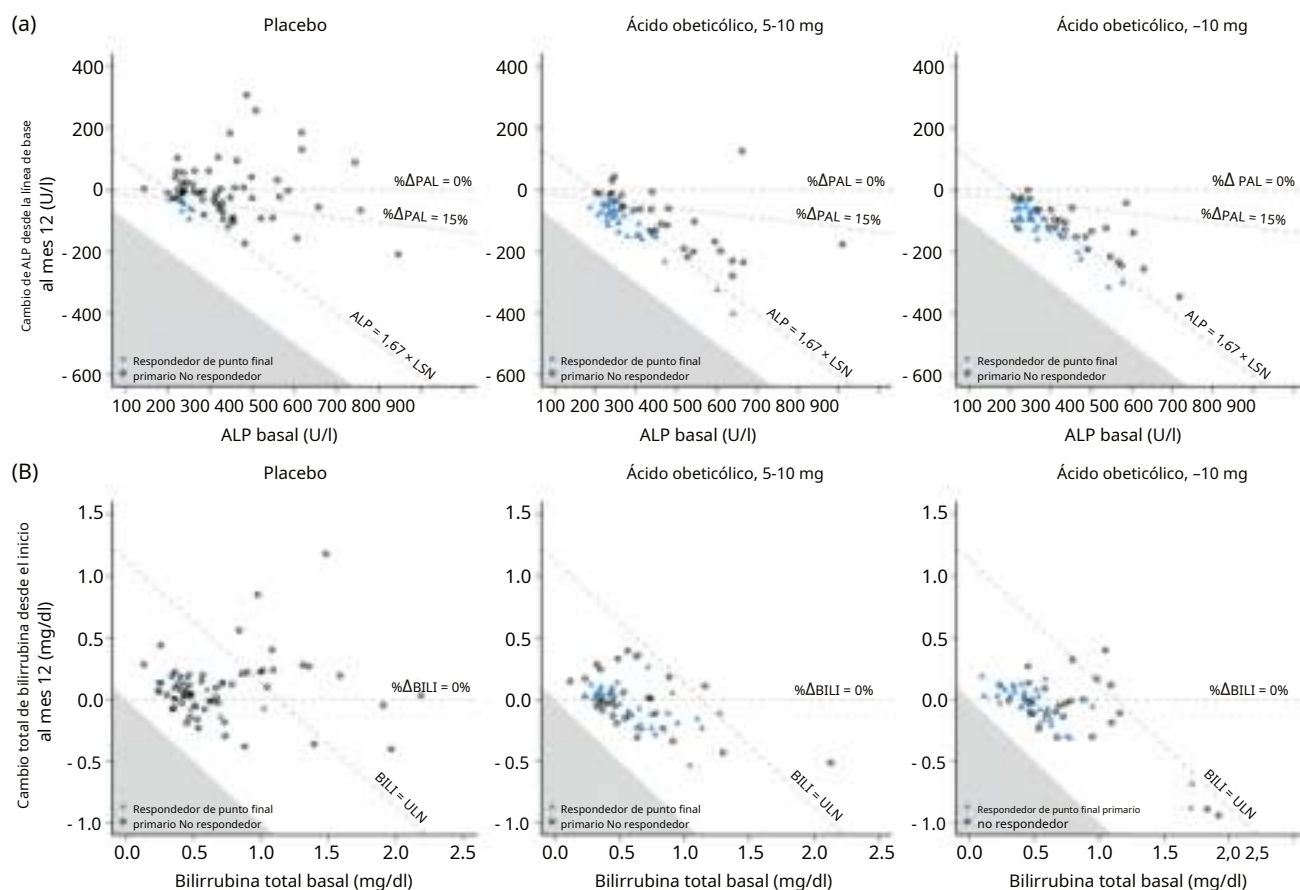


Figura 38.2 Mes 12 Cambios a nivel del paciente en ALP sérica y bilirrubina total con ácido obetecólico vs. tratamiento con placebo. Los valores de ALP y bilirrubina total de pacientes individuales se muestran según el punto final primario respondedores y no respondedores después de 12 meses de tratamiento según placebo, titulación de dosis de ácido obetecólico de 5 a 10 mg / d, y ácido obetecólico en una dosis de 10 mg / D. Cambios en la ALP sérica desde el inicio hasta el mes 12 vs. ALP de referencia se muestran en (a); donde el componente ALP del punto final compuesto primario (es decir, el logro de $ALP < 1.67 \times ULN$ y una reducción desde la línea de base $\geq 15\%$) está representado por la línea discontinua diagonal, y la línea discontinua horizontal representa un cambio del 0% desde la línea de base. Cambios en la bilirrubina total desde el inicio hasta el mes 12 vs. la bilirrubina total basal se muestra en (b); donde el componente de bilirrubina total del punto final compuesto primario ($bilirrubina\ total \leq ULN$) está representado por una línea discontinua horizontal, y la línea discontinua diagonal representa el límite superior normal de bilirrubina total. Las áreas grises representan reducciones por debajo de cero. Fuente: Adaptado de Nevens *et al.* 2016 [4].

reportan mejoría a través de la evaluación histológica mientras que otros, un deterioro [106, 107]. Además, no se ha demostrado que las mejoras bioquímicas asociadas con los derivados del ácido fibrótico alteren suficientemente la probabilidad a largo plazo de muerte relacionada con el hígado o la necesidad de trasplante cuando se estratifican de acuerdo con la puntuación de riesgo UK-PBC [17, 108], y pueden contrarrestarse por el impacto negativo sobre la función renal [100]. Se están realizando más estudios prospectivos a largo plazo a este respecto.

Terapia no autorizada: budesonida

La budesonida es un corticosteroide sintético que muestra un alto metabolismo de primer paso dentro del hígado, lo que resulta en efectos secundarios sistémicos mínimos en comparación con la prednisolona.

No obstante, la farmacocinética de la budesonida aumenta a medida que progresa la enfermedad hepática y puede dar lugar a resultados nocivos en pacientes con cirrosis e hipertensión portal [110]. Hay datos anecdóticos que demuestran la eficacia de la budesonida para mejorar la histología y la bioquímica del hígado cuando se usa en combinación con UDCA en pacientes con CBP que presentan hepatitis de interfase "florida" en la biopsia. La premisa detrás de la terapia refleja en parte la asociación entre los niveles de transaminasas séricas y la hepatitis de interfase, y su asociación con la progresión de la enfermedad en la CBP [12, 16, 34]. Sin embargo, cabe señalar que las transaminasas elevadas en la CBP también pueden ser una característica de la lesión de los hepatocitos por los efectos de la colestasis, en lugar de representar una inflamación del parénquima. En este sentido, la inmunosupresión puede no ser beneficiosa; sin embargo, por supuesto es notable que budesonida y UDCA *in vitro* son sinérgicos.

el tumor también evoluciona mejor que aquellos con tres o más (57 % frente a 26 % de supervivencia a los cinco años), y la invasión vascular también se vuelve más frecuente a medida que aumenta el tamaño y el número del tumor. En general, se espera que la supervivencia a los cinco años para los pacientes resecados sea del orden del 60% con una mortalidad perioperatoria del 2-3% y un requerimiento de transfusión de sangre del 10% [5]. A pesar de la selección adecuada, la recurrencia del tumor ocurre en el 70% a los cinco años, lo que crea una demanda de terapia adyuvante eficaz. Se han evaluado una variedad de estrategias que incluyen interferón, quimioembolización, ¹³¹I-Lipiodol, inmunoterapia adoptiva y retinoides, pero una revisión Cochrane de ensayos aleatorios neoadyuvantes y adyuvantes concluyó que no había evidencia clara de eficacia para ninguna de las intervenciones revisadas [11]. Más recientemente, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo muy grande evaluó el papel del sorafenib adyuvante en 900 pacientes resecados y no encontró diferencias en la supervivencia libre de recurrencia (cociente de riesgo [HR] 0,937 [intervalo de confianza [IC] del 95% 0,759–1.156]). Dada la alta tasa de recurrencia, el desarrollo de una terapia adyuvante efectiva es una importante necesidad no satisfecha.

Trasplante

El trasplante extrae tanto el tumor como el hígado, tratando así al mismo tiempo el cáncer y la enfermedad hepática crónica que representa un campo maligno para los tumores recurrentes. Los pacientes con cáncer deben competir por órganos de donantes con pacientes con enfermedad benigna y, por lo tanto, el beneficio de supervivencia debería ser equivalente. Esto se puede lograr mediante la aplicación de los criterios de Milán, que se adoptan ampliamente y se definen por la presencia de un tumor solitario de 5 cm o menos o no más de tres nódulos tumorales, todos los cuales no superan los 3 cm [12]. Para los pacientes seleccionados en consecuencia, las tasas de supervivencia y recurrencia a cinco años son de 70% y 10 a 15%, respectivamente. Se han propuesto criterios de selección alternativos, incluida la Universidad de California en San Francisco (UCSF) [13, 14] y hasta siete criterios [15], pero hasta la fecha no se han adoptado ampliamente. Se ha propuesto la inclusión de la alfa fetoproteína (AFP) como un medio para perfeccionar y ampliar los criterios de Milán. Según este modelo, los pacientes que exceden los criterios de Milán con 1 a 3 tumores, de los cuales el más grande es ≤6 cm, o con ≥4 lesiones con un diámetro máximo de ≤5 cm pueden considerar 3 cm siempre que la AFP esté ≤100 ng / ml, mientras que aquellos dentro de los criterios de Milán pero que tienen un AFP ≥1000 ng / ml tienen un alto riesgo de recurrencia y pueden excluirse [16, 17]. Una limitación importante de los trasplantes es la escasez de órganos de donantes, lo que genera tiempos de espera considerables durante los cuales el paciente puede progresar más allá de los criterios de Milán y dejar de ser elegible para el trasplante. Un análisis por intención de tratar informó un abandono del 11 % y del 38 % a los 6 y 12 meses, respectivamente, lo que redujo la tasa de supervivencia general (SG) a la lograda con la resección [18]. Para tratar de reducir la tasa de abandono, muchos centros usan terapias "puente" como TACE o ablación para prevenir la progresión. No se han realizado ensayos aleatorios

evaluaron este enfoque y faltan pruebas convincentes de que esta estrategia reduce la tasa de abandono y mejora la supervivencia [19]. El trasplante de hígado de donante vivo (LDLT) reduce el impacto de la lista de espera y es el método dominante de trasplante en Japón. El modelo de Markov sugiere un beneficio de supervivencia de LDLT sobre el trasplante de hígado cadavérico donde la lista de espera excede los siete meses [20] pero los datos comparativos han demostrado que las tasas de recurrencia pueden ser más altas en pacientes que reciben LDLT [21].

Terapia ablativa

Hay una variedad de técnicas ablativas disponibles para tratar los tumores hepáticos, incluida la inyección percutánea de etanol (PEI) y la ablación por radiofrecuencia (RFA), para las cuales hay muchos datos disponibles, y técnicas más nuevas como la ablación por microondas (MWA), la crioablación y la electroporación irreversible (IRE) [22]. Según la última versión de las guías de la European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC), se recomienda la ablación con RFA para pacientes con Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0-A tumores que no son adecuados para la cirugía, mientras que la PEI se puede ofrecer en los casos en los que la RFA no es factible debido a la ubicación o la proximidad a los vasos principales o los conductos biliares (Figura 46.1) [5]. La PEI se introdujo para el HCC hace más de 30 años e induce la necrosis tumoral al causar deshidratación celular, desnaturalización de proteínas y destrucción química de los vasos sanguíneos. Se realiza bajo anestesia local guiada por ultrasonido y requiere de cuatro a seis sesiones para lograr máximas ablaciones; en tumores ≤2 cm, la PEI es capaz de alcanzar un 90% de necrosis y una supervivencia a cinco años superior al 60% [23]. Sin embargo, los ensayos aleatorizados y los metanálisis posteriores han demostrado un beneficio de supervivencia para la RFA sobre la PEI para tumores de más de 2 cm [24–26], aunque la tasa de eventos adversos también fue mayor con la RFA (4,1 %) en comparación con la PEI (2,7 %) [27]. En ensayos controlados aleatorios (ECA) de RFA y PEI, la RFA se asocia con una SG de tres años que varía del 59 % al 81 % [28–32]. Los intentos de mejorar los resultados con RFA han incluido la combinación de RFA con terapia de embolización con la esperanza de reducir el efecto disipador de calor causado por el suministro de sangre al tumor. Un ensayo aleatorizado de 189 pacientes con tumores <7 cm informó una SG mejorada a favor de la combinación (HR 0,525; IC 95 % 0,335– 0,822; *p* = 0.002) pero se necesitan estudios confirmatorios. Una pregunta importante es si la RFA puede proporcionar resultados equivalentes a la cirugía en pacientes que son potencialmente resecables y esto sigue siendo controvertido. Los ensayos no aleatorios sugieren que los resultados son similares para los tumores ≤2 cm, pero un metanálisis que incluyó tres ECA sugirió una SG más baja a los cinco años y una tasa más alta de recurrencia para los pacientes tratados con RFA [33]. Los estudios incluidos fueron pequeños con un alto grado de heterogeneidad y se necesitan ensayos aleatorios definitivos.

Cuadro 48.2 Principales efectos secundarios de los inmunosupresores independientes de la indicación de trasplante hepático

Agentes	Principales efectos secundarios	Frecuencia	Potencial gravedad
esteroides	Diabetes	+++	+++
	Hipertensión	++	++
	Obesidad/dislipidemia	+++	++
	Osteoporosis	+++	+++
	Infección por agentes oportunistas	+	++
Ciclosporina y tacrolimus	Toxicidad renal	+++	+++
	Neurotoxicidad (temblores, dolores de cabeza, parestesias, convulsiones)	++	+
	Diabetes ^a	++	++
	Hipertensión	+	+
	hiperpotasemia	+	+
	hipertricosis ^b	++	±
	Cambio de lípidos séricos	+	+
	hiperplasia gingival ^b	+	±
	Microangiopatía y PRESS ^c síndrome	±	+++
	Diarrea	++	+
	leucopenia	+	+
	Trombocitopenia	+	+
Micofenolato mofetilo y con recubrimiento entérico	Anemia	±	±
	Anemia	+	±
micofenolato de sodio	Trombocitopenia	+	+
	leucopenia	+	±
Sirolimus y everolimus	dislipidemia	++	+
	Diarrea	+	±
	Úlceras orales	+++	++
	Proteinuria/deterioro de la función renal	+	++
	Neumonía intersticial	±	+++
	Trombosis de la arteria hepática Retraso	+	+++
	en la cicatrización de heridas	+++	+

^aMenos frecuente con ciclosporina que con tacrolimus.

^bSolo con ciclosporina.

^cPRESS denota síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Inhibidores de la calcineurina ciclosporina

La ciclosporina es un CNI con potentes propiedades inmunosupresoras. Esta molécula derivada de un hongo del suelo fue descubierta en 1972 y utilizada en la práctica clínica a principios de la década de 1980. La ciclosporina actúa inhibiendo la transcripción de IL-2 por los linfocitos T. La inhibición de la transcripción de IL-2 resulta de la unión al receptor intracelular ciclofilina, lo que resulta en la inhibición de la calcineurina (Tabla 48.1) [11]. La calcineurina es un complejo de fosfatasa dependiente de calcio intracelular que es central en la activación de las células T. La inhibición de la transcripción de IL-2 bloquea la cascada de activación de células T. La ciclosporina inhibe la transcripción génica de otros mediadores, incluidos interferón-γ, IL-3 e IL-4.

La ciclosporina se absorbe en el yeyuno proximal y la concentración sanguínea máxima se observa de dos a cuatro horas después de la ingestión. La absorción de ciclosporina se ha optimizado con el uso de una formulación microemulsionada (Neoral®) que reduce la variabilidad. La absorción de microemulsionado

la ciclosporina es menos dependiente de la colestasis y del pinzamiento/despinzamiento del tubo en T. La ciclosporina se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450. Se pueden observar interacciones con fármacos que inducen (rifampicina, fenobarbital, entre otros) o inhiben (eritromicina, ketoconazol, inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del VHC y VIH entre otros) el citocromo P450. El control de drogas generalmente se basa en el nivel mínimo. Se ha sugerido que monitorear la concentración en sangre dos horas después de la ingestión (monitoreo de C2) podría reflejar mejor la exposición al fármaco. Sin embargo, la monitorización de C2 es más compleja [12]. Es una fuente potencial de errores si las muestras de sangre no se recolectan exactamente dos horas después de la ingestión. Todavía falta evidencia de que la monitorización de C2 sea superior a la monitorización del nivel mínimo en términos de seguridad y eficacia [13]. La ciclosporina se puede asociar con una serie de eventos adversos. El principal evento adverso es la toxicidad renal. El deterioro de la función renal se puede observar en el curso postoperatorio temprano así como a largo plazo. Si bien la toxicidad renal temprana puede ser total o parcialmente reversible, a largo plazo