

## **Contenido**

---

<b>Presentación</b>	13
<b>Programa</b>	15
<b>ACTO DE INSTALACIÓN</b>	
<b>Discurso Acto Inaugural</b>	
Maribel Lizarzábal de Belloso ( <i>Presidenta Honoraria y Directora del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo</i> )	21
<b>Discurso con motivo del X Aniversario del Postgrado de Gastroenterología con sede en el SAHUM</b>	
Milagros Sánchez de Rosales ( <i>Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia</i> )	23
<b>Caudal de un mismo río</b>	
Leonardo Atencio Finol ( <i>Rector de la Universidad del Zulia</i> )	25
<b>Apuntes históricos del Postgrado de Gastroenterología</b>	
Maribel Lizarzábal de Belloso ( <i>Presidenta Honoraria y Directora del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo</i> )	27
<b>Pasado, Presente y Futuro del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo</b>	
Rolando Contreras, Yosmar Sangronis y Rosa Rangel ( <i>Egresados del Postgrado</i> )	29
<b>RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS</b>	
<b>Bioética. Un problema de todos</b>	
José Callejas ( <i>Postgrado de Administración en Salud PAS-Universidad del Zulia</i> )	35
<b>Postgrados de Venezuela. Situación actual y futura</b>	
Melvis Arteaga de Viscaíno ( <i>Directora del Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia</i> )	37
<b>RESÚMENES DE LOS SIMPOSIOS</b>	
<b>Problemas en el paciente funcional. ¿Qué hacer?</b>	
Zully Latuff ( <i>Moderadora</i> )	41
<b>Retos en el manejo de la enfermedad por reflujo. ¿Tenemos todas las respuestas?</b>	
Manuel Bronstein ( <i>Moderador</i> )	55
<b>Hepatitis B y C. Manejo y controversias</b>	
Miguel Garassini Chávez ( <i>Moderador</i> )	63
<b>Paciente cirrótico. ¿Hasta cuándo tratarlo y cuándo referirlo?</b>	
Maribel Lizarzábal ( <i>Moderadora</i> )	73

---

## *Presentación*

El rol académico y social que le corresponde desarrollar a la Universidad del Zulia, la conduce a crear postgrados dirigidos a aportar esfuerzos para investigar en los diferentes problemas que la sociedad demanda.

Las consecuencias que traen las patologías gastrointestinales y del hígado, derivadas de la falta de proyectos para su prevención y de programas de educación e investigación, generan la inquietud, por parte de los profesionales en el área de la Gastroenterología y Hepatología de realizar eventos científicos que repercutan notoria y efectivamente en los planes de atención de los pacientes. Es así como el Comité Organizador de las Jornadas del Postgrado de Gastroenterología Hospital Universitario de Maracaibo I Encuentro de Egresados X Aniversario, Actualización en Patologías Gastrointestinales y Hepáticas: "Estrategias Terapéuticas de Cara al Siglo XXI" ha querido celebrarlo con un evento especial, que permite dar respuestas claras y actuales a la problemática que deriva del tracto gastrointestinal y sus glándulas anexas.

El programa científico consta de cuatro simposios, que ofrecen una visión holística de las patologías que se tratan.

La selección del tema central de la Jornada tiene como corolario la escogencia esmerada de ponentes de reconocida trayectoria, tanto egresados del Postgrado de Gastroenterología como Invitados Internacionales.

El aporte de organizaciones patrocinantes como la Asociación Latinoamericana de Estudios del Hígado, Sociedad Venezolana Gastroenterología, Hospital Universitario de Maracaibo, Federación Médica Venezolana, así como también el auspicio de las autoridades rectorales de la Universidad del Zulia, permitirán en gran medida el éxito de las Jornadas y en nombre de estas instituciones que amablemente han apoyado esta iniciativa, le damos la más cordial bienvenida a todos los participantes al evento.

En las memorias se recopilan los temas contentivos a las conferencias que serán desarrollados el día 01 de Abril del 2005.

BIENVENIDOS...

*El Comité Organizador*

---

# *Programa*

## **Jueves 31 de Marzo**

### **Acto Protocolar de Instalación**

7:00 p.m.      Salón Urdaneta – Hotel Intercontinental del Lago

## **Viernes 1º de Abril**

*Coordinador General: Dr. Vinicio León*

### **Bienvenida.**

*Dra. Maribel Lizarzabal de Belloso.*

Directora del Postgrado de Gastroenterología-Presidente Honorario

8:00 a.m.      **Pasado, Presente y Futuro del Postgrado de Gastroenterología.**  
*Dr. Rolando Contreras, Dra. Yosmar Sangronis y Dra. Rosa Rangel.*  
Egresados del Postgrado.

### **SIMPOSIO:**

#### **Problemas en el paciente funcional. ¿Qué hacer?**

*Moderador: Dra. Zully Latuff*

8:30-8:50      **Dispepsia Funcional: Tratamiento después de los IBP.**

*Dra. Rosa Rangel*

Maracaibo

8:50-9:10      **Píldoras, Inyecciones o Electroestimulación.**

*Dr. Carlos Parra*

Maracaibo

9:10-9:30      SII: atacar el cerebro, el intestino o ambos.

*Dr. Fernando Molero*

Maracaibo

9:30-9:50      PREGUNTAS Y RESPUESTAS.

---

**CONFERENCIA MAGISTRAL:  
Uso de antibióticos en infecciones intraabdominales**

9:50-10:20 *Dr. Enrique Molina*

Estados Unidos.

10:20-10:50 RECESO

**SIMPOSIO:**

**Retos en el manejo de la enfermedad por reflujo.  
¿Tenemos todas las respuestas?**

*Moderador: Dr. Manuel Bronstein (Caracas)*

10:50-11:10 **Endoscopia negativa en ERGE. ¿Qué hay más allá del ácido?**

*Dr. Ángel Lanás*

Zaragoza-España

11:10-11:30 **Inhibición potente del ácido en el Esófago de Barrett**

*Dr. Ángel Lanás*

Zaragoza-España

11:30-11:50 **Apuntando las armas contra el Esófago de Barrett:  
Ablación, resección mucosal o quirúrgica, terapia fotodinámica.  
¿Cuándo y cómo?**

*Dr. Vinicio León*

Maracaibo

11:50-12:10 PREGUNTAS Y RESPUESTAS.

12:10-12:40 CASOS CLÍNICOS (Almuerzo)

**SIMPOSIO: Hepatitis B y C: Manejo y controversias**

*Moderador: Dr. Miguel Garassini Chávez. (Caracas)*

12:40-1:00 **Qué debe saber el Médico Clínico acerca de la evaluación del  
paciente con hepatitis B y C.**

*Dra. Maribel Lizarzábal*

Maracaibo

1:00-1:20 **Tratamiento de la Hepatitis Crónica B y C con ALT normales.  
¿Tratar o No Tratar?**

*Dr. Enrique Molina*

Estados Unidos

1:40-2:00 **Cuando el paciente no responde a tratamiento, ¿parar, mantener  
o terapias emergentes?**

*Dr. Enrique Molina*

Estados Unidos

2:00-2:10 PREGUNTAS Y RESPUESTAS.

2:10-2:40 RECESO

**CONFERENCIA MAGISTRAL:  
Bioética, un problema de todos**

2:40-3:10 *Dr. José Callejas*  
Prof. Bioética. PAS - LUZ

**SIMPOSIO:**

**Paciente cirrótico. ¿Hasta cuándo tratarlo y cuándo referirlo?**

*Moderador: Dra. Maribel Lizarzábal*

3:10-3:30 **Prevención y tratamiento de las complicaciones de la  
Hipertensión Portal.**

*Dra. Gisela Romero*  
Maracaibo

3:30-3:50 **Papel del Ultrasonido Endoscópico en el Diagnóstico de  
Hipertensión Portal**

*Dr. José Fernández*  
Maracaibo

3:50-4:10 **Referencia a transplante. ¿Cuándo y dónde?**

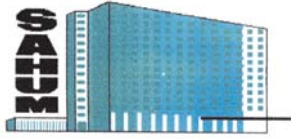
*Dr. Enrique Molina*  
Estados Unidos

4:10-4:25 PREGUNTAS Y RESPUESTAS

**Postgrados de Venezuela. Situación Actual y Futura**

4:25-4:55 *Dra. Melvis Arteaga de Vizcaíno*  
Directora Instituto Investigaciones Clínicas  
Universidad del Zulia

4:55-5:10 EVALUACIÓN ESTRUCTURADA



**Jornada I Encuentro de Egresados X Aniversario  
del Postgrado de Gastroenterología del Hospital  
Universitario de Maracaibo / Actualización  
en Patologías Gastrointestinales y Hepáticas**

---

# **Acto de Instalación**

---

**Estrategias Terapéuticas  
de Cara al Siglo XXI**



---

---

# *Discurso Acto Inaugural*

**Dra. Maribel Lizarzábal de Belloso**

*Presidenta Honoraria y Directora del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo*

Hoy es un día maravilloso, en el cual debemos dar gracias a Dios, a los presentes y a los ausentes que hicieron posible la realidad de este sueño.

Gracias a Dios, a nuestra ilustre Universidad del Zulia por habernos permitido desarrollar tan importante proyecto, en especial a la Facultad de Medicina, al prestigioso Hospital Universitario de Maracaibo, icono de la salud zuliana, por el apoyo físico en sus instalaciones, a los docentes, a los alumnos, personal de enfermería, radiología y secretarías, ya que este universo de fortalezas fue lo que hizo posible la consolidación del Postgrado de Gastroenterología del HUM.

“Lo presente, producto de lo pasado engendra a su vez lo futuro” (Leibniz Gottfried). No podemos olvidar que desde su fundación, este importante núcleo asistencial como es el Hospital Universitario de Maracaibo, contó con un grupo de destacados de especialistas como los doctores Julio Áñez Bermúdez, Jesús Romero Fernández, Alfonso Barbosa Prieto, Álvaro Badell, Elidio Portillo, constituyéndose en verdaderos orientadores de generaciones futuras.

En 1993 nos iniciamos como Postgrado Universitario de LUZ con un comité académico conformado por el doctor Julio Áñez Bermúdez, la doctora Marianela Áñez, el doctor Carlos Parra y mi persona, quienes con el máximo de los esfuerzos, mística profesional y criterios gerenciales de excelencia, hicieron posible el desarrollo al máximo de la visión, misión, objetivos y valores del centro, hoy reconocido por el Sistema Regional de Salud del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Como “Centro Regional de Refe-

rencia de Gastroenterología y Endoscopia” para el estado Zulia y estados vecinos.

Nos sentimos orgullosos, ya que el Postgrado de Gastroenterología cuenta con una década de objetivos logrados, docencia de alto nivel académico, investigación científica y proyección social, todo dentro del marco de la excelencia

“Las dificultades prueban el valor del hombre”

La función de gerencial es una tarea difícil, pero formar recursos humanos es una labor de alta envergadura y responsabilidad ante Dios, la Sociedad y la Universidad; como dice el doctor Staffieri al referirse al tipo de médico que quería fuera su hijo, lo definió:

“Un poco artista, un poco santo, un poco sabio... No sé si llegarás a la meta, pero más me preocupa, que no te aliente el ferviente deseo de alcanzarla”.

Hemos intentado generar resultados con productos académicos de excelente calidad, cónsonos con la realidad de nuestras necesidades de salud y entorno social.

Apoyados en una estructura física y organizacional adecuada, con un sistema de evaluación del desempeño, tecnología de última generación y un valor agregado de vanguardia, colmado de sensibilidad humana y social.

“Nada grande ha sido conquistado alguna vez sin entusiasmo” (Emerson)

Los invito a seguir cultivando entusiastamente el espíritu de trabajo en equipo, mística, profesionalismo y vocación de servicio, lo que ha

---

hecho de nuestra organización un centro de referencia.

“Enseñando se aprende” (Séneca).

No puedo finalizar sin dar las gracias a todos mis compañeros de trabajo, personal médico y paramédico, alumnos y a todas las personas que han contribuido generosamente en mi formación y crecimiento profesional y personal. A

mi familia que con mucha paciencia y comprensión no sólo permitieron sino, alentaron siempre las horas intensas de dedicación a mi trabajo.

Deseamos que esta Jornada que hoy iniciamos cristalice un sueño, consolide una realidad y sirva de estímulo para continuar escribiendo capítulos de este libro interminable de éxitos.

MUCHAS GRACIAS...



## *Discurso con motivo del X Aniversario del Postgrado de Gastroenterología con sede en el SAHUM*

***Dra. Milagros Sánchez de Rosales***

*Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia*

Definir la Universidad que queremos va mucho más de allá del espacio de las ideas; representa reconocer que existimos sobre la base de un modelo agotado que ha conllevado a un distanciamiento progresivo del entorno.

Es necesario formular un proyecto para el futuro, al cual es necesario construirle viabilidad, asumir el compromiso de un cambio de cambio de conducta en sentido positivo.

Ejemplo de la anterior reflexión en el Postgrado de Gastroenterología con sede en el Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, el cual inicia sus actividades formales en febrero de 1993, apuntalado en la modernización de su estructura organizativa, ambiente físico y actualización tecnológica en materia de equipos.

Surge como un programa docente universitario, avalado por la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de LUZ.

En sus inicios fue conducido por los profesores Dr. Julio Áñez Bermúdez, la Dra. Maribel Lizarzabal, la Dra. Marianela Áñez y el Dr. Carlos Parra Luque, todos ellos movidos por un interés común: conducir este programa de postgrado a convertirse en un punto de referencia a nivel nacional e internacional formando especialistas de manera integral, cubriendo las necesidades de la patología gástricointestinal con la visión de la adecuada pertinencia social, y lo han logrado.

Los especialistas egresados de este programa han mostrado poseer una formación holísti-

ca y con unan verdadera visión de trabajo en equipo.

En la actualidad, el programa está siendo liderado de manera, considero impecable por la Dra. Maribel Lizarzabal de Belloso, de quien huelgan comentarios acerca de sus conocimientos y destrezas en el campo de la Gastroenterología y la Hepatología, destacándose como especialista de primera línea dentro y fuera de la frontera nacional, lo cual le ha valido el merecimiento de ser distinguida como madrina honoraria de la última promoción de egresados.

Hoy y en los últimos años, hemos observado el producto del trabajo académico realizado por la Dra. Maribel Lizarzabal y el equipo de profesores que le acompaña, las Dras. Rosa Rangel, Dra. Marianela Áñez y Dra. Gisela Romero, en el proceso de reformulación y acreditación del programa de postgrado, muy próximo a culminar y que les daría a sus egresados un reconocimiento no sólo nacional sino internacional, vaya hasta ellas nuestras más sinceras palabras de agradecimiento en nombre de la Facultad de Medicina, a la cual el día de hoy me honro en representar. Su valía representa un digno ejemplo a seguir.

El reto de la Universidad consiste en conseguir que el discurso se compagine con la acción, debemos actuar para impedir que los avances tecnológicos, políticos y humanos nos arropen, colocándonos en una situación de peligro que nos amenacen con extinguirnos.

---

Sobre los educadores gravita la responsabilidad de hacer que el proceso de cambio que se gesta en la Universidad y el país sea exitoso, como promotores y multiplicadores de los cambios que requiere la nación y la Universidad, dentro de un concepto de universalidad que conduzca a insertarnos en el progreso de la

ciencia, la tecnología y el humanismo que se requieren para contribuir a mejorar la calidad de vida de un pueblo esperanzado en el mañana.

Es así como la Facultad de Medicina y el gremio médico realizan labor de patria.

¡Enhorabuena y los mejores augurios para el futuro!

Señoras y señores.

---

---

# *Caudal de un mismo río*

**Dr. Leonardo Atencio Finol**

*Rector de la Universidad del Zulia*

En un artículo de 1984, el doctor Humberto Gutiérrez recordaba al doctor Félix Martí Ibáñez, profesor de Historia de la Medicina en el *New York Medical College*, quien dijera “Al asomarnos a la ventana del rascacielos de la Historia, nuestra atención se ve atraída principalmente por el fluir del río torrencial de las ideas humanas, a menudo de histórica importancia, aunque no reconozcamos los rostros o hayamos olvidado los nombres de quienes lo concibieron” (Boletín de la Academia de Historia del Estado Zulia, Nos. 13-14, Septiembre de 1984).

Traigo a colación esa expresión para precisar lo que ha sido el devenir histórico del programa de Especialización en Gastroenterología, de la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina, con sede en el Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, cuya vida institucional está asociada a la historia misma de los Servicios de Gastroenterología en Maracaibo.

En febrero de 1993, luego de una extensa y fructífera actividad asistencial y docente en el Hospital Universitario de Maracaibo, se crea ese programa que funcionaba de manera informal desde hacía 30 años, cuando la Cátedra Clínica Médica, abarrotada de estudiantes en la sede del Hospital Central, decide extender su radio de acción, con pasantías en el HUM, para atender las necesidades formativas de los futuros médicos, en esa especialidad.

En el Hospital Universitario de Maracaibo, el Servicio de Gastroenterología funcionaba con los especialistas llegados del Hospital Quirúrgico, al inaugurarse el centro hospitalario llamado a revolucionar los Servicios Médicos en la región

Zuliana, accionar que trascendió las fronteras regionales y nacionales. Al hurgar en la memoria, saltan los nombres de los doctores Julio Áñez Bermúdez, Jesús Romero Fernández, Alfonso Barboza Prieto, Álvaro Badell y Elidio Portillo, el primer cursante de Postgrado del Servicio, porque fueron los maestros que abrieron camino a las nuevas generaciones de Gastroenterólogos.

Nombres que tal vez para muchos no tengan significación alguna, pero viven prisioneros de algún récipe amarillento o en la oración callada de sentimientos que se “niegan a morir allá en lo oscuro”, como diría Benedetti, de los que agradecen la dicha del encuentro. En ellos se reconoce no sólo su calidad científica, sino también la vocación, mística de trabajo, disciplina y el sentido humano y social del ejercicio profesional, rasgos distintivos de los Gastroenterólogos egresados del Hospital Universitario de Maracaibo, porque los encargados de la gerencia del servicio hacen de ese perfil una tradición que el tiempo reafirma en cada cohorte y se particulariza en cada uno de sus integrantes.

En este tiempo de definiciones y de esperanzas, de angustia e incertidumbre, reconocemos la labor del programa de Especialización en Gastroenterología, en la formación de ese capital humano que asume su responsabilidad en la interpretación de los signos de los tiempos, en el contexto local, regional y nacional, y el compromiso de promover cambios culturales orientados a la superación, desde las comunidades mismas, con visiones y perspectivas integradoras y trascendentes.

---

---

---

# *Apuntes históricos del Postgrado de Gastroenterología*

**Dra. Maribel Lizarzábal de Belloso**

*Presidenta Honoraria y Directora del Postgrado de Gastroenterología  
del Hospital Universitario de Maracaibo*

Hace más de una década, basados en análisis estadísticos y revisión de fuentes epidemiológicas regionales, se demostró la gran necesidad de aumentar el número de gastroenterólogos del estado Zulia. Era evidente que las cifras de trastornos gastrointestinales y hepatobiliopancreáticos eran elevadas y representaban la segunda causa de morbilidad en nuestra Institución.

Siendo el Hospital Universitario de Maracaibo un Centro de Salud de IV Nivel, por su condición de Hospital piloto, con 800 camas de hospitalización, un área de influencia en el Zulia y Estados vecinos de tres millones de habitantes, aproximadamente, con Programas de Postgrados en diferentes especialidades, era necesaria e impostergable la creación y puesta en marcha en la Institución, de un Proyecto de Formación de Especialistas en Gastroenterología.

Y fue así como en 1993, bajo la Dirección de la Dra. Maribel Lizarzábal, pionera de la idea, y formando parte del Comité Académico los Doctores Julio Áñez Bermúdez Marianela Áñez y Carlos Parra Luque, se dio inicio a la formación de nuevos recursos médicos especialistas en el área de Gastroenterología, en el Hospital Universitario de Maracaibo, con formación holística orientada hacia la prevención, diagnóstico y tratamiento clínico y endoscópico intervencionista de los problemas digestivos, bajo la formación de docentes con alto perfil profesional, reflejándose ello en la excelente preparación de los egresados de sus nueve promociones. Para 1994, el Sistema Regional de Salud dio al Servi-

cio la designación de *Centro Regional de Referencia de Gastroenterología y Endoscopia*.

Muy pronto el Postgrado llegó a contar con una plataforma física adecuada y tecnología de última generación, gracias al constante e incansable esfuerzo de la Dirección del mismo. Equipos de videoendoscopia de última generación para uso tanto diagnóstico como terapéutico, unidades electro-quirúrgicas, radiología telecomandada, equipos de digitalización de imágenes, fueron incorporándose a la excelente plataforma tecnológica, complementada en 2002 con el ultrasonido endoscópico y permitiendo al Postgrado entrenar con excelencia a sus Residentes y prestar uno de los más completos servicios en el área de patología digestiva de la región.

Durante muchos años, fue además prioridad para la Dra. Lizarzábal, Jefa del Servicio de Gastroenterología y Directora del Postgrado, implementar y desarrollar un enfoque gerencial actualizado, que conllevara a su vez a la obtención de resultados orientados a la excelencia, donde los procesos de crecimiento, productividad y mantenimiento fueran siempre aptos y controlados.

La participación activa del personal del Servicio de Gastroenterología, en constante formación y actualización científica y técnica, ha sido pilar importante en el buen desempeño y formación de los estudiantes de Postgrado. El Programa está basado en un sistema de trabajo en equipo que renueva día a día cualitativa y cuantitativamente el servicio que se presta en la

---

Institución y promueve un ambiente caracterizado por una alta mística laboral, estímulo, participación e integración. Se aplica una Gerencia de trabajo en equipo, de línea horizontal, con gestión participativa para la toma de decisiones, estimulándose con énfasis el sentido de pertenencia, motivación al éxito y la excelencia.

En 2001 se implementó un programa de Calidad total, con indicadores de calidad pero también de productividad, calculando el rendimiento hora-médico por consulta y/o procedimiento, el cual se obtiene dividiendo el número de horas-médico contratadas en el mes, entre el número de pacientes vistos mensualmente y comparándolos con el estándar de rendimiento establecido para la especialidad por el Ministerio de de Salud y Desarrollo Social. La evaluación “antes y después” del Servicio señaló resultados de impacto, demostrándose que todo proceso administrativo eficiente debe incluir indicadores de sus seis áreas: Demanda, Oferta, Proceso, Resultados e Impacto (DOPRI).

En 2003, las Doctoras Rosa Rangel y Gisela Romero pasaron a formar parte del Comité Académico de Postgrado, continuando la Dra. Marianela Áñez, bajo la Dirección de la Dra Maribel Lizarzabal.

En resumen, en estos doce años de dedicación al Postgrado, nuestro mejor producto es el recurso humano que egresa del mismo, con una formación integral, visión global de la especialidad, con sensibilidad social y humana, con sentido de pertenencia social y capaz de insertarse en la sociedad desde el punto de vista médico, científico y académico. Entre los otros productos tenemos Publicaciones Científicas en Revistas Nacionales e Internacionales, Trabajos científicos presentados en Congresos Nacionales e Internacionales, organización de Simposios Nacionales e Internacionales y de innumerables Jornadas científicas, Manuales de Procedimientos, Manual de Entrenamiento para Asistentes de Endoscopia, Diseño de instrumentos de evaluación de residentes de Postgrado, docentes y del programa mismo, los cuales han permitido la renovación constante con propuestas de nuevas estrategias de crecimiento y fortalecimiento; también dípticos y videos educativos, videos de campañas de prevención de salud entre otros.

#### **Testimonios**

Dr. Rolando Contreras. I Promoción (1995).  
Dra Rosa Rangel. III Promoción (1997).  
Dra Yosmar Sangronis. X Promoción (2005).

---

---

# *Pasado, Presente y Futuro del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo*

## **Pasado del Postgrado**

*Dr. Rolando Contreras*

Egresado del Postgrado.  
Primera Promoción (1995)

Corre Febrero de 1993 y a poco menos de un año de haber presentado el Programa de Postgrado de Gastroenterología a la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, iniciamos dos residentes (Vinicio León y quien les habla) con todos los sueños y las ilusiones de formarnos como Gastroenterólogos; ante nosotros un grupo de Profesores que al igual que nosotros llenos de esperanzas y también de sueños e ilusiones, pero con la sabiduría del conocimiento y los deseos de sentar las bases de lo que con el paso del tiempo se ha convertido en una institución sólida y de innegable prestigio. Diría que no fue fácil, que todo comienzo es difícil y más aun si al ser los primeros aprendimos al igual que nuestros tutores, haciendo fortalezas de las debilidades y convirtiendo los errores en fértil aprendizaje. Fue así como el día a día se convirtió en el abono para el crecimiento y de lo que con el correr de los años nos enorgullece: Nuestra Escuela, Nuestra *Alma Mater*. Todo esto no se hubiese podido lograr sin la guía de nuestros Maestros quienes con insoslayable tesón, paciencia y dedicación cumplieron a cabalidad la tarea de formarnos como Gastroenterólogos integrales.

Formar un Médico Especialista sea cual fuese su especialidad no es tarea fácil, se necesita una estricta formación científica acorde con las exigencias del conocimiento actualizado; disciplina, destrezas, responsabilidad y muchas otras cualidades las cuales aprendimos en nues-

tros dos años de entrenamiento; claro que todo esto no hubiese sido posible sin la fe, la sabiduría y la férrea voluntad de nuestros profesores, quienes se esmeraron en que lográramos nuestras metas. Hoy en día, diez años después contemplamos con orgullo como año a año nuestro postgrado crece y logra metas cada día más exigentes, enalteciendo a la Institución que nos capacitó y como siempre manteniendo la excelencia en la formación de Gastroenterólogos íntegros y capaces de adaptarse a las necesidades de los nuevos tiempos.

## **Presente del Postgrado**

*Dra. Yosmar Sangronis*

Egresada del Postgrado.  
Novena Promoción (2005)

Me inicié en el Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo con un cúmulo de grandes expectativas; y me encontré con un curso de postgrado definido, que plantea una serie de principios para la educación del tercer milenio y cuenta con pilares fundamentales para el adecuado desarrollo y preparación del estudiante de Postgrado entre ellos:

- Excelentes recursos humanos, científicos y tecnológicos que permiten una constante actualización.
- Estructura física y organización adecuada
- Sistema de evaluación y desempeño
- Programas de prevención

Además de una gerencia de servicio que diseña estrategias de planificación que garantiza la excelencia; contando con sistemas de evaluación continúa a través de indicadores de calidad

y rendimiento que permiten con encuestas de satisfacción al usuario, conocer la calidad del servicio que se está presentando.

En un confortable ambiente de trabajo, se establecen además la integración de los procesos asistenciales, docencia e investigación y administrativos, centrando sus esfuerzos y recursos en impartir una educación integral que tiene por objeto dotar al estudiante del caudal de conocimientos necesarios para las futuras necesidades de vida, con estrategias de proceso Enseñanza-Aprendizaje y su posterior aplicación, fomentando el desarrollo de valores, autoconocimiento y sensibilidad social.

Para ellos los profesores de postgrado han sido seleccionados por su dedicación y preocupación por una constante actualización y crecimiento profesional con invalorable sentido de pertenencia.

De esta manera el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo está respondiendo constantemente a los intereses y necesidades del cursante de postgrado quien desea formarse integralmente y sentirse capacitado para la toma de decisiones responsables y responder a cualquier nivel de atención de salud en el área de la especialidad.

Creo que las expectativas de muchos pueden ser cubiertas en este Servicio, por lo anteriormente expuesto y porque tiene el privilegio de contar con un personal Médico y Paramédico capacitado, competente, con sentido de pertenencia, motivado para desempeñar el rol que le corresponde. Capaces de liderizar, ocupar cargos y asumir compromisos, nutridos de un extraordinario valor agregado.

Era imposible culminar mi postgrado sin hacerles saber que fue ahí entre profesores, personal paramédico, administrativo y compañeros que me hice parte de lo que hoy soy.

## **Futuro del Postgrado**

*Dra. Rosa Rangél*

Egresada del Postgrado.  
Tercera Promoción (1997).

A lo largo de la última década, la calidad en el sector salud y la docencia ha ido adquiriendo un papel cada vez más relevante.

Todos estamos de acuerdo en que los años de residencia y de los recién egresados son los más importantes, ya que experimentamos un alto desarrollo integral y profesional. Aun cuando es una época dura desde el punto de vista asistencial y académico, los resultados se ven reflejados en grandes retos y exigencias.

La calidad de la atención sanitaria ha sido motivo de preocupación desde hace mucho tiempo entre los profesionales del sector salud.

Si bien nos hemos inclinado primordialmente en la garantía, y después en la mejora continua de la calidad asistencial, otros aspectos intrínsecos como la docencia y la investigación, no pueden escapar a este enfoque.

Es importante afirmar: “no podemos tener una asistencia de calidad si la docencia no es de calidad”.

“Un Hospital que enseñe bien, atenderá mejor”.

Formar especialistas es un compromiso que tienen las instituciones sanitarias con la sociedad, y la nuestra nos exige profesionales con conocimientos de alto nivel científico, excelentes habilidades y actitudes positivas, lo que garantiza y mejora los niveles de calidad en la formación de Médicos de Postgrado.

El proceso de formación de especialistas es complejo por la interacción de factores intrínsecos y extrínsecos y la calidad de esos resultados o el producto final es también competencia de toda la organización y de todos sus miembros: **“Este sería el enfoque de la calidad total”**.

El objetivo de poner en práctica una estrategia de calidad en salud tiene unos indicadores: actuación proactiva, metodología de la calidad e investigación científica, dando solución a los problemas si estos se presentan.

Actualmente los elementos claves de la mejora continua en los procesos de calidad vienen dados en: el liderazgo de la dirección, la planificación de los aspectos docentes de la organización, la actuación e implementación de los proyectos de los profesionales, la definición del proceso docente y el enfoque a la satisfacción de los residentes.

Lo que es imprescindible, no obstante, para que un programa funcione de tal manera, es la estrecha relación entre dos factores, el impulso de la dirección y la adhesión de las personas.

En este programa de especialización inmerso en la infraestructura del servicio de gastroenterología con bases estructuradas en la Universidad del Zulia y el Hospital Universitario de Maracaibo; bajo una directriz organizacional de gerencia estratégica, hemos recorrido un largo camino que maneja indicadores de gestión que se dirigen a la calidad total, en este punto cabe destacar que el sistema de evaluación de los residentes esta diseñado para cada actividad y todas sus actividades están bajo tutoría directa por parte del equipo docente del servicio.

Es importante señalar la acreditación del programa de especialización en gastroenterología es un hecho, en este momento estamos esperando la aprobación por parte del Concejo Nacional de Universidades que lo acredite como tal, aperturando de esta forma el panorama hacia la creación y acreditación de programas maestrías y doctorados con las siguientes menciones:

- Fisiología y Motilidad Gastrointestinal

- Hepatología
- Endoscopia Terapéutica Gastrointestinal, Vías Biliares y Páncreas.
- Ultrasonido Endoscópico

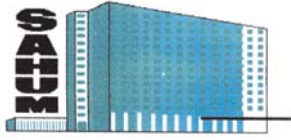
Trabajamos en pro de la creación y desarrollo de líneas de investigación, solidificando el crecimiento del servicio en estas áreas específicas de la especialidad, Nuestro compromiso con la comunidad nos lleva a la creación de nuevas unidades de atención al igual que la Unidad de Atención al paciente con enfermedades Hepáticas.

Para finalizar, este programa de especialización mantiene el compromiso con sus egresados en el proceso de mejora continua, estimulando la búsqueda del conocimiento actualizado, adquisición de competencias específicas y complementarias, fomentando la investigación con actividades científicas garantizando la certificación y recertificación en esta área del conocimiento.

Nuestro futuro está en nuestra visión!!!!!!!

**VISIÓN.** Modelo de salud integral en el área de la Gastroenterología con proyección nacional e internacional donde se conjugan los sectores Salud-Comunidad-Academia para el logro de la excelencia del servicio que se ofrece, orientado por valores para el desarrollo y crecimiento institucional y personal.





**Jornada I Encuentro de Egresados X Aniversario  
del Postgrado de Gastroenterología del Hospital  
Universitario de Maracaibo / Actualización  
en Patologías Gastrointestinales y Hepáticas**

---

# **R**esúmenes de las Conferencias

---

**Estrategias Terapéuticas  
de Cara al Siglo XXI**



---

---

# Bioética. Un problema de todos

**Dr. José Callejas**

*Médico Internista. PDVSA. Master en Bioética. Diplomado en Medicina Basada en Evidencias. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor PAS-LUZ.*

*“Yo soy vida que quiere vivir en medio de la vida que quiere vivir”.*

*A. Schweitzer  
Premio Nóbel de la Paz 1954*

La bioética, neologismo introducido en el idioma inglés por Potter el año 1970 con buena aceptación pero con muchas interpretaciones, nace como una nueva disciplina, un nuevo paradigma intelectual y cultural, el encuentro entre el mundo de los hechos (ciencias) y el mundo de los valores humanos que pretende globalizar los juicios sobre las situaciones y de esa forma mejorar las tomas de decisiones en el ámbito humano y del medio ambiente, incrementando su corrección y su calidad. Las características de la Bioética son: una ética civil o secular, no directamente religiosa; ética pluralista, democrática y deliberativa, al aceptar la diversidad de enfoques y posturas intentando conjuarlas en un nivel superior con pretensión universal; ética autónoma, es decir, el criterio de la moralidad es el propio ser humano, su conciencia o voz de la conciencia como un tribunal inapelable, y por ultimo una ética racional, pero no racionalista, al considerarse la racionalidad humana abierta y progrediente y que considere dos momentos, el de los principios o normas (*a priori*) y las consecuencias (*a posteriori*). Por lo tanto la Bioética, al ser una ética de la Responsabilidad intenta resolver situaciones morales particulares a través de un procedimiento, el cual consta de 3 pasos:

1. El sistema de referencia Moral o Canon: El respeto al ser humano y medio ambiente;

2. La deliberación: inicialmente basada en el lenguaje clásico de los principios (Justicia, No-Maleficencia, Beneficencia y Autonomía) y sus consecuencias, aplicado sobre todo a nivel biomédico pero, en la actualidad ha sido insuficiente para resolver a satisfacción problemas a nivel relacional como en: la atención primaria, grupos minoritarios, equidad, modo y estilos de vida, las organizaciones y medio ambiente; por lo que surgieron otras formas de deliberar en Latinoamérica inspirada en nuestras filosofías, entre ellas: el lenguaje de los hechos vs. valores, las virtudes vs. vicios; globalización vs. comunitarismo, etc.; y
3. El juicio: tomar la decisión final, mirar al canon y defenderlo públicamente.

La bioética desde sus inicios fue dirigida y/o tomada por el ámbito medico, en ella su aplicación ha ganado espacios por abordar temas de los confines de la vida y de la medicalización de una sociedad en su búsqueda obsesiva de bienestar (salud). En gastroenterología existen aspectos bioéticos que se comparte con las otras profesiones de la salud, entre ellas: las relaciones interpersonales y la comunicación (verdad, confidencialidad) entre los profesionales y sus pacientes (clientes), el paternalismo, aborto y eutanasia, el uso y acceso a las tecnologías, la

disponibilidad de recursos y la accesibilidad a los servicios. Dentro de los aspectos más específicos en gastroenterología se ha estudiado el interés de estos profesionales sobre los aspectos bioéticos y se ha obtenido que el 50% muestra interés por la ética, al incorporarla en sus lecturas y confían que los comités de bioética puedan tener utilidad. Un reporte de la Asociación Interamericana de Gastroenterología evaluó los problemas éticos más frecuentes en gastroenterología y encontraron: La interrupción del embarazo en pacientes con hepatitis C, las listas de espera para transplantes en pacientes con cirrosis hepática y el uso de transfusiones en pacientes testigos de Jehová conscientes con varices sangrantes, además se describió la tendencia por los gastroenterólogos de más de 20 años de ejercicio a respetar las decisiones de los pacientes en un 80%, a diferencias de los menores de 10 años de ejercicio cuyo porcentaje se ubica en un 28%. Otro aspecto a considerar en el ámbito de la gastroenterología y la bioética son los *screening* en pacientes saludables a través de procedimientos (endoscópicos y genéticos), el tratar paciente con enfermedades reales o potencial o virtual, ya sea por su interés subjetivo, por amparos en seguros, presión familiar, estatus social, *glamour* o mera oportunidad de investigación; de igual importancia el tratamiento de aquellas condiciones “variantes de lo normal” catalogadas como enfermedades digestivas: flatulencias, llenuras, borborigmos, o de prevenir problemas individuales, cuando la medicina basada en evidencias o en pruebas, quien nos da una base de racionalidad científica a nuestras decisiones, aún no ha demostrado la validez científica de esas acciones.

La Bioética debiera ser vista –afirmó Potter– como el nombre de una nueva disciplina que cambiaría el conocimiento y la reflexión para mejorar la condición humana y la supervivencia, una nueva ética científica que combina la humildad, la responsabilidad y la competencia, que es interdisciplinaria e intercultural y que intensifica el sentido de la humanidad; bajo este enfoque se pretende, independientemente

de la visión que se tenga del hombre dentro del cosmos, ir más allá de una ética individual y social a una ética ambiental; mas aún en esta época donde se ha demostrado la capacidad del hombre de transformar la naturaleza y de adaptarse más rápido que las otras especies, gracias en parte a esa libertad y racionalidad con poder tecnológico que ha producido impactos negativos en el medio ambiente, entre ellas: El efecto invernadero, cambio climático, adelgazamiento en la capa de ozono, contaminación de agua, aire y suelos, la deforestación, la biodiversidad que esta comprometiendo la misma supervivencia. De aquí el llamado a una responsabilidad con el futuro de la misma especie humana y las biosfera en general. Por tal motivo la bioética ha dejado de ser una actitud de algunos o pocos, para ser responsabilidad de todos, donde sin abandonar los problemas biomédicos en una bioética global, dirigirnos a una bioética profunda mediante el pensar y reflexionar más a largo plazo, establecer compromisos políticos y el entendimiento de que la naturaleza no es algo para conquistar y destruir sino para convivir.

### Bibliografía

- Potter, V.R. Bioética Puente, Bioética global y Bioética Profunda. OPS Cuadernos del Programa regional de Bioética N° 7. Dic 1998.
- Gracia, Diego. Ética y Vida. Nos. 1 y 3. Bogotá. El Búho 1998.
- Triantafyllou, K *et al.* 2002. Are gastroenterologists aware of the role of ethics committees? *Dig. Dis.* (3-4): 271-4.
- Triantafyllou, K. *et al.* 2002. Informed consent for gastrointestinal endoscopy: a 2002 ESGE survey. *Dig. Dis.* (3-4): 280-3.
- Jmelnitzky A.C. *et al.* 1999. Ethical dilemmas in gastroenterology practice in Latin-American countries: the AIGE survey. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 29(2):67-72
- Moynihan, R. 2002. Too much medicine? *BMJ*; 324: 859-860 (13 April).
- Informe sobre Desarrollo Mundial 1992 y 2003. Banco Mundial. World Bank. Desarrollo y Medio Ambiente. Washington D.C. 29433 USA. Disponible en: <http://hdr.undp.org/>

---

---

# *Postgrados de Venezuela. Situación actual y futura*

***Dra. Melvis Arteaga de Vizcaíno***

*Directora del Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia.*

Desde que los estudios de Postgrado se iniciaron en Venezuela, hecho ocurrido en el año 1941, se ha desarrollado una carrera vertiginosa por su desarrollo, pues se han expandido a lo largo de nuestro territorio. Esta expansión fue posible, gracias a los diferentes procesos académicos y administrativos que han realizado las autoridades del sector universitario (local y nacional). En efecto, en la actualidad se cuenta con una gran variedad de áreas o disciplinas, registrándose más de 1000 programas de postgrado, que incluyen los niveles de especialización, maestría y doctorado, según la información proporcionada por los coordinadores de estudios de los diferentes postgrados del país, que se encuentran acreditados. Esta cifra refleja un crecimiento acelerado, si se compara con los 550 programas que existían para 1988, y los 782 programas registrados para marzo de 1992.

A pesar de los esfuerzos realizados, el progreso que se ha alcanzado no es suficiente, evidenciándose aspectos que afectan la excelencia de los postgrados, como aquellos referidos a la inadecuada eficiencia administrativa, escasez creciente y generalizada de los recursos financieros, productividad académica deficiente, rendimiento estudiantil por debajo de lo esperado y la escasa pertinencia social de algunos de sus programas y carreras. Es entonces entendible, la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la efectividad, la eficiencia y la pertinencia social de las instituciones de educación superior, una situación que es cada vez más urgente, lo que implica considerar el contexto social e institucional dentro del cual los postgrados ope-

ran, a fin de que sirvan como puntos de referencia para desarrollar de programas de investigación.

Se debe reconocer que en las últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para impulsar la investigación y evaluación institucional, aspecto que se han contemplado en todas las universidades del país que cuentan con estudios de Postgrados, sin embargo, es notorio que la mayor atención se centra en los programas de pregrado, porque éstos representan la mayor parte de la población estudiantil y a la universidad en general. Para los programas de postgrado no se observa el mismo interés, por lo que se ubican al margen de cualquier aspecto de valor y no permite considerar otros indicadores que midan la excelencia académica; a pesar de ello, se nota la preocupación por mejorar su calidad académica y alcanzar niveles de excelencia.

El análisis continuo de los programas de postgrados permitirá un mejor logro académico que contribuye a la definición y consolidación de estos estudios, desarrollando una estructura organizativa y de normativa, que le permiten su normal funcionamiento. En la actualidad, las universidades cuentan con un sistema de normas, reglamentos y una estructura curricular en los diversos planes de estudios que se ofertan, pero a pesar de los logros alcanzados, aun persisten limitaciones.

Es necesario entonces que se considere un proceso de evaluación que se desarrolle de manera analítica y sincera, sin que genere falsas percepciones, para eso se requiere despojarse de las buenas intenciones de las personas interesa-

das y la participación activa del mayor número posible de personas que estén verdaderamente interesadas en mejorar el programa a evaluar. En este sentido, el proceso de acreditación que se realiza en la actualidad por nuestros postgrados, constituye un paso de trascendente en la búsqueda de niveles de excelencia cada vez más altos. Sin embargo, este proceso ha de ser complementado con la evaluación que cada programa de postgrado realice y en el cual se tomen en cuenta no solo los aspectos que se consideran para la acreditación, sino también aquellos aspectos asociados con la influencia o impacto de los estudios de postgrado en el desarrollo académico y personal de los egresados, la institución y el país en general, esto es un reto que nos debemos plantear.

### Bibliografía

- Salcedo G. H. Aspectos conceptuales, metodológicos e instrumentales de la evaluación de los estudios de postgrado. Universidad Central de Venezuela.
- Barrios, S., Pucci, R., Yero, L. García, C. (1994) Propuesta de lineamientos para la auto-evaluación de los postgrados. Universidad Central de Venezuela, Centro de Estudios del Desarrollo. Trabajo presentado en el Seminario Final de las VI Jornadas de Análisis de los Estudios de Postgrado de la UCV, realizado el 25 de noviembre de 1994.
- Consejo Nacional de Universidades. Normas para la Acreditación de estudios para Graduados.
- Consejo Nacional de Universidades. Oficina de Planificación del Sector Universitario.
- Consejo Consultivo Nacional de Estudios para Graduados. Cifras procesadas por la Comisión de Apoyo Académico para el mes de diciembre de 1994.
- Consejo Consultivo Nacional de Estudios para Graduados. Cifras procesadas por la Comisión de Apoyo Académico para el mes de septiembre de 1995.
- Rivas B., y Pérez G., C. Modelo para el análisis de la calidad académica de programas de postgrado. Perfiles, 1993. Año 16, No. 2, 59-77.
- Salcedo G., H. (1988) Quality indicators in Venezuelan higher education. *Studies in Educational Evaluation*. 14(1), 25-35.
- Salcedo G., H. Cuestionario para la evaluación de programas de postgrado (versión preliminar). VI Jornadas de Análisis de los Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela. Caracas, abril de 1993.
- Salcedo G., H. La evaluación de los estudios de postgrado en Venezuela. *Revista Investigación y Postgrado*, 1994 Volumen 9, No. 1, 53-76.
- Universidad Central de Venezuela, Coordinación Central de Estudios de Postgrado (1994). VI Jornadas de Análisis de los Estudios de Postgrado. Documentos Básicos. (Compilación de Enrique Navarro y Neftalí Alvarez).



**Jornada I Encuentro de Egresados X Aniversario  
del Postgrado de Gastroenterología del Hospital  
Universitario de Maracaibo / Actualización  
en Patologías Gastrointestinales y Hepáticas**

---

# **Resúmenes de los Simposios**

---

**Estrategias Terapéuticas  
de Cara al Siglo XXI**



# **SIMPOSIO**

## ***Problemas en el paciente funcional. ¿Qué hacer?***

**Moderadora: Dra. Zully Latuff**

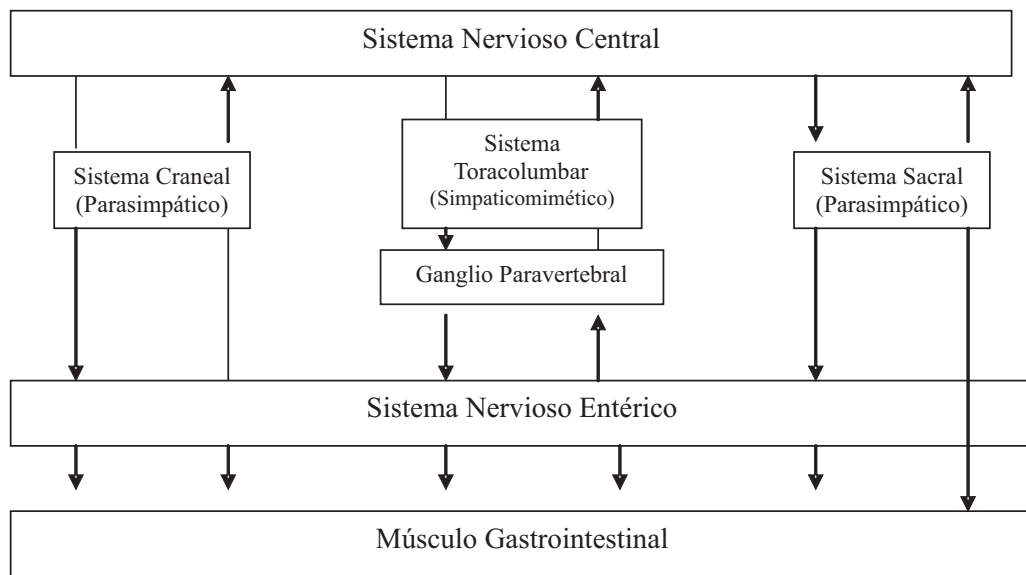
La ciencia se ha desarrollado en los últimos años para esclarecer la fisiopatología de las alteraciones funcionales gastrointestinales.

Los estudios de los receptores y transportadores serotoninérgicos han sido cruciales para entender que el aparato digestivo, responde a estímulos externos, modulando su respuesta adecuada o inadecuada y dependiendo del sitio donde se presente, será la respuesta. Es por ello que puede afectar tanto el área digestiva superior como la inferior, conociendo que los receptores enterocromafínicos se encuentran en el 95% a lo largo del tubo digestivo.

La actividad motora es basada en la autonomía del músculo y de los nervios entéricos. Esta intención requiere de permanente modulación para la función normal.

Cuando se estudian los problemas funcionales de la esfera gastrointestinal, es necesario conocer:

DIAGRAMA DE LA INTEGRACIÓN SENSITIVA MOTORA (REFLEJO),  
EN EL SISTEMA DIGESTIVO



- La hipersensibilidad funcional, como básico para entender la respuesta sintomática.
- El mecanismo modulador de algunos agentes como: antidepresivos tricíclicos, agentes serotoninérgicos, etc.
- La acción de las infecciones como mecanismo productor.
- El sobrecrecimiento bacteriano.
- La intolerancia a carbohidratos.
- La respuesta adecuada del colon.

Es por esta razón que el estudio de los problemas funcionales, debe tener los siguientes objetivos de análisis.

- Aprender el rol del receptor transportador de serotonina (SERT) y la importancia de las señales serotoninérgicas en el ámbito intestinal.
- Aprender como las señales serotoninérgicas intestinales, se modifican y elaboran respuestas inadecuadas dando como resultado reacciones inflamatorias del tracto gástro intestinal: como dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable, etc.
- Entender los mecanismos de hipersensibilidad visceral y reconocer como los mecanismos mediados por los receptores 5HT4 pueden regular la sensibilidad.
- Conocer la fisiopatología de los trastornos funcionales gastrointestinales y cómo se relacionan en los complejos sintomáticos.
- Evaluar los avances terapéuticos.

Las alteraciones de la motilidad, de la secreción y dolor son puntos clave de las enfermedades inflamatorias y de los trastornos funcionales gastrointestinales. La actividad motora y secretora normal del intestino es regulada por el SNE y activada por neuronas aferentes intrínsecas. Las señales dolorosas son transmitidas al SNC por las neuronas aferentes espinales.

Como la serotonina interviene en todos los mecanismos reflejos descritos, representan un interesante blanco de múltiples fármacos:

- Inhibidores de la recaptura serotoninérgica (los pacientes que los ingieren pueden experimentar diarrea o constipación).
- Agentes quimioterapéuticos (cuando destruyen la mucosa intestinal la serotonina liberada estimula los reflejos nauseosos).
- Agonistas y antagonistas de los receptores serotoninérgicos.
- ¿Inflamación y/o SII?

Las observaciones descritas ayudan a comprender por qué se producen alteraciones de la motilidad y de la secreción en los pacientes con inflamaciones

Lo anteriormente descrito, demuestra que agentes externos producen alteraciones de la motilidad, y por ende hoy en día está claro que la modificación eléctrica o alteración de la conducción del estímulo condiciona una respuesta inflamatoria, definida por diversos síntomas y en pro de buscar tratamientos adecuados es la razón de ser de el arsenal terapéutico con que debemos contar, para la mejoría de nuestros pacientes.



## Dispepsia funcional: ¿Después de los Inhibidores de Bomba de Protones qué hacer?

*Dra. Rosa Rangel*

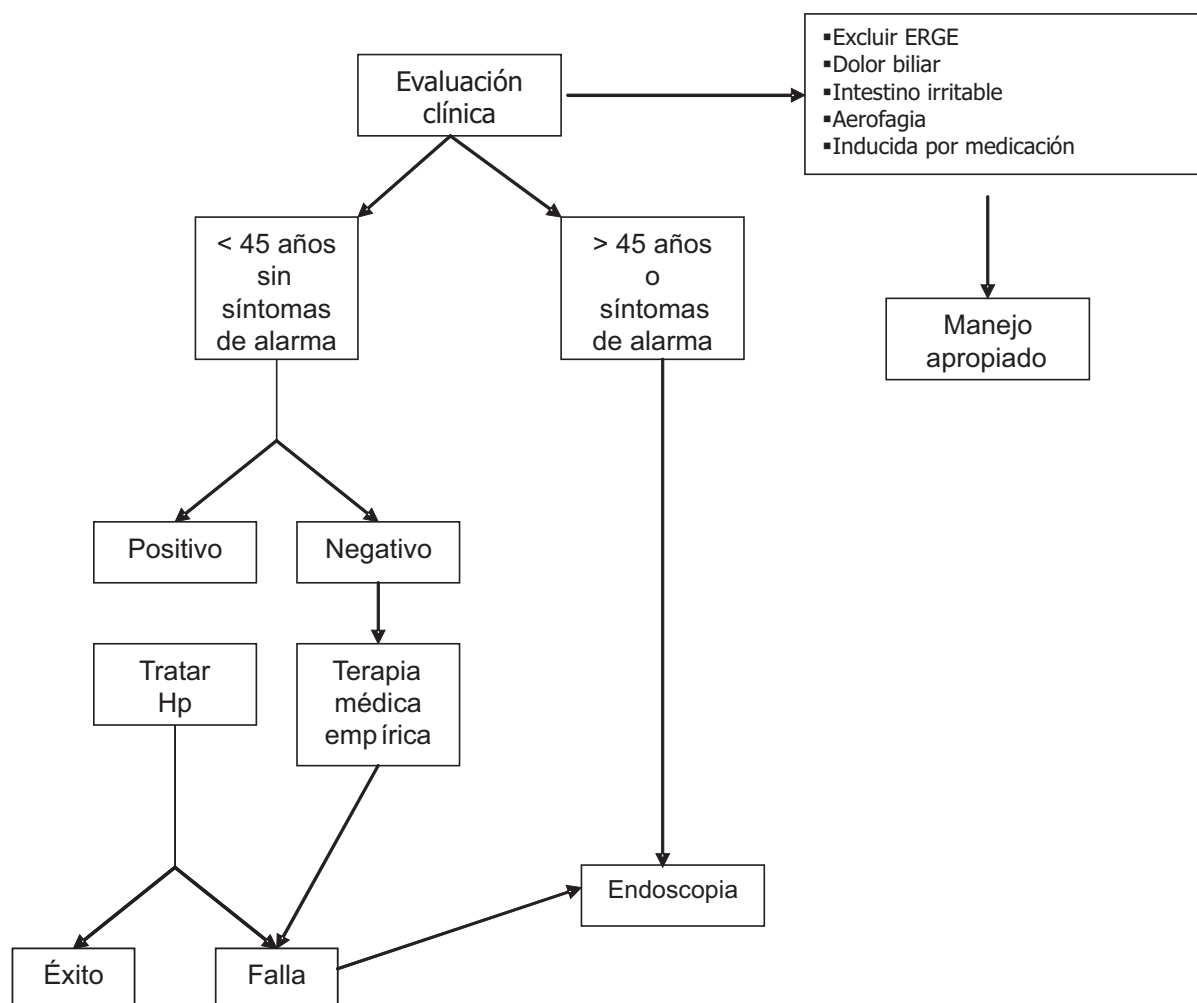
La dispepsia es definida como una constelación de síntomas que incluye dolor abdominal superior o malestar, el cual es intermitente o continuo y puede estar asociado con síntomas adicionales como náuseas o vómitos. Todos estos síntomas pueden estar asociados con un amplio espectro de escenarios clínicos específicos (úlceras pépticas, cáncer gástrico, reflujo gastroesofágico y otros); pero también ninguna causa orgánica puede ser encontrada (dispepsia funcional).

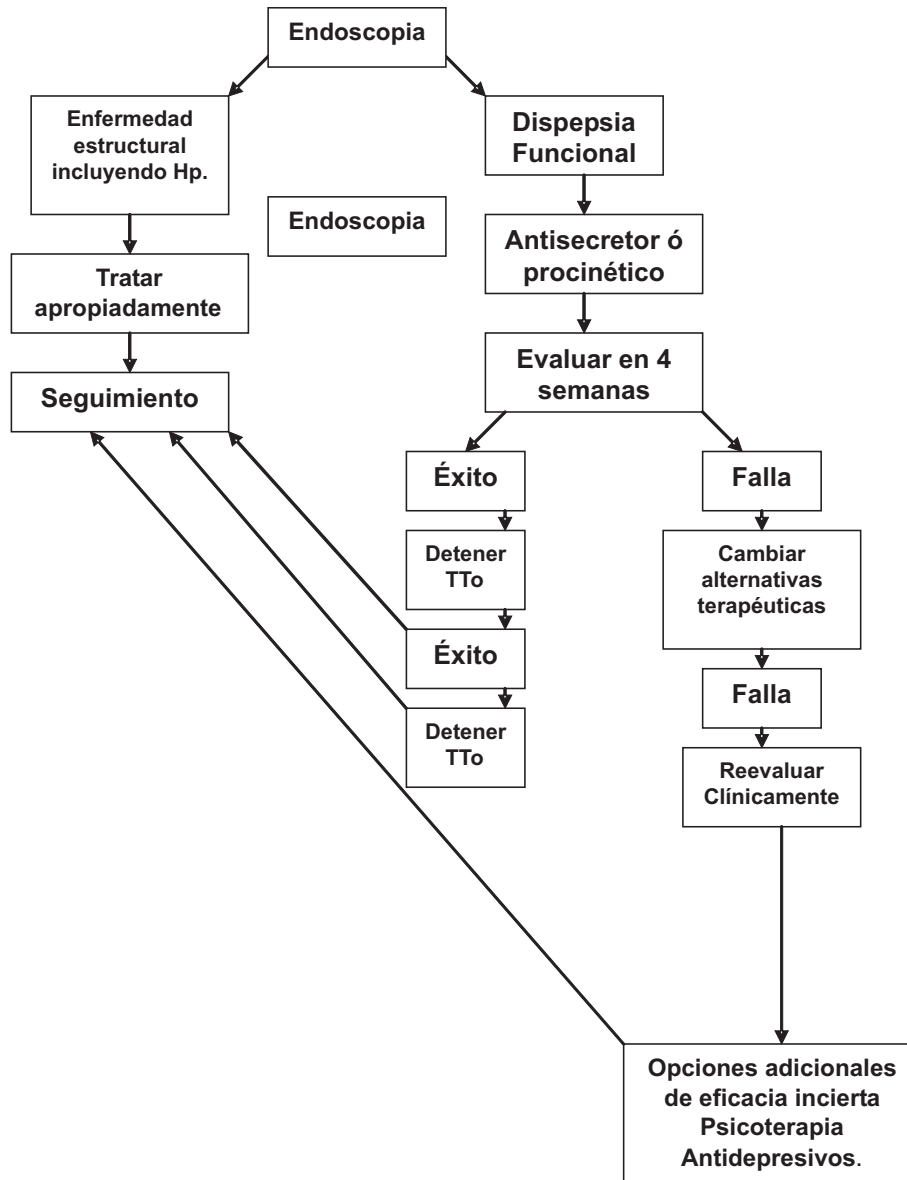
Más del 50% de los pacientes con reflujo gastroesofágico patológico, no tienen evidencia de esofagitis pero una buena historia clínica frecuentemente puede identificar exactamente este grupo de pacientes.

Los síntomas típicos de Dispepsia Funcional incluyen dolor epigástrico post prandial, saciedad temprana, eructos, gases y náuseas. Los Criterios de Roma II para Dispepsia funcional son síntomas por lo menos de 12 semanas de duración, no necesariamente consecutivos dentro del año precedente:

- Dispepsia Persistente o Recurrente.
- Sin evidencia de enfermedades orgánicas (Incluyendo Endoscopia Superior) que es probable que explique la causa.

### ALGORITMO DE MANEJO EN DISPEPSIA NO INVESTIGADA





- c. Sin evidencia que la dispepsia sea exclusivamente aliviada por la defecación o asociada con el inicio de cambios en la forma o frecuencia de las evacuaciones (Sin Intestino Irritable).

La úlcera gastroduodenal es encontrada en 15%-25% de pacientes con dispepsia, pero no se puede distinguir exactamente la dispepsia funcional basado en síntomas, más del 60% de los pacientes con dispepsia no tienen explicación definida y son clasificados por tener dispepsia funcional. Entre un 30% a un 60% de estos pacientes tienen gastritis por *Helicobacter pylori*,

pero no está claro si la infección produce los síntomas.

El abordaje óptimo de dispepsia no complicada es controversial; algunas guías de manejo recomiendan terapia antisecretora inicial, reservando investigación adicional para no respondedores. No obstante, hay gran cantidad de evidencia que sugiere que la erradicación de *Helicobacter pylori* puede aliviar los síntomas en algunos pacientes, por otra parte se ha sugerido que “Investigar y Tratar” es el mejor abordaje para pacientes con dispepsia simple no investigada.

Específicamente, pacientes menores de 45 años con dispepsia y sin síntomas de alarma (sangrado, pérdida de peso, disfagia, anorexia, vómitos) debe investigarse *Helicobacter pylori*, si es positivo, deben recibir terapia de erradicación, si los síntomas no mejoran con el tratamiento, endoscopia superior debe ser realizada. A pesar de la evidencia que soporta este abordaje, varios estudios prospectivos han arrojado resultados inciertos acerca de la efectividad de "Investigar y tratar" dispepsia.

Ensayos controlados randomizados de alta calidad sugiere que las estrategias de investigar y tratar aplicados a la población en general puede brindar alivio sintomático, sólo en 5% de los pacientes y no hay un impacto apreciable en la calidad de vida: Estos resultados pueden ser explicados en parte por los avances en la erradicación de *Helicobacter pylori*:

1. Ensayos clínicos prospectivos y varios meta-análisis sugiere que la erradicación de *Helicobacter pylori* puede jugar sólo un modesto rol aliviando síntomas de pacientes con dispepsia no ulcerosa.
2. La erradicación de la *Helicobacter pylori* no mejora los síntomas de reflujo gastroesofágico, el cual puede ser causa subyacente de dispepsia en más de un cuarto de los pacientes.
3. A pesar del hecho que la erradicación de *Helicobacter pylori* cicatriza la mayoría de las úlceras pépticas, cerca de la mitad de los pacientes con úlceras continúan experimentando síntomas dispépticos después de una cura exitosa.

A diferencia de "Investigar y Tratar", datos emergentes soportan el uso empírico de inhibidores de bombas de protones en el manejo de la dispepsia, 3 factores promueven esta consideración:

1. Terapia con inhibidores de bomba de protones (IBP) mejora los síntomas de pacientes con dispepsia no ulcerosa, debido a la evidencia que la mayoría de estos sujetos pueden tener enfermedad de reflujo sin esofagitis.
2. Terapia empírica con IBP puede exactamente diagnosticar y tratar efectivamente la mayoría de los pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico.

3. Terapia con IBP puede inducir remisión sintomática y brinda alivio sostenido a la mayoría de los pacientes con enfermedad ulcero péptica.

### Opciones de manejo para dispepsia de inicio reciente

Para los pacientes que se presentan con dispepsia las principales opciones son:

1. Terapia médica empírica (terapia antsecretora o procinética) con cualquier subsecuente investigación reservada para fallas en el tratamiento inicial.
2. Evaluación diagnóstica inmediata en todos los casos, realizar endoscopia preferiblemente.
3. Investigar infección para *Helicobacter pylori* por serología o prueba del aliento y reservar endoscopia para casos positivos buscando úlceras o cáncer gástrico.
4. Investigar *Helicobacter pylori* y tratar todos los casos positivos con terapias antibacterianas.

### Referencias

- Robert S. Fisher, M.D, FACG. Annual Postgraduate Course 1997; 1B: 153-162.
- Veldhuysen Van Zanten SJO, Cleary S, Talley NJ *et al.* AMER J Gastroenterol 1996; 91:660-673.
- Camilleri M. Nonulcer dyspepsia: A look into the future. Mayo Clin Proc 1996; 71:614-622.
- Talley NJ. Review Article: Functional dyspepsia – should treatment be targeted on disturbed physiology? Aliment Pharmacol Ther 1995; 9:107-115.
- Lagarde SP, Spiro HM. Non-ulcer dyspepsia. Clin Gastro 1984; 13:437-446.
- Nyren O, Hans-Olov, Bates S, *et al.* Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1986; 314:339-343.
- Camilleri M, Thompson DG, Malagelada J-R. Functional dyspepsia. J Clin Gastro 1986; 8:424-429.
- Bates S, Sjoden PO, Fellenius J, Nyren O. Blocked and nonblocked acid secretion and reported pain in ulcer, nonulcer dyspepsia and normal subjects. Gastroenterology 1989; 97:376.
- Committee Glenn M. Eisen, Jason A. Dominitz MD, Douglas O. Faigel MD *et al.* The role of endo-

- scopy in dyspepsia. *Gastrointestinal Endoscopy*. Dec 2001 Vol 54 (6).
- Nicholas J. Talley, Marc D. Silverstein, Lars Agréus *et al.* AGA technical review: American Gastroenterological Association, Evaluation of dyspepsia. March 1998 Vol 114 (3).
- Suzanne Timmons, M.R.C.P.I.; Richard Liston, *et al.* Functional Dyspepsia: Motor Abnormalities, Sensory Dysfunction, and Therapeutic Options. 2000. Vol 99 (4).
- Brennan M.R Spiegel, Nimish B. Vakil, and Joshua J. Ofman, *et al.* Dyspepsia Management in Primary Care: A Decision Analysis of Competing Strategies. *Gastroenterology* 2002; 122:1270-1285.
- Kenneth McColl, M.D, Lilian Murray, Ph. D. Emad El-Omar, *et al.* Symptomatic Benefit From Eradicating *Helicobacter Pylori* With Nonulcer Dyspepsia. *The New England Journal of Medicine*. Dic. 1998 Vol 339 (26).
- André L. Blum, M.D, Nicholas J, Talley, M.D, Colm O'Moráin, *et al.* Lack of Effect of Treating *Helicobacter Pylori* Infection in patients With Nonulcer Dyspepsia. *The New England Journal of Medicine*. Dic. 1998 Vol 339 (26) 1.875- 1.881.
- N.S. Abraham, *et al.* The Methodological Quality of Trials Affects Estimates efficacy in Functional (Non-Ulcer) Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 19 (6):631-641, 2004.

## **Píldoras, inyecciones o electroestimulación**

*Dr. Carlos Parra*

### **Introducción**

Si bien es cierto que en las consultas de gastroenterología y de medicina general muchos pacientes son catalogados de dispépticos, el término "dispepsia" continúa resultando confuso. Algunos médicos emplean la palabra dispepsia para referirse a cualquier tipo de molestia digestiva, otros para agrupar aquellos síntomas desencadenados por la ingesta, mientras que para otros es sinónimo de enfermedad ulcerosa péptica. Aún más, no es raro que ciertos profesionales cataloguen de "dispépticos" a todos aquellos pacientes en los que no encuentran una explicación razonable de sus molestias o, más especialmente, cuando les atribuyen un origen psicológico.

### **Definición de dispepsia funcional (DF)**

La DF se define como aquella dispepsia que no es atribuible a alteraciones estructurales, enfermedades metabólicas ni inducida por el alcohol o fármacos, y que se supone en relación con trastornos de la función del tracto digestivo superior o debido a una percepción anómala del paciente. Sin embargo, en muchas ocasiones los médicos diagnostican de DF a pacientes que no tienen dispepsia o, incluso, que no tienen patología digestiva. Es frecuente que este diagnóstico se utilice para casos en donde los síntomas sugieren la existencia de otro tipo de trastorno funcional digestivo tales como la aerofagia, el síndrome del intestino irritable o la ERGE sin esofagitis. A este respecto hay que recordar que, si bien estos trastornos y la DF pueden asociarse, la aerofagia se relaciona directamente con la deglución inadvertida de aire; que en el síndrome del intestino irritable las molestias se localizan preferentemente en hemiabdomen inferior y se acompañan de alteraciones del ritmo evacuatorio; y que si la pirosis o la regurgitación ácida son los síntomas predominantes no debe realizarse el diagnóstico de DF. Por otra parte, aunque con cierta frecuencia se atribuyen las molestias dispépticas a alguna alteración de origen biliar no existen datos convincentes que sustenten esta hipótesis.

### **Criterios diagnósticos de la DF**

En un intento de unificar el diagnóstico de la DF el Equipo de Trabajo de Roma (*Rome Working Team*) elaboró una serie de criterios.

1. Presencia de dolor/molestia abdominal en el abdomen superior con una duración mínima de 3 meses y síntomas al menos el 25 % del tiempo (ej.: 21 días o más).
2. Ausencia de hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos y ultrasonográficos que puedan explicar los síntomas (ej.: enfermedad ácido-péptica o neoplásica del esófago, estómago o duodeno, o enfermedades hepato biliares o pancreáticas).
3. No deben existir tampoco antecedentes de cirugía gástrica, intestinal, biliar o pancreática.

4. En los pacientes con historia previa de enfermedad ulcerosa no se debe establecer el diagnóstico de dispepsia funcional.

Además este mismo equipo estableció unos criterios para poder clasificar cada entidad dentro de alguno de estos subgrupos:

- Dispepsia tipo ulceroso: 3 o más de los síntomas siguientes:
  - Dolor localizado en epigastrio.
  - Dolor que alivia con la ingesta (más del 25 % de las ocasiones).
  - Dolor que se alivia con la toma de con alcalinos o inhibidores de la secreción ácida gástrica.
  - Dolor que en ocasiones despierta al paciente.
  - Dolor periódico con remisiones y exacerbaciones (periodos de al menos 2 semanas sin dolor intercalados con periodos de semanas o meses de dolor).
  - Dolor que frecuentemente aparece antes de las comidas o con el hambre.
- Dispepsia tipo dismotilidad: el dolor no es el síntoma dominante sino la molestia en abdomen superior. Se reunirán tres o más de los siguientes síntomas:
  - Saciedad precoz.
  - Plenitud postprandial.
  - Náuseas.
  - Molestias en abdomen superior, a menudo agravadas por la ingesta.
  - Arcadas o vómitos recurrentes.
  - Sensación de hinchazón en abdomen superior no acompañada de distensión notoria.
- Dispepsia inespecífica: aquella cuyos síntomas que no puede ser clasificados en alguno de los subgrupos anteriores.
- Dispepsia tipo RGE: se presentan síntomas similares que en la ERGE. La pHmetría de 24 horas establecerá el diagnóstico diferencial. El paciente refiere los siguientes síntomas:
  - Pirosis.
  - Regurgitación ácida o de alimentos.
  - Ardor o malestar epigástrico.

Este subgrupo de “Dispepsia tipo reflujo” es particularmente polémico, debido al solapamiento RGE endoscopia-negativa (NERD).

## Terapéutica

En la actualidad no existe un tratamiento que sea verdaderamente eficaz en todos los casos de DF. Este hecho no es de extrañar si consideramos la heterogeneidad de este síndrome y nuestro escaso conocimiento sobre su etiología. Los diversos tratamientos empleados se han basado en las distintas hipótesis patogénicas:

- Alteración de la secreción ácida gástrica.
  - ↑ Secreción ácida gástrica
  - ↑ Sensibilidad al ácido gástrico
- Alteración de la motilidad digestiva.
  - ↓ Motilidad astral
  - ↓ Acomodación fúndica
- Alteraciones de la percepción visceral gástrica.
  - ↑ Sensibilidad visceral
- Alteraciones psicológicas.
  - Depresión
  - Ansiedad
- Infección por *Helicobacter pylori*.

## Fármacos que actúan sobre el ácido gástrico

No hay evidencia de que la secreción ácida gástrica esté alterada en los pacientes con DF. Existen, no obstante, algunos datos que podrían indicar que los pacientes dispépticos son más sensibles al ácido. En cualquier caso, los fármacos dirigidos a actuar sobre el ácido han sido enormemente utilizados en esta enfermedad.

Los estudios con cimetidina y ranitidina han tenido resultados contradictorios en DF. En un metaanálisis publicado en 1998 se concluye que la mejoría sintomática es ligeramente superior al placebo. No obstante, los aspectos metodológicos de algunos de los ensayos clínicos incluidos han sido criticados. Los ensayos más recientes se han centrado en los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los estudios BOND y OPERA, fueron dos estudios grandes, randomizados, doble ciego, paralelos, del omeprazol en DF. Aunque el estudio ÓPERA no pudo encontrar una ventaja, cuando se reunió con el estudio BOND (1.262 pacientes en total), 36-38% de pacientes tratados con omeprazol 10-20 mg/día, respectivamente, tuvieron una resolución completa de los síntomas, comparado con 28% de pacientes tratados con placebo. La respuesta

fue mayor en pacientes con DF tipo ulceroso (35-40% vs. 27%) y aquellos con DF tipo reflujo (45-54% vs. 23%). En un estudio similar bien diseñado, doble-ciego, randomizado, 200 pacientes con DF (el estudio PILOT), 32% de aquellos que recibieron 20 mg/día de omeprazol tuvieron mejoría completa de los síntomas, contra 14% de pacientes que recibieron placebo.

Más recientemente, el lansoprazol (15 mg o 30 mg/día), en un estudio randomizado, doble ciego, realizado en pacientes chinos con DF, fue peor que el placebo. De mucho interés fue el hecho de que hubo pocos pacientes con dispepsia tipo reflujo en este estudio (solamente 18 de 450 pacientes totales). Este fue el subgrupo que más se benefició de la terapia con IBP en los estudios de BOND-OPERA. Esta diferencia en la selección paciente puede ser crucial en la diferencia de los resultados.

### Fármacos que actúan sobre la motilidad digestiva

#### Procinéticos

Los procinéticos se han utilizado mucho en la DF a partir de la evidencia de que un subgrupo de enfermos tiene hipomotilidad del estómago con un vaciamiento gástrico enlentecido. Además, desde un punto de vista teórico, los síntomas inducidos por la distensión gástrica (secundaria a la hipersensibilidad visceral del estómago) podrían beneficiarse de un vaciamiento gástrico más rápido. En vista de esto, era lógico estudiar los efectos de los procinéticos principalmente cisapride (un agonista serotoninérgico 5-HT<sub>4</sub>) y domperidona (un antagonista dopaminérgico D<sub>2</sub>). Sin embargo, en dos pequeños estudios (Davis R y Corinaldesi R) de pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico no hubo correlación entre la mejoría del vaciamiento gástrico y la mejoría de los síntomas, mientras que en otro estudio mayor de cisapride, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con vaciamiento gástrico normal tuvieron una mejor mejoría de los síntomas que aquellos con vaciamiento deteriorado (Kellow J, Cowan H, Shuter B, *et al.*). Dos metaanálisis de procinéticos, publicados en 1998, tuvieron resultados contradictorios, en uno no se pudo encontrar evidencia inequívoca para la eficacia del procinético en DF (Veldhuyzen van Zanten S, Cleary C, Talley N, *et*

*al.*) y en el otro los procinéticos fueron significativamente mejor que el placebo (Finney J, Kinnersley N, Hughes M, *et al.*). Un metaanálisis actualizado de cisapride y domperidone en 2001 encontró que ambos parecen ser eficaces (Veldhuyzen van Zanten S, Jones M, Verlinden M, *et al.*). En un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, Hallerback y col., no encontraron recientemente ninguna ventaja sobre el placebo, de un nuevo agente procinético, el mosapride.

Los estudios realizados con metoclopramida son escasos.

Su utilidad parece ser mayor en DF tipo dismotilidad que en la de tipo ulceroso. Aún así, no se conoce con precisión el mecanismo por el que estos fármacos procinéticos mejoran los síntomas dispépticos, ya que el aumento de la motilidad y del vaciamiento gástrico no siempre se acompaña de una disminución de las molestias; incluso pueden inducir una mejoría sintomática sin que se evidencien cambios en la motilidad digestiva.

#### Agentes serotoninérgicos

Promovido por estudios clínicos que encontraron una acomodación gástrica proximal reducida, en algunos pacientes con DF, se investigaron los relajantes gástricos como una posible opción terapéutica en DF. La mayoría de la investigación hasta la fecha ha implicado a voluntarios sanos o a una pequeña cantidad de pacientes con DF. El Sumatriptan, un agonista de receptor 5-HT<sub>1</sub>, administrado en forma subcutánea a voluntarios sanos, relajó el fundus gástrico y redujo la sensibilidad a la distensión mecánica. También aumentó la relajación refleja y mejoró los síntomas de la saciedad precoz en un grupo pequeño de pacientes con DF con síntomas epigástricos relacionados con las comidas. Otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, tales como tropisetron, alosetron, y ondansetron, también se han estudiado. En pacientes con DF y en controles sanos, el tropisetron no redujo la acomodación o sensibilidad gástrica. El alosetron y el ondansetron no tuvieron ningún efecto sobre la acomodación y percepción gástrica en pequeños estudios de voluntarios sanos. En un estudio piloto, el alosetron tuvo un modesto efecto modesto sobre los síntomas en pacientes con DF.

Los agentes serotoninérgicos podrían demostrar ser beneficiosos en futuros estudios, pero no hay evidencia suficiente hasta la fecha, que recomiende su uso en DF.

### Fármacos que actúan sobre la percepción visceral

En un intento de disminuir la hipersensibilidad visceral que padecen algunos pacientes con trastornos funcionales digestivos se han ensayado diferentes fármacos con acción hipostésica. La fedotozina (un agonista opioide periférico de los receptores k) aumenta el dintel de percepción y de molestias a la distensión intragástrica experimental en voluntarios sanos y en pacientes con DF. Sin embargo, su dudosa acción clínica hace improbable su comercialización.

Los análogos sintéticos de la somatostatina (p. ej.: Octeótrido) también disminuyen la sensibilidad visceral, pero su utilidad en la DF se ve dificultada por la ausencia de medicación oral. Otros fármacos con acción hipostésica son los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ej.: Alosetrón) y los agonistas parciales 5-HT<sub>4</sub> (ej.: Tegaserod).

### Fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos

Algunos trabajos han demostrado la utilidad de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la dispepsia funcional. Su eficacia parece deberse más a su efecto analgésico central que a su acción antidepresiva, ya que el efecto beneficioso se produce con dosis inferiores a las necesarias para tratar el trastorno psicológico y de forma más precoz.

Los antidepresivos tricíclicos en dosis completas u otros antidepresivos (ej.: inhibidores de la recaptación de serotonina) deben utilizarse sólo cuando hay manifestaciones depresivas asociadas. Igualmente, los ansiolíticos sólo están indicados ante la existencia de alteraciones psicofuncionales asociadas. En caso de psicopatología grave debe consultarse con el psiquiatra.

### Erradicación de *Helicobacter pylori*

En la actualidad no existen datos convincentes de que la infección por *H. pylori* sea un factor patogénico en la DF. Tampoco hay unanimidad en cuanto a lo que se refiere al efecto de

su erradicación, si bien la mejoría sintomática parece ser escasa. Las conclusiones más importantes pueden extraerse de dos trabajos publicados en el mismo número de *The New England Journal of Medicine* a finales de 1998. La mejoría sintomática un año después de la erradicación se produjo en el 27% de los pacientes (frente al 21% en el grupo control) en un estudio, y en el 21% (frente al 7% en el grupo control) en el otro estudio. En cualquier caso, sólo una cuarta parte de los enfermos con DF podrían beneficiarse de tratar la infección gástrica y, posiblemente, esta mejoría no se debe a la acción terapéutica, sino a otros factores. Sin embargo, El Reporte del Consenso de Maastricht 2, formuló indicaciones sobre el manejo de la infección por *H. pylori*. En esa reunión se recomendó fuertemente, el empleo de la terapia de erradicación del *H. pylori* en los siguientes casos: pacientes con úlcera gástrica o duodenal, linfoma tipo MALT, gastritis atrófica, después de resección gástrica por cáncer, familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico y todos aquellos pacientes que desearan ser tratados. Como indicaciones aconsejables de tratamiento se incluyó la DF sobre la base de que la erradicación puede conducir a una mejoría de los síntomas a largo plazo en un subgrupo de pacientes. En este consenso se señaló, que a causa de que la erradicación del *H. pylori* no ocasiona ERGE, ni exacerba esta enfermedad cuando ya se ha desarrollado, debe aplicarse en pacientes que requieren supresión ácida a largo plazo.

Un panel internacional de gastroenterólogos y otros especialistas, reunido en el simposio patrocinado por Takeda, tuvo lugar durante el XIII Taller Internacional de Patología Gastrointestinal y *H. pylori* en octubre de 2000 en Roma para discutir el manejo clínico de *H. pylori*. El panel concluyó que:

1. Los pacientes con dispepsia de tipos ulceroso y de reflujo parecen beneficiarse de una terapia con inhibidores de la bomba de protones.
2. La erradicación del *H. pylori* puede reducir la morbimortalidad futura por enfermedad ulcerosa péptica y cáncer gástrico, lo cual tiene más peso que el riesgo teórico de desarrollar enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico-

3. La epidemiología de la resistencia del hospedero al *H. pylori* y el impacto del porcentaje de erradicación debe ser considerado cuando un régimen de erradicación se planea para un paciente con dispepsia “no ulcerosa”.

La Sociedad Japonesa para investigaciones sobre *H. pylori* formuló lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la infección por esta bacteria, con la finalidad de que fueran empleados por los médicos en la práctica clínica diaria. Se llevaron a cabo seis reuniones y por último, en diciembre de 1999 una reunión de consenso en Kobe, donde se recogió la opinión de médicos generales y de expertos europeos, norteamericanos y asiáticos. Este consenso recomendó terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* en las úlceras gastroduodenales y en el linfoma tipo MALT, pero con la salvedad de que debía ser realizado en instituciones especializadas. Se señaló además, que la terapia de erradicación del *H. pylori* está aún bajo evaluación en pacientes con pólipos hiperplásicos, gastritis crónica atrófica, dispepsia “no ulcerosa”, y en pacientes después de la resección endoscópica de mucosa por cáncer gástrico o de gastrectomía por cáncer gástrico.

En Río de Janeiro, Brasil, tuvo lugar en febrero de 1999, patrocinado por la Asociación Interamericana de Gastroenterología, la Conferencia Latinoamericana de Consenso sobre *H. pylori*. Las recomendaciones con respecto a qué pacientes tratar de este cóncelave fueron las siguientes:

- Tratar (sin lugar a dudas) pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con historia pasada de enfermedad ulcerosa en quienes ha sido probada la positividad de *H. pylori* y que no han sido tratados; pacientes con linfoma gástrico MALT de bajo grado; pacientes con cáncer gástrico en estadio temprano, luego de resección quirúrgica o endoscópica.
- Tratar (discutible) pacientes con DF (no hubo consenso con relación a este punto aunque se hicieron consideraciones acerca del papel potencial de esta estrategia en la erradicación del cáncer en países con alta incidencia de cáncer gástrico); pacientes con historia familiar de cáncer gástrico; pacientes con ERGE que requieren terapia

a largo plazo con IBP; gastritis severa diagnosticada por endoscopia e histología.

El único asidero para desarrollar una estrategia de terapia de erradicación en los pacientes con dispepsia “no ulcerosa” con una base científica comprobada, estaría representado por la disminución del riesgo de enfermedades gastroduodenales como la úlcera, el cáncer gástrico y tal vez, el linfoma MALT; ya que el alivio de los síntomas dispépticos como consecuencia del tratamiento de erradicación del *H. pylori*, no ha sido comprobado.

Mientras el problema de realizar tratamiento de erradicación a los pacientes con dispepsia “no ulcerosa” continúe siendo un dilema y, por tanto, un tema de controversias que no ha sido aún convenientemente esclarecido, no parece justificada la adopción de un lineamiento terapéutico orientado a emprender tratamiento de erradicación, de manera sistemática en los pacientes con dispepsia “no ulcerosa” que presentan infección por *H. pylori*, aun cuando esta haya sido bien documentada

#### Terapia no farmacológica

Dos estudios han reportado un resultado favorable con la psicoterapia en DF. Una revisión de Cochrane sobre intervenciones psicológicas (tales como psicoterapia, terapia del comportamiento cognoscitivo, y la hipnosis) en DF fue reportado en 2001. Solamente tres ensayos fueron seleccionados al azar y controlados y por lo tanto elegibles para la inclusión. Todos estos tuvieron resultados positivos pero variados en la metodología y una conclusión definitiva de la eficacia de las intervenciones psicológicas no podía ser alcanzada. Un estudio más reciente de hipnoterapia contra terapia de apoyo (con medicación placebo) vs. tratamiento médico con ranitidina, en 126 pacientes con DF, encontró que la hipnoterapia mejoró los síntomas y la calidad de la vida, comparado con las otras modalidades de tratamientos. Los pacientes requirieron menos atención médica y medicamentos durante el período de seguimiento de 1 año. La opción de un antiácido más bien que un IBP como la medicación en este estudio pudieron haber perjudicado el brazo del tratamiento médico, pero la respuesta a la hipnoterapia fue sin embargo considerable y clínicamente significativa.



### Dieta y recomendaciones generales

No hay estudios que demuestren que los cambios en la dieta o los hábitos mejoren los síntomas dispépticos. Aun así, parece lógico recomendar que se eviten el tabaco, el alcohol y los fármacos antiinflamatorios. También debe aconsejarse comer despacio y masticar adecuadamente para favorecer el procesamiento gástrico de los alimentos. De igual modo, puede mejorar el proceso del vaciamiento gástrico (si es que está alterado) si se ingieren comidas frecuentes y en pequeñas cantidades, y si se evitan los alimentos grasos.

### Elección del tratamiento

Dado que la DF es un síndrome heterogéneo con diferentes posibilidades patogénicas, es improbable que un único tratamiento beneficie a todos los pacientes. El dilema se plantea en el momento de escoger un fármaco en concreto para un determinado paciente. Desde un punto de vista práctico, y sin apoyos conceptuales, puede seguirse la siguiente estrategia: en casos de DF de tipo ulceroso, con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o síntomas asociados de RGE, puede iniciarse un tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica. Por el contrario, si la dispepsia es de tipo dismotilidad se comenzará con fármacos procinéticos. En cualquiera de los casos, si no se observa mejoría a las 6-8 semanas se optará por la terapia alternativa. Son recomendables tratamientos intermitentes, de 2-4 semanas, a demanda del paciente; en los enfermos con síntomas graves y persistentes puede ser necesario un tratamiento continuo. En caso de fracaso, y a la espera de mejores fármacos que disminuyan la sensibilidad visceral, puede optarse por la administración de anti-depresivos tricíclicos a dosis bajas.

Es importante recordar que muchos pacientes con DF no precisan ningún tratamiento farmacológico. Lo que necesitan es que se excluya la existencia de enfermedades orgánicas graves y se les tranquilice. Aquí, el apoyo psicológico por parte del médico es fundamental. Dedicar un cierto tiempo a explicar el origen de las molestias y el buen pronóstico de la enfermedad es una inversión que se verá recompensada para el paciente y para el médico.

### Referencias

- Agreus L, Talley NJ. Dyspepsia management in general practice. *BMJ* 1997; 315: 1.284-1.288.
- Blum AL, Talley NJ, O'Morain C *et al.* Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.875-1.881.
- Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, O'Bryan-Tear CG, Lothian J. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-320.
- McCull K, Murray L, El-Omar E *et al.* Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.869-1.874.
- Mearin F, Cucala M, Balboa A, Azcárate N, Malagelada J-R. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 116-125.
- Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1.951-1.956.
- Veldhuyzen van Zanten SJO, Clearly C, Talley NJ *et al.* Drug treatment of functional dyspepsia. A systematic analysis of trial methodology with recommendations for the design of future trials. Report of an international working party. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-673.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Supl II): 37-42.
- Bazzoli F. Key Points from the revised Maastrich Consensus Report: The impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (suppl 2):3-7.
- Kearney DJ, Megraud F. Key topics in *Helicobacter pylori* eradication in the management of the dyspeptic patients: a panel discussion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (suppl 2):17-21.
- Asaka M, Satoh K, Sugano K, Sugiyama T, Takahashi S, Fukuda Y, *et al.* Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 2001; 6(3):177-86.
- Vaz Coelho LG, León-Barúa R, Quigley EM. Latin American Consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterology* 2000;95(10):2688-91.
- Williams D, O'Kelly P, Kelly A, Feely J. Lack of symptom benefit following presumptive *Helicobacter pylori* eradication therapy in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(11):1769-75.
- Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evi-

dence on *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer or uninvestigated dyspepsia. Arch Intern Med 2000; 160(8):1192-8.

Davis R, Clench M, Mathias J. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: A double blind, placebo-controlled study. Dig Dis Sci 1988; 33: 1505-11.

Corinaldesi R, Stanghellini V, Raiti C, *et al.* Effect of chronic administration of cisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with idiopathic gastroparesis. Gut 1987; 28: 300-5.

Kellow J, Cowan H, Shuter B, *et al.* Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 153-60.

Veldhuyzen van Zanten S, Cleary C, Talley N, *et al.* Drug treatment of functional dyspepsia: A systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol 1996; 91(4):660-73

Finney J, Kinnersley N, Hughes M, *et al.* Meta-analysis of anti-secretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. J Clin Gastroent 1998; 26: 312-20.

Hallerback B, Bommelaer G, Bredberg E, *et al.* Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: A placebo-controlled, randomised study. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 959-67.

## SII: Atacar el cerebro, el intestino o ambos

### Dr. Fernando Molero

El SII abarca un espectro de trastornos funcionales caracterizado por diversos síntomas intestinales que incluyen: dolor abdominal crónico, hábito intestinal alterado (diarrea y/o estreñimiento), flatulencia, distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta y aumento de secreción de moco en las heces, en ausencia de cualquier trastorno orgánico.

Actualmente el diagnóstico se ha establecido posterior a estudios clínicos y consenso entre grupos de trabajo, el cual se realiza por criterios de inclusión y no de exclusión como anteriormente se implementaba, se han establecido criterios diagnósticos en repetidas oportunidades por Manning (1978), Talley (1990), Roma I y II (1.999), Schmulson (1999) y Thompson (2000).

## Criterios de Roma II

Dolor o molestia abdominal durante al menos 12 semanas (consecutivas o no) en los últimos 12 meses asociados a dos de estas tres características:

- Alivio con la defecación
- Asociado a cambios en la frecuencia de las evacuaciones
- Asociado a cambios en la forma (aspecto) de las heces

## Síntomas no indispensables que apoyan el diagnóstico

1. < 3 Evacuaciones/semana
  2. > 3 Evacuaciones/día
  3. Heces duras/escíbalos
  4. Heces líquidas/acuosas.
  5. Esfuerzo evacuatorio
  6. Sensación de evacuación incompleta
  7. Mucorrea
  8. Distensión
- S.I.I. DIARREA (S.I.I-D): Uno o más de 2, 4, 6 y ninguno de 1, 3, 5.
- S.I.I. CONSTIPACIÓN (S.I.I-C): Uno o más de 1, 3, 5 y ninguno de 2, 4, 6

## Exclusión de signos de alarma

Laboratorio (anemia, leucocitosis, química anormal, VSG ?), historia clínica (pérdida de peso, edad, síntomas nocturnos, antecedente familiar de CA o EII) y examen físico (fiebre, signos de sangrado, sangre oculta).

## Modelo fisiopatológico integrado (componentes periférico y central)

Existen diferentes modelos para explicar la producción de síntomas en el SII, dos de los principales son: el modelo central el cual realza el papel de circuitos de stress central o sistema motor emocional y otro modelo alternativo periférico que considera el SII como un desorden primario del órgano final (intestino) que presenta secundariamente manifestaciones centrales.

El modelo central puede explicar muchas de las características del SII incluyendo desórdenes de motilidad gastrointestinal, hipersensibili-

dad visceral, superposición con otros trastornos funcionales y comorbilidades con desórdenes afectivos, el cual es probablemente el producto de un alteración intrínseca del sistema motor emocional (EMS) o como resultado de influencias externas tales como *stress* o *distress*.

El modelo periférico que considera el SII como un trastorno primario se basa en la creciente evidencia que sugiere el papel crucial de las alteraciones neuroinmunes intestinales en la producción de la disfunción primaria del órgano con respecto alteración en la motilidad y sensación visceral. Existe evidencia de alteraciones posteriores a *stress* físico (post-infecciosas y antigénicas) del intestino en cuanto a cambios en el número de linfocitos T, mastocitos y células enterocromafines que pueden conllevar a reprogramación del sistema nervioso entérico.

En la actualidad cobra importancia un modelo que integra el componente central y el periférico para explicar fisiopatológicamente los síntomas y lograr enfocar los sitios estratégicos para la intervención terapéutica e investigación de nuevos fármacos.

La comunicación cerebro-intestinal podría ser neural y/o humoral. En un paciente individual el balance entre estos dos componentes podría variar. Existen diferentes puntos en el modelo integrado donde nuevas intervenciones terapéuticas podrían ser útiles:

1. Las nuevas drogas que actúan en los receptores 5-HT podrían modular la sensibilidad y activar la motilidad actuando en varios niveles: nervios aferentes y liberación de 5HT.
2. Futuras intervenciones podrían incluir manejos sutiles para reducir la inflamación subclínica.
3. Varias clases de drogas en etapa de evaluación tienen efectos en el sistema motor emocional (EMS).
4. Los antidepresivos no sólo podrían aliviar la ansiedad y la depresión, sino también modificar la percepción central del dolor.

El *stress* psicosocial compromete al factor liberador de corticotropina (CRF) y los neurotransmisores 5HT y noradrenalina involucrados en desórdenes afectivos por lo que representan importantes objetivos terapéuticos para el futuro.

RECOMENDACIÓN SEGÚN SÍNTOMA  
PREDOMINANTE Y EVALUACIÓN DEL GRADO  
DE EVIDENCIA A, B Y C  
(APROBADO POR CONSENSO DE ROMA II)

Dolor	Diarrea
Antiespasmódicos (B)	Loperamida (B)
Tegaserod (A)	Alosetron (A)
Antidepresivos (B)	
Terapias psicológicas (B)	
Distensión	Estreñimiento
Tegaserod (A)	Fibra (B)
	Tegaserod (A)

Actualmente el rol de la serotonina (5HT) intestinal es objeto de atención, se conoce que el 95% de la serotonina del organismo está en el tracto gastrointestinal (90% en las células enterocromafines (CE) y 10% en neuronas entéricas), el 5% restante se encuentra en el SNC. A través de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>4</sub> ubicados en la submucosa y plexo mientérico, se estimulan las motoneuronas excitatorias que liberan acetilcolina y generan la contracción muscular.

Así mismo, se ha estudiado el proceso de recaptación y transporte de 5HT a través de la membrana por el SERT y su papel en la modulación de la actividad motora, sus implicaciones clínicas se podrían resumir de la siguiente forma:

- Actividad serotoninérgica → motilidad → diarrea
- Actividad serotoninérgica → motilidad → estreñimiento
- Deterioro de la recaptación de serotonina → desensibilización de los receptores → estreñimiento.

#### Enfoque terapéutico

1. Terapia órgano terminal, basada en los síntomas predominantes:
  - **General** → Identificar factores desencadenantes
  - **SII-D** → Loperamida, Difenoxilato.
  - **SII-C** → Aumento en la ingesta de fibra con dieta de fibra soluble, laxantes osmóticos (Lactulosa, Mg SO<sub>4</sub>).

- **SII-Dolor** → Agentes anticolinérgicos relajantes del músculo liso, Antidepresivos tricíclicos.
2. Terapia central:
- **General** → Psicoterapia.
  - **SII-D** → Antidepresivos tricíclicos, inhibidor de la recaptación de Noradrenalina/Serotonina.
  - **SII-C** → Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, inhibidor de la recaptación de noradrenalina/serotonina.
  - **SII-Dolor** → Antidepresivos tricíclicos.
3. Opciones terapéuticas que comprendan ambos componentes de este síndrome:
- Antagonistas de receptores 5HT<sub>3</sub> (Cilansetron, Alosetron) → **SII-D+dolor**
  - Antagonistas de receptores 5HT<sub>4</sub> (Tegaserod) → **SII-C+dolor**
  - Modificación de la flora intestinal (antibióticos, lactobacilos)
  - Terapia antiinflamatoria (esteroides)
  - Remedios herbales

#### Terapias y opciones futuras

- Agonistas de los receptores 5HT<sub>1</sub>.
- Antagonistas de receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA).
- Antagonistas de taquicicina y colecistoquinina.

#### Referencias

- Farthing MJG. Treatment options in irritable bowel syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18: 773-786.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA *et al.* Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 1143-1147.
- Drossman DA, Camillieri M, Mayer E *et al.* AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:2108-2131.
- Jailwala J, Imperiale T, Kroenke K. *et al.* Pharmacology treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133:136-147.
- American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1-5.
- Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 15(3): 355-361.
- Camillieri M. Review article: Tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(3): 277-289.
- Camillieri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: Lower gut. *Gut* 2002; 5: 81-86.
- Gershon M. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3:S25-34.
- Heaton KW, Thompson WG. Fast Facts - Síndrome del Intestino Irritable. J&C Ediciones Médicas, S.L. 1era edición 2000: 7- 56.
- Talley Nj, Owen BK, Boyce P *et al.* Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 277-286.
- Consenso Latinoamericano de Síndrome de Intestino Irritable. Punta del Este Uruguay. 2003. Europa Press: 4-14.
- Johanson JF, Wald A, Gervais T *et al.* Effect of Tegaserod in Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 796-805.

---

---

# **SIMPOSIO:**

## ***Retos en el manejo de la enfermedad por reflujo. ¿Tenemos todas las respuestas?***

**Moderador: Dr. Manuel Bronstein (Caracas)**

### **Endoscopia negativa en ERGE. ¿Qué hay más allá del ácido?**

*Ángel Lanas*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es hoy una de las enfermedades gastrointestinales más importantes, no sólo por su frecuencia sino también por su asociación con el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago. La ERGE es una afección compleja debido a su etiología multifactorial, cuyo primer evento desencadenante es la presencia de contenido gastroduodenal, habitualmente a un pH ácido, en el interior de la luz esofágica. La lesión esofágica se desarrolla cuando la exposición al material refluído supera de alguna manera los mecanismos de defensa del esófago, cuando se produce un desequilibrio entre factores agresivos y factores defensivos. De entre los pacientes con ERGE al menos el 60% no presentan lesiones mucosas, si bien pueden tener similares grados de exposición de la mucosa esofágica al ácido.

Hoy, las bases del tratamiento médico de la ERGE se sustentan en la neutralización del ácido con los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, el hecho de que pacientes con similar grado de lesión y tratamiento evolucionen a formas graves de lesión mientras que otros pacientes responden favorablemente, hace pensar que la capacidad defensiva del esófago puede ser clave para determinar la presen-

cia/ausencia y el grado final de lesión en la mucosa esofágica.

A la vista de la magnitud de inhibición ácida obtenida con los inhibidores de la bomba de protones (IBP), parece francamente difícil obtener mejores resultados en lo que se refiere a esta aproximación terapéutica. Así pues, el futuro del tratamiento médico de la ERGE pasa por el desarrollo de fármacos con dianas terapéuticas diferentes. Los avances obtenidos en los últimos años en el conocimiento de diferentes áreas de la fisiología y la fisiopatología del esófago, y en concreto en lo referente a los sistemas de defensa esofágicos frente a la agresión ácido-péptica, sugieren que el tratamiento actual de la ERGE podría complementarse en el futuro con nuevos fármacos destinados a reforzar la defensa de la mucosa esofágica.

### **Mecanismos patogénicos de defensa presentes en el reflujo gastroesofágico**

El sistema de defensa del esófago frente al reflujo engloba tres niveles:

#### **Primera línea de defensa: Barrera antirreflujo**

El elemento principal de esta primera línea es el esfínter esofágico inferior (EEI). Incluso en individuos sanos esta barrera es imperfecta, de forma que de manera fisiológica se producen relajaciones del EEI, probablemente debido a la necesidad de eliminar gas del estómago. Este fenómeno ha sido denominado relajación transitoria del EEI. Se trata de relajaciones espontáneas no asociadas con la deglución, produ-

cidas por un reflejo vagal, que van acompañadas de relajación del diafragma crural. Las relajaciones transitorias del EEI promueven episodios de reflujo y no se acompañan de peristaltismo esofágico. Las relajaciones transitorias del EEI son responsables de la mayor parte de los episodios de reflujo gastroesofágico en sujetos sanos y en la mayoría (55 a 80%) de los pacientes con ERGE. Este es el mecanismo principal involucrado en situaciones de ERGE leve-moderada, mientras que en la ERGE grave los mecanismos predominantes son la hipotonía del EEI o la hernia de hiato. Sin embargo, el hecho de que las relajaciones transitorias sean causantes en términos globales de hasta un 80% de los episodios de reflujo en la ERGE ha motivado en los últimos años la realización de diversos estudios con fármacos destinados a disminuir la frecuencia de relajaciones transitorias del EEI.

**Segunda línea de defensa:  
El aclaramiento esofágico**

Son varios los factores que intervienen: a) la gravedad; b) el peristaltismo esofágico secundario a la presencia de contenido en la luz esofágica, y c) la secreción de bicarbonato por las glándulas salivales y esofágicas. Los pacientes con ERGE presentan tiempos de aclaramiento ácido (tiempo que la mucosa esofágica está a  $\text{pH} < 4$ ) más largos de lo normal. Esta alteración del aclaramiento esofágico podría estar relacionada con alteraciones del peristaltismo esofágico, ya que se ha visto correlación entre el grado de disfunción peristáltica y la gravedad de la esofagitis en pacientes con ERGE.

**Tercera línea de defensa:  
Resistencia tisular**

El término «resistencia tisular» engloba un conjunto de estructuras y funciones de la mucosa esofágica que interaccionan para minimizar la lesión del epitelio durante el contacto con los elementos nocivos presentes en el reflujo. Hay tres niveles: factores preepiteliales, factores epiteliales y factores postepiteliales

- A nivel preepitelial el complejo formado por la capa de moco-capla fija de agua y los iones bicarbonato superficiales son los elementos principales. El mecanismo consiste en crear un gradiente de pH entre la luz esofágica y la superficie del epitelio de la

mucosa que impida la retrodifusión de  $\text{H}^+$ . Sin embargo, los factores de defensa preepiteliales en el esófago no son tan eficaces como en el estómago o el duodeno. La limitada capacidad del esófago para crear este gradiente de pH, indica que la defensa de la mucosa esofágica depende fundamentalmente del propio epitelio.

- A nivel epitelial el principal mecanismo defensivo que posee el epitelio frente al ácido es su propia estructura estratificada. Las células están unidas por uniones estrechas que junto con la bicapa lipídica de la membrana celular constituyen una importante barrera frente a la libre penetración de hidrogeniones. Un segundo mecanismo son las estructuras intercelulares de unión. Cuando los hidrogeniones difunden al interior celular son tamponados por proteínas, fosfatos y bicarbonato. Existen también bombas de extrusión de hidrogeniones que mantienen la homeostasis intracelular. Si la exposición al ácido es prolongada o intensa, finalmente se produce la necrosis celular, y entonces son los fenómenos reparativos celulares los encargados de cubrir el defecto producido.
- A nivel postepitelial los mecanismos de defensa dependen fundamentalmente del aporte sanguíneo a la mucosa que aporta oxígeno, iones bicarbonato, nutrientes y retira los productos de desecho del metabolismo celular.

**Mecanismos de lesión celular  
en la mucosa esofágica**

La acidificación del pH intracelular está asociada a edema y necrosis celular. Se ha visto también que la exposición esofágica a sustancias hipertónicas (p. ej., sodas/sustancias gaseosas) favorece el posterior daño inducido por ácido. El alcohol en concentraciones similares a las utilizadas por el ser humano altera la barrera mucosa y los mecanismos de transporte iónico celular. En los últimos años, una serie de estudios han demostrado que el daño mucoso esofágico inducido por el ácido esta fundamentalmente mediado por radicales libres y que su eliminación previene la aparición de esofagitis.

La acción deletérea de los radicales libres es contrarrestada por los diferentes sistemas antioxidantes de que dispone el organismo humano. Entre estos sistemas destacan la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza el paso de anión superóxido a peróxido de hidrógeno; la catalasa, que cataliza la descomposición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producido como resultado de la acción de la SOD o de otras reacciones, o el sistema glutatión. En un modelo propio de esofagitis crónica en conejos, hemos podido comprobar que la génesis de anión superóxido está presente en situaciones de lesión crónica moderada-grave, aunque su papel en la esofagitis de bajo grado es cuanto menos limitado. En un modelo experimental de adenocarcinoma de esófago en rata, hemos puesto de manifiesto que la progresión de la mucosa esofágica normal a adenocarcinoma se asocia con un aumento paralelo de los valores de anión superóxido en la mucosa esofágica. Diversos estudios realizados en biopsias endoscópicas de mucosa esofágica procedentes de pacientes con ERGE, han puesto de manifiesto que los pacientes con esofagitis y esófago de Barrett presentan niveles aumentados de radicales libres en esófago distal cuando se comparan con sujetos sin lesión esofágica y además los valores de especies reactivas de oxígeno se correlacionan con el grado de esofagitis. También se ha visto que el daño oxidativo en el ADN tiene lugar precozmente en la secuencia ERGE- esofagitis-metaplasia-displasia-adenocarcinoma.

#### **Perspectivas terapéuticas diferentes a la inhibición del ácido basados en los actuales conocimientos patogénicos**

Los datos disponibles hasta el momento sugieren que los agonistas GABA podrían ser aplicados en el futuro en el control de las alteraciones de la motilidad y de las relajaciones transitorias del EEI. Los «barredores» de radicales libres, y en concreto la superóxido dismutasa, podrían ser utilizados tanto en la prevención como en el tratamiento de las esofagitis, en especial en las formas graves, solos o en combinación con otros agentes como los antiseoretos. Finalmente, los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían ser utilizados

para disminuir la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma. Entre los factores de crecimiento, la modulación de algunos de ellos (TGF- $\alpha$ , EGF, HGF, IGF) podría tener aplicación en el tratamiento de las esofagitis refractarias, úlceras esofágicas, así como en la progresión a esófago de Barrett o incluso adenocarcinoma.

#### **Referencias**

- Richter JE. Novel medical therapies for gastroesophageal reflux disease beyond proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:S111-6.
- Lanas A, Santolaria S. Gastroesophageal reflux disease (GERD): current agents and future perspective. *Curr Pharm Des* 2001; 7:1-18.
- Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31:S35-44.5. Orlando RC. Review article: oesophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:191-7.
- Jimenez P, Lanas A, Piazuelo E, Esteva F. Effect of growth factors and prostaglandin E2 on restitution and proliferation of rabbit esophageal epithelial cells. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2309-16.
- Naya MJ, Pereboom D, Ortego J, Alda O, Lanas A. Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsin induced oesophagitis in rabbits. *Gut* 1997; 40:175-81.
- Olyae M, Sontag S, Salman W, Schnell T, Mobarhan S, Eiznhamer D, *et al.* Mucosal reactive oxygen species production in oesophagitis and Barrett's esophagus. *Gut* 1995; 37:168-73.
7. Soteras F, Lanas A, Fiteni I, Royo Y, Jimenez P, Iñarrea P, *et al.* Nitric oxide and superoxide anion in low-grade esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1802-9.
- Lanas A, Soteras F, Jimenez P, Fiteni I, Piazuelo E, Royo Y, *et al.* Superoxide anion and nitric oxide in high-grade esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2733-43.
- Piazuelo E, Cebrián C, Jiménez J, Escartín A, Soteras F, Ortego J, *et al.* Superoxide anion dismutase prevents the development of adenocarcinoma in a rat model of Barrett's esophagus. *W J Gastroenterology* 2005 (in press).
- Chen X, Ding YW, Yang GY, Bondoc F, Lee M-J, Yang ChS. Oxidative damage in an esophageal adenocarcinoma model with rats. *Carcinogenesis* 2000; 21:257-63.
- Wetscher GJ, Hinder RA, Gadenstätter M, Perdikis G, Hinder PR. Reflux esophagitis in humans is a

- free radical event. *Dis Esophagus* 1997; 10:29-32.
- Tack J, Sifrim D. Anti-relaxation therapy in GORD. *Gut* 2002; 50:6-7.
- Zhang Q, Lehman A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABAB agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50:19-24.
- Oh TY, Lee JS, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, *et al.* Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. *Free Radic Biol Med* 2001; 30:905-15.
- Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyren O, Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000; 87:750-4.
- Jankowski J, Coghil G, Tregaskis B, Hopwood D, Wormsley KG. Epidermal growth factor in the esophagus. *Gut* 1992; 33:1448-53.

### **Inhibición potente del ácido en el esófago de Barrett**

*Ángel Lanás*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza (España)

Se considera que un 6-14% de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico desarrollan esófago de Barrett (EB). El aumento espectacular en la frecuencia del diagnóstico del esófago de Barrett observado en los últimos años obedece a varios factores, entre los que se encuentran la mejor identificación de casos con segmento metaplásico corto y posiblemente a un aumento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la población. La incidencia de adenocarcinoma de esófago ha aumentando de forma muy importante en el mundo occidental desde 1970. La causa de este aumento se cree directamente relacionada con el aumento de la ERGE y el esófago de Barrett ya que un 0.5-1% de estos desarrollan adenocarcinoma.

#### **Objetivos en el tratamiento del esófago de Barrett**

1. **Reducir el reflujo gastroesofágico para aliviar los síntomas.**  
Los medios para controlar este objetivo primero no difieren de los que se aplican

en la ERGE, si bien la presencia de esta lesión metaplásica (especialmente el EB largo) se considera como una complicación grave que obliga a un control mayor del reflujo y a un seguimiento más exhaustivo del paciente.

#### **2. Evitar la progresión la progresión biológica a adenocarcinoma.**

Para evitar la progresión del EB a adenocarcinoma se utilizan diversas medidas tanto farmacológicas como endoscópicas o quirúrgicas.

#### **Acciones terapéuticas**

El manejo actual del paciente con EB es una secuencia progresiva de actuaciones terapéuticas que tienen como base el tratamiento farmacológico (Tabla) Dado que la presencia de EB se considera como una complicación importante y grave de la ERGE, se asume que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es la de elección como tratamiento farmacológico. Su eficacia en el control de los síntomas no es cuestionada. Existen, sin embargo, una serie de cuestiones importantes que acotan el alcance del tratamiento farmacológico con IBP en esta enfermedad y que se detallan a continuación:

- a. El control sintomático en el paciente con EB no implica normalización del pH intraesofágico.
- b. No se ha demostrado que el tratamiento con IBP o cirugía antirreflujo se asocia a reducción de la longitud del EB y/o a normalización progresiva del EB.
- c. No se ha demostrado que el tratamiento con inhibición profunda del ácido se asocia a prevención del desarrollo de adenocarcinoma en EB?
- d. Sí parece que la inhibición profunda del ácido es necesaria en el manejo del paciente con EB que se somete a ablación del mismo mediante técnicas endoscópicas.

#### **Tratamiento médico de elección en los pacientes con esófago de Barrett**

El tratamiento antisecretor potente y adecuado reduce la proliferación celular de la mu-



**TABLA**  
Manejo terapéutico actual en el esófago de Barrett

1. Terapia de base. Reducción/Eliminación del reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmacológico: Dosis altas de inhibidores de la bomba de protones; generalmente dosis dobles en dosificación de mañana y tarde. Aconsejable pHmetría con tratamiento, sobre todo esófago de Barrett largo, para monitorizar eficacia de la terapia instaurada</li> <li>• Cirugía antirreflujo: En pacientes jóvenes o con buen pronóstico de vida. Funduplicatura de Nissen o técnica de Collins si el esófago es corto.</li> </ul>
2. Seguimiento-Detección precoz de displasia o adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toma de biopsias múltiples (cada 1-2 cm – 4 cuadrantes)</li> <li>• Si no hay displasia, revisión endoscópica cada 3 años (5 años en algunas recomendaciones).</li> <li>• Si hay displasia de bajo grado: Repetir endoscopia + biopsias a los 6 meses; si persiste repetir al año. Si desaparece volver a seguimiento estándar cada 3 años.</li> <li>• Si hay displasia de alto grado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>–Confirmar por dos patólogos</li> <li>–Si es preciso repetir endoscopia con nueva toma de biopsias</li> <li>–Si no hay contraindicación quirúrgica, exéresis del esófago</li> <li>–Si hay contraindicación, terapia endoscópica ablativa</li> </ul> </li> </ul>
3. Terapias endoscópicas. Eliminación de tejido metaplásico o displásico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de base: Dosis altas de IBPs (aconsejable monitorizar con pHmetría)</li> <li>• Tipos de Terapia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>–Térmica:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>·Electrocoagulación multipolar</li> <li>·Coagulación con argón</li> <li>·Laser: Nd: YAG, Argón, fosfato potásico de titanilo (KTP)</li> <li>·Sonda de calor</li> </ul> </li> <li>–Mecánica:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>·Resección mucosa endoscópica</li> <li>·Biopsia con pinza Jumbo</li> </ul> </li> <li>–Fotodinámica:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>·5- aminolevulínico</li> <li>·Derivados hematoporfirínicos</li> <li>·Porfimeros sódicos</li> </ul> </li> <li>–Otras: Crioterapia, ultrasonidos</li> </ul> </li> </ul>
4. Terapias Farmacológicas en Quimiopreención-Prevención cáncer de esófago	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de base: Dosis altas de IBPs (aconsejable monitorizar con pHmetría)</li> <li>• Quimiopreención (experimental)               <ul style="list-style-type: none"> <li>–Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)</li> <li>–Inhibidores selectivos de la COX-2: Coxibs</li> <li>–Antiestrógenos</li> <li>–Barredores de radicales libres (SOD)</li> </ul> </li> </ul>

cosa metaplásica del esófago de Barrett y que el riesgo de displasia y/o adenocarcinoma podría reducirse. Por ello, a pesar de las lagunas existentes, las recomendaciones actuales sugieren que la dosis doble de IBP, con administración matutina y vespertina son las más apropiadas en esta enfermedad. En cualquier caso estas recomendaciones no se basan en datos robustos ni constatan las diferentes capacidades para inhibir el ácido que a día de hoy existen entre los diferentes IBP del mercado, donde existen además genéricos de omeprazol. No existen además estudios coste-utilidad que valoren el valor de la terapia a dosis altas con IBP. Los estudios que comparan la eficacia de los diferentes IBPs son frecuentes en pacientes con ERGE o esofagitis, pero son mucho más limitados en pacientes con EB, pacientes que como ya se ha señalado se cree son más refractarios a la inhibición ácida. Un estudio reciente australiano señala que esomeprazol 40 mg bd fue superior que el tratamiento estándar con IBPs en el control de la acidez gástrica y en la normalización del pH intraesofágico, cosa que ocurrió en la práctica totalidad de los pacientes tratados con esomeprazol a estas dosis y sólo en el 50% de los pacientes con tratamiento estándar con otros IBPs. Datos más recientes también reportados en forma de abstracts han señalado que la dosis óptima de esomeprazol en pacientes con EB es la de 40 mg dos veces al día, pues con ella el pH intraesofágico se encontró por encima de 4 en una media de  $23 \pm 1.1$  horas al día.

## Referencias

- Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346:836-842.
- Milkes D, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:991-6.
- Sarela AI, Hick DG, Verbeke CS, Casey JF, Guillou PJ, Clark GW.  
Persistent acid and bile reflux in asymptomatic patients with Barrett esophagus receiving proton pump inhibitor therapy. *Arch Surg*. 2004; 139:547-51.
- Yeh RW, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal, and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2003; 16:193-8.
- Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:582-5.
- Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121:1286-1293
- Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, *et al*. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-94.
- Souza RF, Shewmake K, Terada LS, Spechler SJ. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 299-307.
- Gurski RR, Peters JH, DeMeester SR, Bremmer CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 2003; 196(5):706-12; discussion 712-3.
- Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, *et al*. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.
- Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust* 2004; 180:375-6.
- Lanas A. Nuevas perspectivas terapéuticas en el esófago de Barrett. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 27:21-9.
- Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO, Delhaye M, Deviere J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. *Gut*. 1998; 43:747-51.
- Wurm P, de Caestecker J. Pharmacotherapy for chronic gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4:1049-61.
- Sneineh AA, Tam W, Schoeman M, R.J. Fraser RJ, Dent J, Holloway RH. Magnitude of gastric and oesophageal acid control with Esomeprazole 40 mg bd in comparison with standard ppi in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2004; 53 (Suppl VI) A102.
- Spechler S, Sharma P, Traxler B, Levine D, Falk G. Effect of esomeprazole on intragastric and intrae-

sophageal pH in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2004; 126 (2, suppl 2): S1245.

### **Apuntando las armas contra el Esófago de Barrett: Ablación, resección mucosal o quirúrgica, terapia fotodinámica, ¿cuándo y cómo?**

*Dr. Vinicio León*

Maracaibo

Una vez hecho el diagnóstico de esófago de Barrett, este se convierte en un desafío para el clínico endoscopista, debido al camino inexorable, en algunos casos, hacia el adenocarcinoma. Es un verdadero dilema el tomar una decisión ante el sombrío diagnóstico de Displasia de Alto Grado de Malignidad. Una vez ubicado en esta encrucijada se plantean varias posibilidades:

1. Seguimiento hasta detectar un carcinoma.
2. Terapias de ablación endoscópicas; o
3. Cirugía.

La experiencia y los resultados obtenidos en cada una de estas posibilidades la convierten en posibilidades ciertas, con el deseo de curar el adenocarcinoma de esófago, siempre con el menor costo, menor morbimortalidad, mejor calidad de vida, algunas dudas que se plantean en relación a la omisión diagnóstica de cáncer por las biopsias endoscópicas (ya que se ha detectado cáncer en tejido sano endoscópicamente) y la progresión o no al adenocarcinoma (no todos los pacientes con displasia de alto grado evolucionan a cáncer). De forma breve se detallaran las indicaciones, las técnicas y los resultados de cada una de las posibilidades.

#### **Tratamiento quirúrgico del Esófago de Barrett**

El Esófago de Barrett pudiera estar acompañado de displasia o no. Si es el segundo caso, se plantearía cirugía antirreflujo con el objetivo del alivio a largo plazo de los síntomas, la curación de la lesión de la mucosa y la progresión de la enfermedad. La progresión a largo plazo a displasia y adenocarcinoma no es aun hoy día moti-

vo principal de cirugía antirreflujo. Deben considerarse candidatos a cirugía aquellos pacientes con enfermedad grave (estenosis, ulceración, progresión de la extensión de la metaplasia) y más recientemente con las nuevas técnicas laparoscópica se ha extendido su indicación con buenos resultados y la detención en la progresión de la displasia al adenocarcinoma (1), también está indicada en aquellos pacientes que predigan la necesidad de tratamiento médico a largo plazo. Pacientes con Esófago de Barrett estable y no complicado, jóvenes son considerados como excelentes candidatos para cirugía antirreflujo. Como técnicas quirúrgicas se disponen de: Funduplicatura de Nissen laparoscópica o abierta, las reparaciones antirreflujo transtórácica, funduplicaturas parciales como la de Belsey Mark IV y las técnicas de alargamiento esofágico. Para cualquier tipo de intervención debe estudiarse al paciente desde el punto de vista anatómico y funcional.

En el primer caso, el planteamiento quirúrgico en el Esófago de Barrett con displasia de alto grado es muy controversial y existen dos escuelas con pensamientos encontrados. Una de ellas propone que la displasia no progresa invariablemente a adenocarcinoma y que son entidades separadas, lo que permite hacer seguimiento endoscópico y practicar cirugía cuando aparezca el cáncer ya que este procedimiento tiene alta tasa de morbimortalidad, con cambios importantes en la calidad de vida, y se han reportado muertes en pacientes cuya pieza anatómica estaba libre de adenocarcinoma (2-3). Por otro lado varios autores han demostrado que los pacientes que se sometieron a esofagectomía por displasia de alto grado tenían un adenocarcinoma invasor hasta un 50% de los casos (1, 4-5), lo que lo convertiría en el método de elección.

#### **Tratamientos ablativos del Esófago de Barrett**

El objetivo de la ablación endoscópica es poder resear las glándulas de metaplasia intestinal en el intento de destruir la lesión premaligna. Este objetivo se puede lograr en una sola sesión de endoscopia y además de forma segura y económica, sin embargo se han reportado casos en que por debajo de la ablación han quedado zona de metaplasia. La electrocoagulación

multipolar (ECMP) y la coagulación térmica con argón plasma (APC) se aplican en varias sesiones, tienen buenos resultados para erradicar la mucosa tipo Barrett, en general sin recaídas a largo plazo. La técnica de APC tiene más efectos adversos tales como dolor torácico, disfagia y estenosis. Los controles endoscópicos y la toma de biopsias posterior al tratamiento son fundamentales para descartar cáncer o metaplasia intestinal. Ambos procedimientos se aplican de lo distal a lo proximal, en APC habitualmente se usa una potencia de 50 a 60 watts y el flujo de gas argón de ser de alrededor de 1.4 L/min. Deben ir seguidos de la administración de inhibidores de bomba de protones (6-7).

La terapia fotodinámica (TFD) consiste en aplicar un agente fotosensible que se concentra selectivamente en el tejido maligno, a su vez este es destruido mediante la aplicación de luz láser de 630nm. Parece ser una técnica prometedora pero necesita más tiempo para evaluar un mayor número de pacientes. Esta técnica no está exenta de complicaciones entre ellas se citan: estenosis, dolor torácico, disfagia, fibrilación auricular (7).

La mucosectomía es una técnica emergente que proporciona información diagnóstica, e información sobre la profundidad del compromiso tisular, así como nos brinda la alternativa terapéutica. Su principal complicación es la estenosis, también se puede presentar dolor torácico, perforación y muerte. Se han presentado ca-

sos de recidiva y la existencia de cáncer metacrónico. Es una técnica útil en los pacientes con cáncer y contraindicación de esofagectomía.

### Referencias

1. Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V: Standard antireflux operations in patients who have Barrett's esophagus. Current results. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 113-126.
2. Cameron AJ, Carpenter HC, Trastek VF: Barrett's esophagus with high grade dysplasia: Is resection required? *Gastroenterology* 106:A375, 1994.
3. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, *et al*: Endoscopic biopsy can detect high grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 94:81-90, 1988.
4. Rice TW, Falk GW, Achkar E *et al*: Surgical management of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 88:1832-1836, 1993.
5. Steitz JM, Andrews CW, Ellis Fh. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: Does it help? *J Thorac Cardiovasc Sur* 105:383-388, 1993.
6. Sampliner R, Cruz-Correa, Gross C, *et al*, "Effect of multipolar electrocoagulation on EUS findings in Barrett's esophagus", *Gastrointestinal Endosc* 2002; 55:23-6.
7. Kely CJ, Ackroyd R, Brown TJ, *et al*. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: A randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther* 20(11):1289-1296, 2004.

---

---

# **SIMPOSIO:**

## ***Hepatitis B y C. Manejo y controversias***

**Moderador: Miguel Garassini Chávez (Caracas)**

### **Qué debe saber el médico clínico acerca de la Hepatitis B y C?**

*Dra. Maribel Lizarzábal de Beloso*

#### **Hepatitis B**

A nivel mundial, la incidencia de la Hepatitis ha aumentado progresivamente durante el presente siglo (1-4). El virus de la Hepatitis B (VHB) es el prototipo de la familia de los Hepadnavirus, tiene múltiples serotipos y se replica *in vivo* por transcripción reversa. El virión es esférico, de 42 nm de diámetro. Existen en él diversas especificidades antigénicas. En primer lugar, en la cubierta externa está el antígeno de superficie (HB<sub>s</sub>Ag), de naturaleza lipoproteica, que también se encuentra libre en el suero, en forma de esferas pequeñas y túbulos de 22 nm de diámetro. En la nucleocápside, o core, que alberga el ADN, se encuentra el antígeno core (HB<sub>c</sub>Ag). El antígeno e (HBeAg) es un derivado del gen que codifica al primero que se secreta al suero. Estos antígenos desencadenan en el organismo sus correspondientes anticuerpos (anti-HB<sub>s</sub>, anti-HB<sub>c</sub> y anti-HBe, respectivamente). El genoma del VHB tiene una longitud de 3,2 kb, y posee cuatro regiones de lectura que corresponden a otros tantos genes. El gen S, que codifica HB<sub>s</sub>Ag y las proteínas pre-S1 y pre-S2, que son importantes para la unión del virus a las células; el gen C, del HB<sub>c</sub>Ag, que con su región pre-core codifica el HBeAg; el gen P, que codifica a la ADN-polimerasa (enzima que repara el genoma); y el gen X, que tiene un papel en la oncogénesis promovida por este virus. Se replica por transcripción inversa de un ARN intermediario produciendo un gran exceso del HB<sub>s</sub>Ag en la forma de esferas de

22 nm y de túbulos (de 100 a 1.000 veces más que viriones) que se liberan en el suero.

El VHB no es un virus directamente citopático. La respuesta inmunitaria del huésped frente a las células hepáticas infectadas, concretamente frente al HB<sub>c</sub>Ag, es la que determina la lesión hepatocelular. La erradicación del virus se produce por lisis celular mediada principalmente por los linfocitos T citotóxicos, lo que produce la alteración hepática en la infección aguda, y también en la infección crónica, aunque esta última no es suficiente para eliminar por completo el virus y la lesión se perpetúa. El VHB es capaz de integrarse en el genoma del huésped, y los hepatocitos que contienen las secuencias integradas no expresan las proteínas de la nucleocápside, produciéndose así su escape a la lisis celular. La respuesta de anticuerpos dirigidos frente a las proteínas de la superficie viral (S, pre-S1, y pre-S2) es la que neutraliza la infección al impedir su unión a las células hepáticas.

**Factores de riesgo:** actividad heterosexual, actividad homosexual, inyecciones de drogas y trabajadores de salud.

**Secuencia de eventos serológicos.** En la *infección aguda*, el HB<sub>s</sub>Ag y HBeAg son los primeros antígenos que aparecen en suero, seguidos por la IgM y anticuerpos anti-HB<sub>c</sub>. Los niveles de HB<sub>s</sub>Ag llegan al pico máximo al mismo tiempo que los niveles de transaminasas y coinciden con la aparición de la ictericia. En pacientes que se recobran completamente de la infección aguda, el HBeAg desaparece y la seroconversión para anti-HBe ocurre en una semana o dos. La IgM y el anti-HBe disminuyen a medida de que la IgG y el anti-HBe se desarrollan. El anticuerpo anti-HB<sub>s</sub> aparece más tarde, cuando desaparece el antígeno HB<sub>s</sub>Ag del suero. En la

**TABLA 1**  
HEPATITIS CRÓNICA B. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

HBeAg	ADN viral	ALT y/o cirrosis	Tratamiento
+	+	≤ 2X ULN	INF, LAM y ADV (eficacia baja)
+	+	≥ 2X ULN	INF, LAM y ADV
-	+	≥ 2X ULN	INF, o LAM, o ADV
-	+	Cirrosis	<i>Compensada:</i> INF bajas dosis o LAM, o ADV. <i>Descompensada:</i> INF contraindicado, LAM se desconoce tiempo de tratamiento.

*infección crónica* el ADN del virus permanece en suero hasta 5 meses post-exposición; en el hígado permanece sin integrar por 5 meses e integrado hasta 20 meses post-exposición. El antígeno HBeAg, seroconvierte a anti-HBe después de 5 meses en suero.

**Secuencia clínica.** El 95% de los casos de hepatitis aguda se resuelve, un 1% hace una hepatitis fulminante y el 4% se cronifica.

**Riesgo de estado portador.** Sólo un 7-10% de los adultos infectados se convierte en portadores; por el contrario, los neonatos son muy susceptibles a ello (90%), seguido por infantes (55%) y niños (25%).

**Diagnóstico.** Las manifestaciones extra-hepáticas aparecen en menos del 10% de los casos, son rash, glomerulonefritis, vasculitis, edema angioneurótico y artritis.

**Profilaxis.** En el caso de la hepatitis B aguda, sólo se deben tomar medidas profilácticas (IGHB más vacuna HBV), si el contacto con el paciente es íntimo. En el caso de hepatitis B crónica, la medida profiláctica a tomar (vacuna HBV) se debe aplicar en caso de contacto de hogar, además del contacto íntimo (5). En ningún momento se tomaran medidas por contacto casual con el paciente.

**Tratamiento.** Las metas iniciales son remisión clínica y pérdida de la infectividad, ello se mide por la pérdida de HBeAg, pérdida de ADN viral cuantitativo y niveles normales de ALT. La meta a largo plazo es obtener una respuesta sostenida al tratamiento, medida por el desarrollo de anti-HBe, pérdida de HBsAg, reacción en cadena de la polimerasa negativa, remisión histológica y reducción de secuelas a largo plazo: cirrosis, hepatocarcinoma (6).

**A quién tratar.** 1) Pacientes con infección HBV crónica, es decir con HBsAG positivo de más de 6 meses. 2) Pacientes con evidencia de replicación viral (ADN viral mayor de 105 copias/mL 3) Evidencias de daño hepático (ALT elevadas o conicidad por biopsia)

**Opciones de tratamiento.:** a) **Interferon/interferón pegilado;** b) análogos nucleósidos (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Famciclovir, Emtricitabine (FTC), Clevudine, L. Deoxythymidine). El manejo a futuro consistirá en combinaciones. El interferón posee efectos antivirales (activación de la ribonucleasa viral, inhibición de la entrada del virus a la célula e inhibición de la replicación viral), pero también tiene efectos sobre la inmunomodulación (mejora la actividad citolítica de las células T, estimula la actividad de las NK y amplifica las proteínas HLA clase I en células infectadas) (7-9).

El interferón es una terapia parenteral; no se han reportado mutantes; el Lamivudine es una terapia oral pero con menos efectos adversos, sin embargo es una terapia larga e indefinida, con resistencia mutante. El Adefovir, por su parte, es también terapia oral y no se ha reportado resistencia un año después, razones en su contra son el hecho de ser una terapia larga e indefinida; cuya toxicidad renal a largo plazo es desconocida

### Hepatitis C

Descrita a mediados de los años 70 se le denominó primero hepatitis "no A, no B" (NANB) y ha disminuido considerablemente desde 1990 con el cribado de donantes en forma rutinaria. Sin embargo, la infección por el virus

de la hepatitis C (VHC) ha alcanzado proporciones epidémicas. En todo el mundo, más de un millón de nuevos casos se comunican anualmente, afectando al 3% de la población mundial.

El virus VHC ha sido clasificado como un miembro de la familia Flaviviridae, Hepacivirus por su estructura genómica. Todos los miembros de esta familia son virus encapsulados, de simple cadena RNA que codifican una poliproteína viral. Tienen pequeño tamaño y envoltura lipídica, sensible a los disolventes orgánicos, se inactivan también con luz UV. Se replica in vivo en hígado y linfocitos de humanos y otros primates. El genoma es ARN, con un solo gen, que codifica una proteína que es luego escindida por proteasas del huésped o del virus. Las proteínas que forman el core y envoltura viral se codifican en regiones del ARN llamadas C, E1, E2 y NS1. Las proteínas no estructurales (enzimas) son codificadas por las regiones NS2, NS3, NS4 y NS5 (10).

**Secuencia.** El ARN-VHC es detectable en el suero en 7 a 21 días después de la exposición, y los anticuerpos anti-VHC aparecen en un plazo medio de 50 días. Al comienzo de la hepatitis los anticuerpos anti-VHC se detectan en el 50-70% de los casos. Entre 3 y 6 semanas después todos los individuos inmunocompetentes tendrán detectable el anti-VHC. Tras la infección el anti-VHC permanece positivo de manera indefinida. Los sujetos anti-VHC positivos deben ser analizados para ARN-VHC. Si es negativo, indica infección resuelta; si es positivo, la infección sigue activa, haya o no disfunción hepática. La detección (experimental) Ag core VHC es posible, pero no está disponible comercialmente aún; útil para identificar infección aguda y predecir respuesta a tratamiento.

**Factores de riesgo.** Las transfusiones, el uso de drogas ilícitas intravenosas y las actividades médicas con materiales no desechables en el pasado son las responsables de la tasa tan elevada de infectados en todo el mundo. La determinación obligatoria de anti-VHC en los donantes de sangre junto con el uso de materiales desechables o esterilizados correctamente ha cambiado notablemente la incidencia de hepatitis C en los países desarrollados. De forma natural, la hepatitis C se difunde poco entre individuos. La convivencia y la vía sexual son vías posibles pero poco eficaces. La tasa de infección en conviven-

tes incluyendo parejas sexuales prolongadas sólo duplica la tasa de infección encontrada en la población general. La transmisión vertical puede ser la transmisión natural más importante y también es poco frecuente. El 3-5% de niños nacidos de madres anti-VHC positivo ARN-VHC positivo resultan infectados (11).

**Espectro de la enfermedad.** Sólo entre el 15 y el 30% de los infectados por el virus HBC se recupera satisfactoriamente de la infección aguda, el resto quedan padeciendo hepatitis crónica leve, moderada o severa. De ellos, un 20% desarrolla cirrosis, con un 4% que deriva en carcinoma y una mortalidad de 3.5%.

**Pruebas de utilidad diagnóstica.** El Inmunoblot recombinante y el RNA HVC cuantitativo, confirman el diagnóstico de Hepatitis C hecho por el Inmunoensayo (ELISA) y los valores de transaminasas. Estos valores, junto al RNA HVC cuantitativo, también permiten evaluar la respuesta al tratamiento, predecir respuesta y/o prolongar el tratamiento.

**Indicaciones para tratamiento.** Pacientes con transaminasas elevadas ( $\geq 6m$ ), Anti-HVC (+), viremia por PCR y biopsia hepática por hepatitis crónica. Tratamiento ALT normales, aun es controversial. Las opciones de tratamiento son el Interferón y la Ribavirina. El interferón (PEGINF  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) inhibe la replicación del ARN y ADN de los virus y amplifica la respuesta inmune celular. Sus efectos adversos son cansancio, resfriado, depresión, insomnio, leucopenia/trombocitopenia y diarrea. La Ribavirina es una prodroga, análoga del nucleósido purina, que inhibe la replicación viral al inhibir la ARN polimerasa; tiene un efecto sinérgico con el Interferón. Sus efectos adversos son anemia hemolítica, tos, rash/prurito, elevación del ácido úrico y teratogenicidad. Aunque en el genotipo 1 la respuesta virológica sostenida PEG IFN  $\alpha$ -2b +Ribavirina es sólo del 33%, en el genotipo 2/3 es del 79%. En análisis de multivariables se ha demostrado que el genotipo 1, los niveles menores basales de HVC, el peso basal más bajo, la ausencia de fibrosis en puentes/cirrosis y los pacientes más jóvenes, se pueden considerar variables asociadas con respuesta virológica sostenida y por tanto, son predictores del curso de la enfermedad. Como futuras opciones terapéuticas se considera un nuevo Interferón oral  $\alpha$  (amarillo) y el Multiferon-Viragen (multiferón humano). Las

variantes de Ribavirina son: molécula BILN 2061, inhibidor de proteína serina proteasa e inhibidor de NS3 proteasa, para los cuales están en desarrollo estudios clínicos.

**Manejo clínico.** La hepatitis crónica C se maneja con PEG INF/Ribavirin, se mide el ARN cuantitativo a las 12 semanas de tratamiento, si no hay cambios mínimos de ARN VHC se evalúa la fibrosis y se suspende la terapia, pero si hay descenso de  $\geq 2 \log$  de ARN del virus, se repite en 24 semanas, para continuar o proseguir el tratamiento dependiendo de que el ARN siga siendo o no positivo (12). Es muy importante la relación dosis/peso y la adherencia adecuada al tratamiento para poder lograr buena respuesta.

### Referencias

1. Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and D. En: Zakim D, Boyer T, editors. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 959-1016.
2. Rawls RA, Vega KJ. Viral hepatitis in minority America. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Feb; 39(2):144-51.
3. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002 Jul; 2(7):395-403
4. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Jun; 963:13-20
5. Atkins M, Nolan M Sexual transmission of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Feb; 18(1):67-72.
6. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; Jul 18; 347(3):168-74
7. Fung SK, Lok AS Viral hepatitis in 2003 *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 May; 20(3):241-7.
8. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*. 2005 Feb 15; 142(4):240-50
9. Vo Thi Diem H, Bourgeois A, Bontems P, Goyens P, Buts JP, Nackers F, Tonglet R, Sokal EM Chronic Hepatitis B Infection: Long Term Comparison of Children Receiving Interferon Alpha and Untreated Controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb; 40(2):141-145.
10. Worman HJ., Lin F. Molecular biology of liver disorders: the hepatitis C virus and molecular targets for drug development. *World J Gastroenterol*. 2000 Aug; 6(4):465-469.
11. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S173-8.
12. Mchutchison J, Fried MW. Current therapy for hepatitis C: pegylated interferon and ribavirin. *Clin Liver Dis*. 2003 Feb; 7(1):149-61. Review.

## Tratamiento de la Hepatitis crónica B y C con ALT normal

*Dr. Enrique Molina*

### Hepatitis B

La hepatitis B afecta a más de 300 millones de personas en el mundo. Aquellos infectados pueden desarrollar hepatitis crónica, cirrosis, o cáncer del hígado. La transmisión vertical es el principal modo de infección en áreas endémicas, mientras que la transmisión horizontal por vías parenterales o sexuales es común en otras áreas.

La respuesta inmune del huésped determina el resultado de la infección por hepatitis B. Los anticuerpos en respuesta a la vacunación protegen contra la infección. En el individuo no protegido, la respuesta por linfocitos T específicos contra el virus y la liberación de citocinas determinan la cura, destrucción o infección crónica de los hepatocitos. Los tratamientos actuales aumentan la respuesta inmune del huésped (interferón) o interrumpen el ciclo de replicación del virus inhibiendo la transcriptasa reversa (análogos de nucleósidos y nucleótidos).

El paciente con hepatitis B crónica y enzimas normales puede estar en fase inactiva de la infección o ser inmunotolerante. Es importante saber que valores de ALT normales no descartan la replicación viral y por tanto deben ser considerados en conjunto con el nivel de ADN viral (HBV-DNA) en sangre para definir el estadio de la enfermedad. La fase inactiva se caracteriza por tener niveles bajos de carga viral ( $< 10^5$  copias/mL), antígeno e (HBeAg) negativo, y enzimas persistentemente normales. Este individuo no tiene daño hepático cuando se le realiza biopsia y por lo tanto no requiere tratamiento. Se recomienda seguir con laboratorios cada 6 a



12 meses para detectar si hay algún cambio en la actividad viral. El individuo inmunotolerante se caracteriza por tener enzimas normales con evidencia de replicación viral (niveles de HBV-DNA > 10<sup>5</sup> copias/mL) y antígeno e positivo (HBeAg). Histológicamente hay mínima inflamación y fibrosis. El tratamiento de estos individuos es controversial debido a su pobre respuesta a la terapia antiviral basados en pérdida del HBeAg o seroconversión de HBeAg a anti-HBe. Usando interferón la pérdida del HBeAg es de 0-2.5%. Usando Lamivudina por 5 años es tan sólo 25% comparado con una probabilidad de 69% de desarrollar una mutación resistente a la lamivudina. La eficacia del Adefovir en pacientes con enzimas normales es desconocida, pero al igual que el interferón y la Lamivudina, la respuesta es mejor en la medida en que el ALT esté más elevado. Con la combinación de famciclovir y timosina por 26 semanas Lau reportó seroconversiones del HBeAg a anti-Hbe de 16% en un pequeño número de pacientes, concluyendo que la combinación de nucleósidos y agentes inmunomoduladores debe ser explorada en estos pacientes. La eliminación del virus depende no solo de la potencia del agente antiviral en reducir la carga viral, sino también de la respuesta inmológica del huésped que es reflejada de manera indirecta por la elevación de las enzimas. Los pacientes inmunotolerantes tienen muy poca probabilidad de lograr eliminar el virus a menos que se pueda revertir la tolerancia. El tratamiento con los medicamentos actuales sería por tiempo prolongado, costoso, con riesgos de efectos adversos y desarrollo de resistencia. Por todo esto no se recomienda tratar a pacientes inmunotolerantes con los medicamentos actuales.

Sin embargo el paciente usualmente inmunotolerante puede desarrollar enzimas anormales durante el curso de la infección viral y tener complicaciones como cirrosis, hipertensión portal o carcinoma hepatocelular. En estos momentos, cuando se rompe la inmunotolerancia, el tratamiento tiene mayor probabilidad de ser efectivo y beneficiar al paciente acortando el período de daño hepático activo. Ciertos pacientes inmunotolerantes como aquellos que van a ser inmunosuprimidos por quimioterapia o trasplante de médula ósea pudieran también beneficiarse al ser tratados en forma preventiva y así

evitar reactivación viral. Un tratamiento efectivo en el paciente inmunotolerante pudiera prevenir las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, actualmente se recomienda seguir al paciente cada 6 meses con laboratorios para intervenir en caso de que la enfermedad se reactive.

## Referencias

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857-861.
- Lau GK, Nanji A, Hou J, *et al.* Thymosin and famciclovir combination therapy activates T-cell response in patients with chronic hepatitis B infection in immune-tolerant phase. *J Viral Hepat* 2002; 9:280-287.
- Keeffe EB, Dietrich DT, Han SH, *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *CLin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:87-106.
- Liaw YF, Leung N, Guan R, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:239-245.

## Treatment of Chronic Hepatitis C

Chronic hepatitis C affects 300 million people worldwide. In the United States at least 4 million people have been exposed and 2.7 million are chronically infected with Hepatitis C. Approximately 30,000 new infections occur each year. Seventy percent of those patients acutely infected will silently develop chronic viremia, and 20% may develop cirrhosis over a 20 year period. Hepatitis C is the leading cause of chronic liver disease including cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver transplantation in the United States. It accounts for 8,000 deaths each year, and this number is expected to triple in the next 10 to 20 years if the natural history is not altered with effective therapy or preventive measures.

### Preventive Treatment

No vaccines are available to prevent hepatitis C. Passive immunization is not effective, since there is no protective antibody.

HCV testing is routinely recommended for:

- individuals with *increased risk for infection* (ever injected illegal drugs, received clotting factors made before 1987, received blood/organs before July 1992, ever on

chronic hemodialysis, and evidence of liver disease);

- individuals after exposure: healthcare, emergency, public safety workers after needle stick/mucosal exposures to HCV-positive blood, and children born to HCV-positive women.

To prevent transmission, the CDC and NIH recommend:

1. Universal precautions in health care settings.
2. HCV-positive individuals should refrain from donating blood, organs, tissues or semen. Individuals with risk factors (i.e.: intravenous drug use) must be deterred from donating blood.
3. In persons with multiple sexual partners, the use of latex condoms should be strongly encouraged. In monogamous long-term relationships no changes in sexual practices are recommended. The sexual partner should be tested for HCV antibody.
4. Razor blades and toothbrushes should not be shared. Covering of open wounds is recommended.
5. Pregnancy is not contraindicated. The risk of transmission is less than 6%. Babies should be tested for anti-HCV after 15 months. Breast feeding is safe.
6. Needle exchange programs should be expanded.

HCV is not spread by kissing, hugging, sneezing, coughing, food or water, sharing eating utensils or drinking glasses, or casual contact. Infected individuals should not be excluded from work, school, play, child-care or other settings based on HCV infection status.

#### Antiviral Treatment

Once the diagnosis is established, if treatment is contemplated a PCR is necessary to document viremia. Specificity for current PCR assays exceeds 98%. A liver biopsy is of great value to determine disease severity, and to discuss prognosis with the individual patient. However, it is not required prior to treatment. HCV-RNA levels are stable in untreated patients and can be used to evaluate response to treatment. However, there is significant variability in the

levels amongst different RNA assays. Therefore we must use the same quantitative assay when following viral titers serially. There is little correlation between viral titer and disease severity or disease progression. Higher levels are associated with lower sustained response rates after IFN therapy, and possibly with a higher risk of mother-to-infant transmission. The patient should limit or abstain from alcohol use. Vaccination against hepatitis A and B is recommended.

Current standard treatment using Pegylated Interferon and Ribavirin is recommended for patients with normal or abnormal transaminases, histological evidence of inflammation and serum PCR positive for HCV-RNA. The patient should be informed of the potential benefits and risks of Interferon alfa treatment. Patients likely to respond normalize transaminases and PCR becomes negative or decreases by 2 logs within 12 weeks (Early virological response: EVR). Non-cirrhotics with relatively low serum levels of HCV-RNA are more likely to respond to interferon therapy. Patients infected with genotype 1 have a lower chance to eliminate the virus. Although cirrhotic patients are less likely to respond, they may develop life threatening complications of hepatitis C if not treated. Decompensated cirrhotics should not be treated with interferon outside of a research protocol.

#### History

Numerous studies demonstrated that alfa interferon (IFN) given in doses from 1-6 million units (MU), usually three times a week (tiw) for 4-18 months resulted in a 35-50% end of treatment response rate and only 15 to 25% had a sustained virological response (HCV-PCR negative 6 months after the end of treatment).

Ribavirin is a synthetic guanosine analogue with antiviral effects against DNA and RNA viruses. When used alone against hepatitis C had no effect on serum HCV RNA levels. However, when used in combination with alfa-Interferon for 12 months it significantly improved sustained virological response rates. The results of two large randomized trials using IFN 3 MU tiw and Ribavirin 1000-12000 mg per day showed sustained virological response rates of 38% - 43%. Factors associated with a sustained re-

sponse included genotype 2 or 3, viral load less than 2 million copies per mL (equivalent to 850,000 IU/mL), and minimal fibrosis. In the European study age less than 40 and female sex were also associated with good response. More recent studies suggest that body mass index (BMI) and not gender is a predictor of response and fibrosis progression.

The attachment of polyethylene glycol moiety to interferon alfa results in a compound (pegylated interferon) that has sustained absorption, a slower rate of clearance, and a longer half-life than unmodified interferon alfa. Pegylated Interferon can be used subcutaneously once weekly. Peg-interferon monotherapy at doses of 1 mcg per Kg ( $\alpha 2b$ ) or 180  $\mu\text{g}$  ( $\alpha 2a$ ) once per week for 48 weeks induced sustained virological response in 25%-39% of previously untreated patients (vs 12%-19% with interferon monotherapy,  $p=0.001$ ). Peg-Interferon- $\alpha 2a$  was also superior to standard interferon monotherapy in previously untreated cirrhotics (30% vs 8%,  $p=0.001$ ).

#### **Pegylated Interferon and Ribavirin (Current Standard Therapy)**

Weekly injections of Pegylated interferon- $\alpha 2b$  (1.5 mcg/Kg) or alfa-2a (180 mcg) in combination with daily oral ribavirin for 48 weeks are superior to standard interferon-ribavirin achieving sustained virological responses of 54 to 56%. When the dose of Ribavirin is adjusted by weight and maintained during 80% of treatment, the sustained response rate to Pegylated Interferon is increased. In genotype 1 sustained virological responses were 42 to 46%. For genotypes 2 or 3 sustained virological responses of 76-82% can be expected with only 24 weeks of treatment and using 800 mgs of Ribavirin daily. Early virological response predicts sustained virological response. Early virological response is defined by a  $>2$  log decrease or negative PCR during the first 12 weeks of treatment. Preliminary data suggests that patients with genotypes 2 or 3 with negative PCR at 4 and 8 weeks may achieve sustained virological responses with treatments as short as 12, 14 or 16 weeks. Genotype 3 appears to be more likely than Genotype 2 to relapse after the end of treat-

ment, particularly in association with high viral load, males, steatosis and fibrosis.

Approximately 30% of patients with chronic hepatitis C have normal ALT. Most have mild disease but 10% may have advanced fibrosis or cirrhosis. SVR are similar to patients with abnormal ALT and vary according to genotype. Treatment may be justified in these patients with mild disease to: prevent progression, transmission, extrahepatic manifestations and improve quality of life.

Sustained virological response has been associated with resolution of liver injury, reduction in hepatic fibrosis, and a very low likelihood of recurrent HCV infection. In Japan, the incidence of hepatocellular carcinoma has also been decreased.

Side effects of treatment lead to discontinuation in approximately 20 percent of patients. Flu like illness, malaise, fever, rigors, myalgias, rash, depression and alopecia are common. Education of patients and caregivers, and frequent monitoring of therapy is necessary to treat side effects and prevent discontinuation of therapy. Cytopenias may be treated with dose reductions or hematopoietic growth factors. Ribavirin causes hemolytic anemia and is teratogenic. Erythropoietin at doses of 40,000 IU allows to maintain higher doses of Ribavirin and improves quality of life of patients on treatment. Ribavirin should not be used in patients unwilling to practice contraception or with heart disease. While the use of Interferon-Ribavirin has become the standard treatment for eligible patients infected with hepatitis C, effectiveness and side effect profile need to be further improved. Many patients in high risk groups still remain ineligible for therapy.

Individuals who responded while on treatment with interferon monotherapy or combination interferon ribavirin but relapsed after treatment can achieve 50% sustained virological response (SVR) with combination Pegylated interferon and Ribavirin (Peg-Rbv). Previous non responders to monotherapy have a 27 to 34% SVR with Peg-Rbv. Non responders to combination treatment have SVR rates of only 9 to 12%. Non responders to Peg-Rbv do not respond to retreatment. Retreatment with Peg-Rbv can be considered for patients who had reductions in

dose or duration of treatment due to cytopenias and may be rescued with granulocyte colony-stimulating factor or erythropoietin. Factors that favor response to re-treatment with Peg-Rbv include: failed monotherapy, genotype 2/3, low viral load, lack of cirrhosis, non African-American, previous suboptimal therapy, previous relapse or partial response. Other re-treatment options include using standard doses of other Peg-Rbv, increasing the dose of Interferon or ribavirin, or using low dose maintenance Pegylated Interferon. Three long term studies are evaluating the role of low dose Peg-Interferon maintenance in patients with advanced fibrosis who did not respond to Peg-Rbv. The aim is to prevent complications of cirrhosis, stabilize or reduce inflammation and fibrosis in those treated. Some patients do not achieve an early virological response at 12 weeks but are late responders being PCR negative at 24 weeks. These patients may benefit from extending treatment to 72 weeks, decreasing relapse rates to 34% from 60% at 48 weeks.

Because current medical therapy is expensive, complex, and with multiple side effects, many physicians are reluctant to offer it to their patients. Without effective therapy the natural history of the disease will lead to an increasing number of patients with cirrhosis and its consequences. HCV-related disease is now the leading indication for liver transplantation. The combination of Pegylated Interferon and Ribavirin offers for the first time a chance to eradicate the virus in most eligible patients who receive treatment. Development of safer, more effective drugs and combination regimens, will eventually allow us to expand the population of patients treated successfully, and prevent Hepatitis C induced complications.

## References

- Alter M, Kruszon-Moran D, Nainan O, *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62.
- Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990; 39 (No.RR-2).
- Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. 1998; vol 47/RR-19.
- National Institute of Health. Consensus development conference statement: Management of Hepatitis C. June 10-12,2002; Bethesda,Md.
- Poynard T, Marcellin P, Lee S, *et al.* Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
- McHutchison J, Gordon S, Schiff E, *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92
- Davis G, Esteban-Muir R, Rustgi V, *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
- Shiffman M, Reddy KR, Wright T, *et al.* A controlled, randomized, multicenter, descending dose phase II trial of pegylated interferon alfa-2a (PEG) vs standard interferon alfa-2a (IFN) for treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; April L0418.
- Heathcote J, Shiffman M, Graham E. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673-80.
- Michael P Manns, John G McHutchison, Stuart C Gordon, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KF, *et al.* Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347; 975-982.
- Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, *et al.* Peginterferon alfa 2a (40KD) in combination with Ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002; 36:3.
- Mangia A, Minerva N, Ricci GL, *et al.* HCV genotype 2 and 3 can be cured by Peg-IFN-alfa-2B and RBV for 12 wks: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2004; 40(suppl 1):34. Abstract 93.
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, *et al.* Short (14 weeks) treatment with pegylated interferon alpha-2B and ribavirin in patients with hepatitis C genotype 2/3 virus infection and early virological response. *Hepatology.* 2004; 40(suppl): 252A. Abstract 197.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.*2002; 122:1303- 1313.

- Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, *et al.* A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology*. 1999; 117:1164-1172.
- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004; 126:1015-1023.
- Poynard T, Schiff E, Terg R, *et al.* EPIC3 trial. High early viral response (EVR) with Peg-Intron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD) in previous interferon/ribavirin HCV treatment failures: early results of the EPIC3 trial. *Hepatology*. 2004; 40:238A. Abstract 170.
- Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results. *Gastroenterology*. 2003; 124:A-714 Abstract 504.
- Brouwer JT, Nevens F, Bekkering FC, *et al.* Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C: A Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol*. 2004; 40:689-695.
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, *et al.* Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: Final results of the randomized, multicenter TeraViC-4 study. *Hepatology*. 2004; 40:218A. Abstract 126.
- Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H, *et al.* Reduction of the relative relapse rate by prolongation of the duration of a therapy with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with genotype 1 infection up to 72 weeks. *Hepatology*. 2004; 40:238A. Abstract 169.
- Afdhal N, Freilich B, Levine R, *et al.* Colchicine versus Peg-Intron long term (COPILOT) trial: Interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology*. 2004; 40:239A. Abstract 171.

---

---

# ***SIMPOSIO: Paciente cirrótico. ¿Hasta cuándo tratarlo y cuándo referirlo?***

**Moderador: Dra. Maribel Lizarzabal (Maracaibo)**

## **Prevención y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal**

*Dra. Gisela Romero*

La cirrosis hepática es causada frecuentemente por Hepatitis Viral crónica B o C o por Alcoholismo. La cirrosis constituyó la 12ª causa de muerte en los Estados Unidos durante el año 2000, lo que significó 25.000 muertes o más.

Revisemos sus complicaciones:

La Ascitis es la complicación más común de la cirrosis, seguida del sangrado por varices esofágicas, infecciones del líquido ascítico (peritonitis bacteriana espontánea), encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y otros. La ascitis se asocia a una pobre calidad de vida, incrementa el riesgo de infecciones y de insuficiencia renal con resultados deletéreos a largo plazo.

### **Ascitis**

#### **Fisiopatología**

El principal factor que contribuye a la ascitis es la vasodilatación esplénica. El incremento de la resistencia hepática al flujo portal debido a cirrosis, causa desarrollo gradual de la hipertensión portal, formación de colaterales venosas y cortocircuitos hacia la circulación sistémica, posteriormente existe producción local de vasodilatadores, principalmente óxido nítrico, el cual conduce a vasodilatación arterial esplénica. La presión se mantiene por activación de vasoconstrictores y factores antinatriuréticos para mantener la homeostasis, lo que resulta en retención de sodio y fluidos. La combinación de hipertensión portal y vasodilatación arterial es-

plácica, alteran la presión capilar y la permeabilidad intestinal, facilitando el acúmulo de fluidos dentro de la cavidad abdominal; con el progreso de la enfermedad, se altera la excreción renal de agua libre y los cambios ocurridos por vasoconstricción renal, producen hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal.

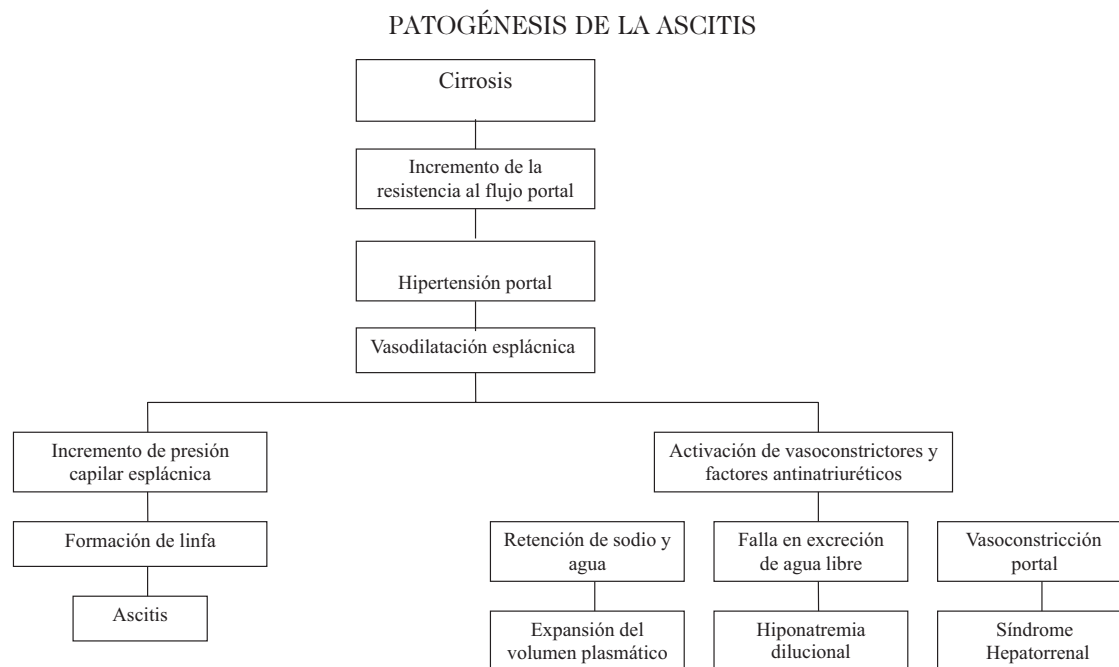
#### **Evaluación general de pacientes con ascitis**

Incluye la evaluación de la función hepática, renal y circulatoria.

Los pacientes deberían ser evaluados sin recibir agentes diuréticos, es necesario realizar paracentesis y evaluar la citoquímica (celularidad, deshidrogenasa láctica-DHL, glucosa, proteínas y albúmina, Gram, pH) del líquido ascítico. Para determinar la presencia o no de Hipertensión Portal se establece el gradiente de albúmina sérica-albúmina del líquido ascítico (GASA alto  $\geq 1.1$  g/dL  $\rightarrow$  Hipertensión portal) y determinar si existe infección del líquido (neutrófilos  $\geq 250 \times \text{mm}^3 \rightarrow$  Infección). Todo paciente con ascitis debería ser evaluado para trasplante hepático ya que su presencia se ha asociado a pobre sobrevida a largo plazo (sobrevida en cinco años 30 a 40% vs 70 a 80% en pacientes que van a trasplante hepático).

#### **Evaluación de pacientes con cirrosis y ascitis**

- Función hepática:
  - Pruebas de función hepática y de coagulación, hematología, plaquetas.
  - US abdominal o TAC abdominal.
  - Endoscopia digestiva superior.
  - Biopsia hepática en pacientes seleccionados.



- Función renal y circulatoria:
  - Creatinina sérica y electrolitos: Na<sup>+</sup> urinario (Na<sup>+</sup> en orina de 24 horas)
  - Proteínas urinarias (de orina de 24 horas)
  - Presión arterial.
- Evaluación de líquido ascítico:
  - Celularidad
  - Cultivo bacteriano
  - Proteínas totales
  - Albúmina
  - Glucosa
  - DHL
  - Amilasa
  - Triglicéridos
  - Citología

#### Manejo de la ascitis

La reducción del consumo de sodio es beneficiosa en pacientes con ascitis, particularmente aquellos con severa retención de sodio que responden poco o nada a los diuréticos. Una dieta hiposódica (60 a 90meq/día de Na<sup>+</sup> equivale a 1500-2000 mg de sal/día) puede facilitar la eliminación de la ascitis y retarda el acúmulo de líquido. La ingesta de líquido se restringe a 1000 mL/día sólo en casos de hiponatremia dilucional, condición caracterizada por una con-

centración sodio sérico <130 mmd/L en presencia de ascitis, edema, o ambos. La hiponatremia dilucional se produce por falla en la excreción renal de agua libre con altas concentraciones de hormona antidiurética.

#### Ascitis de volumen moderado

Esta condición se debe a un balance de sodio positivo debido a una excreción de sodio muy baja con respecto al consumo, con excreción renal de agua libre y filtración glomerular normal. Este tipo de pacientes no requieren hospitalización. En la mayoría de los casos, un balance de sodio negativo y pérdida de líquido, se alcanza rápidamente con dosis bajas de diuréticos: Espirinolactone: 50-200 mg/día o Amiloride: 5-10 mg/día. Se puede agregar Furosemida 20-40 mg/día durante los primeros días para incrementar la natriuresis (especialmente si hay edema).

Se recomienda una pérdida de peso, de 300 a 500 g/día, en pacientes sin edema periférico y 800 a 1000 g/día en aquellos con edema, de esta forma se previene la insuficiencia renal de origen prerrenal. La respuesta a diuréticos puede ser evaluada con el peso diario y examen físico, no se recomienda de rutina el sodio urinario, con sus excepciones.

### Ascitis de gran volumen

Este tipo de ascitis produce discomfort abdominal e interfiere con la actividad diaria regular. Estos pacientes usualmente presentan gran retención de sodio (Sodio urinario  $< 10 \text{ mm}^3$ ), por lo que el líquido se acumula rápidamente, y se debe restringir el consumo diario de sodio. La mayoría de los pacientes con ascitis de gran volumen, conservan la excreción renal de agua libre, el sodio sérico es normal o discretamente elevado.

Existen 2 estrategias terapéuticas para la ascitis de gran volumen:

- Paracentesis de gran volumen
- Uso de diuréticos hasta obtener dosis máximas
  - Espironolactona: 400 mg/día
  - Furosemda: 160 mg/día

Los estudios randomizados que comparan ambas estrategias soportan que la paracentesis ser el método de elección, sin que existan diferencias entre ellas en cuanto a mortalidad, sin embargo la paracentesis a gran volumen es más fácil, más efectiva y asociada a menores efectos adversos. Los diuréticos quedan como terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia de la ascitis.

La remoción de gran volumen de líquido ascítico requiere el uso de expansores de plasma para evitar la reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo y la actuación de vasoconstrictores y factores antinatriuréticos, todo lo cual provocaría una disfunción circulatoria con recurrencia de la ascitis, hiponatremia dilucional o síndrome hepatorenal. Entre los expansores de volumen, la albúmina es superior al dextrán 70 y a la polígélina en la prevención de la disfunción circulatoria, pero su uso sigue siendo controversial por su alto costo y la pérdida de beneficios en la sobrevida.

Entre las complicaciones de la paracentesis se encuentran la infección y perforación intestinal, ambas extraordinariamente raras. El sangrado del sitio de punción o homoperitoneo presenta una incidencia muy baja, sin embargo, las pruebas clínicas, excluyen pacientes con elevados tiempos de protrombina ( $>21$  segundos), o plaquetas  $<50.000$ cc.

### Ascitis refractaria

Ocurre en el 5 y 10% de los pacientes con ascitis y se define como pérdida de respuesta a

altas dosis de diuréticos, recurrencia de efectos colaterales debido al uso de diuréticos, encefalopatía hepática, hiponatremia, azotemia, que conduce a disminuir u omitir los mismos. Se trata de pacientes con alto riesgo de síndrome hepatorenal tipo 1.

La ascitis refractaria se maneja con repetidas paracentesis de gran volumen con uso de expansores de plasma y con shunts postostomiales, shunts intrahepático transyugular (TIPS). Las paracentesis de gran volumen se realizan cada dos o cuatro semanas y es la estrategia más ampliamente aceptada en caso de ascitis refractaria. Los TIPS son altamente efectivos en el control de la ascitis y de la función renal, pero tiene la desventaja de la estenosis del stent (que ocurre en el 75% de los casos, después de 6 a 12 meses del procedimiento), recurrencia de la ascitis, encefalopatía hepática y altos costos, sin contar que es un procedimiento no disponible en muchos centros.

### El síndrome hepatorenal (SHR)

Es una complicación de la cirrosis en su etapa final, caracterizada por la falla renal, alteración en el sistema hemodinámico y activación de sistemas vasoactivos endógenos.

El SHR ocurre en el 10% de los pacientes con cirrosis avanzada y ascitis. Ocurre por vasoconstricción de la circulación renal. Para establecer el diagnóstico de SHR es necesario excluir causas no funcionales de insuficiencia renal.

Existen dos tipos de SHR:

- Tipo 1: Caracterizado por un rápido desarrollo de insuficiencia renal, con progresiva, y rápida elevación de la creatinina sérica, con muy mal pronóstico y sobrevida de 2 semanas aproximadamente.
- Tipo 2: Se caracteriza por insuficiencia renal menos severa, asociada a ascitis refractaria y mejor pronóstico.

El trasplante hepático es la mejor opción en pacientes seleccionados pero no siempre es aplicable, específicamente en pacientes con SHR tipo 1 debido a la corta expectativa de sobrevida.

El uso de drogas vasoconstrictoras (análogos de vasopresina ó agentes  $\alpha$  adrenérgicos) en combinación con albúmina, son efectivos en dos tercios de pacientes.



**TABLA I**  
INTERVENCIÓN EFECTIVA PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES  
EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ASCITIS

Complicaciones	Intervención	Resultado
Sangrado gastrointestinal por várices esofagógicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propranolol o Nadolol (incremento progresivo de la dosis hasta reducir la frecuencia cardiaca en un 25% o 55-60 latidos x<sup>1</sup>)</li> </ul>	Reduce el riesgo de sangrado variceal y mejora la sobrevida.
Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) con sangrado variceal agudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norfloxacin oral (400 mg BID durante 7 días)</li> <li>• Ofloxacin Ev (400 mg/día durante 7 días)</li> <li>• Ciprofloxacina Ev 200 mg/día más amoxicilina-ácido clavulánico (1 g y 200 mg, respectivamente TID) durante 7 días.</li> </ul>	Reduce riesgo de PBE y mejora la sobrevida
Pacientes con proteínas en líquido ascítico <15G/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norfloxacin oral (400 mg/día indefinidamente)</li> <li>• Ciprofloxacina oral (750 mg/semanal indefinidamente)</li> <li>• Trimetoprim-sulfametoxazol (160 y 800 mg respectivamente durante 5 días/semanas indefinidamente)</li> </ul>	Reduce el riesgo primer episodio de PBE
Síndrome hepatorenal en pacientes con PBE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albúmina EV (1.5 g/kg peso al momento del diagnóstico y luego 1g/kg peso, durante 2 días más.</li> </ul>	Reduce el riesgo de síndrome hepatorenal y mejora la sobrevida.

El Octreótide es inefectivo si se administra solo, y ha demostrado beneficios al combinarlo con Midodrine. Se ha observado que pacientes que responden a la Terlipresina muestran mayor sobrevida que aquellas que no responden.

El uso de dopamina y prostaglandinas es inefectivo para tratar pacientes con SHR, los TIPS parecen ser efectivos en el tratamiento del SHR pero existe pocos datos sobre sus beneficios.

La hemodiálisis no debe ser usada en forma rutinaria debido a que no mejora los resultados, sin embargo, puede ser una alternativa antes de trasplante hepático, en pacientes que no han respondido a tratamiento médico.

#### Crterios diagnósticos de SHR

- Creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL. o clearance de creatinina endógena  $<40$  mL/min.
- Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdida de líquido, ausencia de drogas nefrotóxicas.
- Ausencia de mejoría sostenida de la función renal (disminución de creatinina sérica  $\leq 1.5$  mg/dL) después de discontinuar

**TABLA II**  
RECOMENDACIÓN TERAPÉUTICA  
PARA PACIENTES CON SHR

Recomendación	Referencia
Norepinefrina (0.5-3 mg/h Ev)	Duvoux <i>et al.</i>
Midodrine (7-5 mg VO TID e incrementa 12.5 mg TID si es necesario) en combinación con Octreótide (100 mg SC TID hasta 200 mg TID si es necesario)	Angeli <i>et al.</i>
Terlipresina (0.5-2 mg Ev cada 4 a 12 horas )	Uriz <i>et al.</i> Moreau <i>et al.</i> Ortega <i>et al.</i>
Constante administración de albúmina (1 g/kg EV/día seguido por 20-40 g/día) durante 5-15 días.	Duvoux <i>et al.</i> Angeli <i>et al.</i> Uriz <i>et al.</i> Ortega <i>et al.</i>

los diuréticos ó de realizar expansión del plasma.

- Ausencia de proteinuria (<500 mg/día) o hematuria (<50 células rojas por cc)
- Ausencia de evidencia ultrasonográfica de nefropatía obstructiva o enfermedades del parénquima renal.
- Concentración del sodio urinario <10 mosm/L.

### Hemorragia digestiva debido a várices esofagogástricas

El Sangrado de várices esofagogástricas es la mayor complicación de los pacientes con Hipertensión Portal y cirrosis hepática y representa el 10 al 30% de todos los casos de hemorragia digestiva superior 1. El sangrado variceal ocurre en el 25 al 30% de los pacientes con cirrosis y está asociado a una alta tasa de morbimortalidad y altos costos hospitalarios. El 30% de los episodios de sangrado variceal inicial son fatales y el 70% de los que sobreviven, recurren en un periodo menor de 2 años.

La patogénesis de las várices gástroesofágicas incluye la presión venosa portal la cual es directamente relacionada al flujo sanguíneo y la resistencia, según la ley de Ohm:

$$P = Q \times R$$

donde P es la presión del vaso, Q es el flujo sanguíneo y R es la resistencia al flujo.

Recientes estudios sugieren que un desbalance entre potentes vasoconstrictores como la Endotelina 1 y un potente vasodilatador, el Oxido Nítrico, pueden ser importantes en la génesis del incremento de la resistencia intrahepática, el cual es un componente temprano y crítico en la mayoría de las formas de Hipertensión Portal.

Las várices son colaterales postsistémicas formadas en canales vasculares preexistentes que se dilatan por la H.P. El gradiente de presión venoso hepático definido como la diferencia entre presión de vena porta y de vena hepática normalmente es menor de 5 mmHg; se requiere un gradiente de presión tres veces mayor para dilatar las várices esofágicas distales.

El 40 al 60% de los pacientes con cirrosis presentan várices esofagogástrica y el sangrado ocurre solo en un tercio de estos pacientes.

Factores físicos, como las propiedades elásticas de los vasos y la tensión de la pared vascular, factores clínicos como el consumo de alcohol y pobre función hepática, predictores endoscópicos tales como várices grandes y signos de color rojo sobre las várices, son factores asociados a mayor riesgo de sangrado variceal. La clasificación de Child Pugh se relaciona igualmente con el pronóstico. Los mecanismos fisiopatológicos propuestas que pudieran explicar el sangrado por várices esofágicas contemplan: La hipotensión del esfínter esofágico inferior, esofagitis por reflujo, úlcera ácido-péptica, desgarró de Mallory Weis, Hipertensión Portal sola, tamaño de las várices, presencia de signos de color rojo y tensión de la pared de la várix.

El tratamiento farmacológico para el paciente con sangrado variceal agudo cuenta con la ventaja de que no requiere experiencia técnica especial antes de su administración. La Vasopresina reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la presión portal; se administra por vía endovenosa pero su uso es muy limitado porque causa vasoconstricción sistémica y severas complicaciones vasculares tales como infarto cardíaco y mesentérico, aunque la adición de nitroglicerina mejora la eficacia terapéutica. La Terlipresina es un análogo de la Vasopresina con menores efectos colaterales. La Somatostatina es un péptido natural y sus análogos sintéticos, Octreótide y Vapreótide, detienen el sangrado en un 80% de los pacientes y se consideran equivalentes a la Vasopresina, Terlipresina, y terapia endoscópica en el control del sangrado variceal agudo. La adición de Octreótide o Vapreótide a la escleroterapia o ligadura endoscópica de várices, durante un periodo de 5 días, mejora el control del sangrado y reduce los requerimientos de transfusión, particularmente dentro de las primeras 24 a 48 horas.

La terapia endoscópica consiste en esclerosis o colocación de ligas; ambas detienen el sangrado en un porcentaje alto (80 a 90%) sin embargo las complicaciones asociadas a la ligadura son menores. El sangrado de várices gástricas, por tener éstas una localización más profunda en la submucosa, ofrece más dificultades para su control con la escleroterapia o ligadura. El N-butyl-2 cyanoacrylate, ha demostrado ser más efectivo para el control de la hemorragia por várices gástricas.

La colocación del balón de Sengstaken-Blackmore aplica presión directa sobre las várices que sangran y se logra en la mayoría de los casos el éxito hemostático; sin embargo, debe ser considerado como un procedimiento de rescate para luego dar la terapia definitiva.

El Shunt Portosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS) consiste en la colocación de una prótesis metálica expandible a través del tracto creado entre la vena hepática y una rama intrahepática de la vena porta. Se asocia con más baja morbimortalidad que cuando se compara con los Shunt quirúrgicos.

Tratamiento quirúrgico: Debe ser considerado en casos de hemorragia continua o resangrado temprano que no ha podido ser controlado con medidas endoscópicas y farmacológicas. Entre las alternativas quirúrgicas se encuentran los Shunt portosistémicos y la transección esofágica.

#### **Falla para el control del sangrado**

- Dentro de 6 horas alguno de los siguientes factores:
  - Transfusión de 4 Ud de sangre o más y dificultad para incrementar la presión sistólica de 20 mmHg a 70 mmHg o más.
  - Reducción del pulso < 100/min.
- Después de 6 horas 8 algunos de los siguientes factores:
  - Ocurriencia de hematemesis.
  - Reducción de la presión sanguínea más de 20 mmHg.
  - Incremento del pulso > 20/min.
  - Transfusión de 2 ud. de sangre o más, necesario para llevar el Htc > 27% o la Hb > 9 g/dL.

#### **Resangrado**

Ocurriencia de nueva hematemesis o melena después de un periodo de  $\geq$  24 horas, desde que presentó 24 horas con estabilidad hemodinámica.

Entre los factores que predicen el resangrado temprano, se encuentran, tamaño de las várices, edad > 60 años, severidad del sangrado inicial (admisión Hb < 8g/dL), insuficiencia renal, manejo de la volemia, sepsis. La medición del gradiente de presión venosa hepática, es

también predictor de resangrado temprano y mortalidad. Pacientes con HVPG > 20 mmHg durante el episodio de sangrado agudo, presentan mayor riesgo de resangrado temprano y mortalidad al año.

#### **Encefalopatía hepática**

Es una complicación de la Hipertensión Portal caracterizada por disfunción del sistema del sistema nervioso central debido a insuficiencia hepática y la aparición de un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con el grado de los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Se presenta tanto en insuficiencia hepática aguda como crónica.

#### **Fisiopatología**

La principal teoría se basa en las sustancias nitrogenadas derivadas del intestino que afectan la función cerebral. Estas sustancias alteran la neurotransmisión, las principales vías son las glutamatergicas, serotoninérgica, ácido gamma aminobutírico (GABA-érgico) y catecolaminas.

#### **Manejo de la encefalopatía hepática aguda en cirrosis**

1. Intubación endotraqueal en pacientes con encefalopatía grado III-IV.
2. Evitar sedación.
3. Corregir factores precipitantes.
4. Nutrición: iniciar nutrición enteral con proteínas a razón de 0.5 g/kg/día e incremento progresivo de 1-1.5 g/kg/día (casos de encefalopatías grados III y IV)
5. Lactulosa vía enema rectal o por sonda nasogástrica según el grado de compromiso neurológico, dosis cada hora hasta que inicie las evacuaciones.
6. Flumazenil: vía endovenosa en casos seleccionados.

#### **Manejo de la encefalopatía hepática crónica en cirrosis**

1. Evitar y prevenir factores precipitantes.
2. Nutrición: aumentar consumo de proteínas preferiblemente de origen vegetal. Los

aminoácidos de cadena ramificada puede considerarse para pacientes que no toleren todas las proteínas.

3. Lactuosa: Dosis que logren 2 a 3 evacuaciones por al día. Los antibióticos se reservan para pacientes que no respondan a disacáridos.
4. Referir a trasplante hepático en condición apropiada.

### Encefalopatía mínima

Se trata de déficit neuropsicológico en pacientes con cirrosis en el orden motor y de la atención, y dicha disfunción afecta su calidad de vida. El uso de disacáridos no absorbibles por vía oral parece ser de ayuda y se debe evitar el uso de benzodiazepinas para las dificultades en el sueño.

### Referencias

- Gothenburg *et al.* Natural history of esophageal varices – Sahlgrenska Hospital. Sweden 2003.
- Grahamdy y Smtlt JL. Gastro 80: 800, 1981.
- Cello J. Endoscopy Therapy for bleeding. Esophageal varices. ASGE 2003.
- Beppuk *et al.* Gastro Endoscopy 27: 213, 1981.
- Lebrec D *et al.* Gastro 79: 1139, 1980
- Infante-Rivard *et al.* Gastro 1989, 96: 1084.
- Laine L. Upper gastrointestinal tract hemorrhage. West. J. Med 1991; 155: 274 – 9.
- Gralnek IM, Jonson DM, *et al.* The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: Cost effectiveness implications of endoscopy therapy. Hepatology 1999; 29: 44 -50.
- Burraghs AK, Me Cormickpa. Natural history and prognosis of variceal bleeding. Clin Gastroenterología 1992, 6:43 7 – 50.
- Cello IP, Grendell JH. *et al.* Endoscopy Scleropathy versus portocard Shunt in patents with severe cirrhosis and ante variceal.
- The North Italian Endoscopy club for the study and treatment of esophageal várices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal várices: a prospective multicenter study. N Eng I med. 1988; 319: 983-9.
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND *et al.* Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propandol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage Gastroenterology 1990; 99: 1401-7.
- Gores *et al.* prospective evolution of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: Development, natural history and, influence on survival. Gastroenterology 1989, 96: 1552 -9.
- Graham Dy, Smith II. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1981; 80: 800-9.
- Anderson RN. Deaths: leading causes for 2000. National vital statistics reports. Vol. 50. No. 16. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2002. (DHHS publication no. (PHS) 2002-1120 PRS 02-0522.)
- Ginès P, Quintero E, Arroyo V. *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7:122-128
- Ginès P, Fernández-Esparrach G. Prognosis of cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Malden, Mass.: Blackwell Science, 1999:431-41.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988; 8:1151-1157.
- Martin P-Y, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 1998; 339:533-541.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23:164-176. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG.
- The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117:215-220. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E.
- Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31:468-475.
- Fernández-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P, *et al.* A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. J Hepatol 2001; 34:46-52.
- Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988; 94:482-487.
- Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. Miner Electrolyte Metab 1989; 15:261-266.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33:464-470.

- Ascites. In: Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford, England: Blackwell Science, 2002:127-46.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264-272
- Ginès P, Berl T, Bernardi M, *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28:851-864.
- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: Suppl 1:S54-S68.
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32:142-153.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999
- Blei AT, Córdoba I *et al.* Hepatic. Encephalopathy. *The American journal of Gastroenterology.*
- Kramer L, *et al.* Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy *Hepatology* 2000; 31:30-4.

## **Papel del ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de hipertensión portal**

*Dr. José Miguel Fernández*

El manejo de la hipertensión portal y el sangrado variceal se enfoca en:

- Detección precoz de la hipertensión portal.
- Detección precoz de várices esofágicas.
- Predicción de riesgo de sangrado.
- Monitorización de los efectos de tratamientos endoscópicos y farmacológicos.

En la actualidad el diagnóstico rehipertensión portal se determina mediante el gradiente de presión venoso hepático (diferencia entre presión venosa hepática libre y presión venosa hepática en cuña). Cuando esta diferencia es mayor de 10 mmHg se considera hipertensión portal clínicamente significativa. Sin embargo este método diagnóstico es invasivo y se realiza solo en contados centros especializados.

El aumento de la presión portal crea una serie de cambios vasculares que incluyen.

- Disminución o inversión del flujo venoso portal.

- Incremento de flujo colateral (vena esplénica, plexo venoso de la parte inferior de esófago, desarrollo de varices gastroesofágicas.

El ultrasonido endoscópico que representa la combinación de endoscopia y ultra sonido de alta frecuencia, permite la obtención de imágenes de alta resolución del tracto gastrointestinal y órganos vecinos al mismo.

Este permite obtener imágenes y mediciones de estructuras vasculares, detección de ascitis en mínimas cantidades, medición de flujos (en equipos doppler).

Existen 3 tipos de equipos:

- Lineales: Imágenes longitudinales de más difícil interpretación.
- Radiales: Imágenes 360°
- Minisondas: Imágenes 360° no usan balones y más alta frecuencia, más resolución, menos penetración.

## **Evaluación de hipertensión portal con U.S.E.**

### **Esófago:**

- Permite diagnosticar várices esofágicas, pero el uso de balones restringe la sensibilidad, la cual es de 14% en várices grado I, 50% en grado II y 78% grado III
- La sensibilidad aumenta considerablemente con el uso de minisondas.
- Los estigmas presentes en las várices, como marcas rojas y puntos hematoquísticos son indicadores de riesgos de sangrado. Suele corresponder en ultrasonido endoscópico a proyecciones similares a aneurismas detectables principalmente con minisondas.

### **Colaterales periesofágicas:**

Presentes en 80% de pacientes con cirrosis hepática. En el 57% de pacientes en varices esofágicas grado I, 89% grado II y 100% grado III. Su detección se correlaciona en un 97% con la presencia de cirrosis.

### **Medición de flujos (U.S.E. doppler)**

Medición de flujo de venas acigo utilizando ultrasonido doppler permite evaluar el efecto de la escleroterapia. El flujo debe aumentar luego

de una escleroterapia efectiva. Y debe disminuir luego de tratamiento con somatostatine y octeotride esto pudiese ser útil para determinar la respuesta farmacológica.

El ultrasonido endoscópico es más útil que la endoscopia convencional en la detección de varices gástricas, permite evaluar la respuesta de estas al tratamiento endoscópico con cianocrilato, además permite la diferenciación de varices gástricas con pliegues grandes y lesiones subepiteliales previa decisión de toma de biopsias.

El uso de escleroterapia guiada por USE permite evaluar en forma inmediata el efecto de la escleroterapia y pudiese tener algún valor en pacientes con várices refractarias a tratamiento, lo cual deberá ser evaluado. El ultrasonido endoscópico es una tecnología con utilidad demostrada en la evaluación de lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal, evaluación de lesio-

nes sólidas y quísticas de páncreas, diagnóstico de pancreatitis crónica, pero su valor en la evaluación de la hipertensión portal se considera en la actualidad en muchos aspectos experimental.

### Referencias

- Irisawa A, Obara K, Sato Y, et al. EUS analysis of collateral veins inside and outside the esophageal wall in portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50:374-80.
- Irisawa A, Shibukawa G., Obara K, et al. Collateral vessels around the esophageal wall in patients with portal hypertension: comparison of EUS imaging and microscopic findings at autopsy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 249-53.
- Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, Flora K, Benner K... EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 455-62.