

# PATOLOGIAS GASTRICAS.

## DISPEPSIA FUNCIONAL

**Definición:** Dispepsia funcional es un término para signos y síntomas recurrentes de indigestión que no tienen una causa obvia. La dispepsia funcional también se conoce como dolor estomacal no ulceroso o dispepsia no ulcerosa.

La dispepsia funcional es común, y puede durar mucho tiempo. El trastorno puede causar signos y síntomas parecidos a los de una úlcera, como dolor o molestia en la parte superior del abdomen, que generalmente va acompañado por hinchazón, eructos y náuseas.

**Factores de riesgo:** Los factores que pueden aumentar el riesgo de padecer dispepsia funcional incluyen:

- Ser de sexo femenino
- Edad avanzada
- Tomar ciertos medicamentos, especialmente analgésicos de venta libre, como la aspirina y el ibuprofeno (Advil, Motrin IB u otros), los cuales pueden causar problemas estomacales
- Fumar
- Ansiedad o depresión
- Antecedentes de maltrato físico o abuso sexual en la infancia

**Fisiopatología:** La dispepsia funcional es una patología en la que intervienen múltiples factores etiológicos que interactúan entre sí. Su fisiopatología no se conoce completamente pero se sabe que es compleja y multifactorial. Incluye la existencia de una disfunción sensorial y motora gastroduodenal, una inmunooactivación de bajo grado a nivel de la mucosa y una disregulación de eje cerebro-intestino-microbiota.

Cada uno de los factores siguientes intervienen en mayor o menor medida en cada caso particular, de manera que no todos los pacientes responden de la misma forma a los distintos tipos de tratamientos disponibles. Por ello se recomienda un tratamiento secuencial cambiando de opción terapéutica si no hay respuesta a la previa.

Sobre una predisposición genética actúan los siguientes factores:

1. **Factores psicosociales:** existe una asociación entre diversos trastornos psiquiátricos y la dispepsia funcional, principalmente con los trastornos de ansiedad y depresión, pero también con el estrés y la personalidad o rasgos neuróticos. Los abusos psicológicos o físicos en la infancia o juventud y la dificultad de adaptación a los acontecimientos vitales estresantes se han visto también relacionados. Existe una relación bidireccional entre la dispepsia funcional y los trastornos psiquiátricos pudiendo influenciarse mutuamente, ya que los síntomas pueden verse influenciados por la cognición y las emociones, y la existencia de síntomas puede empeorar los síntomas psiquiátricos de base debido al malestar que generan.
2. **Factores inflamatorios gástricos:** principalmente la infección por *Helicobacter pylori*. Su erradicación mejora los síntomas de la dispepsia en los casos de dispepsia asociadas a la infección. También el exceso de contenido ácido del estómago y la reducción de protección mucosa puede favorecer la inflamación gástrica. El estrés y la toma de determinados medicamentos como los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) pueden actuar de desencadenantes. Es generador de gastritis y úlceras gástricas.
3. **Factores inflamatorios duodenales:** infecciones por virus, bacterias, alergias alimentarias, tabaco, exposición al ácido gástrico, estrés o la enfermedad celíaca han sido implicados en la patogénesis de la inflamación de bajo grado que existe en la mucosa duodenal y el aumento de permeabilidad de la mucosa de estos pacientes. Se ha observado la existencia de cierto grado de infiltración eosinofílica también a este nivel en pacientes con dispepsia funcional aparentemente relacionada con saciedad precoz. Las infecciones víricas gastroduodenales pueden actuar como desencadenantes de la dispepsia funcional en pacientes predispuestos.
4. **El reflujo gastroesofágico**, tanto de ácido como de sales biliares es otro factor relacionado con la patogénesis de la dispepsia funcional.
5. **Hipersensibilidad visceral** tanto a la distensión gástrica como una anómala percepción al ácido normal del estómago y duodeno.
6. **Trastornos de la motilidad gastrointestinal**, que incluyen una relajación fúndica reducida, un vaciamiento gástrico lento, disritmias gástricas con actividad mioeléctrica anormal, hipomotilidad y sobredistensión antral y dismotilidad del intestino delgado.

Cabe recordar que el funcionamiento del sistema gastrointestinal está controlado íntegramente por el sistema nervioso vegetativo, el cual tiene los siguientes efectos:

- **El sistema nervioso simpático:** inhibe la actividad órganos digestivos y el peristaltismo, aumenta el tono de los esfínteres y inhibe la actividad del páncreas y la vesícula biliar.

- **El sistema nervioso parasimpático:** estimula la actividad de los órganos digestivos y el peristaltismo, relaja el tono de los esfínteres y estimula la acción del páncreas y vesícula biliar.

Todo aquello que incremente el tono simpático como el estrés, el miedo o la ansiedad empeorará el funcionamiento del sistema digestivo, y aquello que aumente el parasimpático, como practicar deporte de forma regular, las técnicas de relajación o el tiempo de ocio no productivo, lo mejorará.

**Cuadro clínico:** Los signos y síntomas de la dispepsia funcional quizás incluyan:

- Sensación de ardor o malestar en la parte superior del abdomen o la parte inferior del pecho, que a veces se alivia con alimentos o antiácidos
- Hinchazón
- Eructos
- Sensación de saciedad rápida al comer
- Náuseas

**Diagnóstico:** La dispepsia se puede detectar a través de los siguientes procedimientos:

- **Ecografía abdominal.**
- **Esofagogastroduodenoscopia:** También denominada **endoscopia** gastrointestinal. Es un examen que visualiza el esófago, el estómago y el duodeno para detectar si existen lesiones.

**Tratamiento:** Si las molestias no se producen con frecuencia, en principio, no es necesario acudir al especialista.

Los síntomas desaparecerán solos, pero si no es así, el tratamiento concentra las siguientes pautas:

- **Dieta:** En la mayoría de los casos, los pacientes tienen síntomas asociados con la ingesta de alimentos. Por ello, se recomienda que realicen comidas bajas en grasas y calorías, y en pequeñas cantidades.
- Erradicar el *Helicobacter pylori* a través de **antibióticos** en los casos en los que esta bacteria sea la causante.
- Administrar medicamentos que reduzca el ácido (un ejemplo es el **omeprazol**).

## ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA

**Definición:** Una úlcera péptica es una erosión de un segmento de la mucosa digestiva, en general del estómago (úlceras gástricas) o de los primeros centímetros del duodeno (úlceras duodenales), que penetra hasta la muscular de la mucosa. Casi todas las úlceras son causadas por infección por *Helicobacter pylori* o uso de AINE. Por lo general, los síntomas son dolor urente epigástrico que suele ser aliviado por la comida. Las úlceras pueden variar de varios milímetros a varios centímetros. Se diferencian de las erosiones por la profundidad de penetración; las erosiones son más superficiales y no comprometen la muscular de la mucosa. Pueden aparecer a cualquier edad, incluidas la lactancia y la infancia, pero son más comunes en adultos de mediana edad.

**Factores de riesgo:** Además de tomar antiinflamatorios no esteroideos, puedes tener un riesgo más alto de úlceras pépticas si:

- **Fumas.** Fumar puede aumentar el riesgo de las úlceras pépticas en las personas infectadas con *H. pylori*.
- **Consumes alcohol.** El alcohol puede irritar y corroer la mucosa que reviste el estómago, y aumenta la cantidad de ácido estomacal que se produce.
- **Tienes un estrés no tratado.**
- **Comes alimentos condimentados.**

Estos factores por sí mismos no causan las úlceras, pero pueden hacerlas empeorar y que sea más difícil curarlas.

**Fisiopatología:** Clásicamente se define la EAP como una balanza, la cual, dependiendo de los factores protectores y de los factores agresores, tiende o no a desequilibrarse a favor o en contra del desarrollo de la enfermedad ácido péptica.

Los factores protectores son de índole preepitelial, epitelial y subepitelial:

Factores pre-epiteliales: - Capa de moco, que sirve para aislar la mucosa gástrica del ácido.  
- Bicarbonato.

Factores epiteliales: - Capa de fosfolípidos de la membrana celular. - Rápido recambio celular.

Factores sub-epiteliales: - Angiogénesis que mantiene viable la mucosa gástrica y duodenal. - Microcirculación. - Prostaglandinas. - Factores de crecimiento.

Los factores promotores son aquellos que facilitan el desequilibrio de la balanza a favor de la enfermedad ácido péptica; entre éstos se encuentran: - Los iones de hidrógeno que son participantes activos en la formación de ácido clorhídrico (HCl). - La pepsina. - El etanol, el cigarrillo. - La hipoxia, la isquemia y los AINES. - Estrés severo (trauma, quemaduras). - Reflujo biliar. - Radiación.

Sin embargo, hoy en día, se ha virado la mirada y el enfoque de la EAP hacia el papel preponderante de la infección por *Helicobacter pylori* como desencadenante y perpetuante de la enfermedad. Aún más, se ha llegado a considerar la presencia de infección por este patógeno como el sine qua non de la enfermedad ácido péptica.

Sin embargo, ninguno de estos factores se han podido relacionar como uni causales sino que, en definitiva, son el conjunto de agentes causales reunidos en determinado paciente lo que permiten el desarrollo de la EAP. Dentro de la fisiopatología de los factores promotores, tres puntos específicos requieren de mención especial, ya que permiten el entendimiento de la EAP y el enfoque terapéutico de la misma:

**Producción de ácido:** En el estómago hay tres tipos de glándulas: las oxínticas que poseen células parietales, las pilóricas que tienen células productoras de gastrina (células G) y las mucosas, productoras del moco gástrico. Las oxínticas ocupan el 80 % y las pilóricas el 20% restante. La producción de ácido depende de la célula parietal en respuesta a múltiples mecanismos inhibitorios y promotores; sin embargo, el más potente estímulo de secreción ácida gástrica proviene de las comidas, especialmente de las proteínas en ellas contenidas. Estas activan en forma inmediata, aun desde la fase cefálica de la digestión, la bomba de protones ( $K^+-H^+$ ) ubicada en la célula parietal hacia la luz canalicular. Esta bomba intercambia iones de potasio desde la luz canalicular a expensas de transportar hidrogeniones hacia la luz canalicular donde estos últimos se unen al cloro formando el ácido clorhídrico. Este se constituye en el principal facilitador de la digestión y de la patogénesis de la EAP.

**Interacción celular:** La célula parietal se ve influenciada por múltiples factores que llevan a la producción de ácido o a inhibir este proceso. Los factores que promueven la formación de ácido son la histamina, la acetilcolina y la gastrina, cada una proveniente del mastocito, célula colinérgica y de la célula pilórica, respectivamente. Las prostaglandinas y la somatostatina producidas igualmente en las células del píloro, inhiben la producción del ácido por la célula parietal. Las primeras, en forma directa sobre receptores parietales y la

segunda, inhibiendo los mastocitos, impidiendo la secreción de histamina y actuando sobre receptores específicos de la célula parietal oxíntica. En ulterior instancia todos estos procesos son controlados tanto por las neuronas adrenérgicas y las células colinérgicas.

Infección por *Helicobacter pylori*: Hoy en día se ha comprobado claramente la relación causal entre el *H. pylori*, la EAP (úlceras) y el carcinoma, tanto que se puede afirmar que «La infección por *H. pylori* asociada a otros cofactores, genera un amplio espectro de desenlaces como son: gastritis simple sin secuelas letales (afortunadamente en la mayoría de los que infecta), úlcera duodenal, úlcera gástrica, maltoma y cáncer gástrico». Tan clara se constituye esta relación, que se ha podido demostrar la prevalencia de positividad para infección por *H. pylori* en el 93% de gastritis y en el 90% de úlceras gástricas. Esta entidad como mecanismo fisiopatológico, a grandes rasgos, conduce a la perpetuación de cambios inflamatorios crónicos sobre el epitelio generando la EAP. Mucho se ha escrito referente al *H. pylori* y su papel en la EAP y el carcinoma gástrico, sin embargo, se escapan a esta revisión los detalles específicos en torno a la discusión causal de la bacteria. Ya revisados en mayor o menor detalle los mecanismos facilitadores de la EAP, cabe recordar que existen factores protectores que impiden la inclinación del delicado equilibrio que se debe mantener en el medio gastroduodenal. Los más importantes mecanismos protectores se alojan en las células de la mucosa gástrica que secretan moco, en sus 2 fases tanto sol como gel. Este constituye la barrera más eficaz de protección gástrica contra la acción del ácido. Igualmente importante es la producción del ion bicarbonato en la célula mucosa y su paso a la luz gástrica, allí, éste entra en contacto con los hidrogeniones producidos por la célula parietal, formando agua e hidróxido de carbono impidiendo que éstos (el H<sup>+</sup>), al unirse con el cloro, formen mayor cantidad de ácido clorhídrico. El flujo sanguíneo se constituye en un importante mecanismo protector de la noxa ácida, ya que transporta la sangre rica en oxígeno y las sustancias, como las prostaglandinas, que impiden la perpetuación de la secreción ácida. Igualmente, impiden la hipoxia local que podría favorecer el mal funcionamiento de mecanismos defensores locales como, por ejemplo, la renovación celular.

**Cuadro clínico:** El cuadro clínico típico lo constituye dolor abdominal urente, de localización epigástrica, con o sin reflejo a hipocondrio derecho o izquierdo e irradiación a región dorsal en la mayoría de oportunidades. En la úlcera gástrica, el dolor es desencadenado por las comidas, mientras que en la duodenal, la molestia se mejora con la ingestión de alimentos para reaparecer 90 minutos a tres horas después. En la EAP producida por AINES el dolor se produce tras el consumo del fármaco causal. Se encuentran típicamente ciertos atenuantes como la comida, los antiácidos y los episodios de emesis. Si se encuentra un cuadro de inicio súbito y asociado a hematemesis puede considerarse la enfermedad complicada por sangrado digestivo alto; según la intensidad,

debe también el clínico pensar en la posibilidad de una úlcera con perforación, lo que constituye una emergencia quirúrgica. Durante el examen físico suele encontrarse un dolor epigástrico tolerable por el paciente evocado por la palpación, usualmente hay presencia de peristaltismo. Ante signos sugestivos de irritación peritoneal o de sangrado digestivo se debe estar alerta pues sugieren complicaciones agudas que ponen en riesgo la vida del paciente con EAP establecida. Durante la aproximación clínica del paciente con dolor abdominal epigástrico debemos tener en cuenta los principales diagnósticos diferenciales que bien pueden concomitar o encontrarse en forma aislada en el paciente con sospecha de EAP. Estos son: síndrome coronario agudo, colelitiasis (cólico biliar), colangitis, esofagitis – reflujo gastroesofágico, litiasis renal (cólico renal), tromboembolismo pulmonar, aneurismas aórticos y pancreatitis. Cada uno con una aproximación diagnóstica específica para confirmar o excluir su existencia.

**Diagnóstico:** Para detectar una úlcera, el médico primero hará una historia clínica y te hará una exploración física. Tal vez más tarde necesites hacerte pruebas diagnósticas, como:

- **Análisis de laboratorio para el H. pylori.** Quizás el doctor recomiende hacer análisis para determinar si la bacteria H. pylori se encuentra en tu cuerpo. Puede buscar la presencia de H. pylori con un análisis de sangre, heces, o aliento. La prueba del aliento es la más precisa. Los análisis de sangre generalmente no son exactos y no se deben usar en forma rutinaria.

Para una prueba del aliento, comes o bebes algo que contiene carbono radioactivo. La bacteria H. pylori descompone la sustancia en el estómago. Luego, soplas dentro de una bolsa, que se sella. Si estás infectado con H. pylori, tu muestra de aliento contendrá el carbono radioactivo en forma de dióxido de carbono.

Asegúrate de decirle al médico si estás tomando un antiácido antes de la prueba para detectar H. pylori. Dependiendo de qué prueba se use, necesitarás dejar de tomar el medicamento durante un período porque los antiácidos pueden llevar a resultados negativos falsos.

- **Endoscopia.** Es posible que el médico use un endoscopio para examinar el aparato digestivo superior (endoscopia). Durante la endoscopia, tu médico introduce un tubo hueco equipado con una lente (endoscopio) por la garganta y hacia el esófago, el estómago y el intestino delgado. Mediante el endoscopio, el médico busca úlceras.

Si el doctor detecta una úlcera, quizás extraiga pequeñas muestras de tejido (biopsia) para analizar en un laboratorio. Una biopsia también puede identificar la presencia de *H. pylori* en el revestimiento del estómago.

Es más probable que el doctor recomiende una endoscopia si eres mayor, tienes signos de sangrado, has perdido peso recientemente o tienes dificultad para comer y tragar. Si la endoscopia muestra una úlcera en el estómago, después del tratamiento se debería hacer una endoscopia de seguimiento para mostrar que ha sanado.

- **Serie gastrointestinal superior.** A veces se llama trago de bario a esta prueba, que es una serie de radiografías del aparato digestivo superior que crea imágenes del esófago, el estómago y el intestino delgado. Durante la radiografía tomas un líquido blanco (que contiene bario) que recubre tu aparato digestivo y hace que la úlcera se pueda ver mejor.

**Tratamiento:** El tratamiento de las úlceras pépticas depende de la causa. Generalmente el tratamiento implica eliminar la bacteria *Helicobacter pylori* si está presente, abandonar o reducir el uso de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides si es posible, y ayudar a que tu úlcera se cure con medicación.

Los medicamentos pueden incluir:

- **Antibióticos para eliminar el *Helicobacter pylori*.** Si se encuentra el *H. pylori* en el tracto digestivo, el doctor quizás recomiende una combinación de antibióticos para eliminarlo. Los antibióticos pueden incluir amoxicilina (Amoxil), claritromicina (Biaxin), metronidazol (Flagyl), tinidazol (Tindamax), tetraciclina (Tetracycline HCL) y levofloxacina (Levaquin).

Los antibióticos que se usen estarán determinados por dónde vives y los índices actuales de resistencia a antibióticos. Probablemente tendrás que tomar los antibióticos por dos semanas, así como otros medicamentos para reducir el ácido en el estómago, incluyendo un inhibidor de la bomba de protones y tal vez subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol).

- **Medicamentos que bloquean la producción de ácido y promueven la curación.** Los inhibidores de la bomba de protones reducen el ácido en el estómago al bloquear el funcionamiento de las partes de las células que producen ácido. Estos medicamentos incluyen los de venta libre y con receta omeprazol (Prilosec),

lansoprazol (Prevacid), rabeprazol (Aciphex), esomeprazol (Nexium), y pantoprazol (Protonix).

El uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, especialmente en altas dosis, puede aumentar el riesgo de fracturas de cadera, muñecas, y columna vertebral. Pregúntale a tu médico si un suplemento de calcio podría reducir ese riesgo.

- **Medicamentos para disminuir la producción de ácido.** Algunos de los bloqueadores de ácido, también conocidos como bloqueadores de la histamina H-2, reducen la cantidad de ácido estomacal que se libera al aparato digestivo, lo que alivia el dolor de las úlceras y promueve la curación.

Algunos de los bloqueadores de ácido de venta libre y con receta incluyen famotidina (Pepcid), cimetidina (Tagamet HB) y nizatidina (Axid AR).

- **Antiácidos que neutralizan el ácido estomacal.** Es posible que tu médico también agregue un antiácido a tu régimen de medicamentos. Los antiácidos neutralizan el ácido estomacal existente y pueden brindar un rápido alivio del dolor. Según los ingredientes principales, algunos de los efectos secundarios pueden ser estreñimiento o diarrea.

Los antiácidos pueden proporcionar el alivio de los síntomas, pero generalmente no se usan para curar las úlceras.

- **Medicamentos que protegen el revestimiento del estómago y del intestino delgado.** En algunos casos el doctor puede recetar medicamentos llamados agentes citoprotectores, que ayudan a proteger los tejidos que cubren el estómago y el intestino delgado.

Las opciones incluyen los medicamentos sucralfato (Carafate) y misoprostol (Cytotec), que se venden bajo receta.

## SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

**Definición:** Es una afección en la cual el cuerpo produce una cantidad excesiva de la hormona gastrina. La mayoría de las veces, un pequeño tumor (gastrinoma) en el páncreas o en el intestino delgado es la fuente de la gastrina excedente en la sangre.

**Factores de riesgo:** Entre otros factores que pueden incrementar la probabilidad de padecer el síndrome de Zollinger-Ellison se encuentran los siguientes:

- Que usted o sus familiares padezcan NEM 1
- Antecedentes de trastornos endócrinos
- Úlceras pépticas recurrentes

**Fisiopatología:** La hipergastrinemia que se origina a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina es una hormona liberada por las células G del antro gástrico en respuesta al péptido liberador de gastrina (GRP) como respuesta a la presencia de péptidos en la luz gástrica. La gastrina se une no solo a los receptores CCK-B ubicados en la membrana basolateral de las células parietales para la secreción activa de ácido, sino también a las células enterocromafines, las cuales liberan histamina, la cual también activa la secreción de la célula parietal al unirse a los receptores H<sub>2</sub>. La gastrina también tiene un efecto trófico sobre las células epiteliales gástricas, produciendo así hiperplasia de los pliegues. La hipergastrinemia de larga duración provoca incremento de la secreción de ácido gástrico tanto por estimulación de las células parietales como por aumento de su masa celular. La elevación de la secreción de ácido gástrico da lugar a úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

**Cuadro clínico:** La hipersecreción ácida es responsable de los signos y síntomas presentes en los pacientes con ZES. La manifestación clínica más frecuente es la úlcera péptica, que se presenta en más del 90% de los pacientes con un gastrinoma. La mayoría de los pacientes presentan dispepsia severa y dolor epigástrico, muchas veces acompañado de diarrea severa. La etiología de la diarrea es multifactorial, la elevada secreción ácida crea una alta carga osmótica, malabsorción debido a la inactivación de enzimas digestivas pancreáticas y daño de la superficie del epitelio intestinal. Además, la alta concentración de gastrina puede inhibir la reabsorción de sodio y agua por los enterocitos, y por ende, contribuir con el componente secretor. La diarrea puede encontrarse como única presentación hasta en un 20% de los pacientes con ZES. Hasta 2/3 de los pacientes presentan síntomas de origen esofágico, con presentaciones que van desde esofagitis leve hasta ulceración con estenosis y esófago de Barrett. Otros síntomas comunes incluyen dolor abdominal, pérdida de peso y sangrado digestivo. Aproximadamente 1-10% de los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad

metastásica o NEM1, presentan síntomas debido a un segundo síndrome hormonal (VIPoma, somatostinoma, glucagonoma, ACTH).

**Diagnóstico:** Debido a que la presentación clínica del ZES puede ser indistinguible de la enfermedad úlcero-péptica, existen datos importantes que pueden sugerir un diagnóstico de ZES: úlceras en localizaciones atípicas (segunda parte del duodeno y más allá), úlceras refractarias o persistentes a la terapia médica, recurrencia de úlceras después de una cirugía ácido reductora, úlceras con complicaciones francas (sangrado, obstrucción y perforación), úlceras asociadas con hallazgos sugestivos de NEM 1 (endocrinopatía, antecedentes familiares o nefrolitiasis), úlceras en ausencia de *H. pylori* o ingesta de AINES y diarrea crónica sin explicación. En la valoración de un paciente con sospecha de ZES, el primer paso es obtener la concentración de gastrina sérica en ayunas. Prácticamente todos los pacientes con gastrinoma tienen niveles de gastrina  $>150$  a  $200\text{pg/ml}$ . Es necesario repetir las determinaciones de gastrina en ayuno para confirmar en diagnóstico. El ácido gástrico inhibe por retroalimentación la liberación de gastrina. Por tanto, un descenso en la producción de ácido hará que la vía de retroalimentación no funcione, lo cual da lugar a hipergastrinemia. De este modo diversas situaciones y trastornos que cursan con hipo o aclorhidria podrían producir hipergastrinemia en ayunas, por lo que se deben de tomar en consideración a la hora de realizar el diagnóstico de gastrinoma.

El siguiente paso en el diagnóstico bioquímico del gastrinoma es valorar la secreción de ácido. Una concentración normal o elevada de ácido implica la necesidad de pruebas adicionales. Un pH basal  $>3$  del estómago descarta prácticamente la presencia de gastrinoma. Las pruebas de inducción de gastrina se crearon para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio con infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico es el estudio de secretina. Un incremento gastrina  $>120\text{pg}$  en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene susceptibilidad y especificidad de  $>90\%$ . La hipoclorhidria inducida por inhibidores de bomba de protones (IBP) generan falsos positivos, por lo que se recomienda interrumpir este fármaco una semana antes. El estudio de infusión de calcio (infusión intravenosa con gluconato de calcio) se reserva para pacientes con hipersecreción de ácido gástrico en los que existe una fuerte sospecha clínica de gastrinoma a pesar de una prueba de estimulación con secretina negativo. Cualquier paciente con diagnóstico de ZES deberá de ser evaluado para descartar NEM 1, mediante medición de niveles de calcio sérico, prolactina, PTH y péptidos pancreáticos. Una vez se ha confirmado el diagnóstico bioquímico, es necesario localizar el tumor. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales para un adecuado objetivo terapéutico. Para ello es indispensable llevar a cabo primero

una tomografía computarizada abdominal, un estudio de imagen por resonancia magnética o una gammagrafía con ocreótido para excluir la presencia de metástasis. Hasta un 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. La ecografía endoscópica permite excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afección vascular. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite ubicar a los gastrinomas al medir la captación de un análogo estable de la somatostatina, el <sup>111</sup>Inpentretotifo, que tiene sensibilidad y especificidad >85%. Una vez localizado el tumor, y descartada la enfermedad metastásica, un cirujano puede optar por hacer una laparotomía exploratoria con ecografía durante la intervención quirúrgica.

**Tratamiento:** Los IBP son el tratamiento de elección y han disminuido la necesidad de gastrectomía total, ya que logran inhibir la secreción de ácido gástrico.

La dosis inicial de Omeprazol es de 60 mg en dosis divididas en 24 horas. La dosificación debe ajustarse para lograr una secreción ácida basal.

La intervención quirúrgica se establece con un propósito final de curación definitiva, con tasas inmediatas de curación hasta de 60%. El tratamiento quirúrgico del gastrinoma en los enfermos con NEM 1 sigue siendo controversial por la dificultad para eliminar el tumor. Solo el 6% de los pacientes con NEM 1 permanecen libres de enfermedad cinco años después de la intervención quirúrgica. Algunos grupos sugieren llevar a cabo la cirugía únicamente cuando se demuestra que no existe enfermedad metastásica. El tratamiento de los tumores endocrinos metastásicos en general sigue siendo deficiente. Muchos médicos recomiendan evitar el tratamiento dirigido contra el tumor hasta que sea imposible detener el avance del mismo o aparezcan síntomas resistentes a los IBP. Estrategias médicas, como tratamiento biológico, con IFN-alfa y análogos de somatostatina, o quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluoracilo) tienen efectos adversos considerables sin que la supervivencia se prolongue de manera notable. Las tasas de supervivencia global a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53% respectivamente. Pacientes con metástasis hepática muestran supervivencia 10.0000pg/ml, si hay tumores primarios de páncreas >3 cm y cuando ha habido siembra metastásica.

## CANCER GÁSTRICO

**Definición:** En general, el cáncer de estómago comienza en las células que recubren el estómago y producen mucosidad. Este tipo de cáncer se denomina «adenocarcinoma».

Durante las últimas décadas, los índices de cáncer en la parte principal del estómago (cuerpo del estómago) se redujeron en todo el mundo. Durante el mismo período, se volvió más frecuente padecer cáncer en la parte superior del estómago (cardias), donde este se une con el extremo inferior del tubo de deglución (esófago). Esta zona del estómago se denomina «unión gastroesofágica».

Factores de riesgo: Los principales factores de riesgo de cáncer de la unión gastroesofágica es la historia clínica de enfermedad por reflujo gastroesofágico y de obesidad.

Los factores que aumentan el riesgo de padecer cáncer estomacal en el cuerpo del estómago son:

- Una alimentación alta en alimentos ahumados y salados
- Una alimentación baja en frutas y verduras
- Antecedentes familiares de cáncer de estómago
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Inflamación de estómago a largo plazo
- Anemia perniciosa
- Tabaquismo
- Pólipos estomacales

Fisiopatología: La clasificación histológica se debe basar fundamentalmente en el patrón celular predominante; en términos generales, los exámenes anatómicos patológicos incluyen tres aspectos:

1. Examen macroscópico de la pieza operatoria del estómago resecado-
2. Examen histológico de los bloques titulares tomados del área de invasión más profunda y de mayor tamaño.
3. Examen histológico de todos los ganglios regionales extirpados.

Tipos histológicos:

*Tipos comunes:*

**Adenocarcinoma papilar:** La mayoría son vistos en fases tempranas (Cáncer incipiente).

**Adenocarcinoma tubular:**

1. Bien diferenciado
2. Moderadamente diferenciado. Frecuentemente puede verse como escirro.
3. Adenocarcinoma pobremente diferenciado. Tiene pocas estructuras glandulares.

3.1 De tipo sólido. También se le conoce como carcinoma medular

3.2 De tipo no sólido. Usualmente con abundante tejido fibroso.

**Carcinoma de células en anillo de sello:** Las células contienen abundante mucina y tienen la forma de un anillo de sello. Este tipo de tumor de la mucosa puede cambiar a adenocarcinoma pobremente diferenciado de tipo no sólido en las capas profundas. El carcinoma con células en anillo de mucocelular. Hay tres tipos de células en anillo de sello: Células con núcleo excéntrico; células con quistes intracitoplasmáticos PAS positivos y células con abundante mucina.

**Adenocarcinoma mucinoso:** Este tumor se caracteriza por lagos mucosos en el estroma del tumor. Es raro comprometiendo la mucosa en forma exclusiva, se le conoce también como carcinoma mucoide o coloide.

#### *TIPOS ESPECIALES*

**Carcinoma adenoescamoso:** Este tumor muestra la combinación de adenocarcinoma con componente de carcinoma escamoso (25%).

**Carcinoma de células escamosas:** Es infrecuente y sus células son enteramente de carcinoma escamoso.

**Tumor carcinoide:** Estos tumores provienen de células endocrinas gástricas localizadas en la capa basal de la mucosa o pueden aparecer como tumores de la submucosa, siendo las células de núcleo redondo dispuestas de manera *sui generis*; usualmente no son argentafínicas pero pueden ser argirofílicas.

#### *OTROS TUMORES*

***Carcinoma de células pequeñas:*** Imitan el tumor de células pequeñas del pulmón y tienen predilección de invasión de vasos.

***Coriocarcinoma:*** El patrón histológico recuerda al coriocarcinoma de útero u ovario, por lo que debe descartarse enfermedad primaria de estos órganos. Se debe dosar HCG en suero.

***Carcinoma productor de Alfafetoproteína.***

***Carcinoma indiferenciado:*** Es muy raro y debe diferenciarse del adenocarcinoma pobremente diferenciado y de los linfomas malignos.

**Cuadro clínico:** Los signos y síntomas del cáncer de la unión gastroesofágica y el cáncer de estómago pueden ser los siguientes:

- Fatiga
- Sensación de hinchazón después de comer
- Sensación de saciedad después de ingerir pequeñas cantidades de comida
- Ardor de estómago intenso y persistente
- Fuerte indigestión que siempre está presente
- Náuseas constantes sin causa aparente
- Dolor estomacal
- Vómitos constantes
- Adelgazamiento involuntario

**Diagnóstico:** Las pruebas y procedimientos que se utilizan para diagnosticar el cáncer de estómago y de la unión gastroesofágica comprenden:

- **Una pequeña cámara en el interior del estómago (endoscopia superior).** Un tubo delgado que contiene una cámara pequeña se introduce por la garganta hasta llegar al estómago. El médico puede buscar signos de cáncer. Si encuentra alguna región que le genera sospechas, se puede tomar una muestra de tejido (biopsia) para analizarla.

- **Pruebas de diagnóstico por imágenes.** Las pruebas por imágenes para la detección del cáncer de estómago constan de la tomografía computarizada y un tipo especial de radiografía a veces llamada «ingesta de bario».

### **Determinar el grado (la etapa) del cáncer de estómago**

La etapa del cáncer de estómago le permite al médico decidir los tratamientos más adecuados para ti. Entre las pruebas y los procedimientos utilizados para determinar la etapa del cáncer, se incluyen los siguientes:

- **Pruebas de diagnóstico por imágenes.** Las pruebas pueden incluir tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (TEP).
- **Cirugía exploratoria.** El médico puede recomendarte cirugía para buscar signos que indiquen que el cáncer se ha esparcido más allá del estómago dentro del abdomen. La cirugía exploratoria generalmente se realiza mediante laparoscopia. Esto significa que el cirujano realiza varias incisiones pequeñas en el abdomen e introduce una cámara especial que transmite imágenes a un monitor en la sala de operaciones.

Se pueden usar otras pruebas para determinar la etapa, según tu situación.

### **Estadios del cáncer de estómago**

Las etapas del adenocarcinoma del estómago o el esófago incluyen las siguientes:

- **Etapa I.** En esta etapa, el tumor está limitado a la capa superior del tejido que recubre el interior del esófago o el estómago. También es posible que las células cancerosas se hayan diseminado a un número limitado de ganglios linfáticos cercanos.
- **Etapa II.** El cáncer en esta etapa se ha diseminado de forma más profunda y ha crecido hacia dentro de la capa del músculo de la pared del esófago o el estómago. El cáncer también puede haberse diseminado hacia más ganglios linfáticos.
- **Etapa III.** En esta etapa, el cáncer pudo haber crecido a través de todas las capas del esófago o el estómago y haberse diseminado a estructuras cercanas. O bien, puede ser un cáncer más pequeño que se ha diseminado más extensamente a los ganglios linfáticos.
- **Etapa IV.** Esta etapa indica que el cáncer se ha diseminado a áreas lejanas del cuerpo.

**Tratamiento:** Las opciones de tratamiento para el cáncer de la unión gastroesofágica y el cáncer de estómago dependen de la etapa de la enfermedad, la salud general y las preferencias.

## **Cirugía**

La cirugía se realiza para extirpar el cáncer de estómago en su totalidad y, cuando sea posible, un margen de tejido sano. Las opciones incluyen lo siguiente:

- **Extirpación de tumores en su fase inicial de la membrana del estómago.** Los tumores muy pequeños localizados en la membrana interna del estómago pueden extirparse a través de un procedimiento denominado «mucosectomía endoscópica». El endoscopio es una sonda con una luz y una cámara que se introduce por la garganta hasta llegar al estómago. El médico utiliza herramientas especiales para extirpar el tumor y un margen de tejido sano de la membrana del estómago.
- **Extirpación de una parte del estómago (gastrectomía parcial).** Durante la gastrectomía parcial, el cirujano extirpa solo la parte del estómago afectada por el cáncer.
- **Extirpación de todo el estómago (gastrectomía total).** La gastrectomía total consiste en extirpar todo el estómago y parte del tejido circundante. Luego, el esófago se conecta directamente con el intestino delgado para que la comida circule por el sistema digestivo.
- **Extirpación de los ganglios linfáticos a fin de determinar si hay cáncer.** El cirujano examina y elimina los ganglios linfáticos en el abdomen a fin de determinar si hay células cancerosas.
- **Cirugía para aliviar los signos y síntomas.** En el caso de las personas con cáncer de estómago avanzado, la extirpación parcial del estómago puede generar un alivio de los signos y síntomas de un tumor en crecimiento. Si este es el caso, la cirugía no curará el cáncer de estómago avanzado, pero puede hacerte sentir más cómodo.

La cirugía acarrea el riesgo de sangrado e infección. Si el estómago se extirpa en forma parcial o total, puedes tener problemas digestivos.

## **Radioterapia**

La radioterapia emplea haces de energía de gran potencia, como los rayos X y los protones, para eliminar las células cancerosas. Los haces de energía salen de una máquina que se mueve a tu alrededor mientras permaneces acostado en una mesa.

La radioterapia puede utilizarse antes de la cirugía (radiación neoadyuvante) para encoger un tumor de estómago de modo que resulte más fácil extirparlo. La radioterapia también puede utilizarse después de la cirugía (radiación adyuvante) para eliminar las células cancerosas que queden cerca del estómago. Con frecuencia, la radiación se combina con quimioterapia. En casos de cáncer avanzado, la radioterapia también puede utilizarse para aliviar los efectos secundarios provocados por un tumor de gran tamaño.

La radioterapia en el estómago puede causar diarrea, indigestión, náuseas y vómitos.

## **Quimioterapia**

La quimioterapia es un tratamiento con medicamentos que emplea sustancias químicas para eliminar las células cancerosas. Los medicamentos utilizados en quimioterapia se desplazan por todo el cuerpo y eliminan las células cancerosas que puedan haberse extendido fuera del estómago.

La quimioterapia puede administrarse antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) para ayudar a reducir el tamaño de un tumor, de modo que sea más fácil extirparlo. La quimioterapia también se utiliza después de la cirugía (quimioterapia adyuvante) para eliminar las células cancerosas que puedan quedar en el cuerpo. A menudo, la quimioterapia se combina con radioterapia. La quimioterapia puede utilizarse sola en personas con cáncer de estómago avanzado para ayudar a aliviar los signos y síntomas.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen de los medicamentos utilizados. El tipo de cáncer de estómago que tengas determina qué medicamentos recibirás en la quimioterapia.

## **Medicamentos dirigidos**

La terapia dirigida usa medicamentos que atacan anomalías específicas de las células cancerosas o que indican al sistema inmunitario que mate las células cancerosas.

(inmunoterapia). Los medicamentos dirigidos utilizados para el tratar el cáncer de estómago son:

- **Trastuzumab (Herceptin)** para las células cancerosas del estómago que producen demasiada cantidad del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)
- **Ramucirumab (Cyramza)** para casos de cáncer de estómago en estadio avanzado que no responde a otros tratamientos
- **Imatinib (Gleevec)** para una forma rara de cáncer de estómago llamada «tumor del estroma gastrointestinal»
- **Sunitinib (Sutent)** para tumores del estroma gastrointestinal
- **Regorafenib (Stivarga)** para tumores del estroma gastrointestinal

Actualmente, se están estudiando varios medicamentos de terapia dirigida para el tratamiento del cáncer de la unión gastroesofágica, pero solo dos de estos medicamentos (ramucirumab y trastuzumab) se aprobaron para ese uso.

Los medicamentos de terapia dirigida muchas veces se usan junto con los medicamentos de quimioterapia estándares. El médico realiza análisis de las células cancerosas para determinar si estos tratamientos tienen probabilidades de funcionar en tu caso.

## LINFOMA GASTRICO (MALT)

**Definición:** El linfoma MALT, también llamado linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, es un tipo de cáncer que se incluye dentro del grupo de los linfomas no Hodgkin, es uno de los subtipos de linfomas de células B. Suele originarse en el tejido linfoide de la mucosa del tracto gastrointestinal, sobre todo en el estómago, también en el tejido linfoide del pulmón, intestino delgado, glándula lagrimal, tiroides, mama y otras localizaciones.

**Factores de riesgo:** La mayoría (aproximadamente el 90 %) de los linfomas MALT aparecen en personas infectadas por una bacteria que coloniza el estómago y que se denomina *Helicobacter pylori* (abreviado, *H. pylori*). Esta bacteria es la responsable de que aparezca una gastritis de un tipo especial, con abundantes folículos linfoides; y estas lesiones son un requisito necesario para el posterior desarrollo del linfoma MALT, en el que las células malignas (los linfocitos) terminan infiltrando las glándulas del estómago.

**Fisiopatología:** Los linfomas gástricos derivados de linfocitos tipo B se dividen en dos tipos: aquel tipo MALT el cual corresponde a un 50% de los linfomas gástricos y el difuso de células grandes B. El linfoma de la zona marginal (usualmente llamado MALT) es típicamente una neoplasia de bajo grado (50%), caracterizado por un infiltrado linfoideo denso compuesto de pequeños linfocitos que invaden y destruyen las glándulas gástricas, de manera que se crea una lesión “linfoepitelial”, la cual es patognomónica del linfoma. Debido a que la submucosa gástrica no contiene tejido linfoide en condiciones normales, se ha planteado que el desarrollo de tejido linfoide semejante a las placas de Peyer en el intestino delgado ocurre en respuesta a la infección con *H. pylori*. La mayor parte de las observaciones acuerdan una relación causal entre la infección crónica con *H. pylori* y el desarrollo de linfoma. Al igual que se ha descrito en pacientes con adenocarcinoma gástrico, en regiones geográficas con una alta prevalencia de *H.pylori* también se ha reportado una alta incidencia de linfoma gástrico. La infección con este microorganismo se ha notado que precede el desarrollo del linfoma tipo MALT. De esta manera la infección por algunas cepas de *H.pylori* en pacientes con predisposiciones previas desencadena el desarrollo de linfoma gástrico debido a una compleja interacción entre la cepa específica del microorganismo y el huésped.

**Cuadro clínico:** Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas (dispepsia, náuseas y vómitos, anorexia, pérdida de peso, etc.), y son similares a las de muchas otras patologías digestivas, como la úlcera péptica u otros tipos de tumores gástricos. En ocasiones, se pueden producir complicaciones, como una hemorragia digestiva o, mucho más raramente, una perforación gástrica.

**Diagnóstico:** La endoscopia (gastroscopia) es la técnica diagnóstica fundamental; mediante ella se pueden visualizar una serie de lesiones que son sugerentes de linfoma MALT.

La confirmación del diagnóstico se realizará mediante el estudio histológico (la valoración a través del microscopio por parte del patólogo) de las biopsias que se obtienen durante la gastroscopia. Es frecuente que las células tumorales adopten una distribución parcheada en la cavidad gástrica. Por otra parte, es aconsejable emplear además técnicas especiales (inmunohistoquímicas o moleculares), con la intención de diferenciar con seguridad entre un verdadero linfoma MALT y una proliferación (crecimiento) de tipo meramente inflamatorio.

Es fundamental confirmar si existe infección por *H. pylori* asociada (mediante test del aliento, biopsia del estómago o muestra de sangre).

**Tratamiento:** La curación de la infección por *H. pylori* es actualmente el tratamiento de elección de la mayoría de los linfomas MALT gástricos. Para ello se administra un antisecretores (omeprazol o similar) junto con dos o tres antibióticos durante 10-14 días. La curación de esta infección se sigue de la remisión del tumor (esto es, la desaparición de

este) en la mayoría (aproximadamente el 80 %) de los casos, aunque este efecto beneficioso puede tardar en aparecer un año o incluso más tiempo. Afortunadamente, la remisión tumoral tras la erradicación de *H. pylori* permanece estable a lo largo del tiempo en la mayoría de los casos. Por tanto, el pronóstico es, en general, bastante bueno.

El tratamiento antibiótico frente a *H. pylori* es suficiente en los linfomas MALT de bajo grado y estadios iniciales, que son la mayoría, mientras que en el resto de los linfomas MALT gástricos (de alto grado o en estadios más avanzados) la erradicación de esta infección constituye solo una parte del tratamiento, debiendo recurrirse a otras terapias complementarias (como la quimioterapia, la radioterapia o, más raramente, la cirugía).

### **¿QUÉ CONTROLES SON NECESARIOS TRAS EL TRATAMIENTO?**

No todos los linfomas MALT de bajo grado responden a la erradicación de *H. pylori*. Por tanto, es obligada la comprobación de la regresión tumoral tras la erradicación, así como las revisiones periódicas endoscópicas en busca de lesiones residuales. Si no se confirma la curación del tumor (tanto endoscópicamente como histológicamente) al cabo de un año, se deberá considerar el tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia) o quirúrgico. Algunos autores consideran que a partir de los 5 años ya no es necesario realizar más gastroscopias de control (y que bastaría con hacer una prueba del aliento anual), pero la mayoría recomiendan hacer controles endoscópicos (por ej., anuales) de por vida.