

# CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 3



## Farmacología Gastrointestinal II

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,  
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Juan Asbun Bojalil,  
Dr. José Bandera Quijano, Dr. José María Remes-Troche





# CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 3

## Farmacología Gastrointestinal II

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,  
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Juan Asbun Bojalil,  
Dr. José Bandera Quijano, Dr. José María Remes-Troche



Conacyt  
Registro Nacional de Instituciones  
y Empresas Científicas y Tecnológicas  
Registro: 2200158

#### **Dirección del Proyecto**

Carlos Herver Díaz

#### **Diseño y formación**

Francisco Alberto Hernández de la Rosa

#### **Corrección de estilo**

Laura Elena Reina Barredo

#### **Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024 Volumen 3**

*Farmacología Gastrointestinal II*

Ira. edición © 2024

#### **Editores Titulares**

Dr. Octavio Gómez Escudero

Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco

Dr. Enrique Coss Adame

#### **Editores invitados**

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. José Bandera Quijano

Dr. José María Remes-Troche

#### **Derechos Reservados © 2024**

**Asociación Mexicana de Gastroenterología, A. C.**

Calle Nicolás San Juan 233, Col. del Valle, Benito  
Juárez, CDMX, C.P. 03100

#### **Publicado por**

**Advanced Marketing, S. de R.L. de C.V.**

Calle San Francisco Cuautlalpan No. 102 Bodega  
"D", Col. San Francisco Cuautlalpan, Naucalpan  
de Juárez, Edo. de México, C.P. 53569  
Tel: +52 55 2451 5151

ISBN Obra Completa: 978-607-577-159-5

ISBN Volumen 3: 978-607-577-289-9

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida,  
archivada o transmitida en forma alguna o  
mediante algún sistema, ya sea electrónico,  
mecánico o de fotorreproducción, sin la previa  
autorización de los editores.

Impreso en México.

# Índice

---

<b>PRÓLOGO</b>	<b>7</b>
<b>PREFACIO</b>	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> <b>El Efecto Placebo y Nocebo</b> Dr. José Bandera Quijano	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> <b>Esteroides de Acción Sistémica</b> Dr. Aldo Torre Delgadillo, Dra. Jacqueline Córdova Gallardo	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> <b>Esteroides de Acción Tópica en Patología Digestiva</b> Dra. Alejandra Noble Lugo, Dr. Mitsuko Herrera Sato	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO 4</b> <b>5 Aminosalicilatos (5-ASA) en Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI)</b> Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	<b>59</b>
<b>CAPÍTULO 5</b> <b>El ABC de las Terapias Biológicas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b> Dra. Alejandra Canales Barragán, Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 6</b> <b>Inmunosupresión en Trasplante Hepático</b> Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi, Dr. Ignacio García Juárez	<b>87</b>
<b>CAPÍTULO 7</b> <b>Fármacos Utilizados para la Esteatosis Hepática Metabólica (MASLD)</b> Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Dra. Diana Karen Tapia Calderón	<b>105</b>
<b>CAPÍTULO 8</b> <b>Antivirales para Virus Hepatotrópicos</b> Dr. Juan Adrián Torres Díaz, Dra. Graciela Elia Castro Narro	<b>123</b>

<b>CAPÍTULO 9</b>	<b>137</b>
<b>Fármacos Anticolestásicos</b>	
Dr. Carlos Esteban Coronel Castillo, Dra. Eira Cerda Reyes	
<b>CAPÍTULO 10</b>	<b>147</b>
<b>Antifibróticos: ¿Deberíamos recomendarlos?</b>	
Dr. Nicolás J. Fernández Pérez, Dr. Isaac D. Barrera Chávez, Dra. Sandra P. Nolzco Contreras	
<b>CAPÍTULO 11</b>	<b>161</b>
<b>Agentes Anti-amonio: Más Allá de la Dieta</b>	
Dr. Ana Delfina Cano Contreras, Dr. José Luis Vargas Basurto	
<b>CAPÍTULO 12</b>	<b>173</b>
<b>Uso de Diuréticos en el Manejo de la Hipertensión Portal</b>	
Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza, Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera	
<b>CAPÍTULO 13</b>	<b>195</b>
<b>Enzimas Pancreáticas y Galactosidasas</b>	
Dr. Luis Uscanga Dominguez, Dr. Mario Peláez Luna	
<b>CAPÍTULO 14</b>	<b>203</b>
<b>Farmacología Gastrointestinal: Vasopresina y Octreotida</b>	
Dr. Louis F. De Giau Triulzi, Dra. Paulina Gálvez Castillejos	
<b>CAPÍTULO 15</b>	<b>213</b>
<b>Agentes Farmacológicos Usados en Endoscopia</b>	
Dr. Angélica Hernández Guerrero, Dra. Beatriz Alejandra Sánchez Jiménez	
<b>CAPÍTULO 16</b>	<b>237</b>
<b>Preparaciones para Colonoscopia: Hacia la Búsqueda del Mejor Esquema</b>	
Dr. Ángel Ricardo Flores Rendon, Dra. Claudia Patricia Jaen Villanueva, Dr. Roberto Antonio Miranda Maciel	
<b>CAPÍTULO 17</b>	<b>255</b>
<b>Toxina Botulínica: ¿Cuándo, cómo y por qué?</b>	
Dr. Diego García Compeán, Dr. Alan Rafael Jiménez Rodríguez, Dr. Carlos Eugenio González Martínez	
<b>CAPÍTULO 18</b>	<b>271</b>
<b>Suplementación con Hierro</b>	
Genaro Vázquez Elizondo, AGAF	

# Prólogo

---

**E**s un honor presentar el segundo volumen de *Farmacología Gastrointestinal*, parte de la serie *Clínicas de Gastroenterología 2024*, que continúa el legado iniciado en el primer volumen. Este nuevo compendio se centra en aspectos fundamentales de la terapéutica farmacológica en gastroenterología, proporcionando a los especialistas y médicos clínicos herramientas prácticas para el manejo de diversas patologías digestivas.

En este volumen, los autores abordan 18 temas clave que van desde el papel del **placebo y nocebo** en las intervenciones farmacológicas hasta la **suplementación con hierro**, proporcionando una revisión detallada de los mecanismos, usos clínicos y recomendaciones prácticas. El volumen ofrece una perspectiva única sobre los **esteroides de acción sistémica y tóptica**, esenciales en el tratamiento de patologías inflamatorias del tracto digestivo, así como una revisión exhaustiva sobre el uso de **amino salicilatos (5-ASA)** en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Destaca también el enfoque en **terapias biológicas e inmunomoduladores**, abordando desde sus principios básicos hasta sus aplicaciones más avanzadas, lo cual es indispensable para los profesionales involucrados en el manejo de estas enfermedades crónicas. Asimismo, se incluye un análisis actualizado de los **fármacos para el MAFLD (enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción)**, los **antivirales para virus hepatotrópicos**, y los **agentes anti-colestásicos y anti-fibróticos**, explorando su impacto en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.

En cuanto a las patologías derivadas de la hipertensión portal, se ofrece una guía clara y concisa sobre el **uso de diuréticos**, y se abordan agentes innovadores como la **octreotida y vasopresina**, junto con una revisión de los **agentes inyectables más utilizados en endoscopia**. Además, el lector encontrará un análisis profundo sobre los **agentes anti-amonió** y su uso más allá de las modificaciones dietéticas, brindando alternativas terapéuticas en pacientes con encefalopatía hepática.

El volumen también explora áreas de interés creciente, como las **preparaciones para colonoscopia**, donde se discuten los esquemas más eficientes para mejorar la calidad de los estudios, y la **toxina botulínica**, destacando cuándo y cómo debe ser utilizada en trastornos gastrointestinales.



Cada capítulo está escrito por destacados expertos en su área, lo que garantiza que el contenido no solo sea científicamente riguroso, sino, también, de alta relevancia clínica. Este volumen promete ser una referencia esencial para todos aquellos profesionales comprometidos con el avance del conocimiento y la mejora de la atención en gastroenterología.

Confiamos en que este segundo volumen de *Farmacología Gastrointestinal* será una herramienta valiosa y atractiva para los lectores, contribuyendo significativamente a su práctica diaria y al bienestar de sus pacientes.

Editores:

**Dr. Juan Asbun Bojalil**  
**Dr. José Bandera Quijano**  
**Dr. José María Remes-Troche**

# Prefacio

---

## EDITORES

**E**n este año 2024 la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) continuará el proyecto de las Clínicas de Gastroenterología de México iniciado por la gestión anterior, con dos cambios: los editores en jefe serán el Presidente en funciones, el Coordinador del Comité Científico y el Coordinador del Comité de la Revista de Gastroenterología y publicaciones de la AMG, y serán publicados en forma trimestral en número de 4 durante el presente año.

Los temas a cubrir en este año serán los siguientes:

1. Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades sistémicas
2. Farmacología gastrointestinal-I
3. Farmacología gastrointestinal-II
4. Aspectos médico-legales que debe conocer el gastroenterólogo

En cada uno de los números se ha invitado a participar a tres editores huéspedes expertos en el tema, que han invitado a su vez a un grupo de gastroenterólogos de diferentes subespecialidades como colaboradores para cubrir los temas más relevantes de cada asignación.

## Editores Titulares 2024

Dr. Octavio Gómez Escudero  
Dr. José A. Velarde Ruíz Velasco  
Dr. Enrique Coss Adame

AMG 2024 / Innovación, Ciencia y Convivencia



# Capítulo 1

---

## El Efecto Placebo y Nocebo

Dr. José Bandera Quijano<sup>^</sup>

### PUNTOS CLAVE

- Conocer la definición integral de Placebo y sus usos en medicina.
- Conocer el uso de Placebo en protocolos de Investigación.
- Comprender el efecto Nocebo.
- Conocer el efecto bio psico-social de los placebos y la importancia de la relación médico-paciente para su utilización.

**A**ntes que nada, definamos lo que es un placebo: El efecto placebo es aquel cambio terapéutico que se presenta cuando se administra una sustancia inherente o terapia de imitación. Los placebos han sido utilizados a lo largo de la historia de la medicina desde los tiempos en que no se conocían las etiologías de las enfermedades.<sup>1</sup>

El uso de placebos ha tenido una gran cantidad de discusiones éticas, sobre todo al utilizarlos como herramientas de investigación clínica. Esto difiere con la práctica clínica en la que el médico utiliza un placebo con el fin de obtener un efecto terapéutico. Los placebos tienden a ser poco específicos, ya que incluyen muchos elementos del cuidado del paciente que no son farmacológicos ni quirúrgicos, como el reposo en cama, hacer ejercicio y la relación médico paciente. Se ha demostrado en estudios controlados, que en este tipo de métodos “psicológicos”, la mente, definitivamente, tiene efecto sobre el organismo. El placebo se ha utilizado en diferentes campos de la medicina, incluyendo cirugía, cardiología y psiquiatría, entre otros. En estudios doble ciego se ha demostrado que el placebo puede afectar de manera favorable una amplia gama de enfermedades y en diversos grados. Se ha concluido que el placebo tiene un espacio en el abordaje terapéutico de varios pacientes, pero es imperativo que el médico se dé cuenta que el placebo es, *per se*, parte de la cura.<sup>2</sup>

---

<sup>^</sup>Especialista en medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Terapéutica. Ciudad de México.

Tanto el placebo, como el nocebo, se basan en condicionamiento clásico, observación social y aprendizaje instrumental. Estos procesos son capaces de moldear la expectativa de un tratamiento incubando emociones, tales como esperanza, miedo, ansiedad y conocimiento. Estos efectos son mediados de manera central y abarcan varias regiones cerebrales y tiene efecto directo sobre el tubo digestivo que atraviesa el eje cerebro intestino. El contexto del manejo psicológico que incluye la explicación del tratamiento, la comunicación con el personal de la salud, las condiciones del lugar de manejo y la expectativa del paciente, influyen en estos resultados. El efecto placebo se basa en mecanismo de expectativa y acondicionamiento.<sup>3</sup>

En gastroenterología, un número considerable de pacientes (40%) con síndrome de intestino irritable (SII) responde a placebo en estudios clínicos. Existen factores que se asocian a la respuesta de un placebo, como la intensidad y variabilidad del dolor abdominal. En pacientes con SII y constipación o diarrea, se ha demostrado que, cuando los pacientes tienen una respuesta inicial rápida, el efecto placebo puede durar varios meses.<sup>4</sup>

En síndrome de intestino irritable el placebo se utiliza en ensayos clínicos, intervenciones nutricionales, de medicina alternativa y complementaria, muchas veces, enfocándose en dolor. Sus efectos son similares a otros trastornos funcionales digestivos.

La gran mayoría de los pacientes opina que es aceptable que el médico utilice placebo como tratamiento. El hecho que haya una ausencia de daño con potencial beneficio hace que el placebo sea justificablemente aceptable, siempre cuando exista involucro del médico, llevando a cabo su rol en donde entra la verdad y honestidad como parte del manejo.<sup>5</sup>

La respuesta en dispepsia al placebo varía del 6-72% y en SII del 3-84%. No es muy claro cuál es el motivo de este amplio rango, pero parece ser que, a largo plazo, el efecto placebo se estabiliza en 40%. En otro estudio que valoró pacientes con CUCI, el efecto, en cuanto a beneficio clínico, fue hasta 40% mayor, 30% en remisión endoscópica, 25% en remisión histológica, y en enfermedad de Crohn varía del 0-50%. Muchos de los estudios dependen de la duración del mismo y la severidad del caso al inicio del ensayo. En úlcera duodenal se ha visto que el efecto va de 0-100%, pero aquí el problema es que puede ser historia natural de la enfermedad, ya que las variables son difíciles de controlar. Se ha concluido que, si el paciente se siente bien en referencia a su tratamiento y tiene las mismas expectativas que su médico, este puede tener un aspecto benéfico. Los

efectos placebo en gastroenterología son semejantes a su efecto en otros padecimientos.<sup>6,9</sup>

A pesar de las discusiones éticas antes mencionadas, se ha llegado a decisión unánime a lo largo de todo el mundo en donde el uso del placebo es aceptable en investigación clínica, siempre y cuando su uso sea corto, aceptado con el consentimiento del paciente, no exista riesgo y no haya un tratamiento efectivo.<sup>7</sup>

En otras áreas de medicina el placebo ha sido ampliamente utilizado, principalmente, en analgesia, depresión, alteraciones del sueño y enfermedad de Parkinson. Se sabe que el placebo puede influir al sistema inmune y endócrino, así como en situaciones psicoterapéuticas. Las variaciones entre individuos suelen existir en cuanto a la respuesta y están determinadas por factores psicológicos, biológicos y sociales de cada paciente. Siempre que se use placebo, la relación médico-paciente es clave. Es bien sabido que muchos médicos utilizan placebo en sus prácticas clínicas, casi 50%. Existen maneras de conseguir efectos adicionales en el mecanismo del placebo, estos incluyen describir mecanismos del tratamiento, dar información realista explicando la efectividad del tratamiento, ser empático y amable con el paciente buscando disminuir su estrés. El objetivo siempre es crear esperanza realista e influenciar las expectativas del paciente. De esta manera es posible agregar efecto placebo al manejo estandarizado de cada caso.<sup>8</sup>

Es difícil que en la práctica clínica se encuentren placebos puros, ya que en el mercado farmacéutico no existen sustancias inertes. Pero en hospitales o farmacias especializadas se pueden preparar cápsulas con sustancias inertes. En hospitales se han utilizado para malestares menores. Dentro de la práctica clínica se han utilizado, sobre todo, multivitamínicos en situaciones como estrés o fatiga. La finalidad es transmitir esperanza al paciente y tranquilizarlo, ya sea a él o a la familia. Pero a comparación con la investigación clínica, el uso de placebo en práctica clínica, es poco frecuente.<sup>9</sup>

En cuanto a las medicinas complementarias y alternativas (MCA) se discute mucho su efecto terapéutico basado en evidencia, se ha demostrado que la acupuntura puede tener efecto positivo en el vómito posquimioterapia, pero no para muchas otras entidades, y también se ha sugerido la eficacia de su uso en dolor crónico. Pero se necesita mucha más investigación para conocer su papel exacto en la terapéutica.<sup>10</sup>

Estudios recientes han demostrado que el placebo ejerce efectos biológicos y psicobiológicos que funcionan en la generalidad del contexto

terapéutico, en estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en síndrome de colon irritable hasta 50%, pero, la buena relación médico-paciente, es clave. Inclusive se comienzan a utilizar estudios con imagenología funcional para valorar los cambios cerebrales en pacientes con SII que demuestran conexiones neuronales alteradas durante la analgesia secundaria a placebo. Se necesitan más estudios para verdaderamente saber cuál es el mecanismo por el cual funciona.<sup>11</sup>

La contraparte o lado opuesto al efecto placebo es el conocido efecto nocebo, el cual parte de tener una expectativa negativa a tratamiento, la cual, generalmente, se acompaña con pensar que no va a funcionar o que presentará efectos secundarios. Se puede decir que el efecto nocebo es la presencia de sintomatología desagradable para un tratamiento inerte. Una vez más, el contexto social y psicológico juegan un rol crucial (se acompaña de ansiedad).

La interacción mente cuerpo es muy variable y compleja, lo cual dificulta el estudio del efecto placebo o nocebo. Es muy importante recalcar que, si bien, no mejora o altera la fisiopatología de un padecimiento, sí tiene efecto sobre la sintomatología. Antes de terminar, mencionaré otro concepto relacionado, el precebo. Este es el efecto beneficioso que aparece desde antes de iniciar el estudio y modifica el efecto placebo al tener información previa por consentimientos informados o anuncios y formularios.<sup>12</sup>

Nos damos cuenta que hemos regresado un principio que se ha perdido mucho con la modernización de la medicina: la importancia de la relación médico-paciente, la cual empieza desde el momento en que se conocen. Una buena relación basada en confianza, respeto e información son cruciales. Esto vuelve a poner al efecto placebo sobre la mesa en la medicina moderna, a pesar de que, como se comentó anteriormente, es utilizado desde la medicina antigua.

Estudios de imagen a nivel neurológico, como PET y RMN, han demostrado efectos neurobiológicos del placebo, sobre todo en el área de la analgesia. Se ha demostrado que la respuesta al dolor se ve disminuida con el efecto placebo en diferentes áreas del sistema nervioso central, como los ganglios basales, amígdala, ínsula, corteza cerebral y tálamo. Existe también variabilidad genética, sobre todo en sistemas dopaminérgicos, opioides, serotoninérgicos y endocannabinoides.<sup>13</sup>

Podemos concluir que el uso del placebo en gastroenterología tiene aplicación en estudios clínicos al ser usado como control. En trastornos psicósomáticos donde la ansiedad, el estrés y otros factores psicológicos

pueden influenciar el cuadro clínico. En el manejo de síntomas, sobre todo en trastornos funcionales digestivos, siempre y cuando haya transparencia, y en procedimientos diagnósticos para valorar efectividad.

Por otro lado, el efecto nocebo también tiene implicaciones en la práctica clínica más allá de presentar síntomas, puede también aumentar la percepción de la sintomatología, volviendo al paciente hipervigilante, y esto lo puede llevar a falta de apego al tratamiento. Esto tiene implicaciones en los estudios clínicos, ya que aumenta el reporte de efectos adversos en los grupos placebo haciendo más difícil la investigación. Por otro lado, se busca que el efecto placebo tenga un valor aditivo al tratamiento convencional. El solo hecho de informar los posibles efectos colaterales por el personal de salud puede hacer que se presente el efecto nocebo, aquí se entra en un juego ético en donde inducir daño por expectativas negativas se vuelve real. La comunicación siempre será clave.

#### ABREVIATURAS

• **SI:** Síndrome de Intestino Irritable • **CUCI:** Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica • **MCA:** Medicinas Complementaria y Alternativa • **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones • **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

#### REFERENCIAS

1. H K Beecher, The Powerful Placebo. J Am Med Assoc. 1955 Dec 24 (17) 1602-6. Doi: 10.1001/ JAMA 1955.
2. P Lichtenberg, U Heresco levy, U Nitzan. The Ethics of Placebo in Clinical Practice. J Med Ethics 2004; 30: 551- 554. Doi: 10.1136/ jme.2002.002832.
3. Paul enck, Younbyoung chat, Sigrid Elsenbruch Novel Designs and Paradigms to Study the Placebo Response in Gastroenterology. Curr Op in Pharmacology vol 37, Dec 2017 p 72-79.
4. Sarah Ballou, Alissa beats, Ted J. Kaptchuk tal Factors Associated With Response to Placebo in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Constipation. Clin Gastro and Hepatology., 16 (11) p1738-1744. E1. April 2018.
5. R Ortiz, S Chancros Hull, L Colloca. Patient Attitudes About The Clinical Use of Placebo. Qualitive Persepctives From a Telephone Survey. BMJ Open 2016; 6: e011012



6. F Musial, S Klosterhalfen, P Enck Placebo Responses in Gastrointestinal Disorders. *World J Gastroenterología* 2007, Jul 7; 13(25): 3425-3429. Dos: 10.3748/wjg.v13.i25.3425
7. Celedon C. Criterios Para El Uso del Placebo: Aspectos Eticos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2008; 68:275-278.
8. Bystad M, Bystad C, Wynn R How Can Placebo Effects Best Be Applied in Clinical Practice? A Narrative Review. *Psychol Res behav manag* 2015; 8:41-45.
9. Enck P, Klosterhalfen S Placebo Response and Placebo Effects in Functional Gastroenterological Disorders, *Front, Psychiatry*, 24 Aug 2020 Vol 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00797>
10. S. Martín Aragon, Bened J. Placebos. *Farm profesional* V 18 (9) Pp 74-77 Oct 2004.
11. Forcades T, et al. Efecto Placebo Frente a Efecto Terapeutico en la Practica Clinica y Medicinas Complementarias y Alternativas. *Atencion primaria* V 39 (2) pp 99-102 Feb 2007.
12. Ching-lian L, Full-Young C. Placebo Effects in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Jour gast and Hep.* 28, ar 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1440->
13. Sobrino-Cossio, Teramoto Matsubara O. El Efecto Placebo, Nocebo y Precebo en los Trastornos Funcionales Digestivos. *Imaginacion o Realidad? neuroGastrolatamreviews* 2018; 2: 102-119
14. Colaguri B, Schenk L, Kessler D et al. The Placebo Effect. From Concept to Genes. *Neuroscience* 2015. Oct 29; 307: 171- 190.

# Capítulo 2

---

## Esteroides de Acción Sistémica

Dr. Aldo Torre Delgadillo<sup>A</sup>, Dra. Jacqueline Córdova Gallardo<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- Los corticosteroides tienen un amplio espectro de acción dirigido a enfermedades inflamatorias, alérgicas e inmunes.
- Su fisiopatología involucra el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- La actividad mineralocorticoide de los esteroides es regulada mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Existen diversos tipos de esteroides con potencia, vida media y aplicación diferente.
- Sus efectos son generales y fisiológicos, y estos últimos con metabólicos, orgánicos y farmacológicos.
- Para el uso de los corticosteroides en enfermedades se debe pensar en potencia, duración de acción, y actividad mineralocorticoide.
- Los efectos adversos son frecuentes, y dependen del esteroide elegido, dosis, y tiempo de uso.

### DEFINICIÓN

Los corticosteroides (CS) son agentes terapéuticos usados para el tratamiento de patologías inflamatorias, alérgicas o la supresión de la respuesta inmune inapropiada. El cortisol es el glucocorticoide endógeno por excelencia, es producido en las glándulas adrenales a través del metabolismo del colesterol. La primera evidencia clínica del uso del extracto adrenal en animales fue demostrado en 1930. Para 1940 se sabía que los corticosteroides eran aquellos que causaban retención de sodio y agua, y aquellos que contrarrestaban situaciones de choque e inflamación. En 1948 se trató el primer paciente con artritis reumatoide con cortisona, mientras que en 1950-52 se comenzó con la administración oral e intraarticular de cortisona e hidrocortisona. Entre 1954 y 1958, seis esteroides sintéticos fueron introducidos a la terapia antiinflamatoria sistémica de numerosas enfermedades. Para 1960, los efectos

---

<sup>A</sup>Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

<sup>B</sup>Departamento de Hepatología, Servicio de Cirugía General y Endoscopia, Hospital Manuel Gea González, Ciudad de México.

tóxicos de la administración crónica de los esteroides fueron descritos, así como los datos de insuficiencia adrenal ante el cese súbito de los mismos.<sup>1</sup>

Actualmente los CS son usados en numerosas enfermedades con trasfondo alérgico, antiinflamatorio o respuesta inmune exagerada.

## EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL

La producción de cortisol endógeno por las glándulas adrenales es controlada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con un patrón diurno, circadiano, cada 24 h. La hormona liberadora de corticotropina es secretada a nivel del hipotálamo y actúa a nivel de la hipófisis anterior, estimulando la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual estimula la producción de cortisol en la glándula adrenal.<sup>2</sup>

Las concentraciones de cortisol plasmático son típicamente mayores en la mañana (ej. 10-15 mg/mL entre las 6 y 8 a. m.), con concentraciones más bajas al dormir. El cortisol circulante ejerce una retroalimentación negativa en la ACTH y en la producción de hormona liberadora de corticotropina.<sup>3</sup> Bajo condiciones de estrés la secreción de esteroides se incrementa, siendo, aproximadamente, 20 mg/d en adultos. Los ejemplos característicos de situaciones de estrés son infecciones, quemaduras, trauma mayor y diversas enfermedades, existiendo evidencia clínica de elevación del cortisol hasta 150-200 mg durante el estrés mental o físico.<sup>4</sup>

La glándula adrenal consta de 3 zonas funcionales, el cortisol es producto del metabolismo del colesterol en la zona fasciculada.<sup>2</sup> Por su parte, el principal mineralocorticoide (aldosterona) es producido en la zona glomerulosa, mientras que los andrógenos y hormonas sexuales como estrógenos, progesterona y testosterona, son producidos en la zona fascicular y reticular.

Un eje hipotálamo-hipófisis-adrenal intacto y funcional es importante para matener las funciones metabólicas y de salud adecuadas. Por su parte, la actividad mineralocorticoide se controla a través de la aldosterona mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## ESTRUCTURA DE LOS CORTICOSTEROIDES

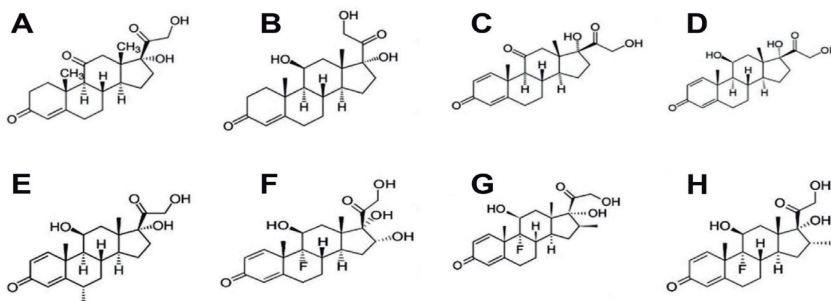
Todas las hormonas de la corteza suprarrenal (las de la médula suprarrenal son la adrenalina y la noradrenalina) son esteroides, es decir, derivan del

ciclopentanoperhidrofenantreno. Todas tienen 21 átomos de carbono en su molécula y son de conformación en silla.<sup>5</sup>

Debido a las modificaciones químicas del cortisol se han podido generar derivados que separan mejor la actividad mineralocorticoide de la glucocorticoide, siendo potentes y con una acción más prolongada. Las modificaciones en la estructura química de la hidrocortisona (cortisol) pueden originar cambios en la potencia y/o especificidad debido a cambios en la afinidad y actividad intrínseca de los receptores de glucocorticoides (RG), la absorción o unión a proteínas, las tasas de excreción o de transformación metabólica, o en la permeabilidad de la membrana.

El doble enlace entre los carbonos C4 y C5, y el grupo ceto en la posición C3 del anillo A de la hidrocortisona son esenciales, tanto para la actividad glucocorticoide, como mineralocorticoide. El grupo hidroxilo del anillo C es necesario, solamente, para la actividad glucocorticoide. El grupo 7-7a-hidroxilo del anillo D no es imprescindible para mantener la actividad glucocorticoide, pero hace aumentar, considerablemente, la potencia de la molécula. La introducción de un doble enlace adicional entre los carbonos C1 y C2 del anillo A, como es el caso de la prednisolona o prednisona, aumenta selectivamente la actividad glucocorticoide, aproximadamente, cuatro veces respecto a la hidrocortisona. La fluoración de la molécula en la posición C9a del anillo B incrementa, tanto la actividad glucocorticoide, como mineralocorticoide. Sin embargo, cuando se combina con un doble enlace entre los carbonos C1 y C2 del anillo A, y con otras modificaciones en el C16 del anillo D, los derivados fluorados 9a resultantes (triamcinolona, dexametasona, betametasona) tienen una marcada actividad glucocorticoide. Las sustituciones en el C16 eliminan, teóricamente, la actividad mineralocorticoide.<sup>5</sup>

**Figura 1.** Estructura de los Corticosteroides.



a.- Hidrocortisona, b.- Cortisona, c.- Prednisona, d.- Prednisolona, e.- Metilprednisolona, f.- Triamcinolona, g.- Betametasona, h.- Dexametasona.

**Tabla 1.** Potencia, Vida Media y Dosis Equivalente de los Esteroides.

Compuesto	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide	Duración de acción (t ½)	Dosis equivalente (mg)
a.- Hidrocortisona	1	1	8 h	20
b.- Cortisona	0.8	0.8	8 h	25
c.- Prednisona	3.5 – 5	0.8	16 – 36 h	5
d.- Prednisolona	4	1	16 – 36 h	5
e.- Metilprednisolona	5 – 7.5	0.5	18 – 40 h	4
f.- Triamcinolona	5	0.8	12 – 36 h	4
g.- Betametasona	25 – 80	0	36 – 54 h	0.5
h.- Dexametasona	25 – 80	0	36 – 54 h	0.6

## GLUCOCORTICOIDES

### a. Efectos Generales

El uso farmacológico de los CS es, comúnmente, suprimir y prevenir signos y síntomas de respuestas alérgicas, inflamación o supresión de una respuesta inmune inadecuada.

### b. Efectos Fisiológicos

Se desarrollan en general a lo largo de tratamientos prolongados y son:

#### b.1. Metabólicos

- 1) Afeción en glucosa:** Producen hiperglucemia e hiperinsulinemia como consecuencia de un aumento de la resistencia tisular a la insulina y a una sobreproducción de glucosa.<sup>6</sup>
- 2) Lípidos:** Incrementan las tasas de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) y de triglicéridos como consecuencia de un aumento de la síntesis hepática y a una reducción de su eliminación.<sup>6</sup>

- 3) **Proteínas:** Los CS desarrollan un efecto catabólico indiscriminado que afecta la piel, tendones, músculos y huesos.<sup>6</sup>
- 4) **Minerales:** Afectan al metabolismo óseo al inhibir la absorción intestinal de calcio, reducir la reabsorción tubular renal de este elemento y suprimir la función osteoblástica, especialmente, sobre hueso trabecular.<sup>6</sup>

## b.2. Orgánicos

- 1) **Masa corporal:** La combinación del conjunto de los anteriores efectos metabólicos es capaz de provocar una alteración de la proporción entre tejido muscular estriado y tejido adiposo a favor de este último, que tiende a acumularse sobre las vísceras y, especialmente, en abdomen.<sup>6</sup>
- 2) **Riñón:** Los CS suprimen la actividad de la hormona antidiurética, aumentando la filtración glomerular y otros efectos directos sobre los túbulos renales, lo que conduce a un incremento de la eliminación de agua con la orina. Los corticosteroides con acción mineralcorticoide marcada provocan retención de sodio, pero facilitan la eliminación de potasio.<sup>6</sup>
- 3) **Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal:** Provocan un efecto supresor a nivel central sobre la gonadorelina y las gonadotropinas (FSH y LH), que es capaz de inducir anovulación e irregularidades menstruales en las mujeres, y oligospermia en los hombres. También puede afectar a la secreción de somatropina (GH), lo que pueden conducir a retraso en el crecimiento en niños. La administración exógena de CS tiende a suprimir, a través de un mecanismo de retroalimentación, la liberación de corticotropina (ACTH) y, con ello, la producción endógena (adrenal) de corticosteroides.<sup>6</sup>

## b.3. Farmacológicos

- 1) **Antiinflamatorio:** Se trata de un efecto multifactorial e implica, tanto a los pequeños vasos (en especial a su permeabilidad), como a los elementos celulares que intervienen en el proceso antiinflamatorio. Su acción es más potente que la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>7</sup>
- 2) **Inmunosupresor:** Este efecto deriva de la capacidad de los CG para reducir la migración de los neutrófilos desde la sangre hacia los tejidos, en parte, debido a la reducción de la permeabilidad vascular, así como de la reducción del número y de la activación de linfocitos T, y la alteración de la producción de citocinas e interleucinas.<sup>7</sup>

## ¿Qué corticosteroide usar?

Son tres los parámetros que permiten diferenciar entre sí los numerosos CS comercializados: potencia, duración de acción y actividad mineralocorticoide.

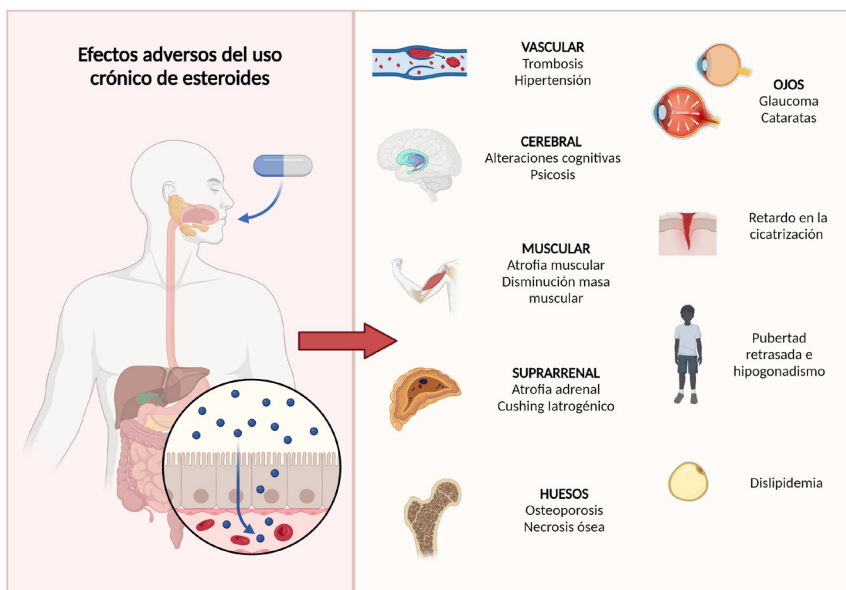
- a. La potencia no es un factor que deba tener demasiada influencia en la elección de un CS. La dosis se ajusta para compensar las diferencias de actividad.<sup>8</sup>
- b. La duración de acción tiene más importancia. Deben seleccionarse CS de acción corta o intermedia. En tratamiento de urgencia o en casos agudos. Los casos agudos responden mejor a varias dosis divididas durante el día que a un CS de larga duración. En tratamientos de sustitución o restauración de insuficiencias endócrinas es preferible usar derivados y pautas de dosificación que emulen, en lo posible, los efectos de la secreción natural. En terapias en días alternos, usados para evitar la atrofia hipotalámico-hipofisaria-adrenal que se produce en tratamientos continuados, es preferible elegir un CS que mantenga el efecto terapéutico durante, prácticamente, dos días, pero que no inhiba el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal durante más de día y medio. Se suele implementar prednisona, prednisolona o metilprednisolona.<sup>8</sup>
- c. Los productos de acción prolongada son recomendables en tratamientos crónicos de cuadros que no responden adecuadamente a terapias de días alternos. Tal es el caso de la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa, donde, en muchas ocasiones, es imposible controlar la sintomatología con tratamientos intermitentes y precisan de una administración diaria. En cuadros donde el efecto determinante del uso sea el efecto inmunosupresor se requieren derivados de acción potente y prolongada. Es preferible la vía oral en lugar de la IM, ya que la primera permite una mejor regulación de la respuesta terapéutica y del cociente riesgo/beneficio, y, además, produce una menor supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.<sup>9</sup>
- d. La acción mineralocorticoide debe tenerse también muy en cuenta. Por lo general, cuando se utilizan CS por el efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, es preferible que tenga la menor actividad mineralocorticoide posible. Aunque los preparados con acción mineralocorticoide media (hidrocortisona y cortisona) son perfectamente válidos en tratamientos de corta duración en pacientes que no tengan características especiales de riesgo, como hipertensión, edema, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. Los derivados de acción mineralocorticoide alta (fludrocortisona) no se deben emplear como antiinflamatorios.<sup>9</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOSTEROIDES

Los efectos adversos de los CS son bastante frecuentes, pero dependen del preparado elegido y de la dosis. El factor principal es la duración del tratamiento. Durante algunos días (hasta tres semanas, en algunos casos) pueden administrarse dosis muy altas con efectos secundarios mínimos, pero a medida que transcurre el tiempo comienzan a hacerse notar los efectos típicos de la terapia corticoide. La mayor parte de los efectos adversos de los corticosteroides son reversibles, salvo el posible retraso del crecimiento en niños y la osteoporosis. En este sentido, el deflazacort parece presentar algo menos de riesgo en terapias crónicas que otros derivados más antiguos, como la prednisona o prednisolona. En cualquier caso, los tratamientos de varios meses de duración no deben nunca suspenderse bruscamente. La retirada debe ser gradual para permitir a la corteza suprarrenal recuperar su función normal.<sup>10</sup>

Entre los efectos colaterales más comunes tenemos atrofia adrenal, síndrome de Cushing iatrogénico, dislipidemia, hipertensión, trombosis, alteraciones cognitivas, retardo en cicatrización, necrosis ósea, atrofia muscular, retardo en crecimiento, cataratas, glaucoma, retención de sodio, excreción de potasio, pubertad retrasada e hipogonadismo.<sup>11</sup>

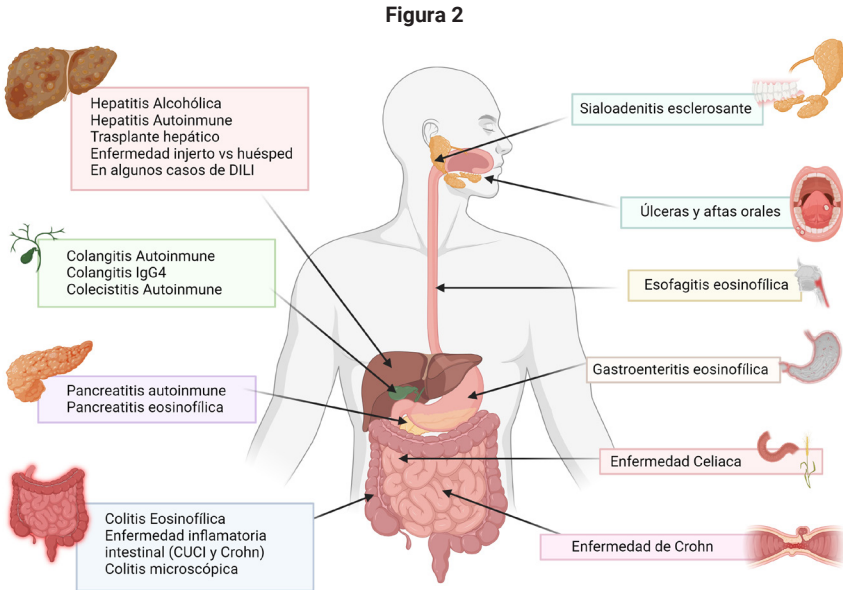
Figura 1





## USOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Los usos de los corticosteroides en gastroenterología son diversos, entre las enfermedades que son tratadas con corticosteroides tenemos:



## GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA (GEEo) Y COLITIS EOSINOFÍLICA (CEo)

La GEEo y CEo se dividen en primaria, también llamada gastroenteropatía alérgica/colitis alérgica de la infancia, y secundaria, si se encuentra relacionada con otras alteraciones como síndrome hipereosinofílico, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, vasculitis, entre otras.<sup>12-13</sup>

El tratamiento de elección en casos de GEEo no obstructiva son los CS asociados con dietas elementales o libres del agente alérgico (en caso de tenerlo), observándose mayor beneficio de los CS en casos de involucro subseroso<sup>12</sup>.

En la CEo, dada su menor frecuencia, se extrapolan los resultados observados en casos de GEEo, sugiriéndose el uso de corticosteroides como prednisona o budesonida. El tratamiento recomendado en la GEEo es prednisona 20-40 mg/d por vía oral durante ocho semanas. El tratamiento recomendado en la CEo es prednisona a dosis de 20-40 mg/d por vía oral

durante una a dos semanas o budesonida 9 mg/d por vía oral durante una o dos semanas.<sup>13</sup>

## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La EEO es una entidad que se caracteriza por síntomas esofágicos persistentes a pesar de tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La EEO afecta tanto a niños como adultos; en estos últimos, la enfermedad se caracteriza por la presencia de disfagia crónica a sólidos, no progresiva (aproximadamente 70-90%), impactación esofágica de alimentos y pirosis (38% de los casos), mientras que, en los niños, las manifestaciones clínicas son, principalmente, intolerancia alimentaria y síntomas de reflujo gastroesofágicos.<sup>14-15</sup>

El tratamiento incluye modificaciones dietéticas, terapia farmacológica dirigida a controlar la alergia y suprimir la producción de ácido, así como la dilatación endoscópica en casos seleccionados.

Existen ensayos clínicos y series de casos en los que se ha demostrado la efectividad de los corticosteroides sistémicos y tópicos, encontrándose que no hay diferencia significativa en la eficacia entre fluticasona tópica y prednisona oral, con resolución de síntomas en 97% y 100%, respectivamente. En relación con los efectos adversos, estos fueron de 40% en los pacientes tratados con prednisona oral y 15% en el grupo de fluticasona.<sup>16</sup>

## ENFERMEDAD DE CROHN

La EC se caracteriza por inflamación focal, asimétrica, transmural y, ocasionalmente, granulomatosa que puede involucrar cualquier parte del tracto digestivo. Al momento del diagnóstico, aproximadamente, 50% de los pacientes presentan afección de íleon y colon, 28% ileal, y 25% solo involucro colónico. Los tipos de presentación, de acuerdo a los patrones principales de afectación, son el luminal (inflamatorio/estenosante) y fistulizante, siendo los datos clínicos característicos la presencia de diarrea crónica (85%), dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre.<sup>17</sup>

Las opciones terapéuticas en EC consisten en aquellas destinadas al tratamiento del cuadro agudo, las dirigidas a la inducción, a la remisión clínica y

las orientadas a mantener una respuesta sostenida, empleándose para esto diversos fármacos (derivados del ácido 5-aminosalicílico, antibióticos, esteroides, inmunomoduladores, terapia biológica), así como también, cirugía.<sup>18</sup>

En pacientes con actividad leve no se recomienda el uso de corticosteroides como fármacos de primera línea debido a sus efectos adversos, sin embargo, en metaanálisis y revisiones sistemáticas se ha demostrado que el empleo de budesonida vía oral, debido a su acción local y poca biodisponibilidad sistémica, es una adecuada opción terapéutica comparada con placebo y mesalamina, en la inducción y remisión en casos de EC con actividad leve-moderada y limitada a íleon y colon derecho.<sup>19</sup>

En casos de EC moderada-grave y grave fulminante, dada la necesidad de un tratamiento rápido para evitar complicaciones, los corticosteroides orales e intravenosos son el tratamiento de elección para la inducción a la remisión.<sup>20</sup>

## **ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA (ECR)**

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos. El tratamiento fundamental para esta enfermedad es una dieta libre de gluten, sin embargo, entre 7-30% de las personas afectadas no presentan una respuesta adecuada al tratamiento dietético. La ECR se define por la persistencia del síndrome de malabsorción asociado a atrofia de vellosidades del intestino delgado e incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIE), a pesar de una dieta estricta libre de gluten por al menos 6 a 12 meses.<sup>21</sup>

El tratamiento de elección es el empleo de corticosteroides solos o en combinación con inmunomoduladores. El tratamiento es budesonida 9 mg/d por vía oral o prednisona 20 mg a 40 mg/d por vía oral, generalmente por tiempo prolongado.<sup>21</sup>

## **COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA (CUCI)**

La CUCI es una enfermedad inflamatoria crónica no granulomatosa que afecta invariablemente la mucosa rectal (95%), extendiéndose de forma proximal, circunferencial y continuamente a las distintas porciones del colon, llegando a afectar el íleon terminal en caso de pancolitis. Típicamente, la CUCI se caracteriza por un curso clínico de recaída y remisión.<sup>22</sup> La

extensión de la enfermedad varía ampliamente, al momento del diagnóstico, aproximadamente, 40% de los casos presentan solo proctitis, y 40% afección de colon izquierdo, mientras que 20% tienen pancolitis.<sup>23</sup>

Los fármacos de primera línea son los derivados del ácido 5-aminosalicílico, reservándose el uso de esteroides a casos seleccionados.<sup>24</sup>

En casos de colitis distal con grado de actividad leve a moderada el tratamiento de elección son los derivados del ácido 5-aminosalicílico, siendo la mesalazina tópica superior a esteroides tópicos (budesonida, hidrocortisona o beclometasona en enemas) y a los aminosalicilatos vía oral, teniendo un mayor beneficio con tratamiento combinado a base de aminosalicilatos tópicos y en enemas.<sup>25</sup>

El uso de esteroides sistémicos en casos de colitis distal queda reservado a los casos en los que no se consiga inducción a la remisión con los tratamientos previamente descritos.<sup>25</sup>

En relación al uso de esteroides tópicos (enemas) en casos de CUCI con actividad distal, son dos los ensayos clínicos en los que se informó la superioridad de la budesonida (budesonida 2 mg/100 mL de solución fisiológica al día) sobre placebo.<sup>26-27</sup>

En los casos de colitis extensa (proximal a la flexura esplénica) con actividad leve a moderada el tratamiento de primera línea son los aminosalicilatos, mismos que se recomiendan en el mantenimiento, quedando reservado el uso de esteroides sistémicos (prednisona 40-60 mg/d) en caso de que no se logre controlar la actividad de la enfermedad.<sup>28</sup>

En los pacientes con datos de toxicidad sistémica es necesaria su hospitalización para manejo integral y curso de corticoides intravenosos (hidrocortisona 300 mg/d o metilprednisolona 60 mg/d), teniendo en mente que en caso de no existir mejoría dentro de tres a cinco días, el paciente deberá ser considerado para colectomía o ciclosporina intravenosa, ya que en pacientes hospitalizados con CUCI grave y tratamiento con CS intravenosos, la falla al tratamiento llega a ser hasta de 20-40%.<sup>28</sup>

## **COLITIS MICROSCÓPICA (CM)**

Es una entidad de tipo inflamatorio distinta a la EC y la CUCI que comprende a dos patologías principales: colitis colagenosa (CC) y linfocítica (CL), caracterizadas por la presencia de diarrea crónica, no sanguinolenta,

principalmente de tipo secretor, asociada a mucosa de colon macroscópicamente normal.<sup>29</sup>

La distinción entre CC y CL es histológica. Sus características principales son engrosamiento de la capa de colágena subepitelial  $\geq 10\mu\text{m}$  en la CC, y el aumento en el número de linfocitos intraepiteliales ( $\geq 20/100$  células epiteliales) en la CL. La CM afecta principalmente a mujeres de edades entre 60 a 70 años, el curso clínico generalmente es crónico, recurrente y benigno, aunque hay reportes de complicaciones graves como perforación colónica.<sup>30</sup>

La budesonida es el fármaco mejor probado para el tratamiento de la CM. La dosis recomendada es 9 mg c/24 h por seis a ocho semanas.<sup>31</sup>

## HEPATITIS ALCOHÓLICA (HA)

Consiste en un síndrome agudo, secundario a daño hepático predominantemente colestásico, desarrollado en, aproximadamente, 35% de los alcohólicos, con mortalidad de 30-50% de los casos a 28 días. Histológicamente, se caracteriza por esteatosis, daño hepatocelular grave, infiltrado inflamatorio y fibrosis pericelular.<sup>32</sup>

El signo cardinal en la HA es la presencia de ictericia de rápida instauración y progresiva. Otros datos clínicos frecuentes incluyen fiebre, ascitis y debilidad muscular proximal, así como también datos de encefalopatía hepática, en casos graves.<sup>33</sup>

Los niveles séricos de transaminasas juegan un papel importante en la evaluación diagnóstica en caso de HA, generalmente, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) se encuentran elevados dos a seis veces por encima de su valor normal, siendo poco frecuente valores mayores a 500 UI/L, y en relación a la alanino aminotransferasa (ALT), sus valores rara vez son mayores a 200 UI/L.<sup>34</sup>

Son múltiples las escalas que predicen supervivencia en los casos de HA, sin embargo, las más empleadas son la función discriminadora de Maddrey, el modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD), la puntuación de Glasgow, la puntuación de Lille y, recientemente, el ABIC (*Age, Bilirubin, INR, serum Creatinine*). La abstinencia de alcohol corresponde al tratamiento angular en los casos de HA. La necesidad de considerar tratamiento farmacológico radica en si el paciente es de bajo o alto riesgo de acuerdo a las escalas pronósticas citadas previamente. Los únicos

tratamientos farmacológicos que han mostrado beneficio moderado en la supervivencia en casos de HA son el uso de esteroides y pentoxifilina.<sup>35</sup>

En términos generales se sugiere el uso de corticoides en casos de HA con puntuación de Maddrey  $\geq 32$  con o sin encefalopatía hepática, siempre y cuando no exista contraindicación para su uso (infección activa, hemorragia gastrointestinal).<sup>35</sup>

## HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI)

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de ictericia, elevación de las transaminasas, presencia de autoanticuerpos y anormalidades en las globulinas séricas. La HAI tipo 1 es la forma más frecuente, asociada a anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y anticuerpos anti-actina (AAA). En la HAI tipo 2 los anticuerpos asociados son los antimicrosomales hígado/riñón (ALKM-1).<sup>36</sup>

El diagnóstico se fundamenta considerando las características clínicas, los parámetros bioquímicos, los auto-anticuerpos circulantes, las alteraciones en las globulinas séricas y la histología, siendo de utilidad el empleo de sistemas de puntuación (completo o simplificado) previamente estandarizados para apoyar el diagnóstico.<sup>37</sup>

Para la selección de pacientes candidatos a tratamiento médico se deben considerar los siguientes aspectos: sintomatología incapacitante, evolución progresiva o fulminante, niveles de transaminasas y globulinas séricas, datos histológicos de fibrosis en puente, necrosis multiacinar, hepatitis de interfase.<sup>37</sup>

El uso de corticoides en los casos de HAI se ha establecido como un tratamiento efectivo. La prednisona sola o en combinación con azatioprina induce remisión clínica, de laboratorio e histológica hasta en 65% de los pacientes con HAI tipo 1 dentro de los primeros 18 meses, y hasta en 80% en el primer año.<sup>38</sup>

En casos de HAI con presentación aguda-grave (rápidamente progresiva) o fulminante el tratamiento con corticoides se debe iniciar una vez descartadas las etiologías más frecuentes como son las virales, inducidas por fármacos, alteraciones tóxicas y metabólicas. La respuesta a esteroides, generalmente, se hace evidente de forma rápida, con tasas de respuesta de 36-100%, siendo la falta de respuesta en los marcadores

bioquímicos de inflamación dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento una indicación para trasplante hepático. Dentro de los marcadores de poca respuesta a esteroides en HAI aguda-grave se encuentran una puntuación de MELD  $\geq 12$  (sensibilidad 97%, especificidad 68%), así como también la presencia de proceso infeccioso activo.<sup>38</sup>

## PANCREATITIS AUTOINMUNE (PAI)

Su forma de presentación típica es la ictericia obstructiva. Se conocen dos tipos principales: PAI tipo 1 o pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante, la cual se encuentra asociada con enfermedad sistémica relacionada a IgG4 en 60-70% de los casos, afecta principalmente a hombres en edad adulta y se asocia a niveles séricos elevados de IgG4 en aproximadamente 75% de los casos; y la PAI tipo 2 o ductocéntrica, caracterizada por lesiones epiteliales granulocíticas, y afecta a individuos jóvenes, generalmente no relacionada con elevación de IgG4.<sup>39</sup>

Para establecer el diagnóstico de PAI se emplean diversos criterios, entre los que se encuentran los estudios de imagen (colangiopancreatografía endoscópica o por resonancia magnética), histología y la respuesta al tratamiento con esteroides, piedra angular del tratamiento, observándose generalmente la respuesta dentro de las primeras dos semanas, misma que se corrobora por medio de niveles séricos de IgG4 e imagen. Se recomienda el empleo de prednisona a dosis de 40 mg/d por cuatro semanas y, posteriormente, su reducción de 5 mg/semana para un total de 11 semanas.<sup>39</sup>

### ABREVIATURAS

• **SACTH:** Hormona Adrenocorticotrópica • **CS:** Corticosteroides • **RG:** Receptor de Glucocorticoides • **AINE:** Antiinflamatorio No Esteroideo • **GEEo:** Gastroenteritis Eosinofílica • **CEo:** Colitis Eosinofílica • **FSH:** Foliculo Estimulante • **LH:** Luteinizante • **GH:** Somatotropina • **EEo:** Esofagitis Eosinofílica • **EC:** Enfermedad de Crohn • **ECR:** Enfermedad Celíaca Refractaria • **LIE:** Linfocitos Intraepiteliales • **CUCI:** Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática • **CM:** Colitis Microscópica • **CC:** Colitis Colagenosa • **CL:** Colitis Linfocítica • **HAI:** Hepatitis Autoinmune • **PAI:** Pancreatitis Autoinmune

## REFERENCIAS

1. Benedek TH. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; Sep-Oct; 29 : ( Suppl 5 ) 68: 5-12.
2. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75 (10): 1039-1044.

3. Shaikh S, Verma H, Yadav M, Jauhari M, Bullangowda J, Applications of steroid in clinical practice: a review. *Anesthesiol* 2012, vol. 2012, Article ID 985495, 11 pages, 2012. doi:10.5402/2012/985495.
4. Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008; 14(19):1882-1886.
5. Jolien Vandewalle , Astrid Luybaert , Karolien De Bosscher , Claude Libert . Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 2018 Jan;29(1):42-54.
6. Merih Oray , Khawla Abu Samra , Nazanin Ebrahimiadib , Halea Mee-se , C Stephen Foster. Long term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*; 2016; 15 (4): 457 -65.
7. Spies CM, Strebl C, van der Goes MC et al. Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; Dec; 25 (6): 891-900.
8. Vanderyver S, Dejager L, Tuckerman J , Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanism of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoids – receptor mediated transactivation. *Endocrinology* 2013; Mar: 154 (3): 993 - 1007.
9. Friedly SA, Standaert CJ. Systemic absorption and side effects of locally injected glucocorticoids. *PM R* 2019 Apr; 11 (4): 409 -419.
10. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; Oct; 33 (4): 289-94.
11. Kapugi M, Cunningham K. *Orthop Nurs* 2019; Sep / Oct; 38 (5): 336-339.
12. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721-732.
13. Mueller S. Classification of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 425-440.
14. Moawad F, Veerappan G, Wong R. Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1818–1828.
15. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol* 2009;104:485–490.



16. Schaefer E, Fitzgerald J, Molleston J, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in treatment of eosinophilic esophagitis: A randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-173.
17. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38 :577-94.
18. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465–483.
19. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 65-73.
20. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1): CD002913.
21. Brar P, Lee S, Lewis S, et al. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2265-2269.
22. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670–1689.
23. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 1–23.
24. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523.
25. Travis SP, Stange EF, Le' mann M, et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis*;2008:24–62.
26. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705-10.

27. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. *Gastroenterology* 1998; 115 :525-32.
28. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523.
29. Tangri V, Chande N. Microscopic Colitis An Update. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 293-96.
30. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7280-7288.
31. Liszka Ł, Woszczyk D, Pajak J. Histopathological diagnosis of microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 792-7.
32. Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 3-13.
33. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 219-37
34. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009 : 360; 2758-69.
35. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-28.
36. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3301-3305.
37. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-8.
38. Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 202-14.
39. Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1680-9.



# Capítulo 3

---

## Esteroides de Acción Tópica en Patología Digestiva

Dra. Alejandra Noble Lugo<sup>A</sup>, Dr. Mitsuko Herrera Sato<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- Los esteroides de acción tópica en la mucosa gastrointestinal son seguros por su efecto local y sus escasos efectos adversos.
- Los esteroides de acción tópica se indican en las patologías digestivas inmunomediadas y habitualmente en presentaciones leves a moderadas.
- Las patologías digestivas donde se cuenta con mayor evidencia científica sobre su efectividad son la esofagitis eosinofílica, la colitis ulcerativa crónica idiopática y la colitis microscópica.

### DEFINICIÓN

**L**os esteroides con efecto tópico son aquellos glucocorticoides que se administran directamente en piel o mucosas, en el caso de los que se utilizan en las enfermedades gastrointestinales, se administran específicamente en la mucosa del tracto digestivo (esófago, estómago, intestino delgado, colon o recto) para lo cual se utilizan esteroides inhalados, orales o rectales. Estos fármacos cumplen con dos requisitos para disminuir la toxicidad por esteroides: tienen una potente acción local y tienen escasa disponibilidad sistémica. Para ello requieren de un sistema de liberación adecuado y un metabolismo hepático de primer paso extenso que convierta, rápidamente, al fármaco en sus metabolitos inactivos o elevado aclaramiento a nivel intestinal (baja absorción). Esto permite lograr un contacto prolongado con la mucosa, lo cual favorece una mayor concentración de la

---

<sup>A</sup>Departamento de Enseñanza e Investigación. Servicio de Gastroenterología. Hospital Español, Ciudad de México.

<sup>B</sup>Gastroenterología. Hospital Español, Ciudad de México.

sustancia activa en el sitio de acción deseado (tejido gastrointestinal inflamado), en otras palabras, se busca un efecto local y escasos efectos adversos para el paciente.<sup>1,2</sup>

## CLASIFICACIÓN

Los glucocorticoides tópicos, frecuentemente, se clasifican de acuerdo con su potencia; sin embargo, estas clasificaciones normalmente se enfocan en los esteroides tópicos de uso dermatológico, sin que exista una clasificación específica para los esteroides de acción tópica para patología gastrointestinal.

Los esteroides de acción tópica que son utilizados para enfermedades del aparato digestivo son esteroides de segunda generación, como budesonida, propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona, los cuales tienen mecanismos que permiten que el esteroide sea liberado directamente en el sitio de inflamación permitiendo un efecto antiinflamatorio local, con lo que se reducen significativamente los eventos adversos relacionados con el uso de esteroides sistémicos.<sup>3</sup> Según su presentación y sitio de acción,<sup>4-7</sup> podrían clasificarse de la siguiente manera:

- A. **Esteroides inhalados:** (aerolizados o en polvo del dispositivo “diskus”): El esteroide (budesonida o fluticasona) aerolizado o en polvo se deglute de manera directa.
  
- B. **Esteroides en suspensión oral:** Se puede utilizar el esteroide inhalado disuelto en un vehículo como la sucralosa, miel o fórmula de aminoácidos para facilitar la deglución del esteroide. En ocasiones se ha utilizado la budesonida en solución para nebulizar deglutida. Actualmente, existe en algunos países la presentación comercial de budesonida en suspensión viscosa oral.
  
- C. **Esteroides en tabletas:** Existen 3 presentaciones de liberación controlada de la budesonida vía oral que actúan en el intestino delgado y colon. El diseño de estos fármacos se basa en una estructura específica que se desintegra para liberar el medicamento de acuerdo con los diferentes pH que hay en cada segmento del tubo digestivo y una cubierta de uno o varios polímeros para transportarlo a zonas más distales del tracto gastrointestinal, según se requiera. El sistema multimatrix (MMX) tiene componentes lipo e hidrofílicos encapsulados por una capa pH-dependiente, gastrorresistente, que evita la liberación del fármaco por efecto del ácido gástrico.<sup>8-12</sup>

En la Tabla 1 se resumen las principales características de los compuestos orales de budesonida según su tipo de liberación.<sup>12</sup> Adicionalmente, existe una presentación orodispersable que consta de una tableta efervescente que se desintegra al contacto con la saliva y se deglute.

**D. Esteroides rectales:** Se aplica el esteroide como enema administrado por vía rectal.

En cuanto a los 3 esteroides propuestos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, se mencionan a continuación sus principales características:<sup>2</sup>

**A. Budesonida:** corticoide sintético, no halogenado, que cuenta con buena penetración en el tejido y alta afinidad por el receptor de glucocorticoide. Tiene 88% de unión a proteínas y muy baja biodisponibilidad (11%). Es eficientemente metabolizado por el hígado a metabolitos inactivos.

**B. Propionato de fluticasona:** Es un tioester C-21 pobremente absorbido por el tubo digestivo. Cuenta con alta actividad intrínseca y baja disponibilidad (5-15%) y alta biotransformación hepática en metabolitos inactivos.

**C. Dipropionato de beclometasona:** Se trata de un profármaco altamente lipofílico que se transforma localmente en su forma activa (monopropionato de beclometasona), con alta unión a proteínas (87%) y absorción sistémica reducida.

**Tabla 1.** Formulaciones de Budesonida Oral.<sup>2,12</sup>

Característica	Estructura	Sitio y pH de Liberación	C Max (Ng/ML)	T Max (H)
<b>Fórmula de Liberación por pH</b>	Cápsula de gelatina que contiene perlas de budesonida cubiertas por un polímero de metacrílico.	Se libera en íleon y colon ascendente a pH>6.4	2.5	8.5
<b>Fórmula de Liberación Controlada</b>	Cápsula de gelatina con perlas dentro de un núcleo de azúcar, rodeado por una capa de budesonida en metilcelulosa, cubierta de una resina de acrílico.	Se libera en yeyuno a pH>5.5	1.6	5

<b>Fórmula de Liberación Multimatriz (Mmx)</b>	Tabletas cubiertas de polimetacrilato con una matriz interna lipofílica donde la budesonida está dispersa, una matriz externa hidrofílica y una capa anfifílica.	Se libera en colon ascendente, transverso y descendente a pH>7	1.3	15
--	--	--	-----	----

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las propiedades antiinflamatorias de los esteroides de acción tópica dependen de la afinidad al receptor de glucocorticoides (RG) que se encuentran en casi todo tipo de células en su forma inactiva. Una vez que se activa al RG en el citoplasma celular, se transporta hacia el núcleo y actúa sobre elementos respondedores a glucocorticoides (GRE) y sobre otras vías de señalización mediante acciones no genómicas. Los glucocorticoides ejercen su capacidad antiinflamatoria mediante la unión directa de RG a factores de transcripción como la proteína activadora (AP-1) y el factor nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B), a través del cual, retraen los efectos de las citocinas inhibiendo la transcripción de genes proinflamatorios.

También se ha observado una interacción directa entre el RG activo y la proteína de respuesta al adenosín monofosfato cíclico (CREB). A manera de resultado de este proceso, los glucocorticoides causan efectos en el sistema inmune, como inhibición en el reclutamiento, proliferación y migración de células inflamatorias (linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y macrófagos) hacia los sitios de inflamación y disminución en la producción de mediadores inflamatorios solubles como citocinas, leucotrienos y prostaglandinas.<sup>13-19</sup> En general, se pueden resumir los efectos de los esteroides como antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunosupresor, antiproliferativo y con un papel sobre la apoptosis.

## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Las principales indicaciones del esteroide tópico en patología digestiva son los procesos inflamatorios crónicos inmunomediados del tubo digestivo: esofagitis eosinofílica (EEo), enfermedad inflamatoria intestinal como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), enteritis microscópica, colitis microscópica (CM), ya sea linfocítica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica,

enfermedad celíaca refractaria, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y colitis asociada a fármacos inhibidores de punto de control inmune (C-ICI), entre otras.<sup>19,20</sup>

A continuación, se presentan las principales patologías del aparato digestivo tratadas con esteroides de acción tópica:

### **1) Esofagitis Eosinofílica (EEO)**

La EEO es una enfermedad inmunomediada en la cual se presenta un infiltrado eosinofílico de la mucosa esofágica y, posteriormente, se acompaña de fibrosis submucosa en etapas más avanzadas. Los esteroides de acción tópica se han establecido como un tratamiento de primera línea en esta entidad.<sup>21</sup>

Los esteroides reducen el infiltrado por eosinófilos y linfocitos T, así como el infiltrado y actividad de mastocitos.<sup>22-26</sup> También aumentan la integridad de la mucosa esofágica (lo cual ha sido confirmado por estudios de impedancia eléctrica) y disminuyen la permeabilidad epitelial al reducir el espacio intercelular dilatado mediante el aumento en la actividad de proteínas de unión estrecha.<sup>27,28</sup> Los esteroides también inhiben la expresión de eotaxina-3, potente quimiotáctico de eosinófilos, inducida por la interleucina 13 (IL-13).<sup>29-31</sup> Además de los efectos antiinflamatorios mencionados, los esteroides han mostrado un efecto para revertir la fibrosis subepitelial y la remodelación mediante la reducción de la expresión de metaloproteinasas de matriz tipo 2 y 4 (MMP-2 y 4) y de los fibroblastos.<sup>32-36</sup>

El propionato de fluticasona deglutido ha demostrado mejoría clínica en pacientes con EEO. Este tratamiento es superior al placebo para inducir remisión histológica a los 3 meses de tratamiento y muestra la misma efectividad para lograr mejoría clínica e histológica que los esteroides sistémicos, pero con menos eventos adversos.<sup>37-39</sup>

Por su parte, la budesonida en diferentes presentaciones, como la viscosa oral, suspensión oral (fórmula mucoadherente) y, la más reciente, orodispersable, es bien tolerada e induce respuesta histológica.<sup>40-42</sup> De estas presentaciones, la fórmula viscosa oral de la budesonida es más eficaz que el nebulizado, probablemente, porque es más fácil de deglutir y tiene un mayor tiempo en contacto con el esófago.<sup>43</sup>



La efectividad de los esteroides tópicos, tanto fluticasona, como budesonida, ha sido claramente confirmada en los estudios de metaanálisis para lograr la inducción a la remisión histológica, endoscópica y clínica, en comparación con placebo.<sup>44-46</sup> Al comparar ambos esteroides de acción tópica local, no se ha demostrado clara superioridad de uno sobre el otro.<sup>47</sup>

Diversas guías clínicas internacionales recomiendan la terapia de mantenimiento con esteroide tópico (evidencia de muy baja calidad) por la alta tasa de recaída clínica e histológica al suspender el tratamiento, con el fin de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones, como impactación recurrente de alimentos.<sup>34,48-50</sup>

## 2) Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Los esteroides de acción tópica han sido ampliamente utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que reducen la transcripción de genes proinflamatorios como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral (TNF), moléculas de adhesión, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8; favorece la expresión de genes antiinflamatorios como IL-10, factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), inhibidor *kappa B alfa* ( $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ ) e interactúa con factores de transcripción (NF- $\kappa\text{B}$ , NFAT, AP-1),<sup>18,51-53</sup> con lo que logra inhibir la proliferación de los linfocitos T y B.<sup>52</sup>

Estudios en modelos animales demostraron que la budesonida aplicada directamente al colon tiene una mayor absorción (15 veces más a los 20 minutos) y retención en la mucosa del colon (50 veces más a las 4 horas) al compararla con los esteroides sistémicos.<sup>54,55</sup>

Los esteroides con efecto tópico administrados en tabletas orales con liberación en el colon son útiles en el tratamiento de CUCI, así como de la enfermedad de Crohn leve a moderada con afección a la región cólica o ileocólica<sup>56-58</sup> Para la inducción a la remisión clínica y endoscópica se recomienda el uso vía oral de beclometasona 5-10 mg/d en CUCI o budesonida MMX 9 mg/d, tanto en la enfermedad de Crohn ileocólica, como CUCI.<sup>59-67</sup>

En la actualidad, no contamos con evidencia suficiente o significativa que permita recomendar la terapia de mantenimiento con budesonida de liberación colónica en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>12,56,68,69</sup>

En el caso de CUCI de localización distal (proctosigmoiditis) se recomienda el tratamiento con esteroide rectal para la inducción de la remisión. La budesonida en enema o espuma ha demostrado su efectividad para la mejoría endoscópica, histológica y clínica en diversos ensayos clínicos y metaanálisis.<sup>57,58,70,71</sup> Sin embargo, parecen tener menor efectividad al compararlos con mesalazina rectal para la lograr la inducción a la remisión.<sup>57,58,72</sup>

Al comparar la efectividad de los esteroides sistémicos (betametasona, prednisolona) con budesonida, tanto oral como rectal, esta es igual de efectiva para lograr la remisión clínica, pero genera menos supresión de cortisol endógeno.<sup>2,57,72,73</sup>

### **3) Colitis Microscópica (CM)**

Las guías clínicas internacionales para el manejo de CM recomiendan el uso de budesonida vía oral para la inducción de la remisión y el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis colagenosa (evidencia moderada) o colitis linfocítica (evidencia baja-muy baja).<sup>74,75</sup> La budesonida ha mostrado superioridad frente al placebo, tanto para respuesta clínica (81-84% vs 36-43%), como histológica (78% vs 31.8-33%) en CM y también en comparación con mesalazina (79-80% vs 44-63%); además, ha logrado mantener la respuesta durante 6 a 12 meses en colitis colagenosa.<sup>76-82</sup>

### **4) Enfermedad Celíaca Refractaria**

La budesonida podría ser considerada como alternativa al tratamiento con esteroide sistémico para la inducción y mantenimiento de la respuesta clínica e histológica para enfermedad celíaca refractaria tipo I de presentación no severa.<sup>83-89</sup> En un estudio retrospectivo de serie de casos se utilizó budesonida por vía oral, abriendo la cápsula previo a la ingesta para permitir su acción sobre el intestino delgado proximal; administrada de esta forma, la budesonida produjo mejoría clínica (71% respuesta completa y 22% parcial) e histológica (63% respuesta completa y 26% parcial) en pacientes con enfermedad celíaca refractaria que fallan a inmunosupresores como azatioprina, esteroide sistémico y budesonida regular.<sup>84</sup>

### **5) Gastritis Colagenosa**

En algunos reportes de serie de casos, se ha demostrado el beneficio de la budesonida en la gastritis colagenosa, mostrando

una respuesta, ya sea completa (alrededor de la mitad de los pacientes), o parcial, con dosis de 3 mg administrados 3 veces al día.<sup>90-92</sup>

#### **6) Gastroenteritis Eosinofílica**

En reportes de caso se ha demostrado la efectividad de la budesonida para la inducción y mantenimiento de la remisión de esta enfermedad por periodos de meses a años.<sup>93-99</sup> Adicionalmente, existen estudios retrospectivos realizados en población pediátrica en los que se administró budesonida, ya sea como monoterapia, o en combinación con otras medidas como dieta de eliminación, tanto en tratamiento inicial como en recaídas. Estos estudios demostraron que la budesonida tiene eficacia en cuanto a respuesta clínica e histológica similar al esteroide sistémico, además de que puede utilizarse de manera conjunta con otras medidas.<sup>100,101</sup>

#### **7) Enterocolitis Mastocítica**

El esteroide de acción tópica podría ser de utilidad en esta entidad por su efecto antiinflamatorio.<sup>102,103</sup> Existen reportes de caso que muestran su papel para controlar síntomas como dolor abdominal y diarrea en pacientes refractarios al tratamiento estándar.<sup>104</sup>

#### **8) Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) con Manifestación en el Tracto Intestinal**

En pacientes con la enfermedad aguda de injerto contra huésped leve a moderada con manifestación aislada al tracto gastrointestinal, los esteroides de acción tópica podrían ser un tratamiento alternativo para reducir el uso de esteroide sistémico.<sup>105-110</sup> En particular, la beclometasona, como monoterapia o en terapia combinada con otras medidas, se ha asociado en algunos estudios con un aumento de la tasa de respuesta y supervivencia de los pacientes.<sup>110,111</sup> Existe evidencia controversial sobre la utilidad de la budesonida en la prevención de la EICH.<sup>112,113</sup>

#### **9) Colitis Asociada a Fármacos Inhibidores de Punto de Control Inmune (C-ICI)**

Los fármacos inmunomoduladores utilizados que actúan a través de los puntos de control inmune pueden ocasionar una enterocolitis

de gravedad variable. En casos leves de C-ICI el manejo con budesonida como alternativa de primera línea a los esteroides sistémicos parece ser efectiva en el control de los síntomas en un subgrupo de pacientes.<sup>114,115</sup>

## EVENTOS ADVERSOS

A pesar de que los esteroides de acción tópica son más seguros y tienen menos efectos adversos que los esteroides sistémicos, existen algunos efectos secundarios que han sido reportados, los cuales se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Eventos Adversos de los Esteroides de Acción Tópica Utilizados en Patología Digestiva.

Frecuencia de Eventos Adversos	Tipo de Evento Adverso
Muy Frecuentes ≥1 En 10 Personas	No hay
Frecuentes ≥1 En 100 Personas <1 En 10 Personas	Dolor abdominal, náusea, distensión abdominal, dispepsia, sequedad de boca, cefalea, insomnio, migrañas, acné, fatiga, disminución del cortisol plasmático, palpitaciones, características de Cushing, hipocalcemia, calambres musculares, depresión, trastornos menstruales, urticaria y exantema. En presentación inhalable: irritación faríngea, candidiasis orofaríngea, disfonía y tos.
Poco Frecuentes ≥1 En 1000 Personas <1 En 100 Personas	Leucocitosis, síntomas <i>flu-like</i> , alteraciones del estado de ánimo, mareo, flatulencia, lumbalgia, espasmos musculares, edema periférico, temblor, hiperactividad psicomotriz y ansiedad.
Infrecuentes ≥1 En 10,000 Personas <1 En 1000 Personas	Equimosis, agresividad, visión borrosa, glaucoma, cataratas. En presentación inhalable: reacciones de hipersensibilidad como salpullido, urticaria, dermatitis por contacto, angioedema, broncoespasmo.
Muy Infrecuentes <1 En 10,000 Personas	Retraso en el crecimiento en niños, reacción anafiláctica.

Fuente: Información obtenida de la información para prescribir (IPP) de los medicamentos.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los glucocorticoides se metabolizan por la enzima citocromo P450 CYP3A. El CYP3A4 es el principal metabolizador de budesonida, seguido por CYP3A5 y CYP3A7.<sup>9</sup>

Se debe evitar su administración con jugo de toronja, ya que aumenta la posibilidad de aparición de eventos adversos al ser un inhibidor de los CYP. Aumenta la concentración plasmática de esteroide con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, itraconazol, retrovirales, inhibidores de proteasas del VIH, claritromicina, eritromicina, anticonceptivos orales o estrógenos, y jugo de toronja.

Disminuye su concentración plasmática con: rifampicina, carbamacepina y posiblemente con inhibidores del ácido gástrico.

Los glucocorticoides de acción tópica (budesonida, beclometasona y fluticasona) también pueden tener interacciones medicamentosas con otros fármacos, por lo que debe monitorizarse su uso concomitante con: aldesleukin, desmopresina, mifepristone, clopidogrel, dabigatrán, warfarina, antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, celecoxib, ibuprofeno), glucósidos cardiacos, diuréticos, otros inmunosupresores.

## POSOLOGÍA

La posología de los esteroides tópicos de acción local en gastroenterología dependerá de la enfermedad que se esté tratando, la fase de la misma (inducción de la remisión o fase de mantenimiento), así como del tipo de esteroide utilizado, su presentación y vía de administración. A continuación, en la Tabla 3 se presenta una síntesis de la posología de cada esteroide tópico recomendada para cada enfermedad.

**Tabla 3.** Posología de los Esteroides de Acción Tópica para el Tratamiento de Diversas Patologías Inflammatorias Gastrointestinales:<sup>2,5-7, 12, 19, 49, 50, 55, 57, 58, 61, 64, 68, 71, 85, 108, 116-124.</sup>

Indicación	Esteroides Tópico (Presentación y Vía)	Posología (Adultos)	Observaciones
Esofagitis eosinofílica	Fluticasona polvo oral	Inducción 1000 a 4000 µg/d de 6-8-12 semanas. Mantenimiento. Sin reporte.	Se mezcla el polvo con gel hidroxipropilmetilcelulosa para lograr una concentración de 1 mg/ 8ml.
	Fluticasona inhalado (oral: deglutido)	Inducción 1760 mcg /d (440-880 mcg cada 12 horas) por 6-12 semanas. Mantenimiento 880-1760 µg/d (440-880 mcg cada 12 horas).	Evitar ingerir alimentos 30-60 minutos después de aplicar el medicamento.
	Budesonida suspensión viscosa oral	Inducción 2 – 4 mg/d por 6 -12 semanas  Mantenimiento 2 mg/d	Se mezcla 1 a 2 mg de budesonida con 5 mg de sucralosa o miel para aumentar la viscosidad. No comer ni beber por 30 min después de la toma. Existe en otros países una preparación en suspensión viscosa oral comercialmente disponible.
	Budesonida tableta orodispersable	Inducción 6 – 12 semanas. Mantenimiento 0.5-1 mg 2 veces al día por 48 semanas.	Tomar después de alimentos y dejar que se desintegre en la boca. No consumir alimentos ni bebidas por 30min después de la toma.
	Beclometasona	320 µg cada 12 horas por 8 semanas.	
CUCI E1 – E2 leve a moderada	Budesonida enema	Inducción 2 mg/100 ml por 4 semanas.	Las guías de práctica clínica sugieren utilizar la mesalazina rectal sobre los corticoides rectales.
	Beclometasona enema	3 mg/d	
CUCI E2 leve a moderada	Budesonida espuma rectal	Inducción 2 mg/25 ml cada 12 horas por 2 semanas. Posteriormente cada 24 horas por 4 semanas (aprobado por la FDA, 2015).	
	Beclometasona enema	3-5 mg/d	
CUCI E3	Budesonida tableta o Budesonida MMX oral	Inducción 9 mg/d por 8 semanas  Mantenimiento 6 mg/d (aún en investigación).	Para suspenderlo hay que reducir la dosis gradualmente, 3 mg por semana.

CUCI	Beclometasona Tabletas oral	5 mg/d	
Enfermedad de Crohn leve a moderada	Budesonida tableta o Budesonida MMX oral	9 mg/d por 8-10 semanas.	
Colitis microscópica	Budesonida tableta oral	Inducción 9 mg/d por 6-8 semanas.  Mantenimiento 3-6 mg/d	Altas tasas de recurrencia al suspender el tratamiento.
Enfermedad celíaca refractaria	Budesonida de cápsula abierta sin liberación lenta	Inducción 3 mg cada 8 horas por 3 meses.	
EICH gastrointestinal	Budesonida	3 mg cada 12 horas (en investigación).	
	Beclometasona	2 mg cada 6 horas (8 mg/d) (en investigación).	

Clasificación Montreal de la localización y comportamiento de la Enfermedad de Crohn: L1: ileal, L2: Cólica L3: Ileocólica, L4: gastrointestinal alta, B1: inflamatorio, B2: Obstrutivo o estenosante, B3: fistulizante o penetrante.

Clasificación Montreal de CUCI: E1: proctitis, E2: colitis izquierda (hasta flexura esplénica), E3: colitis extensa.

## DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

Actualmente en México (2024) solo contamos con disponibilidad de las siguientes presentaciones comerciales de los esteroides de acción tópica que pueden ser utilizados para patologías del aparato digestivo:

Budesonida: en solución para nebulización (125 mg, 250 mg, 500 mg), polvo aerolizado para inhalación aerosol (200 µcg) o polvo para inhalación con liberación “turbohaler” (100 µcg) y tabletas con sistema de liberación MMX (tabletas de 9 mg).

Fluticasona: en solución para nebulización (0.5 mg y 2 mg), aerosol para inhalación (50 µcg, 250 µcg).

Beclometasona: aerosol para inhalación (50 µcg, 100 µcg y 250 µcg).

## ABREVIATURAS

• **RG**: Receptor de Glucocorticoides • **GRE**: Elementos Respondedores a Glucocorticoides • **AP-1**: Proteína Activadora 1 • **NF-kB**: Factor Nuclear *kappa* B • **CREB**: Proteína de Respuesta al Adenocín Monofosfato Cíclico • **MMX**: Multimatriz • **EEO**: Esofagitis Eosinofílica • **CUCI**: Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática • **CM**: Colitis Microscópica • **EICH**: Enfermedad Injerto Contra Huésped • **C-ICI**: Colitis Asociada a Fármacos Inhibidores de Punto de Control Inmune • **IL**: Interleucina • **MMP**: Metaloproteinasas de Matriz • **IFN-γ**: Interferón Gamma • **TNF**: Factor de Necrosis Tumoral • **TGF**: Factor de Crecimiento Transformador • **IkBa**: Inhibidor *kappa* B *alfa* • **IPP**: Información para Prescribir

## REFERENCIAS

1. De Araujo DR, Padula C. Topical Drug Delivery: Innovative Controlled Release Systems. *Pharmaceutics* 2023; 15:1716.
2. Nos P, Hinojosa J, Gomollon F, Ponce J. Budesonide in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 47-53.
3. D´Haens G. Sstematic review: second generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1018-1029.
4. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:388-397.
5. Nennstiel S, Schlag C. Treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids. *World J Gastroenterol.* 2020; 26:5395-5407.
6. Glówczewski A, Krogulska A. Formulations of Topical Steroids in Eosinophilic Esophagitis-Current Treatment and Emerging Possibilities. *J Clin Med* 2022; 11:1454.
7. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:1-19.
8. Nardelli S, Pisani LF, Tontini GE, et al. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10: 545-552.
9. Hamedani R, Feldman RD, Feagan BG. Review article: Drug development in inflammatory bowel disease: budesonide – a model of targeted therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (Suppl 3):98-108.



10. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571-7.
11. Kwapisz L, Jairath V, Khanna R, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of budesonide in the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13: 793-801.
12. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Aug;17(11):1549-59.
13. Mullol J, Pujols L, Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 527-534.
14. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the therapeutic effects of budesonide in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;40:15–21.
15. Creed TJ, Probert CSJ. Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease – mechanism and therapeutic strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:111-122.
16. Iudicibus SD, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17(9): 1095-1108.
17. Zimmerman MJ; Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Sup2):93–98.
18. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C and Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front. Immunol.* 2021; 12:691480.
19. Zamora-Nava LE, Torre A. Indicaciones de corticoesteroides en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:299-314.
20. Miehke S, Barreiro-de Acosta, Bouma G, et al. Oral Budesonide in gastrointestinal and liver disease: a practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1574-81.
21. Arias A, Lucendo AJ. Molecular basis and cellular mechanism of eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(12): 3533-3541.

- nophilic esophagitis for the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:99-117.
22. Hao LX, Lu Y, Li T, Gong B. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: from the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 44:251–260.
  23. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216–1225.
  24. Blatman KSH, Gonsalves N, Hirano I, et al. Expression of mast cell-associated genes is upregulated in adult eosinophilic esophagitis and responds to steroid or dietary therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1307-1308.
  25. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroid. *Allergy* 2010; 65:109-116.
  26. Hsu Blatman KS, Gonsalves N, Hirano I, et al. Expression of mast cell-associated genes is upregulated in adult eosinophilic esophagitis and responds to steroid or dietary therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1307-8.e3
  27. Katzka DA, Tadi R, Smyrk TC, et al. Effects of topical steroids on tight junctions proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1824-1829.
  28. Van Rhijn BD, Verheij J, van Den Bergh Weerman MA, et al. Histological response to fluticasone propionate in patients with eosinophilic esophagitis is associated with improved functional esophageal mucosal integrity. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1289-1297.
  29. Blanchard, C. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene expression profile in eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Investig.* 2006;116: 536–547.
  30. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: Transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1292-1300.
  31. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, et al. Treatment with topical steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/CCL11, and eotaxin-3/CCL26

- gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2184-93.
32. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, et al. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- $\beta$ 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1198-204.e4
  33. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:147-156.
  34. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1187-97.
  35. Abu-Sultaneh SM, Durst P, Maynard V, Elitsur Y. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2011; 56:97-102.
  36. Beppu L, Yang T, Luk M, et al. MMPs-2 and -14 Are Elevated in Eosinophilic Esophagitis and Reduced Following Topical Corticosteroid Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61:194-9.
  37. Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart L, et al. Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Inhaled Corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:90-3.
  38. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol* 2006;131:1381-1391.
  39. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6:165-73.
  40. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterol* 2010; 139:418-429.
  41. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Com-

- pared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152:776-786.
42. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide Is Effective in Adolescents and Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol* 2010; 139:1526-1537.
  43. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2):321-4.e1.
  44. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1111–1119.
  45. Rawla, P, Sunkara, T, Thandra, KC, et al. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs R D* 2018; 18:259–269.
  46. Hao LX, Lu Y, Li T, et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:251-260.
  47. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):65-73.
  48. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:400-9.
  49. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol* 2020;158:1776-1786.
  50. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022; 71:1459-1487.

51. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003;178:339-346.
52. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:6628-6638.
53. de Barroso Cardoso CR, de Castro Habka A, Figueredo Pinzan C, et al. Traditional Drugs: Mechanisms of Immunosuppressor and Corticosteroid Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. IntechOpen 2020.
54. Miller-Larsson A, Gustafsson B, Persson CG, Brattsand R. Gut mucosal uptake and retention characteristics contribute to the high intestinal selectivity of budesonide compared with prednisolone in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 2019-25.
55. Marín-Jiménez I, Peña AS. Budesonide for Ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:362-373.
56. Kuenzig ME, Budesonide for the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis for the Cochrane Collaboration, *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1:159–173.
57. Raine T, Bonovas S, Burish J. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2021; 16:2-17.
58. Fuxman C, Sicilia B, Linares ME, et al. GADECCU 2022 Guidelines for the treatment of Ulcerative Colitis. Adaptation and updating of the GETECCU 2020 Guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2023; 46Suppl1:S1-S56.
59. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral Beclometasone dipropionate in the treatment of active Ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16;1109-1116.
60. Manguso F, Bennato R, Lombardi G, et al. Efficacy and Safety of Oral Beclomethasone Dipropionate in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS One* 2016; 11: e0166455
61. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jiménez I, et al. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:183-191.
62. Travis SP, Danese S, Kupcinskis L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised

CORE II study. *Gut* 2014;63:433-41.

63. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Oral budesonide for induction of remission in Ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:cd007698
64. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn GR, et al. Budesonide Multimatrix is efficacious for Mesalamine refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised. Placebo-controlled Trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11:785-791.
65. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Piovani D, et al. Comparativo assessment of budesonide-MMX and mesalamine in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 2244-2254.
66. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68: s1-s106
67. Torres J. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn Colitis*. 2020; 14:4-22.
68. Sandborn WJ, Danese S, Ballard ED, et al. Su2080 efficacy of budesonide MMX(r) 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: Results from a phase III, 12-month safety and extended use study. *Gastroenterology*. 2012;142:S-564.
69. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohns Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481-517.
70. Danielsson A, Lofberg R, Persson T, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9-12.
71. Zeng J, Lv L, Mei Z. Budesonide foam for mild to moderate distal ulcerative colitis: A sistemic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:558-566.
72. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternativa treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781.
73. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O. Oral budesonide versus prednisolone

- in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1996; 110:1713-8.
74. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterol* 2016; 150:242-246.
  75. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9:13-37.
  76. Kafil TS, Nguyen TM, Patton PH, et al. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD003575
  77. Chande N, Bhanji N, Nguyen T, et al. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017:CD006096.
  78. Fernandez-Banares F, Piqueras M, Guagnozzi D, et al. Collagenous colitis: requirement for high-dose budesonide as maintenance treatment. *Dig Liver Dis* 2017;49:973-7.
  79. Shaji S, Annika W, Lisle J, et al. Budesonide treatment for Microscopic colitis: systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31:919-927.
  80. Miehke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterol* 2014; 146:1222-30.
  81. Miehke S, Aust D, Mihaly E, et al. Efficacy and safety of budesonide, vs mesalazine or placebo, as induction therapy for lymphocytic colitis. *Gastroenterol* 2018; 155:1795-804.
  82. Tome J, Tariq R, Hassett LC, et al. Effectiveness and Safety Profile of Budesonide Maintenance in Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2023;17: izad178.
  83. Brar P, Lee S, Lewis S, et al. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2265–9.
  84. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):959–67.

85. Remes-Troche JM, Uscanga-Dominguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83:434-450.
86. Therrien A, Silvester JA, Leffler DA, Kelly CP. Efficacy of Enteric-Release Oral Budesonide in Treatment of Acute Reactions to Gluten in Patients With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18:254-256.
87. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2022; 28:154-175.
88. Rubio-Tapia A, Hill I, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American J Gastroenterol* 2023; 118:59-76.
89. Valvano M, Fabiani S, Monaco S, et al. Old and New Adjunctive Therapies in Celiac Disease and Refractory Celiac Disease: A Review. *Int J Mol Sci* 2023;24:12800.
90. Hijaz NM, Septer SS, Degaetano J, Attard TM. Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1478-84.
91. Ratuapli S, DePetris G, Gurudu S, et al. Collagenous Gastritis Treated with Steroid Therapy: A Case Series of Three Patients: 484. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105: S177.
92. Choung RS, Sharma A, Chedid VG, et al. Collagenous Gastritis: Characteristics and Response to Topical Budesonide. *Clinic Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:1977-1985.
93. Abou A, El HW. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 513-523.
94. Marasco G, Visaggi P, Vassallo M, et al. Current and Novel Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24:15165.
95. Russel MG, Zeijen RN, Brummer RJ, et al. Eosinophilic enterolitis diagnosed by means of technetium-99m albumin scintigraphy and treated with budesonide. *Gut* 1994; 35:1490-1492.
96. Tan AC, Kruiemel JW, Naber THJ. Eosinophilic gastroenteritis treated



- with non-enteric coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:425-427.
97. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, et al. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: Successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis* 2006; 38:55-59.
  98. Alsayegh M, Mack D. Eosinophilic gastroenteritis with gastric and small bowel involvement: successful treatment with oral budesonide. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012;8(Suppl 1):A6.
  99. Kubo K, Kimura N, Mabe K, et al. Eosinophilic Gastroenteritis-associated Duodenal Ulcer Successfully Treated with Crushed Budesonide. *Intern Med* 2020;59:2249-2254.
  100. Fang S, Song Y, Zhang S. et al. Retrospective study of budesonide in children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Res* 2019; 86:505–509.
  101. Cheng Y, Sun M. Preliminary evidence in treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A case series. *World J Clin Cases* 2022; 10(19): 6417-6427.
  102. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis, *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16:1247–1253.
  103. Ramsay DB, Stephan S, Borum M, et al. Mast Cells in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6:772-777.
  104. Kuruvilla ME, Mathew S, Avadhani V. Treatment of Refractory Mastocytic Enterocolitis with Budesonide. *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27:327-329.
  105. Baehr PH, Levine DS, Bouvier ME, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of human intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1995;60:1231–1238.
  106. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24:1185–1189.
  107. Andree H, Hilgendorf I, Leithaeuser M, et al. Enteral budesonide in treatment for mild and moderate gastrointestinal chronic GVHD. *Bone*

Marrow Transplant. 2008; 42:541-6

108. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable Corticosteroids Use in the Treatment of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:395-405.
109. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611–1628.
110. Frairia C, Nicolosi M, Shapiro J et al. Sole Upfront Therapy with Beclomethasone and Budesonide for Upper Gastrointestinal Acute Graft versus Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1303-1311.
111. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell T.C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007; 109: 4557-4563.
112. Schmelz R, Bornhäuser M, Schetelig, J. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral budesonide for prophylaxis of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation (PROGAST). *BMC Gastroenterol* 2014; 14:197.
113. Vittayawacharin P, Jeyakumar D, Lee BJ, et al. Budesonide Added to Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil for Prevention of Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2023;142:2192.
114. Hughes MS, Molina GE, Chen ST, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis from immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 292.
115. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217-1238.
116. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results From a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:525-534.e10
117. Lucendo AJ, Infante J, Hartmann D, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Eso-

- phagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157:74-86.
- 118.** Miehke S, Lucendo AJ, Straumann A, et al. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820927282
- 119.** Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159:1672-1685.
- 120.** Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82:46-84.
- 121.** Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83:144-167.
- 122.** Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7:583-613.
- 123.** Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y et al. Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 828-36.
- 124.** Naganuma, M, Aoyama, N, Tada, T. et al. Complete mucosal healing of distal lesions induced by twice-daily budesonide 2-mg foam promoted clinical remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with distal active inflammation: double-blind, randomized study. *J Gastroenterol* 2018;53: 494–506

# Capítulo 4

---

## 5 Aminosalicilatos (5-ASA) en Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI)

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho<sup>A</sup>

### PUNTOS CLAVE

- Los 5 aminosalicilatos continúan siendo la primera línea de tratamiento en pacientes con CUCI con actividad leve a moderada.
- La terapia combinada de mesalazina oral y tópica es superior a la monoterapia de vía oral.
- Los 5 aminosalicilatos es una terapia segura en mujeres embarazadas con CUCI.
- Los 5 aminosalicilatos puede tener un efecto de quimio-prevención de displasia y cáncer colorrectal en pacientes con CUCI.

### DEFINICIÓN

Los aminosalicilatos orales deben su nombre a que contienen la estructura química del ácido-aminosalicílico (5-ASA).

### HISTORIA

En 1930 se describe el primero de ellos, la sulfasalazina, como fármaco de utilidad para el tratamiento de la artritis reumatoide. Como ha sucedido con algunos fármacos, la utilidad de los 5-ASA en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) fue descubierta empíricamente doce años después,

---

<sup>A</sup>Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia gastrointestinal y enfermedad inflamatoria intestinal. Maestro y doctor en ciencias. Investigador nivel 3 por parte del SIN-CONACHYT. Profesor titular del curso de alta especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la Facultad de Medicina de la UNAM. Fundador y Director de la Clínica de enfermedad inflamatoria intestinal, Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

en 1942, cuando la Dra. Nana Svart del Instituto Karolinska observó que pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, que también padecían Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), mejoraban de ambas patologías al ser tratados con sulfasalazina.<sup>1</sup> A partir de ese descubrimiento se inició una nueva era en el tratamiento de la EII y para 1970 la sulfasalazina se convirtió en el fármaco más importante para mantener la remisión de la CUCI.

La sulfasalazina está formada por dos moléculas: por un lado, la 5-ASA (mesalazina) que es el componente activo con propiedades antiinflamatorias, pobremente absorbida por el colon y eliminada en un alto porcentaje como N-acetil 5-ASA, tanto en orina como en heces y, por otro lado, la sulfapiridina, que conforma el resto de la molécula, esta actúa como transportadora y se excreta, principalmente, por la orina. Esta parte de la molécula es la responsable de gran parte de los efectos adversos. Una vez ingerida la sulfasalazina se absorbe parcialmente en yeyuno pasando el resto al colon donde es desdoblada a 5-ASA y sulfapiridina por bacterias coliformes mediante la enzima azoreductasa, lo que genera unos 400 mg de mesalazina por cada 1,000 mg del compuesto original.<sup>2</sup>

## CLASIFICACIÓN

A partir del conocimiento de que la sulfapiridina es la principal responsable de los efectos adversos de la sulfasalazina, surgieron nuevas formulaciones o prodrogas que prescinden de ella y que transportan 5-ASA sin tantos efectos adversos. De esta forma, las prodrogas consisten en unir la molécula activa a otro transportador diferente de la sulfapiridina.

Existen tres grupos:

Aminosalicilatos resultantes de unir dos moléculas 5-ASA.

Aminosalicilatos resultantes de unir 5-ASA a una molécula inerte.

Aminosalicilatos que se unen a otros excipientes específicos con propiedades únicas para la liberación del medicamento activo.

En el primer grupo se encuentran las moléculas resultantes de unir dos moléculas 5-ASA mediante un puente Azo, denominada Olsalazina. Esta unión genera un dímero que se comporta de forma estable en el tracto gastrointestinal para liberarse en el colon mediante la enzima azoreductasa, producida por bacterias colónicas, de manera que es un compuesto

de liberación controlada y dependiente del pH (pH de 6 a 7). Tiene como efecto secundario diarrea secretora acuosa, lo que indujo su retirada del mercado.

En el segundo grupo figuran las resultantes de la unión de 5-ASA más una molécula transportadora inerte: Balsalazida (4-aminobenzoilalanina), Ipsalazida (4-aminobenzoilglicina) y Bensalazina (Ácido para-aminobenzoico), que también se liberan en el colon mediante bacterias coliformes, por lo que son dependientes del pH. Ninguno de estos fármacos se comercializa actualmente en España.

En el tercer grupo disponemos de compuestos de liberación controlada y retardada de Mesalazina, en los que la fórmula contiene un recubrimiento gastrorresistente que permite que el 5-ASA se libere de forma controlada. Así existen excipientes como las resinas acrílicas Eudragit S® y Eudragit L®. La unión 5-ASA con Eudragit S® permite que la molécula solo se disuelva a un pH >7 y el 5-ASA se libere al llegar al intestino delgado distal y colon. La unión con Eudragit L®, en combinación con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina, hace que el 5-ASA se libere a un pH mayor de 6. Otra posibilidad es recubrir 5-ASA a una membrana semi-permeable de etilcelulosa que permite una liberación del fármaco a través de la mayor parte del intestino delgado y colon por difusión osmótica, dependiente de la hidratación a todos los valores de pH.<sup>3</sup> Por último, se ha desarrollado el denominado sistema Multi-Matrix MMX que dispone de una estructura lipofílica/hidrofílica, que es resistente a la degradación en un pH bajo y tiene liberación retardada en todo el colon,<sup>4</sup> tal como se ilustra en la Tabla 1.

Es importante destacar que el pH a lo largo del tracto gastrointestinal tiene variaciones, no solo entre pacientes, sino en el mismo enfermo, debido a la producción de bicarbonato, fermentación bacteriana de los carbohidratos y absorción en la mucosa de los ácidos grasos. Además, los pacientes con CU tienen variaciones en el tiempo de tránsito, pudiendo esto afectar la biodisponibilidad de los fármacos, así como su captación.<sup>5</sup>

**Tabla 1.** Características de las formulaciones 5-ASA.

Nombre genérico	Nombre comercial	Fórmula	Lugar de liberación	Mecanismo de liberación	Administración	Dosis oral
Mesalazina	Lixacol®	Recubrimiento con Eudragit® L y Eudragit® S.	Íleon distal y colon.	pH-dependiente (>7).	Oral.	400 mg

Nombre genérico	Nombre comercial	Fórmula	Lugar de liberación	Mecanismo de liberación	Administración	Dosis oral
	Claversal®	Recubrimiento con Eudragit® L.	Yeyuno, íleon y colon.	pH-dependiente (>6).	Oral / Supositorios/ espuma/ enema.	500 mg
	Salofalk®	Recubrimiento con Eudragit® L.	Yeyuno, íleon, colon.	pH-dependiente (>6).	Oral /espuma/ enema.	500mg 1 g
	Pentasa®	Recubrimiento con metilcelulosa.	Duodeno, yeyuno, íleon, colon.	Dependiente de hidratación.	Oral /enema/ supositorio.	1 g 2 g
	Ateka®	Recubrimiento con Eudragit® L y S + sistema MMX.	Íleon distal y colon.	pH-dependiente (>6,8) y liberación sostenida.	Oral.	1.2 g

## MECANISMO DE ACCIÓN

Estudios *in vitro* han identificado en los 5-aminosalicilatos un mecanismo de acción multifactorial que influye, aparentemente, en la reparación tisular, actividad inmunosupresora, captación de radicales libres, capacidad antioxidante, inhibición de la síntesis de citocinas como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), factor nuclear *kappa* B (NF-kB), interleucina 2 (IL-2), interleucina 8 (IL-8), así como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos.<sup>6</sup> Además, inducen el deterioro de la adhesión leucocitaria y activación del receptor- $\gamma$  activador del proliferador del peroxisoma (PPAR- $\gamma$ ).<sup>7</sup> Es importante saber que, aunque se desconoce el mecanismo de acción de los 5-ASA, sí se sabe que alcanzan concentraciones insuficientes a nivel plasmático como para realizar efectos terapéuticos, por lo que, fundamentalmente, realizan su función a nivel local. Esto es clave para que sean eficaces y determinantes en el tratamiento de los pacientes con CUCI.

## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

El tratamiento inicial debe establecerse de acuerdo a la gravedad de la actividad, ya sea leve, moderada o grave, y también hay que considerar la extensión de la CUCI de acuerdo a la clasificación de Montreal, ya que la administración puede ser tópica, oral o mixta, dependiendo de la superficie de afectación del colon.

- Proctitis (E1): Distal a la unión recto-sigmoides o a 18 cm del margen anal.
- Colitis izquierda (E2): Involucra el sigmoides hasta la flexura esplénica.
- Colitis extensa (E3): Afecta más allá del ángulo hepático.

## Tratamiento de la Proctitis o Proctosigmoiditis (E1)

### *Inducción a la remisión*

Aproximadamente 63% de los pacientes con CUCI tienen proctitis, proctosigmoiditis o colitis izquierda.<sup>8</sup> La distribución de los medicamentos en la terapia rectal varía de acuerdo al modo de administración: los supositorios se limitan al recto, las espumas al sigmoides y el colon descendente, y los enemas pueden alcanzar hasta la flexura esplénica. Comparado con los medicamentos orales, los medicamentos tópicos ofrecen ventajas como la llegada directa del fármaco a los sitios de inflamación distal, respuesta más rápida al tratamiento, dosis única al día y reducción de exposición sistémica a los fármacos.<sup>9</sup> Los 5-aminosalicilatos tópicos (5-ASA) son la primera línea del tratamiento en los pacientes con afectación distal. Aunque el mecanismo de estos fármacos se desconoce, estudios *in vitro* han mostrado inhibición de la síntesis de citocinas, disminución en la producción de radicales libres y efectos inmunosupresores directos.

Estudios con sulfasalazina muestran efectos de la flora colónica en la división hacia un compuesto inactivo (sufapiridina) y hacia la sustancia activa de 5-ASA.<sup>10</sup> Los metaanálisis han mostrado la eficacia de los 5-ASA, administrados de forma tópica en pacientes con proctitis y colitis izquierda. Los supositorios o enemas de 5-aminosalicilatos inducen remisión en más del 90% de los pacientes con proctitis o proctosigmoiditis,<sup>11,12</sup> y tasas de hasta 93% han sido reportadas con enemas de mesalazina.<sup>13</sup> En los pacientes con CUCI distal leve a moderado, diversos estudios apoyan la administración una vez al día de supositorios de 5-ASA para la inducción de la remisión clínica.<sup>14,15</sup>

Los 5-aminosalicilatos se distribuyen a nivel mundial en forma de supositorios y enemas, principalmente, aunque se encuentran disponibles también en forma de espumas y geles. Los enemas alcanzan el sigmoides proximal y la flexura esplénica en los pacientes que logran retenerlos; sin embargo, las espumas alcanzan hasta la mitad del sigmoides, mientras que los supositorios son efectivos en los 5 a 8 cm distales del recto. Estudios recientes han mostrado que la administración 2 veces al día de 5-ASA tópico es necesaria para reducir síntomas como la urgencia y el



tenesmo rectal. En pacientes con proctitis por CUCI, las guías actuales recomiendan dosis de 1 g/d como terapia inicial para inducir remisión sintomática, ya que no se ha observado respuesta en dosis totales inferiores a un gramo.<sup>16</sup>

Los diversos metaanálisis han mostrado que el tratamiento con enemas de 5-ASA son superiores a los enemas de esteroides para la inducción a la remisión y mejoría endoscópica e histológica, además de que los costos se reducen significativamente. A pocos días del inicio del tratamiento debe haber mejoría sintomática en el sangrado y la cicatrización completa, usualmente, se alcanza al menos a las 4-6 semanas, por lo que se recomienda continuar el tratamiento 6-8 semanas, seguido de disminución gradual y discontinuación, de acuerdo a la tolerancia.

Los pacientes con CUCI deben ser evaluados para falta de respuesta sintomática a la terapia de inducción con 5-ASA a las 4-8 semanas para determinar la necesidad de optimizar la terapia. Ensayos clínicos aleatorizados de 5-ASA han mostrado que, aproximadamente, 10-30% de los pacientes logran remisión sintomática a la semana 2; 30-45% a la semana 4, y 45-50% a la semana 8.<sup>17,18</sup>

Los pacientes que no toleran los medicamentos tópicos pueden ser tratados con 5-ASA orales, aunque en pacientes con proctitis o proctosigmoiditis, la tasa de respuesta es más baja que con terapia tópica. Estudios recientes han comparado 5-ASA administrado de manera tópica contra sistémica u oral, y muestran que las tasas de remisión clínica son significativamente mejores con medicamentos tópicos *versus* sistémicos u orales (89.6% vs 41.4%;  $P < 0.01$ ).<sup>10</sup> Por otro lado, el beneficio de los 5-ASA orales sobre placebo para cicatrización de la mucosa (RR=0.69, 95% CI 0.62-0.77).<sup>19</sup> Los pacientes que no toleran 5-ASA tópicos deben ser tratados con terapia local con esteroides para la inducción a la remisión si tienen enfermedad limitada al recto. "Las preparaciones de espuma o enemas deben ser utilizadas si la extensión es mayor a 8 cm y, generalmente, la respuesta se observa a la semana 3 o 4." Los pacientes que no tienen respuesta adecuada a la terapia tópica deben ser tratados con combinación de terapia tópica más oral de 5-ASA, ya que se ha demostrado en diversos estudios que se logra inducción y mantenimiento de la remisión en estos pacientes.<sup>19,20</sup> La toxicidad relacionada a 5-ASA es poco frecuente en la práctica clínica. En ensayos clínicos, de 30% de los pacientes que presentan efectos adversos, únicamente, 1-2% son graves. Los síntomas principales asociados son flatulencia, dolor abdominal, náusea, diarrea y cefalea progresiva.<sup>19</sup> La sulfasalazina ha mostrado un beneficio para mantener la remisión.

### **Mantenimiento de la Remisión**

Se recomienda la terapia de mantenimiento en pacientes con proctitis que tienen más de una recaída al año. Para inducir la remisión en pacientes con tratamiento tópico se recomienda una terapia de mantenimiento de supositorios de 5-ASA en pacientes con proctitis y enemas de 5-ASA por la noche en pacientes con proctosigmoiditis. En un metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo relativo (RR) de recaída fue 0.65 (IC 95%: 0.55-0.76) para pacientes tratados con 5-ASA vs placebo, con número necesario a tratar de 4.<sup>21</sup>

Los pacientes que requieren 5-ASA vía oral para lograr remisión o tienen múltiples recaídas con la terapia tópica, deben continuar con 5-ASA orales para mantener la remisión. Los pacientes con recaídas frecuentes pueden beneficiarse de dosis más altas para mantenimiento y los pacientes con 5-ASA orales se asocian con más del 50% de disminución en recaídas comparadas con placebo. Los enemas de esteroides deben evitarse para el mantenimiento de la remisión debido a que su eficacia no ha sido demostrada y pueden asociarse a efectos adversos asociados a esteroides.

### **Colitis Izquierda (E2) y Pancolitis (E3)**

#### **Inducción a la Remisión**

Los pacientes con colitis extensa o pancolitis se benefician de la terapia oral combinada con 5-ASA oral y/o tópica, así como esteroides sistémicos. La combinación de 5-ASA oral más rectal se ha asociado a una tasa más elevada y a un menor tiempo para la remisión en comparación con cualquier terapia individual. En un ensayo controlado con placebo, 127 pacientes ambulatorios con CUCI extensa con actividad de leve a moderada recibieron mesalazina oral 4 g/d durante 8 semanas. Durante las cuatro primeras semanas, además, recibieron enema de 1 g de mesalazina o placebo. Las tasas de remisión fueron mayores en los pacientes tratados con mesalazina oral y tópica en comparación con mesalazina oral sola, tanto a las cuatro semanas (44% vs 34%), como a las ocho semanas (64% vs 43%).<sup>22</sup> El aumento de la respuesta con la terapia combinada puede ser debido a los efectos aditivos de 5-ASA oral más tópica. Todas las preparaciones de 5-ASA parecen ser efectivas, ya que un metaanálisis realizado en 2009 por Rahimi y cols. demostró que la balsalazida parece ser más efectiva en inducción de la remisión en colitis izquierda o extensa con un perfil menor de efectos adversos.<sup>23</sup> Las guías actuales recomiendan, en CUCI de cualquier extensión más allá de proctitis, preparaciones orales de 5-ASA a dosis entre 2 y 4.8 g/d. En los metaanálisis se ha mostrado

que dosis mayores a 2 g/d son más efectivas que dosis menores para mantenimiento de la remisión, sin embargo, la evidencia es controversial, ya que en el estudio ASCEND no se demostró diferencia significativa entre dosis de 2.4 g y 4.8 g/d de mesalazina. El análisis de subgrupos demuestra que pacientes con CUCI moderado pueden beneficiarse de mayores dosis. Por otro lado, estudios con mesalazina oral contra mesalazina MMX han reportado diferencias significativas con 4 a 4.8 g/d vs 2.25 a 2.4 g/d. Por lo que el consenso de Toronto, recientemente publicado, recomienda en pacientes con CUCI leve dosis de 2 a 2.4 g, mientras que pacientes con CUCI moderado podrían beneficiarse de dosis más altas. Asimismo, se recomienda la combinación de dos agentes (oral y tópico) para el manejo de primera línea. Al igual que los pacientes con proctitis que fallan a 5-ASA a las 2-4 semanas, se recomienda el uso de budesonida MMX a dosis de 9 mg/d por 8 semanas, lo que ha mostrado, al igual que en proctitis, adecuada inducción a la remisión endoscópica y clínica comparado con placebo.<sup>25</sup>

### ***Mantenimiento de la Remisión***

Se han visto tasas de recaída de hasta 60% en pacientes con CUCI de cualquier extensión con tratamiento con placebo, por lo que la terapia de mantenimiento se recomienda en todos los pacientes con cualquier extensión.<sup>16</sup> Los metaanálisis recientes muestran un RR de 0.65 (IC 95%: 0.55-0.76; NNT 4) de recaída con 5-ASA comparado con placebo. Por otro lado, otros estudios muestran superioridad significativa de sulfasalazina vs 5-ASA con tasas de recaída de 48% y 43%, respectivamente. Por lo que dosis de 5-ASA > a 2 g/d parecen ser más efectivas que dosis menores para prevenir recaídas.

### **EVENTOS ADVERSOS**

Los 5-ASA que utilizamos hoy en día son fármacos bastante seguros. Como se ha comentado anteriormente, la tasa tan alta de efectos adversos que provocaba la sulfasalazina, a expensas de la sulfapiridina, su transportador, hizo que la industria desarrollara nuevas formulaciones que han avanzado en su sistema de transporte y de liberación, pero también y, de forma muy destacada, en reducir los efectos adversos. Los efectos adversos de la sulfasalazina ocurren hasta en 40% de los pacientes, obligando en 15% de los casos a suspender el tratamiento.<sup>26</sup> Los más frecuentes son náusea, cefalea, fiebre, salpullido cutáneo y oligospermia; menos común es la pancreatitis, y los efectos más infrecuentes, pero

descritos, son hepatitis, neumonitis, neutropenia, hemólisis, agranulocitosis y otalgia.<sup>26</sup>

Con los nuevos aminosalicilatos se han descrito los siguientes efectos secundarios: fiebre, urticaria, exacerbación de la colitis (paradójicamente), angioedema, neumonitis, pericarditis, nefritis intersticial,<sup>27,28</sup> hepatitis, trombocitopenia, así como la aparición de efectos secundarios en una mayor frecuencia en comparación con la sulfasalazina, como es la pancreatitis con una frecuencia 7 veces mayor.<sup>29</sup> El efecto adverso más temido, aunque también poco frecuente, es la insuficiencia renal, por lo que para evitar el riesgo de aparición de daño renal con el uso de estos compuestos, se debe medir el nivel de creatinina plasmática periódicamente, entre 6 meses y 1 año.<sup>30</sup>

Por último, existe amplia experiencia que demuestra que los salicilatos son seguros durante el embarazo, tanto la sulfasalazina como los nuevos aminosalicilatos.<sup>31,32</sup> Por la FDA se encuadra dentro de la categoría B para el embarazo, es decir, existen estudios en animales, sin riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en humanos o en los estudios en animales se han observado efectos adversos, pero no se han confirmado en estudios controlados de mujeres en el primer trimestre. Se recomienda que las mujeres en tratamiento con sulfasalazina añadan al tratamiento ácido fólico antes de quedar embarazadas, algo que, de cualquier manera, ya se hace de forma habitual en cualquier mujer que piense en gestar. La administración tópica aún conlleva menos riesgos.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los 5-ASA pueden tener diversas interacciones con otros medicamentos:

1. Reduce la actividad de anticoagulantes derivados de la cumarina (p.ej. warfarina).
2. Potencia el efecto reductor de la glucemia de sulfonilureas.
3. Antagoniza los efectos uricosúricos del probenecid y sulfínpirona.
4. Mayor toxicidad con furosemida.
5. Aumenta el riesgo de reacciones adversas renales con agentes nefrotóxicos (incluidos AINE y azatioprina).
6. Mayor riesgo de mielosupresión con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina; monitorizar regularmente parámetros hematológicos (especialmente leucocitos y trombocitos) y ajustar dosis de tiopurinas.
7. Disminuye el efecto de la espironolactona.

8. Retrasa la excreción del metotrexato.

## POSOLOGÍA

La dosis de los 5-ASA dependen de la meta terapéutica:

Inducción a la remisión oscila entre 3 a 4.8 g/d por vía oral dependiendo del tipo de presentación de la mesalazina. Si se llega a utilizar terapia tópica a base de enemas de mesalazina, la dosis es de 4 g/d y de hasta 2 g/d en supositorios.

Mantenimiento de la remisión es de al menos 2 g/d por vía oral y de 4 g cada tercer día en presentación de enemas de mesalazina, así como de 1 g cada tercer día en presentación de supositorios.

## DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

En nuestro país existen diversas marcas de mesalazina en tabletas como Salofalk® (500 mg y 1 g), Ateka® (1,200 mg), Pentasa® (500 mg) y Lazer® (500 mg). En relación a la sulfasalazina, existe la marca Azulfidina® y genéricos intercambiables en tabletas de 500 mg. En relación a la marca Pentasa®, existen sobres en granulados de 1 y 2 g. Por otro lado, los enemas solo existen de la marca Salofalk® de 4 g en suspensión con administración rectal y, en cuanto a los supositorios, existen dos marcas: Pentasa® de 1 g y Salofalk® de 250 mg, 500 mg y 1 g.

## CONCLUSIONES

Los 5-aminosalicilatos tienen un mecanismo de acción multifactorial que influye, aparentemente, en la reparación tisular, actividad inmunosupresora, captación de radicales libres, capacidad antioxidante, inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias, así como inducen el deterioro de la adhesión leucocitaria y activación del receptor- $\gamma$ , activador del proliferador del peroxisoma (PPAR- $\gamma$ ). Constituyen la primera línea de tratamiento médico en pacientes con CUCI con actividad leve a moderada, en donde la terapia combinada de mesalazina oral y tópica (vía rectal) tienen mayores tasas de inducción a la remisión, comparado con la monoterapia, ya sea oral o tópica, en aquellos pacientes con CUCI que tienen afectación más allá del recto.

## ABREVIATURAS

• **5-ASA**: Ácido Aminosalicílico • **CUCI**: Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática • **EII**: Enfermedad Inflamatoria Intestinal • **MMX**: Multi Matrix • **FNT $\alpha$** : Factor de Necrosis Tumoral Alfa • **IL**: Interleucina • **PPRA**: Receptor Activador y Proliferador de Peroxisoma • **NF-kB**: Factor Nuclear *kappa* B • **RR**: Riesgo Relativo • **IC**: Intervalo de Confianza • **NNT**: Número Necesario a Tratar • **FDA**: Food Drug Administration • **AINE**: Anti Inflamatorio No Esteroideo

## REFERENCIAS

1. Svart N. Salazopyrin: a new sulfanilamide preparation. *Acta Scand* 1942; 110: 557-96.
2. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181:555
3. Ceballos D, Guerra del Río, Navas V. Papel de los salicilatos en la colitis ulcerosa. Galénica y farmacocinética. En: Hinojosa J, Gomollón F, Navas V. Avances en colitis ulcerosa. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 49-60.
4. Fernández-Becker NQ, Moss AC. Improving delivery of aminosalicylates in ulcerative colitis: effect on patient outcomes. *Drugs*. 2008; 68: 1089–1103.
5. Kanenguiser P, Goyheneche B, Filinger E. Aminosalicilatos: Características de las formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Lat Am J Pharm* 2003; 22: 255-60.
6. Stevens C, et al. 5-Aminosalicilylic acid abrogates T-cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272:399.
7. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPAR- $\gamma$  as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006; 55:1341–1349.
8. Hanauer SB, Present DH, Rubin DT. Emerging issues in ulcerative colitis and ulcerative proctitis: individualizing treatment to maximize outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5:4–16.
9. Kornbluth A, Sachar DB; The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice

Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501–523.

10. Lie MRKL, Kanis SL, Hansen BE, van der Woude. Drug therapies for ulcerative proctitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(11): 2157 – 2178
11. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:663.
12. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:293.
13. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2:270.
14. Cohen RD, Dalal SR. Systematic Teview: Rectal Therapies for the Treatment of Distal Forms of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(7): 1719 – 1736
15. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al; International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16: 1947–1956.
16. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 327-332
17. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1398 – 1407
18. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, et al. A randomized, double blind, dose reposnse comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroentrol* 2002, 97: 3078-3086
19. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*.

- 2012; 10: CD000544.
20. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543
  21. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5 aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD004118.
  22. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960
  23. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Comparison of mesalazine and balsalazide in induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 712
  24. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8g/day (800mg Tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-2485
  25. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL; Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018; 83:144-167
  26. Loftus Jr E, Kane S, Bjorkman D. Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 179–189.
  27. Ransford R, Langman M. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002; 51: 536–539.
  28. Pitchumoni C, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 246–253.
  29. Moss A, Peppercorn M. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6:



99–107.

30. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflammatory Bowel Dis.* 2007; 13: 629–638.
31. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:1101-8.
32. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008; 25: 271-5.

# Capítulo 5

---

## El ABC de las Terapias Biológicas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dra. Alejandra Canales Barragán<sup>A</sup>, Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- Todas las terapias avanzadas aprobadas son más efectivas que el placebo para lograr remisión clínica y bioquímica.
- Todas las terapias actualmente aprobadas son igualmente seguras que el placebo, incluso, algunas son superiores.
- La utilización de biológicos y moléculas pequeñas permite perfilar al mejor candidato, p. ej., el caso del paciente grave hospitalizado donde IFX continúa siendo el fármaco con mayor evidencia.
- Los efectos adversos de los esteroides superan, por mucho, los efectos adversos que pudieran tener las moléculas avanzadas.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una enfermedad inmunomediada, heterogénea de inflamación crónica, recurrente e incurable. De etiología multifactorial, patogénesis incierta y una gran heterogeneidad en el desarrollo y comportamiento (macro y microscópicamente). Un cuadro clínico caracterizado, principalmente, por evacuaciones diarreicas, hemorragia gastrointestinal, urgencia fecal, dolor abdominal y puede acompañarse de síntomas extraintestinales como artritis, úlceras orales, afectación oftalmológica, y lesiones en la piel. Clasificándose en dos fenotipos: Colitis Ulcerativa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC).

---

<sup>A</sup>BEscuela de Medicina y Ciencias de la Salud Tecnológico de Monterrey, Instituto de medicina Interna, Hospital Zambrano Hellion.

El tratamiento es individualizado, dependiente de la severidad, extensión y patrón de actividad de la enfermedad. El algoritmo de tratamiento va escalando en función de ser EC o CU, y el abordaje del paciente se divide en terapia de inducción y de mantenimiento, con el objetivo de lograr inducir una remisión clínica y endoscópica. Sin embargo, dos tercios de los pacientes presentan fracaso al tratamiento o disminución de la sensibilidad al fármaco dentro del año y son asociados a diversos efectos adversos como infecciones oportunistas. El monitoreo constante de los pacientes es esencial para lograr mantener una buena remisión, recordando que es una enfermedad crónica e incurable.

Actualmente, la terapia convencional en CU incluye los 5-aminosalicilatos (5-ASA) tópicos u orales, esteroides tópicos (budesonida) y sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores (azatioprina, metotrexato). No obstante, no son universalmente efectivos y están asociados a diversos efectos adversos. Por otro lado, la terapia con biológicos ha demostrado una gran efectividad dando resultados de mejoría clínica, llevando una disminución gradual del uso de corticosteroides y remisión endoscópica. Siendo los agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF) la base de la terapia biológica indicada para el tratamiento de la EII con actividad moderada a grave, refractaria o intolerante al tratamiento convencional. La terapia ha revolucionado con la introducción de nuevas alternativas terapéuticas con blancos dirigidos a vías específicas como anti-integrinas (Vedolizumab), anti-interleucinas 12 y 23, y los inhibidores de moléculas pequeñas, como las Janus quinasas (JAK's). En los últimos años se ha buscado actualizar el enfoque terapéutico en la EII, entre esos cambios se introdujo un nuevo término, "terapia avanzada", el cual engloba dentro del abordaje de mantenimiento a los biológicos y a los inhibidores de moléculas pequeñas. Aunque la etiología y patogenia de EII son poco entendidas, el estudio de las diversas vías inmunológicas involucradas en la EII logrará nuevos abordajes terapéuticos con el fin de obtener una remisión óptima con el menor número de cuadros de recurrencia de reactivación de la enfermedad.

## **TERAPIA BIOLÓGICA Y TERAPIA AVANZADA**

Se describe la funcionalidad de la terapia biológica y avanzada mediante tres conceptos claves: eficacia, seguridad y posibilidad de optimización. Eficacia es la capacidad que tienen los fármacos en producir un efecto beneficioso en la remisión de la enfermedad, logrando cuantificar la

respuesta mediante diversos parámetros como son la remisión clínica, endoscópica, histológica, química y bioquímica. En cambio, la efectividad mide la utilidad del fármaco dentro del mundo real.

Dentro del tratamiento nos referimos a optimización como la dosis estándar establecida que muestra resultados positivos del medicamento en cuanto a la respuesta del paciente. Involucra un monitoreo constante de la respuesta y sus cambios a través del tiempo, dosis y actividad de la enfermedad.

La seguridad engloba el balance entre los beneficios y los efectos adversos de cada medicamento dentro de un tratamiento. Para poder ser considerados parte del algoritmo se debe de contar con mayor beneficio en la respuesta de la enfermedad y con un menor porcentaje de efectos adversos. Se debe considerar la particularidad de cada abordaje terapéutico, por lo que el riesgo-beneficio puede ser diferente en cada paciente, no obstante, se deben de siempre tener presentes los posibles riesgos.

En la actualidad las terapias avanzadas en enfermedad EI son seguras y eficaces. El tema de seguridad se ha ido actualizando en conjunto con las terapias, aun cuando el médico debe conocer los posibles efectos adversos, existen estándares de seguridad con beneficio superior a los riesgos potenciales.

## **ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (INFLIXIMAB, ADALIMUMAB)**

### **Eficacia**

Este grupo es clave en el desarrollo de nuevas terapias debido a que son los biológicos más estudiados y utilizados. Los antagonistas del TNF $\alpha$  como infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GLB) y certolizumab (CTP), se utilizan como primera línea de abordaje terapéutico en la EI moderada y severa, dando resultados de mejoría clínica, llevando una disminución gradual del uso de corticosteroides y una remisión endoscópica. Se sugiere el monitoreo proactivo en todo paciente con enfermedad severa, complicada y de difícil control, no así en los pacientes con enfermedad que no han requerido manejo intensivo y complicado en tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ , debido a que mejora la eficacia, seguridad y costo de la terapia.

Mediante diversos estudios realizados se encontró que la cuantificación de niveles en sangre de antagonistas del TNF $\alpha$  y anticuerpos en contra del biológico ayuda a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta, y optimizar la dosis del mismo. Siendo de misma importancia identificar cuando se vuelven candidatos para saltar al siguiente paso del algoritmo, implicando un cambio dentro de los mismos factores antagonistas del TNF $\alpha$ , u otro tipo de terapia biológica o avanzada en lugar de aumentar la dosis del biológico actual.

Una concentración adecuada de niveles séricos se asocia a una remisión clínica y endoscópica, e incluso histológica. Mientras que los niveles bajos o indetectables de antagonistas del TNF $\alpha$  se han relacionado con riesgo incrementado de colectomía, un aumento en la actividad inflamatoria y pérdida de eficacia. Duplicar la dosis no mejoró la respuesta clínica ni alteró la pérdida de respuesta en aquellos pacientes con anticuerpos antagonistas del TNF $\alpha$  positivos o en pacientes con concentraciones subterapéuticas, por lo que, actualmente, el uso de medición de niveles en cierto grupo de pacientes resulta ser parte del estándar de cuidado, sobre todo en la pérdida secundaria de la eficacia (Lu *et al.*,2022).<sup>1</sup>

### ***Infliximab***

En una revisión retrospectiva de 155 pacientes con EII se llegó a la conclusión que las concentraciones bajas de IFX se relacionaron, significativamente, con la presencia de anticuerpos antiquméricos humanos (HACA) positivos (Afif *et al.*, 2010).<sup>2</sup> En este estudio se concluyó que los pacientes con anticuerpos antiquméricos humanos (HACA) detectables que cambiaron a otros antagonistas del TNF $\alpha$ , tuvieron una respuesta significativamente mayor en comparación con los pacientes a los que se les aumentó la dosis. Únicamente 17% de estos pacientes respondieron a un incremento en la dosis, en cambio, en aquellos pacientes con anticuerpos negativos, 86% demostró respuesta (Afif *et al.*, 2010).<sup>2</sup>

Enfatizando la importancia del monitoreo proactivo y la importancia de incorporar las mediciones rutinarias de las concentraciones de HACA e IFX. Resulta ser clínicamente útil optimizar los algoritmos de tratamiento de los pacientes.

Los niveles séricos de infliximab >3.5 g/ml demostraron una cicatrización de la mucosa durante la semana 30 en CU, otorgando una puntuación endoscópica de Mayo igual a 0 (Castele *et al.*,2021).<sup>3</sup> En

cambio, los niveles  $>12$  g/ml se correlacionan con una respuesta más prolongada. Es decir, entre mayores sean los niveles séricos de IFX, se espera una mejor respuesta endoscópica, convirtiéndose en un predictor de respuesta.

Dentro del estudio de Barret se concluyó que el tratamiento inmunosupresor previene la formación de anticuerpos contra infliximab, reduciendo así la incidencia de reacciones a la infusión y aumentando la duración de la respuesta.

Las reacciones de infusión son eventos inmunológicos ocasionados por la presencia de una concentración importante de anticuerpos contra IFX en el suero, predisponiendo a una disminución de respuesta a las infusiones en los pacientes que las presentaron. Dado que los anticuerpos se desarrollan poco después de la infusión inicial en la mayoría de los pacientes, se recomienda instaurar una terapia inmunosupresora antes de iniciar la terapia con IFX para prevenir la formación de anticuerpos y mejorar la duración de la respuesta al fármaco. Dentro del estudio SONIC se verificó la eficacia de la terapia combinada, específicamente, de azatioprina (AZA) más IFX en pacientes con EC. Los pacientes se dividieron en dos grupos, aquellos con terapia combinada que lograron alcanzar una remisión clínica libre de esteroides en 56.8%, y en aquellos con monoterapia con IFX o AZA logrando 44.4% y 30%, respectivamente. (Colombel *et al.*, 2010).<sup>4</sup>

### **Adalimumab**

El ADA es eficaz para inducir y mantener la remisión de la CU y la EC activa de actividad moderada a severa en pacientes mayores de 5-6 años, respectivamente. Dentro del estudio ULTRA2 se comprobó que la eficacia del ADA se ve afectada en quienes han estado expuestos previamente a un antagonista del TNF $\alpha$ . En dicho estudio se evaluó la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en un grupo de 494 pacientes con CU moderada a grave refractarios a tratamiento convencional, se dividieron en dos grupos. El primero recibió ADA 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 52; el segundo grupo fue placebo. En la semana 52 el primer grupo obtuvo una remisión clínica del 22%, el segundo grupo logró un 12%. Se comparó con un grupo expuesto previamente a antagonistas del TNF $\alpha$ , donde se logró, únicamente, una respuesta del 10.2% (Casteel *et al.*, 2021). Con estos resultados, se concluyó que la respuesta de remisión clínica es superior en vírgenes a tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ .

El ADA es eficaz para inducir y mantener la remisión de la EC, pero es necesario aumentar la dosis 30-40% después de 1 año, debido a que, al igual que con el IFX, los pacientes llegan a presentar datos de actividad de la EII (Baert *et al.*, 2013),<sup>5</sup> un concepto que parece similar en la mayoría de los pacientes que reciben como terapia un anti-TNF. Este estudio se enfocó en la manipulación de la dosis estándar de ADA en busca de mejores respuestas de remisión clínica, tanto de un aumento como de una reducción de la dosis. Por lo tanto, se observó que aquellos pacientes con una respuesta inicial a la dosis de inducción, posteriormente, demostraron una pérdida de la respuesta. Fue necesario un aumento de dosis en 34% de los pacientes con un éxito de respuesta del 67% con una duración de 6 meses. La reducción de dosis se llevó a cabo en 54% de los pacientes con un éxito de respuesta del 63%. Logrando, entre ambos resultados, que 71% de los pacientes mantuvieran una remisión clínica con una respuesta a largo plazo con ADA (Baert *et al.*, 2013).<sup>5</sup>

## Optimización

**Infliximab:** Vía de administración: intravenosa

- Inducción: 5 mg/kg a 10 mg/kg en las semanas 0,2 y 6
- Mantenimiento: 5 mg/kg a 10 mg/kg cada 8 semanas.

**Adalimumab:** Vía de administración: subcutánea

- Inducción: 160 mg el día 1 (administrados en una dosis única).
- Mantenimiento: 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada dos semanas a partir del día 29. En pérdida de respuesta o respuesta incompleta, se optimiza la dosis a 40 mg SC cada semana. Se recomienda suspender la administración en pacientes que no muestren remisión clínica dentro de las primeras 8 semanas, en este caso se debe tomar en cuenta que algunos casos presentan respuesta y no logran la remisión tan pronto como 8 semanas, la respuesta permite ajuste de dosis y manejo con el mismo fármaco.

## Seguridad

La terapia con factores anti-TNF se muestra como una opción segura de tratamiento para la inflamación crónica de la mucosa, sin ser un riesgo a la salud del paciente. Sin embargo, algunos de los efectos identificados son poco frecuentes y se deben registrar como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Efectos Adversos Poco Frecuentes.s

1. Reacciones relacionadas con la infusión (fiebre, prurito, anafilaxia, etc.)
2. Cefalea.
3. Náusea.
4. Dolor abdominal.
5. Elevación ALT.
6. Dispepsia.
7. Diarrea.
8. Constipación.
9. Hepatotoxicidad: Se han informado casos lo suficientemente graves como para ser fatales y requerir un trasplante de hígado.
10. Insuficiencia cardiaca.
11. Hipertensión.
12. Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia: Los pacientes deben buscar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de una infección.
13. Enfermedad de desmielinización.
14. Reacción paradójica.
15. Reactivación de la tuberculosis.
16. Malignidad: La mitad de los casos notificados son linfomas.
17. Reactivación de la hepatitis B.
18. Psoriasis.
19. Síndrome similar al lupus.
20. Vitiligo u otros trastornos autoinmunes: Los anticuerpos antinucleares han sido positivos en pacientes que toman infliximab con niveles basales normales.
21. Pérdida transitoria de la visión: Se ha informado dentro de las 2 horas posteriores a la infusión.

(Fátima *et al.*,2024).<sup>6</sup>

## ANTI-INTEGRINAS

Son anticuerpos monoclonales humanizados que, debido a su mecanismo de inhibición selectivo de integrinas, ayudan a disminuir la respuesta inflamatoria crónica en la mucosa intestinal. Los biológicos anti-integrinas están indicados, principalmente, para el tratamiento de la CU y EC en sus formas activas, moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, o presenten pérdida de respuesta, sean intolerantes al tratamiento convencional (5-ASA, esteroides, inmunosupresores) y a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Aprobado como segunda línea, con atributos de primera línea en el tratamiento, y en primera línea de acuerdo a guías ECCO y Guías Mexicanas.

El Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, el cual demostró ser eficaz y seguro mediante ensayos clínicos aleatorios y estudios de la vida real. Está aprobado para el tratamiento de pacientes con EC y CU vírgenes a biológicos, y en aquellos que ya han recibido tratamiento, en nuestro país se introdujo como segunda línea de tratamiento.



## Eficacia

En pacientes con EI moderada a grave refractaria a la terapia convencional y/o anti-TNF, ambas terapias, con vedolizumab (VDZ) y con ustekinumab (UST), demostraron ser eficaces en la inducción y mantenimiento de la respuesta clínica, remisión clínica y remisión libre de esteroides.

En GÉMINIS 1 se midió la eficacia del VDZ en pacientes con CU activa moderado a severo, donde se lograron resultados clínicos y endoscópicos de gran importancia, alcanzando la remisión dentro de la sexta semana y, en la etapa de mantenimiento, se logró la remisión libre de corticosteroides. En GÉMINIS 2 se estudió pacientes con EC activa sin respuesta a esteroides, fármacos inmunosupresores o fármacos anti-TNF, se utilizó el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) para medir la respuesta al tratamiento. Se reportó cierta mejoría clínica con buenos resultados libres de esteroides; sin embargo, con poca mejoría en el recambio de la mucosa intestinal, lo cual, llevó a un porcentaje bajo de pacientes que lograron entrar en remisión.

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado con placebo se evaluó el tratamiento con UST en 961 pacientes con CU moderada a grave. La primera dosis fue de 6 mg/kg y, posteriormente, 90 mg por vía subcutánea cada 8 y 12 semanas, comparados con placebo. En la semana 44 se lograron porcentajes de remisión del 43.8% (cada 12 semanas) y del 38.4% (cada 8 semanas) en pacientes con UST, comparados con placebo que lograron 24% (Sands *et al.*, 2019).<sup>7</sup> La administración cada 8 semanas se puede utilizar como optimización del tratamiento en caso de pérdida de respuesta o falla secundaria.

Dentro de los estudios GÉMINIS (1,2,3) se demostró que la eficacia del VDZ está inversamente correlacionada con la exposición previa a los antagonistas del TNF $\alpha$ . Aquellos pacientes con fracaso terapéutico con dos agentes antagonistas del TNF $\alpha$  demostraron una respuesta terapéutica menos eficaz. En un estudio fase III del UST en pacientes con EC se demostró una respuesta clínica dentro de la semana 6 del 34.3% en pacientes previamente expuestos con anti-TNF y 55.5% en pacientes vírgenes a anti-TNF (Khanna y Afif.,2017).<sup>8</sup> Dicho lo anterior, se recomienda actualizar los algoritmos de tratamiento, debido a que la terapia con anti-integrinas debería ser usada como primera línea en pacientes con CU moderada a grave refractaria al tratamiento convencional.

## Optimización

### *Vedolizumab*

- Administrar vedolizumab a dosis de 300 mg por vía intravenosa las semanas 0, 2 y 6 como inducción y cada 8 semanas como mantenimiento.

### *Ustekinumab*

Inducción: La dosis inicial es por vía intravenosa de acuerdo con el peso del paciente:

- <55 kg se administran 260 mg IV.
- Entre 55 y 85 kg se infunden 390 mg IV.
- >85 kg se administran 520 mg IV.

Mantenimiento: Consta de 90 mg por vía subcutánea cada 8 a 12 semanas.

## Seguridad

La terapia anti-integrinas se muestra como una opción segura de tratamiento para la inflamación crónica de la mucosa, sin ser un riesgo a la salud del paciente. La efectividad y seguridad del VDZ se comprobó mediante los estudios GÉMINIS 1 y VICTORY, cada uno con diferentes parámetros y variables. Se demostró un rango de seguridad aceptable para los pacientes, siendo superior a los resultados de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Tomando en cuenta el riesgo de efectos adversos de 4-6%, no incrementa los procesos infecciosos ni neoplásicos y no se ha reportado ningún caso de leucoencefalopatía focal progresiva. El UST únicamente presentó efectos adversos mínimos, como vómito, eritema en el sitio de inyección, candidiasis vulvovaginal, bronquitis, prurito, infecciones del tracto urinario, nasofaringitis y sinusitis.

## TERAPIA AVANZADA

### Inhibidores Janus cinasas (JAK's)

La terapia avanzada engloba los tratamientos con especificidad molecular, aquel tratamiento alternativo fuera de los biológicos con una efectividad igual o mayor a ellos. Conformado principalmente por los inhibidores de JAK (1,2,3) y TIK2 involucradas en la transducción de señales

de diversas interleucinas involucradas en la fisiopatogenia de la EII. El Tofacitinib es el primer inhibidor selectivo de la familia Janus kinasa (JAK 1,3) probado en humanos para tratamiento de la CU.

## Eficacia

El Tofacitinib es una molécula pequeña, es una terapia eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión y en la cicatrización de la mucosa en CU moderada a grave refractaria a otros tratamientos biológicos. Su eficacia se comprobó con un estudio doble ciego, placebo controlado, fase II donde se aleatorizaron las dosis entre 194 pacientes con CU activa de moderada a severa. Criterios clave: todos los pacientes eran mayores de 18 años y con más de 3 meses de diagnóstico confirmado de CU. En este estudio la eficacia se definió con dos determinantes, la escala de puntuación Mayo (definiendo remisión clínica con un Mayo  $\leq 2$ ) y la colonoscopia o sigmoidoscopia flexible. Se tomaron dos valores base, los resultados al inicio y los resultados de la semana 8. Se dieron dosis de 0.5 mg, 3 mg, 10 mg o 15 mg y placebo, dos veces al día, con una respuesta clínica del 32%, 48%, 61%, 78% y 42%, respectivamente (Sands *et al.*, 2019).<sup>7</sup> Los resultados de remisión clínica fueron del 13% (0.5 mg), 33% (3 mg), 48% (10 mg) y 41% (15 mg), comparado con 10% de los pacientes con placebo (Sands *et al.*, 2019).<sup>7</sup> Durante estas semanas se tomaron diversas muestras fecales en busca de sangrado, se midió la calprotectina fecal y se pidieron laboratorios generales, perfil lipídico y proteína C reactiva (PCR) para monitorizar la actividad de la enfermedad.

En un estudio fase III se logró demostrar la cicatrización de la mucosa en 31.3% con tofacitinib de 10 mg y solo en 15.6% con placebo durante la inducción. En OCTAVE-*induction* 1 y 2 se demostró una respuesta de sostén en la semana 52 con una dosis de 5 mg y una remisión clínica del 34.3%, y con una dosis de 10 mg, una remisión de 40.6%. La remisión endoscópica dentro de este estudio se midió en la semana 8, logrando 6.7% con tofacitinib 10 mg y 1.6% en el grupo placebo (López-Sanromán *et al.*, 2021).<sup>9</sup> La cicatrización de la mucosa se alcanzó en 31.3% con 10 mg y en 15.6% con placebo.

## Optimización

### *Tofacitinib*

Inducción: Se recomiendan 10 mg cada 12 h vía oral por 8 semanas. Bajo criterio médico se podrá aplicar 10 mg cada 12 h.

Mantenimiento: Dosis 5 o 10 mg cada 12 h en CUCI.

## Seguridad

El tofacitinib, como la mayoría de las alternativas terapéuticas con biológicos, no se relaciona con una alta incidencia de eventos adversos graves. Sin embargo, algunos de los efectos adversos de tofacitinib son dosis-dependientes, y se ha encontrado una asociación entre la edad avanzada y un mayor riesgo de infecciones oportunistas y herpes zóster (HZ), pero no con infecciones graves (López-Sanromán *et al.*, 2021).<sup>9</sup> Dentro del protocolo se observó un incremento en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) dependientes de la dosis de tofacitinib. Por lo que se recomienda la monitorización de los niveles de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, pruebas de función hepática y perfil de lípidos durante su administración.

Los eventos adversos más frecuentes en pacientes en tratamiento con tofacitinib 10 mg 2 v/d en los estudios de inducción fueron cefalea, nasofaringitis, náusea y artralgia, demostrado en estudios de inducción OCTAVE-*induction* 1 y 2. Los efectos adversos graves en inducción y mantenimiento fueron trastornos gastrointestinales e infecciones. La ventaja del tofacitinib es su administración oral, ausencia de inmunogenicidad y su vida media corta.

## Upadacitinib (UPA)

El fármaco UPA ha sido aprobado recientemente para su uso en EE. UU. y el Reino Unido en pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave. Actualmente, en México está disponible para artritis reumatoide y, potencialmente, disponible al momento de esta publicación para CU.

El Upadacitinib 45 mg es un inhibidor reversible de JAK oral que ha sido aprobado recientemente para CU. Danese y cols. reportaron un número estadísticamente significativo de pacientes que alcanzaron la remisión clínica con upadacitinib 45 mg (83 [26%] de 319 pacientes en UC1 y 114 [34%] de 341 pacientes en UC2) que en el grupo de placebo (siete [5%] de 154 pacientes en UC1 y siete [4%] de 174 pacientes;  $p < 0.0001$ ; diferencia de tratamiento ajustada 21.6% [IC 95% 15.8-27.4] para UC1 y 29.0% [23.2-34.7] para UC2) (Danese *et al.*, 2022).<sup>10</sup> En el estudio de mantenimiento la remisión clínica se logró mediante un número estadísticamente significativo de pacientes que recibieron upadacitinib (15 mg, 63 [42 %] de 148; 30 mg, 80 [52 %] de 154) que aquellos que recibieron placebo (18 [12 %]

de 149;  $p < 0.0001$ ; diferencia de tratamiento ajustada 30.7% [21.7-39.8] para UPA 15 mg frente a placebo y 39.0% [29.7-48.2] para upadacitinib 30 mg frente a placebo) (Danese *et al.*, 2022).<sup>10</sup> Las dosis elevadas son más efectivas para inducir remisión clínica y bioquímica.

## CONCLUSIÓN

Las estrategias de tratamiento de la EII se encuentran en un constante cambio. El estudio de las diversas vías inmunológicas involucradas en la EII ha logrado nuevos abordajes terapéuticos, todos con el objetivo de obtener una remisión óptima con el menor número de cuadros de recurrencia de reactivación de la enfermedad. Poniendo en la cima a las terapias específicas, como lo son los biológicos y las moléculas pequeñas. La terapia convencional de 5-aminosalicilatos (5-ASA) tópicos u orales, esteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores, siguen formando parte esencial del algoritmo de abordaje de inducción o de acompañamiento en el mantenimiento, pero no como base del tratamiento, pasando a segundo plano en los pacientes graves o que no logran respuesta.

Como en todos los tratamientos, se debe de considerar el riesgo beneficio, los efectos adversos significativos aparecen durante la mayoría de los tratamientos de la EII. El perfil de seguridad observado es aceptable y manejable en la mayoría de las terapias, comprobado mediante los diversos estudios mencionados anteriormente. Desde los efectos adversos a la infusión (fiebre, prurito y anafilaxia), los no graves (cefalea, náusea, vómito, aumento del ALT) y los graves (infecciones, hepatotoxicidad). Es importante tomar en consideración que los pacientes con EII presentan un mayor riesgo de infecciones graves y herpes, en comparación con las personas sin esta enfermedad; además, el tratamiento con biológicos, terapia avanzada, corticosteroides y terapias combinadas, aumentan este riesgo. Es importante destacar que, aún son necesarios datos adicionales de práctica clínica para confirmar su seguridad, sin embargo, podemos concluir que el futuro de la terapia biológica y avanzada muestra grandes cambios en la respuesta y remisión clínica.

Es importante tomar en consideración las necesidades particulares de cada individuo, por lo tanto, es fundamental contar con un algoritmo de referencia sujeto a la individualización. Se sugiere generar cambios en el orden que escala el abordaje terapéutico, debido a que mostró que algunos pacientes presentaban mejor respuesta al ser vírgenes a biológicos. La terapia para EII actualmente es muy amplia y se deben de tomar en

consideración todos los nuevos abordajes, como lo son las anti-integrinas (VDZ, UST) y la terapia avanzada (tofacitinib), como primera línea de tratamiento en la EII moderada y severa. Dando resultados de mejoría clínica, llevando a una disminución gradual del uso de corticosteroides, remisión endoscópica y otorgando una buena calidad de vida del paciente.

#### ABREVIATURAS

• **EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal • **CU:** Colitis Ulcerosa • **EC:** Enfermedad de Crohn • **JAK's:** Janus Quinasas • **Anti-TNFα:** Anti-factor de Necrosis Tumoral Alfa • **HACA:** Anticuerpos Antiquímicos Humanos • **PCR:** Proteína C Reactiva • **HZ:** Herpes Zóster • **LDL:** Lipoproteína de Baja Densidad • **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidad

#### REFERENCIAS

1. Lu Q, Yang M feng, Liang Y jie, Xu J, Xu H ming, Nie Y qiang, et al. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J Inflamm Res.* marzo de 2022;Volume 15:1825-44.
2. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical Utility of Measuring Infliximab and Human Anti-Chimeric Antibody Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* mayo de 2010;105(5):1133-9.
3. Castele NV, Jairath V, Jeyarajah J, Dulai PS, Singh S, Shackelton LM, et al. Development and Validation of a Clinical Decision Support Tool That Incorporates Pharmacokinetic Data to Predict Endoscopic Healing in Patients Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 de junio de 2021;19(6):1209-1217.e2.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 15 de abril de 2010;362(15):1383-95.
5. Baert F, Glorieux E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis.* marzo de 2013;7(2):154-60.
6. Fatima R, Bittar K, Aziz M. Infliximab. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 31 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500021/>

7. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2019;381(13):1201-14.
8. Khanna R, Afif W. Ustekinumab for Crohn's Disease. *Gastroenterology*. mayo de 2017;152(6):1616-9.
9. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. enero de 2021;44(1):39-48.
10. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. junio de 2022;399(10341):2113-28.

# Capítulo 6

---

## Inmunosupresión en Trasplante Hepático

Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi<sup>A</sup>, Dr. Ignacio García Juárez<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- El propósito principal de la inmunosupresión en un trasplante hepático es prevenir el rechazo del injerto hepático.
- Para lograr una inmunosupresión eficaz y minimizar los efectos secundarios, se emplea una combinación de medicamentos que incluyen corticoides, inhibidores de calcineurina (como la ciclosporina o tacrolimus), y agentes anti metabólicos (como el micofenolato mofetilo). Estos medicamentos actúan en diferentes etapas de la respuesta inmunitaria y ayudan a mantener el equilibrio entre la eficacia y la seguridad.
- Es crucial monitorear los niveles de los medicamentos inmunosupresores en sangre para ajustar las dosis adecuadamente. Un monitoreo regular ayuda a evitar tanto el rechazo del injerto como las complicaciones derivadas de la sobredosificación, como la toxicidad renal.
- La inmunosupresión prolongada conlleva riesgos significativos, como infecciones oportunistas, diabetes inducida por esteroides y aumento del riesgo de cáncer, por lo que es fundamental realizar una vigilancia continua para detectar y tratar precozmente estas complicaciones.

## INTRODUCCIÓN

**D**urante las últimas décadas, el trasplante hepático (THO) ha pasado de ser un procedimiento anecdótico a convertirse en una realidad cada vez más frecuente en diferentes partes del mundo. Este avance no habría sido posible sin el descubrimiento de diversos fármacos que, a lo largo de los años, han evolucionado y hoy en día permiten una supervivencia cercana a 93.6% de los pacientes.<sup>1,2</sup> El objetivo de una inmunosupresión (IMS) adecuada es lograr un equilibrio entre evitar el rechazo inmunológico del trasplante (descrito como una respuesta del cuerpo contra el órgano o tejido trasplantado cuyos antígenos no son compatibles con el receptor)<sup>3</sup> y reducir la vulnerabilidad a las complicaciones asociadas a estos medicamentos.<sup>1,2</sup>

---

<sup>A</sup>Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

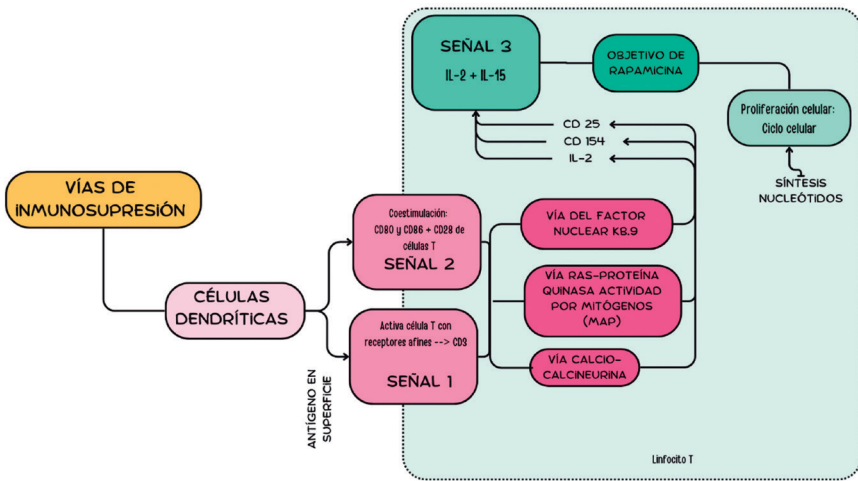
<sup>B</sup>Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.



Aunque el hígado es un órgano más resistente y menos propenso al rechazo que otros, la IMS se utiliza de manera rutinaria y se clasifica en dos tipos: la que se administra durante un periodo corto en las fases iniciales y la que se usa para el mantenimiento, hasta que se alcance la inmunotolerancia y sea posible retirarla.<sup>3</sup>

Entre las diferentes opciones de tratamiento se encuentran los corticosteroides, inhibidores de calcineurina (ICN), inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR), inhibidores de la síntesis de purinas (ISP), anticuerpos antirreceptores, entre otros. El objetivo de utilizar diferentes esquemas o combinaciones es reducir los efectos adversos de cada fármaco individualmente, disminuir la dosis y suprimir la inmunidad a través de múltiples mecanismos (Gráfico 1).<sup>3</sup>

**Gráfico 1:** Vías de inmunosupresión.



## ESQUEMAS DE INMUNOSUPRESIÓN

A lo largo de los años, se han propuesto diferentes combinaciones de inmunosupresores; sin embargo, debido a los efectos adversos (EAs) de estos medicamentos, en ocasiones se opta por una IMS “a la carta”, es decir, ajustada según los diferentes factores de riesgo del paciente. La mayoría de los esquemas incluyen ISP y, con menor frecuencia, agentes de inducción. Estos esquemas consideran tanto los efectos a corto como a largo plazo de los IMS y se han descrito dos enfoques fundamentales en su manejo. En las estrategias “previsorias”, el esquema de IS se basa en los factores de riesgo pre y post THO, mientras que en las

estrategias “según la corriente”, el ajuste se realiza de acuerdo con la presencia de EAs.

Inicialmente, los esquemas pueden incluir un régimen de inducción (basiliximab o timoglobulina) junto con la administración de corticosteroides (IV hasta que sea posible la vía oral). Esta estrategia permite una introducción tardía del ICN (después de 5 días) e incluso el uso de una dosis reducida para minimizar el daño renal.<sup>2</sup>

Para el mantenimiento, se estima que 75% de los esquemas incluyen tacrolimus (TAC), micofenolato mofetil (MMF). El uso de MMF en esquemas de mantenimiento se ha descrito en 45% de los pacientes (1 a 2 años después del THO).<sup>4</sup> La razón del uso de MMF radica en que permite reducir la dosis necesaria de un ICN, lo que contribuye a una menor toxicidad renal y cardiovascular en comparación con los esquemas tradicionales.<sup>4</sup>

Otra estrategia para reducir la exposición al ICN es la incorporación de mTOR (everolimus o sirolimus); sin embargo, debido a las características de estos fármacos, se consideran principalmente para el manejo a largo plazo.<sup>4</sup> Se ha observado que su uso podría ofrecer menor nefrotoxicidad e, incluso, una reducción de las neoplasias postrasplante. En la Tabla 2 se describen los diferentes esquemas utilizados según la estrategia considerada.

Se ha propuesto el uso de esquemas libres de ICN utilizando anticuerpos; sin embargo, estos esquemas no están establecidos debido al alto riesgo de rechazo (el cual suele ser controlado mediante el uso de un ICN). Se ha sugerido el empleo de basiliximab, timoglobulina e incluso belatacept, pero, hasta el momento, los resultados no han sido favorables. Aún se requieren más estudios antes de considerar su uso de forma rutinaria.<sup>4</sup> Otra estrategia que se ha planteado es el uso de mTOR para evitar el ICN (estudio PATRON07); sin embargo, 18.5% de los pacientes presentó rechazo y 44% cambió de sirolimus a ICN en 1 año.<sup>4</sup>

**Tabla 2.** Diferentes esquemas de inmunosupresión disponibles.

Tipo de esquema	Drogas	Consideraciones
<b>Previsoria</b>		
Cuádruple	ICN + MMF /AMF + BAX + Corticoides.	BAX permite la introducción tardía de ICN. Reduce el deterioro y permite la recuperación de la función renal. Disminuye el riesgo CV y mejora el perfil metabólico.
Triple	ICN + MMF /AMF + Corticoides.	Reduce el deterioro de la función renal.

mTORi	ICN + MMF /AMF + Corticoides + mTOR (iniciado luego de 4 semanas) y retiro de MMF posterior.	Reduce el deterioro de la función renal. Reduce neoplasias post THO.
mTORi	ICN + MMF /AMF + Corticoides + BAX + mTOR (iniciado luego de 4 semanas) y retiro de MMF posterior + reducción TAC a las 8 a 16 semanas post THO.	Reduce neoplasias post THO. Reduce el deterioro de la función renal.
mTORi	ICN + MMF /AMF + Corticoides + BAX + mTOR (iniciado luego de 4 semanas) y reducción de MMF + reducción TAC a las 4 a 16 semanas post THO.	Reduce neoplasias post THO. Reduce el deterioro de la función renal.
<b>Según la corriente</b>		
Monoterapia con MMF	ICN cambia a MMF/AMF.	Reduce o estabiliza el deterioro de función renal. Reduce la alteración cardiovascular (CV) y mejora el perfil metabólico.
Monoterapia con mTOR	ICN cambio a mTOR.	Reduce o estabiliza el deterioro de la función renal. Reduce la alteración cardiovascular (CV) y mejora el perfil metabólico.
<b>Libre de ICN (con Anticuerpos)</b>		
Triple	Anti-CD25 + MMF/AMF + corticosteroides.	Precaución con el rechazo agudo Poca experiencia (no se debe de usar de forma habitual). El uso de ICN puede ser necesario en caso de rechazo.
Cuádruple	Anti-CD28 + MMF + corticosteroides + BAX.	Puede haber menor sobrevida del injerto. Precaución con el rechazo agudo.
	mTOR (desde día 0) + MMF /AMF + BAX + corticosteroides.	Experiencia limitada. Asociado con mejoría de la función renal. mTOR se cambió a ICN en 18.5% de pacientes (por rechazo).
Retiro de IMS	Retiro de ICN.	Elimina la toxicidad asociada al ICN. Requiere de un tiempo mínimo de 2.8 años después del THO para ser considerada.

IMS: Inmunosupresión. mTor: Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero. MMF: micofenolato mofetil. AMF: Ácido micofenólico. BAX: Basiliximab. TAC: Tacrolimus. ICN: Inhibidor de calcineurina. CV: cardiovascular

Modificado de: P. de Simone *et al*,<sup>4</sup> Di Maira *et al*,<sup>2</sup>

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

### Anticuerpos Anti-receptor

Son los primeros fármacos utilizados, conocidos también como terapia de inducción. Su uso busca disminuir el rechazo, mejorar la supervivencia del injerto, retrasar la introducción del IC, reducir el riesgo de disfunción renal e incluso minimizar el uso de esteroides después del trasplante.<sup>1</sup> Existen dos tipos de inducción: los agentes que depletan linfocitos (timoglobulina o alemtuzumab) y los antagonistas del receptor de interleucina (IL) tipo 2 (basiliximab y daclizumab, este último discontinuado en 2009 y retirado del mercado en 2018).

#### ***Basiliximab:***

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista del receptor de IL-2 que se une a CD25 en las células T activadas, inhibiendo así la proliferación de linfocitos T.<sup>5,6</sup> Diversos estudios han demostrado que disminuye el riesgo de rechazo, la mortalidad e incluso las complicaciones metabólicas. En un metaanálisis que incluyó 23 ensayos con 3,271 participantes, se observó que la mortalidad por cualquier causa (Hazard Ratio (HR) 0.53, intervalo de confianza (IC 95%) 0.31–0.93) y la falla del injerto fueron menores (HR 0.44, IC 95% 0.28–0.70) con basiliximab en comparación con corticosteroides (en inducción).<sup>3</sup> Se recomienda una dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> o 10 mg para pacientes que pesan <40 kg o 20 mg para aquellos que pesan >40 kg.<sup>7</sup> En caso de alteración de la función renal, se puede considerar una segunda dosis al día 4 post THO.<sup>6</sup> Es importante recordar que sus efectos pueden durar entre 1 y 2 meses después de su administración.

Entre los efectos adversos descritos se encuentran *flutter* auricular, paro cardíaco, síndrome de liberación de citocinas, palpitaciones y reacciones de hipersensibilidad.<sup>3</sup>

### Corticosteroides

Estos fármacos inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, la presentación de antígenos por las células dendríticas y la activación de linfocitos dependientes de IL-1 al disminuir la transcripción de IL-1.<sup>3</sup> Además, inhiben la inflamación al reducir la migración de neutrófilos, la activación y acumulación de macrófagos e, incluso, la transcripción de genes proinflamatorios,<sup>6</sup> lo que en conjunto suprime la unión de anticuerpos y complemento.<sup>2</sup>

También se utilizan como fármacos para la inducción y para el tratamiento del rechazo agudo. Como dosis de inducción, se puede administrar 1000 mg por vía intravenosa durante el procedimiento quirúrgico (en la fase anhepática) y, posteriormente, se seguirá un esquema de reducción durante los primeros 5 días post THO. La dosis se reducirá gradualmente hasta 10 a 20 mg por vía oral al día y se mantendrá en dosis bajas durante los primeros 3 a 6 meses después del THO.<sup>6</sup> El objetivo es poder retirar el medicamento debido a sus efectos adversos; sin embargo, se deberá mantener, especialmente, en pacientes con enfermedad autoinmune del hígado e incluso en aquellos con un episodio agudo de rechazo, quienes se beneficiarán de una dosis baja a largo plazo.<sup>2</sup>

Los efectos adversos descritos incluyen diabetes, hiperlipidemia, osteoporosis, ganancia de peso, entre otros (Tabla 1),<sup>3</sup> y están principalmente asociados al uso crónico. Sin embargo, en etapas tempranas, las dosis utilizadas pueden producir delirio e incluso psicosis, lo que puede dificultar el manejo.<sup>6</sup>

**Tabla 1.** Efectos adversos de los principales fármacos inmunosupresores.

Fármaco	Efectos adversos						
	Mielosupresión	Hiperlipidemia	Hipertensión	Neurotoxicidad	Osteoporosis	Diabetes post THO	Nefrotoxicidad
Corticoides		+	+	+	++	++	
<b>Inhibidores de calcineurina</b>							
Tacrolimus		+	++	++	+	++	+++
Ciclosporina		+	++	++	+	+	+++
<b>Inhibidores de la síntesis de purinas</b>							
Micofenolato mofetil	++						
Azatioprina	+++						
<b>mTor</b>							
Sirolimus	++	+++					
Everolimus	+	++					

Ac: anticuerpo. mTor: Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero  
Modificado de: P. de Simone et al,<sup>4</sup> Di Maira et al,<sup>2</sup> Adjei et al.<sup>1</sup>

## Inhibidores de Calcineurina

Los ICN incluyen ciclosporina (CyA) y tacrolimus (TAC) y se consideran una piedra angular de la inmunosupresión (IMS).<sup>8</sup>

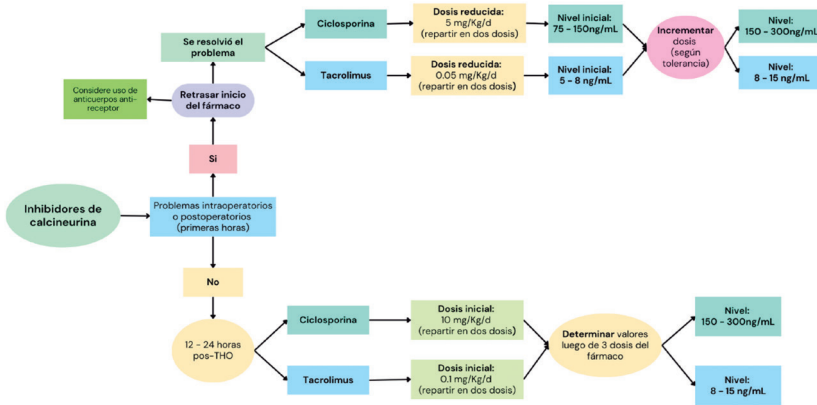
Los ICN se unen a receptores citoplasmáticos (ciclofilina o proteína de unión FK, respectivamente) y los complejos que forman inactivan a la calcineurina, una enzima involucrada en la señalización del receptor de células T, lo que previene la transcripción del gen IL-2 y, por ende, evita la producción de células T. Estos fármacos son lipofílicos, con una pobre solubilidad y un extenso metabolismo de primer paso, controlado por el citocromo P450 y sus isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, así como por la bomba de flujo glucoproteína-P (P-gp), codificada por el gen MDRD1. Tanto CYP3A como P-gp se expresan en el intestino y el hígado, lo que afecta tanto la biodisponibilidad como la eliminación sistémica. Al realizarse THO, uno de los sitios de disponibilidad de CYP3A se reemplaza por el del donante.<sup>1,4,6</sup> Debido a su perfil metabólico y al uso de citocromo P450 y CYP3, pueden ocurrir diversas interacciones con otros fármacos, lo que puede incrementar o disminuir la eficacia, creando un espectro que va desde la toxicidad hasta el aceleramiento del rechazo.<sup>6</sup>

Es importante establecer una meta de niveles en sangre según los antecedentes del paciente y la función del injerto. Se debe considerar el monitoreo de niveles cada 2 a 4 semanas.<sup>9</sup>

### **Tacrolimus:**

Es el ICN preferido, descrito desde 1994, y se le atribuye una notable mejoría en la sobrevida en este grupo de pacientes, así como una menor incidencia de rechazo agudo y pérdida del injerto en los primeros 5 años después del THO.<sup>1</sup> Se inicia entre 1 y 3 días después del THO, dependiendo de la función renal. Gráfico 2. Aunque existe una formulación intravenosa (no disponible en México), esta se asocia a convulsiones, por lo que se utiliza de forma ocasional. En cuanto a la presentación oral, hay dos formulaciones: de liberación extendida y de liberación inmediata. La primera tiene una vida media de 35-41 horas y la segunda de 2-36 horas.<sup>2</sup> Aunque inicialmente los estudios no demostraron diferencias en el rechazo entre el uso de ambas formulaciones, un análisis posterior identificó que la liberación prolongada mostraba mayor mortalidad en pacientes de género femenino.<sup>2</sup> Es importante recordar que tiene una potencia 100 veces mayor que la de CyA y que no se puede eliminar por diálisis.

Gráfico 2: Algoritmo de manejo de Inhibidor de calcineurina.



Los niveles objetivo pueden ajustarse según la preferencia del centro, los datos del paciente y la experiencia en el manejo. Se pueden utilizar niveles de 10 a 12 ng/ml en los primeros 2 meses, luego disminuir a 7 a 9 ng/ml entre los meses 3 y 6 y, posteriormente, reducir a niveles de 5 a 8 ng/ml. Estos niveles pueden ajustarse si se utiliza un ISP.<sup>6</sup> A largo plazo, la principal preocupación son los efectos renales, que podrían limitar su uso. Para evitar este evento, se han propuesto esquemas libres de ICN (cambio a mTOR) e incluso el uso concomitante de MMF para mantener niveles más bajos.

Tiene varios efectos adversos, como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, dislipidemia, hipertensión arterial y alteraciones metabólicas, que son las más conocidas. Sin embargo, también puede causar alteraciones electro-líticas, derrame pleural, neumotórax, entre otros (Tabla 1).<sup>10</sup>

### Ciclosporina:

Es el primer ICN descrito y ha estado en uso desde 1983. Desde su descubrimiento, fue considerado uno de los pilares (junto con azatioprina y esteroides), aunque hoy en día se prefiere el uso de tacrolimus, reservándose ciclosporina para pacientes que no lo toleran. La ciclosporina se metaboliza en el CYP3A4 y se excreta por la bilis. Está disponible en formulaciones oral e intravenosa, pero es importante recordar que la dosis intravenosa equivale a 30% de la dosis oral.<sup>2</sup> Aunque la formulación ha cambiado con los años, existen versiones con base oleosa (que presentan problemas de absorción inconsistente) y otras con base acuosa.<sup>2</sup> Se inicia

a una dosis de 5 a 15 mg/kg y se ajusta según los niveles. Generalmente, se buscan niveles de 200 a 250 mg/dl en los primeros 3 meses y, posteriormente, niveles de 100 a 150 mg/dl; sin embargo, debido a los efectos adversos o al uso de ISP, estos niveles podrían ser menores.<sup>6</sup> Tiene una vida media de 5 a 8 horas.

Entre los efectos adversos específicos de ciclosporina (CyA) se encuentran la hipertricosis, la hiperplasia gingival, la encefalopatía y el edema.<sup>10</sup>

## **Inhibidores de la Síntesis de Purinas**

En este escenario, debemos considerar la azatioprina y las sales de micofenolato. Existen dos tipos de sales de micofenolato (MMF): micofenolato mofetil y micofenolato de sodio.<sup>11</sup> Estos fármacos se utilizan principalmente para la inmunosupresión de mantenimiento.

### ***Micofenolato Mofetil:***

El MMF inhibe la vía de novo de la síntesis de ácidos nucleótidos purínicos, de la cual dependen los linfocitos, e inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. El resultado final es la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B.<sup>12</sup> ya que los linfocitos T activados requieren la síntesis de nucleótidos para proliferar y diferenciarse en células T efectoras.<sup>11</sup>

Se utiliza en conjunto con los ICN para prevenir los efectos adversos. En general, suele ser mejor tolerado y se administra en dosis de 500 mg cada 12 horas, pudiendo incrementarse hasta 1000 mg cada 12 horas; sin embargo, se debe considerar la reducción de la dosis en caso de evidencia de efectos hematológicos.<sup>6</sup> Su vida media es de 11 a 22 horas<sup>2</sup> y su absorción se ve afectada por los alimentos, por lo que se recomienda tomarlo 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

### ***Ácido Micofenólico:***

Este inhibe la formación de guanosina monofosfato al bloquear la inosina monofosfato deshidrogenasa, evitando así la formación de monofosfato de guanosina, lo que finalmente inhibe la replicación celular. Tiene una absorción deficiente y se puede utilizar en pacientes que no toleran el MMF debido a síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea.



### ***Azatioprina:***

Después de su ingesta, la azatioprina se transforma en 6-mercaptopurina mediante la acción de glutatión en el hígado y en los eritrocitos. Posteriormente, se convierte en nucleótidos de mercaptopurina, que inhiben la síntesis y utilización de precursores de ARN y ADN. Su mecanismo de acción es similar al del MMF, ya que inhibe la replicación del ADN y la proliferación de linfocitos T.<sup>12</sup> Aunque fue uno de los fármacos inicialmente utilizados en trasplantes (se describió en 1961 y se usó en el primer THO exitoso en 1967), hoy en día se utiliza raramente.<sup>1</sup> En caso de ser necesario, se administra en dosis de 1.5 a 2.0 mg/kg por día. Es importante recordar revisar la presencia y niveles de TPMT (tiopurina metiltransferasa o S-metiltransferasa tiopurina).

Entre los efectos adversos de este grupo de fármacos, se destacan los síntomas hematológicos, por lo que es necesario ajustar la dosis según sea necesario. Además, puede causar pancreatitis, hepatotoxicidad e incluso aumentar el riesgo de neoplasias.<sup>6</sup>

### **Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)**

Los inhibidores de mTOR son reguladores centrales del factor de crecimiento celular y de la angiogénesis. Inhiben las células T al unirse a FKBP-12 e interfieren con la cinasa reguladora.<sup>1,2,4,6</sup>

### ***Sirolimus:***

Se considera su uso en pacientes que no toleran el ICN, tienen lesión renal o presentan un carcinoma hepatocelular de alto riesgo. Aunque actúa sobre el mismo blanco que el TAC, no tiene un efecto competitivo, ya que bloquea la traducción de señales desde los receptores de IL-2. La dosis inicial es de 4 a 6 mg al día, seguida de una dosis de mantenimiento de 2 mg al día. Se buscan niveles de 6 a 10 ng/ml. Su vida media es de 46 a 72 horas.<sup>2</sup> Su uso requiere precaución, ya que se ha asociado con trombosis de la arteria hepática, por lo que en esquemas tempranos es necesario monitorizar este aspecto.<sup>6</sup>

### ***Everolimus:***

Es un derivado hidroxietil de sirolimus, con la diferencia de que también reduce la angiogénesis. Se inicia con una dosis de 0.75 mg cada 12 horas,

buscando niveles de 3 a 8 ng/ml.<sup>2</sup> Tiene una vida media de 30 horas y alcanza niveles terapéuticos en menor tiempo, además de metabolizarse por CYP3A4, 3A5 y 2C8.<sup>2</sup> Cuando su uso se asocia a nefrotoxicidad, antes de suspender por completo el TAC, se recomienda alcanzar niveles de este fármaco por encima de 3 ng/ml. Si se usaba previamente CyA, esta debe suspenderse de inmediato al iniciar everolimus.<sup>2</sup>

El principal efecto adverso de este grupo de fármacos es la hiperlipidemia, pero también puede causar hipertensión, edema periférico e incluso citopenias. Además, se ha asociado con dificultades en la cicatrización, por lo que se prefiere evitar su uso en los primeros 30 días después del THO.

## Consideraciones Especiales en Diferentes Etapas de la Vida

### *Receptor en Edad Fértil:*

En el caso de los hombres, los niveles hormonales se normalizan después del THO, lo que conduce a una mejoría de la libido, una reducción de la disfunción eréctil y una mayor satisfacción sexual.<sup>9</sup> Sin embargo, es importante recordar que los IMS pueden afectar la fertilidad masculina debido a sus efectos en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal.<sup>13</sup>

En el caso de las mujeres, la normalización de las hormonas sexuales después del THO ocurre de manera acelerada y muchas pacientes vuelven a tener ciclos menstruales regulares dentro del primer año después de la cirugía. Sin embargo, los periodos menstruales y el embarazo pueden ocurrir incluso en las primeras semanas después del THO.<sup>9,14,15</sup> Se han reportado cambios antes y después del THO, como un aumento en el dolor menstrual (10 vs 25%) o sangrado irregular (10 vs 24%),<sup>16</sup> que deben considerarse. Las guías recomiendan esperar al menos un año después del THO antes de intentar un embarazo, ya que esto permite reducir las dosis de IMS y hacer una transición segura a IMS que no sea teratogénica.<sup>17</sup>

Los glucocorticoides ejercen su actividad a través de efectos genómicos y no genómicos.<sup>11</sup> En mujeres embarazadas, cruzan la placenta, pero 90% de la dosis materna se metaboliza en la placenta por la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (11 $\beta$ -HSD2), que convierte el cortisol, la prednisona y la metilprednisolona en productos inactivos.<sup>11</sup> Se ha reportado que el uso de glucocorticoides podría resultar en disfunción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal fetal, con cambios permanentes en la estructura y el metabolismo, produciendo una programación temprana

en la vida cuando existen alteraciones en la  $11\beta$ -HSD2,<sup>11</sup> como en la preeclampsia (Tabla 3).

Las dosis óptimas de ICN durante el embarazo son desconocidas y factores como el aumento en el metabolismo del citocromo P450, el incremento en la tasa de filtración glomerular, la alteración en el volumen de distribución (debido a la ganancia de peso y al aumento del agua corporal total), así como la disminución de la hemoglobina y la albúmina, pueden influir en estos niveles.<sup>9</sup> Es importante establecer una meta de niveles en sangre basada en los antecedentes de la paciente y la función del injerto. Se debe considerar el monitoreo de los niveles cada 2 a 4 semanas.<sup>9</sup> (Tabla 3).

En cuanto a los mTOR, se ha reportado que el sirolimus produce distrofia tubular seminífera, disminución del conteo y movilidad espermática, y alteración de la síntesis de testosterona en las células de Leydig, resultando en niveles reducidos de testosterona libre.<sup>9</sup> Para los inhibidores de la síntesis de nucleótidos, en el caso de uso de MMF (que está contraindicado), se debe cambiar a AZA al menos 6 semanas antes de la concepción, ya que el feto no puede convertir este medicamento en su forma activa debido a la ausencia de inosinato pirofosforilasa.<sup>1</sup>

**Tabla 3.** Características biológicas y manejo de efectos adversos en inmunosupresores.

Fármaco	Manejo efecto adverso	Características biológicas	Consideraciones
Corticoides	<p><b>Diabetes mellitus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco.</li> </ul> <p><b>Dislipidemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco.</li> </ul> <p><b>Infecciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo incrementado de CMV.</li> <li>• Reduzca la inmunosupresión.</li> <li>• Asociado a aceleración de carcinoma hepatocelular con pacientes con VHC.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposición a hipertensión y preeclampsia (en dosis altas).</li> <li>• Riesgo controversial de paladar hendido (Se estima en 1.3 a 3.3 por cada 1000 embarazos).</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución en el "clearance" de la droga.</li> <li>• La hipoalbuminemia puede incrementar la fracción libre.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil:</b></p> <p>Categoría B. Compatible con lactancia.</p> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir las dosis considerando las comorbilidades.</li> <li>• El impacto puede ser leve debido al tiempo limitado de uso.</li> </ul>

<p><b>Inhibidores de calcineurina</b></p> <p>Tacrolimus Ciclosporina</p>	<p><b>Diabetes mellitus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco según la severidad.</li> <li>• Considere el cambio de TAC a CyA.</li> </ul> <p><b>Enfermedad renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco según la severidad y tiempo desde el THO.</li> </ul> <p><b>Neurotoxicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco según la severidad y tiempo desde el THO.</li> <li>• Considere esquema libre de ICN.</li> </ul> <p><b>Infecciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se tiene guía clara.</li> <li>• Reduzca la inmunosupresión.</li> </ul> <p><b>Dislipidemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco.</li> </ul>	<p><b>Obesos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El volumen de distribución (Vd), prolongando la vida media de TAC y CyA.</li> <li>• La esteatosis está asociada con una menor concentración de CYP3A4.</li> </ul> <p><b>Diabetes mellitus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor concentración de CYP3A5.</li> </ul> <p><b>Edad fértil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede asociarse con parto pre-término, bajo peso al nacer, insuficiencia renal transitoria, hipercalemia.</li> <li>• CyA: Su paso está restringido en la placenta por la bomba de glucoproteína P.</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cmax mayor.</li> <li>• AUC mayor.</li> <li>• Vida media prolongada.</li> <li>• Disminución del "clearance".</li> <li>• CyA: Mayor concentración intracelular en linfocitos T.</li> </ul>	<p><b>Obesos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoreo cercano de niveles.</li> <li>• Vigilar efectos tóxicos.</li> <li>• Si hay hipoalbuminemia, mayor riesgo de toxicidad.</li> </ul> <p><b>Diabetes mellitus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento en la concentración de droga libre. Realizar ajuste.</li> </ul> <p><b>Edad fértil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoría C (TAC y CyA)</li> <li>• Compatible con lactancia (se debe considerar evaluar niveles en el bebé mientras se mantiene la lactancia).</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis requerida para alcanzar la concentración deseada es menor. Reducir la dosis oral.</li> <li>• Vulnerables a complicaciones neurológicas.</li> <li>• Monitorizar niveles con mayor frecuencia.</li> </ul>
--	---	---	---

<p><b>Inhibidores de la síntesis de purinas</b></p> <p>Micofenolato mofetil Azatioprina</p>	<p><b>Enfermedad cardiovascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine ICN y use MMF en monoterapia.</li> </ul> <p><b>Infecciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine MMF.</li> <li>• No se tiene guía clara.</li> <li>• Reduzca la inmunosupresión.</li> </ul> <p><b>Efectos gastrointestinales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine MMF.</li> <li>• Cambie por ácido micofenólico.</li> </ul> <p><b>Dislipidemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reintroducir MMF/ ácido micofenólico.</li> </ul> <p><b>Leucopenia o anemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine MMF / ácido micofenólico.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AZA: Asociado a prematuridad y bajo peso al nacer.</li> <li>• Leucopenia neonatal, plaquetas bajas, hipoplasia de timo.</li> <li>• Inmunoglobulinas bajas se resuelven en 1 año.</li> <li>• MMF: Asociado con abortos y malformaciones fetales que afectan oídos, extremidades, corazón, esófago y riñón.</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La PK no se afecta.</li> <li>• MMF: AUC 0-12h no difiere.</li> <li>• La actividad de la inosina monofosfato deshidrogranasa no difiere.</li> <li>• La hipoalbuminemia puede incrementar la fracción libre y su clearance.</li> <li>• Utiliza circulación enteropática, y si se afecta motilidad intestinal o la superficie de absorción, puede tener menor efecto.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de considerar un embarazo, se recomienda planificarlo 1–2 años después del THO y con una función del injerto estable.</li> <li>• Micofenolato mofetil y azatioprina son categoría D en el embarazo.</li> <li>• Compatible con lactancia.</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar motilidad intestinal. No se requiere ajuste.</li> <li>• Si hay hipoalbuminemia, reducir la dosis (riesgo aumentado de infecciones, como CMV).</li> </ul>
<p><b>mTor</b></p> <p>Sirolimus Everolimus</p>	<p><b>Enfermedad cardiovascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine ICN y use mTOR en monoterapia.</li> </ul> <p><b>Neoplasias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use mTOR en monoterapia.</li> <li>• Reduzca la inmunosupresión.</li> </ul> <p><b>Dislipidemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco.</li> </ul> <p><b>Trombocitopenia, edema, lesiones orales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzca o elimine el fármaco según la severidad del cuadro.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos limitados en pacientes embarazadas.</li> <li>• Efectos antiproliferativos, no se recomienda durante el embarazo.</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK estable en pacientes mayores.</li> <li>• Everolimus: PK estable incluso en los primeros 6 meses después del THO.</li> </ul>	<p><b>Edad fértil</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sirolimus: Categoría C en el embarazo.</li> <li>• Everolimus: Categoría D en el embarazo.</li> <li>• Información limitada en la lactancia.</li> </ul> <p><b>Mayores 65 años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar su introducción para proteger contra complicaciones renales, cardiovasculares u oncológicas.</li> <li>• No se requiere ajuste.</li> </ul>

<b>Ac.</b> <b>Antirreceptor</b> Basiliximab		<b>Mayores 65 años:</b> • PK estable en pacientes mayores.	• No se requiere ajuste.
---	--	---	--------------------------

Ac: anticuerpo. mTor: Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero.  
 PK: Farmacocinética. Cmax: concentración máxima. AUC: Área bajo la curva.  
 CMV: citomegalovirus. THO: Trasplante hepático.  
 Modificado de: P. de Simone *et al*,<sup>4</sup> P. de Simone *et al*,<sup>7</sup> Mehtani *et al*.<sup>1</sup>

### Receptor Mayor de 65 Años:

Con el tiempo, la edad de los receptores ha ido aumentando en todo el mundo, lo cual se asocia a los cambios demográficos de la población. Se estima que 22% de los trasplantes en EE. UU. y Europa se han realizado en pacientes mayores de 65 años.<sup>7</sup> En este grupo de pacientes, los factores que afectan la mortalidad y morbilidad incluyen eventos cardiovasculares (25%), disfunción o enfermedad renal crónica (15%), recurrencia de la enfermedad hepática (15%), enfermedad metabólica (5%) y otras enfermedades (5%).

Con el incremento de la edad, el sistema inmunológico puede llegar a una fase llamada inmunosenescencia, caracterizada por cambios en el sistema inmune y un ajuste en la inflamación correspondiente (inflamm-aging). En este escenario, se ven afectadas las funciones tanto del sistema inmune innato como del adaptativo.<sup>7</sup> Se observa una disminución en la producción de mastocitos, en la degranulación y en la actividad de macrófagos, un incremento en la producción de citocinas inflamatorias, una reducción en la producción de IL-2, así como una disminución en la población y diversidad de las células T (con un incremento en las células T de memoria) y una disminución en la producción de células B, entre otros cambios.<sup>7</sup>

Las implicaciones clínicas de estos cambios incluyen un aumento en la incidencia de malignidades, mayores tasas de infección y severidad de las mismas, disfunción autoinmune, disminución en la efectividad de las vacunas y un incremento en la resistencia a la insulina y disfunción metabólica (asociados con el aumento de la inflamación), efectos que podrían potenciarse con el uso de ICN.<sup>7</sup> Además, con el envejecimiento, el metabolismo de los fármacos se altera, ya que la motilidad gastrointestinal disminuye, se reduce el flujo esplácnico, la secreción gástrica disminuye y las áreas de superficie en el intestino delgado se reducen.<sup>7</sup> También, con la edad, aumenta la cantidad de grasa corporal y disminuye la masa muscular, lo que representa un aumento en el volumen de distribución para los fármacos lipofílicos.<sup>7</sup> Además, hay una reducción de 15-25% en la unión a proteínas, lo que implica una mayor concentración libre de los fármacos (Tabla 3).

## Retiro de la Inmunosupresión

Si bien esta es una meta deseable debido a la toxicidad de la inmunosupresión (IS), no es posible en todos los escenarios. Se ha estimado que hasta 42% (n=41/98) de los pacientes podría alcanzar una función bioquímica e histológica estable un año después del retiro completo del fármaco (después de 3 años del THO).<sup>1</sup> Sin embargo, es importante destacar que existe una mayor tasa de éxito en aquellos que tienen más de 10.6 años desde el trasplante.<sup>1</sup> En otros ensayos, se ha reportado la posibilidad de 13% (n=10/77) de retiro completo del fármaco después de un periodo de 2.8 años desde el trasplante.<sup>1</sup>

### ABREVIATURAS

• **AZA**: Azatioprina • **11 $\beta$ -HSD2**: 11 $\beta$ -Hidroxiesteroide Dehidrogenasa-2 • **CyA**: Ciclosporina • **dL**: Decilitro • **DNA**: Ácido Desoxirribonucleico • **EAs**: Eventos Adversos • **HR**: Hazard Ratio • **ICN**: Inhibidores de Calcineurina • **IC**: Intervalo de Confianza • **IL**: Interleucina • **IMS**: Inmunosupresión • **ISP**: Inhibidores de Síntesis de Purinas • **IV**: Intravenosa • **kg**: Kilogramo • **mg**: Miligramos • **mL**: Mililitros • **MMF**: Micofenolato Mofetil • **mTOR**: Inhibidores de la Diana de Rapamicina • **ng**: Nanogramo • **P-gp**: Glucoproteína P • **RNA**: Ácido Ribonucleico • **TAC**: Tacrolimus • **THO**: Trasplante Hepático Ortotópico • **TPMT**: Tiopurina Metiltransferasa • **USA**: Estados Unidos de América • **vs**: versus

## REFERENCIAS

1. Adjei M, Kim IK. Current Use of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Surgical Clinics of North America* 2024;104:11–25. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2023.08.004>.
2. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2020;46–47:101681. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101681>.
3. Best LM, Leung J, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Milne EJ, et al. Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013203.pub2>.
4. De Simone P, Carrai P, Coletti L, Ghinolfi D, Petruccelli S, Filippini F. Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2017;31:199–209. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.03.001>.
5. Lee J-Y, Kim YH, Yi N-J, Kim HS, Lee HS, Lee BK, et al. Impact of im-

- munosuppressant therapy on early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014;20:192. <https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.2.192>.
6. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Clinics in Liver Disease* 2017;21:337–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.007>.
  7. De Simone P, Battistella S, Lai Q, Ducci J, D'Arcangelo F, Marchetti P, et al. Immunosuppression for older liver transplant recipients. *Transplantation Reviews* 2024;38:100817. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100817>.
  8. Jabiry-Zieniewicz Z, Dabrowski FA, Pietrzak B, Wyzgal J, Bomba-Opoń D, Zieniewicz K, et al. Pregnancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2016;22:1408–17. <https://doi.org/10.1002/lt.24483>.
  9. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP, et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318–65. <https://doi.org/10.1002/hep.31559>.
  10. Mehtani R, Saigal S. Long Term Complications of Immunosuppression Post Liver Transplant. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2023;13:1103–15. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.06.007>.
  11. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *JCM* 2018;7:552. <https://doi.org/10.3390/jcm7120552>.
  12. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2017. <https://doi.org/10.1111/ajt.14238>.
  13. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AMH, Calcaterra SM, Claria RS, et al. Long-term Management of the Liver Transplant Patient: Recommendations for the Primary Care Doctor. *American Journal of Transplantation* 2009;9:1988–2003. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02733.x>.
  14. Ritchie J, Seidman D, Srisengfa Y, Perito ER, Sarkar M. Family Planning in Liver Transplant: Patient and Provider Knowledge and Practices. *Liver Transpl* 2020;26:1233–40. <https://doi.org/10.1002/lt.25835>.



15. Parolin MB, Rabinovitch I, Urbanetz AA, Scheidemantel C, Cat ML, Coelho JCU. Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplantation Proceedings* 2004;36:943–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.124>.
16. Davis-Kankanamge C, Higgins J, Allsworth JE, Strickland J. Menstruation and contraception patterns of female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2020;24. <https://doi.org/10.1111/ptr.13817>.
17. Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, Wielgos M. Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. *Contraception* 2014;90:435–9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.04.014>.

# Capítulo 7

---

## Fármacos Utilizados para la Esteatosis Hepática Metabólica (MASLD)

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco<sup>A</sup>, Dra. Diana Karen Tapia Calderón<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La vitamina E es un antioxidante que disminuye el estrés oxidativo y ayuda a mejorar la función hepática, reduce los niveles de aminotransferasas y los parámetros histológicos como la esteatosis hepática, la balonización y la inflamación lobular.
- Los eventos adversos asociados al tratamiento de la MASLD varían desde síntomas gastrointestinales leves hasta eventos adversos graves, como pancreatitis o eventos vasculares cerebrales hemorrágicos.
- El tratamiento de la MASLD puede ser no farmacológico (cambios en el estilo de vida) y farmacológico, pero un factor primordial es la pérdida de peso.

### DEFINICIÓN:

**L**a Esteatosis Hepática Metabólica (MASLD), anteriormente conocida como Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (NAFLD), es la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet), una enfermedad multisistémica con manifestaciones extrahepáticas, frecuentemente asociada a comorbilidades metabólicas como obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial (HAS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).<sup>1-3</sup> Es la enfermedad hepática crónica más común, con una prevalencia global de 30% (29.8-32.4%)<sup>4,5</sup> y 24% en América Latina.<sup>6</sup>

Para el diagnóstico de MASLD, se requiere la demostración de esteatosis hepática mediante estudios de imagen, biomarcadores séricos o biopsia

---

<sup>A</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>B</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Diagnóstico Integral Gastro-Metabólico. Guadalajara, Jalisco, México.

hepática, junto con la presencia de al menos un factor de riesgo cardio-metabólico (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, resistencia a la insulina, DM2, HAS o dislipidemia). Además, el consumo significativo de alcohol (>20 g/d para las mujeres y >30 g/d para los hombres) ya no representa un criterio de exclusión, dado que un porcentaje considerable de pacientes con MASLD consume alcohol por encima de estos niveles. Este grupo de pacientes presenta una superposición de dos enfermedades hepáticas, ahora conocida como Esteatosis Hepática por Disfunción Metabólica y Alcohol (MetALD).<sup>7</sup>

El espectro de la MASLD varía desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis (MASH), cirrosis, e incluso, carcinoma hepatocelular.<sup>8</sup> La fibrosis hepática es el principal determinante de la progresión de la MASLD. La fibrosis avanzada (Fibrosis estadio  $\geq 3$ ) se ha asociado con el desarrollo de descompensación hepática (ascitis, sangrado variceal y encefalopatía hepática), trasplante hepático y mortalidad. Además, la importancia de la fibrosis hepática va más allá del hígado, ya que se relaciona con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), complicaciones metabólicas y mortalidad cardiovascular en general.<sup>9-12</sup>

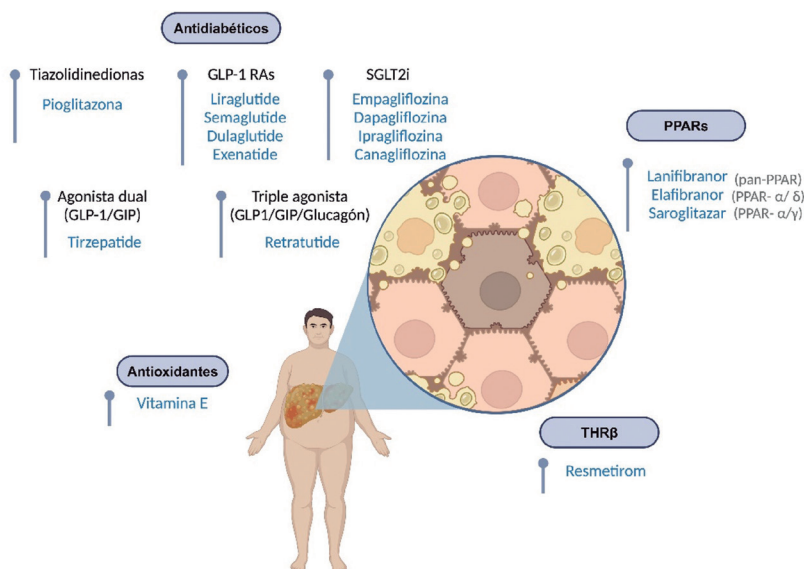
Los estudios más recientes sugieren que la fibrosis clínicamente significativa (Fibrosis estadio  $\geq 2$ ) también tiene consecuencias importantes, como el aumento del riesgo de desarrollar cirrosis hepática, ya que hasta 20% de los pacientes con fibrosis temprana progresarán a fibrosis avanzada en un periodo de 5 años.<sup>13</sup> Además, se ha observado un incremento en la mortalidad<sup>14</sup> y en el riesgo de complicaciones extrahepáticas, como la enfermedad cardiovascular (ECV).<sup>15</sup> Esta etapa de fibrosis es potencialmente tratable y podría ser reversible con el tratamiento adecuado. Por esta razón, la evaluación y estadificación de la fibrosis son críticas en la monitorización de la progresión de la enfermedad, con el objetivo de identificar a pacientes con fibrosis avanzada y clínicamente significativa (Fibrosis estadio  $\geq 2$ ).<sup>16</sup> Por lo tanto, el tratamiento de la MASLD no debe enfocarse únicamente en la mejoría de la esteatosis, sino, también, en la disminución de la progresión de la fibrosis. En el presente capítulo se describen las distintas herramientas farmacológicas que se han aprobado para el tratamiento de la MASLD.

## CLASIFICACIÓN

El tratamiento de la MASLD se puede clasificar en farmacológico y no farmacológico. El tratamiento no farmacológico se basa en la implementación de cambios en el estilo de vida. La dieta mediterránea, el consumo

de café ( $\geq 3$  tazas al día) y el ejercicio regular moderado (30 minutos al día, 5 días a la semana) han demostrado mejorar la esteatosis.<sup>17-20</sup> La pérdida de peso es el pilar fundamental en el tratamiento de la MASLD; en general, se requiere una pérdida de peso  $\geq 10\%$  para mejorar la esteatosis, MASH y fibrosis, aunque menos de 10% de los pacientes logran una pérdida de peso efectiva en un año.<sup>21</sup> Debido a esto, un grupo importante de pacientes se beneficiará del tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico, a su vez, puede clasificarse según el tipo de fármaco y sus distintos mecanismos de acción. Incluye antioxidantes como la vitamina E, antidiabéticos como la pioglitazona, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 RAs), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1/polipéptido insulínico dependiente de glucosa (agonista GLP-1/GIP) y el triple agonista (GLP1/GIP/glucagón). Además, se incluyen fármacos como los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y el más recientemente aprobado agonista del receptor beta de la hormona tiroidea (THR- $\beta$ ). La Figura 1 describe la clasificación del tratamiento farmacológico de la MASLD.



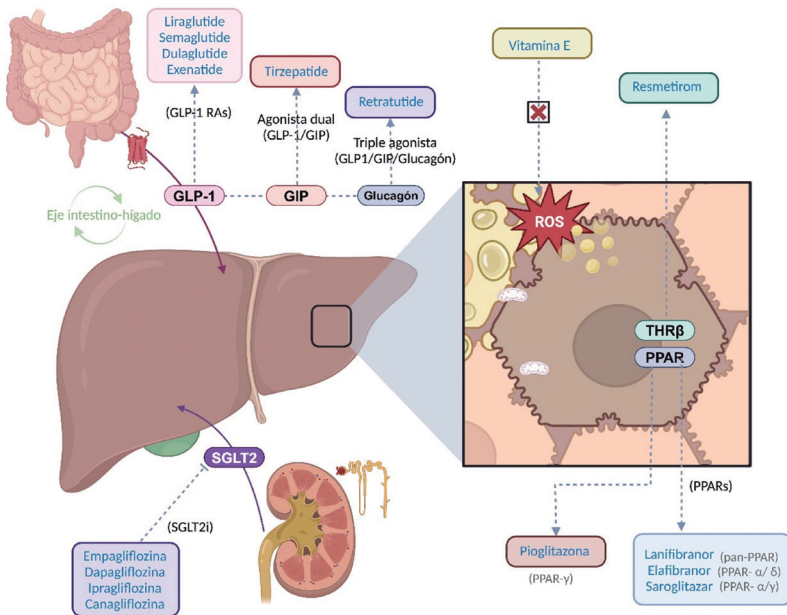
## MECANISMOS DE ACCIÓN

La vitamina E es un antioxidante que disminuye el estrés oxidativo, lo que conduce a una mejoría de la función hepática.<sup>22</sup> Los fármacos antidiabéticos actúan a través de diversos mecanismos. La pioglitazona, uno

de los pocos fármacos formalmente aprobados para el tratamiento de la MASLD, es un derivado de las tiazolidinedionas y un potente activador del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores de peroxisomas  $\gamma$ ), altamente expresado en el tejido adiposo. Este fármaco mejora la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa y los lípidos en pacientes con DM2.<sup>23</sup>

El GLP-1 endógeno es una hormona incretina sintetizada por las células L de la mucosa intestinal en respuesta al consumo de alimentos.<sup>24</sup> Los agonistas del GLP-1 estimulan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y reducen la producción de glucosa hepática, lo que lleva a una disminución del apetito y pérdida de peso, siendo útiles en pacientes con MASH y obesidad o DM2.<sup>23</sup>

Los SGLT2i son un nuevo grupo de fármacos antidiabéticos que inhiben la reabsorción renal de glucosa lo cual conlleva a la disminución de la glucemia.<sup>24</sup> Los PPAR son factores de transcripción activados por ligandos que participan en el metabolismo de lípidos, la homeostasis de la glucosa, el equilibrio energético, la inflamación y la aterosclerosis.<sup>25</sup> Los distintos mecanismos de acción de los fármacos utilizados para el tratamiento de la MASLD se resumen en la Figura 2.



## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA MASLD

La Tabla 1 resume las principales indicaciones, los ensayos clínicos más recientes y la dosis utilizada de cada uno de los fármacos empleados en el tratamiento de la MASLD.

### Vitamina E

En pacientes no diabéticos con MASH, la administración de vitamina E (800 UI/d durante 96 semanas) ha demostrado mejorar la MASH, reducir los niveles de aminotransferasas y disminuir los parámetros histológicos (esteatosis hepática, balonización e inflamación lobular), aunque sin una mejoría significativa en la fibrosis.<sup>22</sup> En pacientes con DM2, la administración de vitamina E no ha mostrado una mejora significativa en los parámetros histológicos (balonización, inflamación y fibrosis).<sup>26</sup> A pesar del limitado impacto en la fibrosis, la administración de vitamina E en pacientes con MASH y fibrosis avanzada se ha asociado con una menor tasa de descompensación hepática y una mayor supervivencia libre de trasplante.<sup>27</sup>

### Pioglitazona

En pacientes con MASLD, con o sin diabetes o prediabetes, la pioglitazona ha demostrado mejorar los parámetros histológicos y la resistencia a la insulina.<sup>28,29</sup> En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, la pioglitazona mostró ser efectiva en la resolución del MASH y en la mejoría de la fibrosis en al menos un estadio, en comparación con el placebo.<sup>30</sup>

### GLP-1 RAs (Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1)

A continuación, se describen los ensayos clínicos que han evaluado el uso de GLP-1 RAs en pacientes con MASH. Es importante mencionar que ninguno de estos fármacos ha sido formalmente aprobado para el tratamiento de la MASH en pacientes sin obesidad o DM2.

#### a) Liraglutida

La administración de liraglutida a una dosis de 1.8 mg/d por vía subcutánea (S.C.) mejora los parámetros histológicos en pacientes con

MASH (regresión de la MASH) en comparación con el placebo (39 vs 9%). Además, se observó una menor frecuencia de progresión de la fibrosis en el grupo de pacientes que recibió liraglutida.<sup>31</sup>

### **b) Semaglutida**

En un ensayo clínico controlado aleatorizado de fase 2-b, la administración diaria de semaglutida en dosis de 0.1, 0.2 o 0.4 mg/d por vía subcutánea (S.C.) durante 72 semanas demostró ser superior al placebo en cuanto a la resolución de la MASH. El porcentaje más alto de resolución se observó en el grupo que recibió 0.4 mg/d/S.C. (59 vs 17%, OR: 6.87; IC 95%, 2.60-17.63; P <0.001). Aunque la proporción de pacientes sin progresión de la fibrosis fue superior en el grupo tratado, no hubo una disminución estadísticamente significativa de la fibrosis en comparación con el placebo.<sup>32</sup> En un ensayo clínico posterior, realizado en pacientes con MASLD sin fibrosis significativa, se observaron resultados similares con la administración de semaglutida (0.4 mg/d/S.C.), con una disminución significativa de la esteatosis hepática, evaluada mediante fracción de grasa por densidad protónica por resonancia magnética (MRI-PDFF), así como una reducción de las transaminasas hepáticas, el peso corporal y la hemoglobina glucosilada. Sin embargo, al igual que en el ensayo clínico previamente descrito, no hubo una diferencia significativa en la dureza hepática evaluada mediante elastografía por resonancia magnética en comparación con el placebo.<sup>33</sup>

### **c) Dulaglutida**

La administración de dulaglutida ha sido evaluada en pacientes con DM2 y MASLD. En un pequeño ensayo clínico retrospectivo (n=15), el tratamiento con dulaglutida a una dosis de 0.75 mg/semana durante 12 semanas demostró reducir el peso, la grasa corporal total, la resistencia a la insulina (HbA1c) y las transaminasas hepáticas, así como mejorar los parámetros histológicos (esteatosis, inflamación, balonización) y la dureza hepática en la elastografía transitoria.<sup>34</sup> En el ensayo clínico controlado aleatorizado D-LIFT, se reportaron resultados similares con la administración de 1.5 mg/semana de dulaglutida durante 24 semanas, observándose una disminución significativa del contenido de grasa hepático (LFC) evaluado por MRI-PDFF y de los niveles de gamma-glutamyl transferasa (GGT), aunque sin una diferencia significativa en cuanto al nivel de transaminasas o dureza hepática en la elastografía transitoria.<sup>35</sup>

#### d) Exenatida

La administración de exenatida (10 µg/12 h) fue evaluada en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico que incluyó pacientes con MASLD y DM2. Al final de las 24 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron exenatida mostraron mejoría en el contenido de grasa hepática (LFC), en el tejido adiposo visceral y subcutáneo (evaluado por espectroscopia por resonancia magnética), así como en los niveles de glucosa sérica postprandial, transaminasas hepáticas, GGT, perfil de lípidos, peso corporal y el índice FIB-4.<sup>36</sup>

### SGLT2i (Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2)

El impacto de la administración de SGLT2i (dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina) en la esteatosis fue inicialmente evaluado en un ensayo clínico retrospectivo que incluyó a 637 pacientes con DM2. La administración de SGLT2i se asoció con una mejoría en los biomarcadores no invasivos de esteatosis y fibrosis (índice de grasa hepática o FLI y FIB-4).<sup>37</sup>

Un reciente metaanálisis demostró que el tratamiento con SGLT2i mejora el contenido de grasa hepática (LFC), las transaminasas hepáticas, el IMC y los marcadores de inflamación en pacientes con DM2 y MASLD.<sup>38</sup> Los resultados de los ensayos clínicos que han evaluado el efecto de la administración de los distintos fármacos SGLT2i se describen en la Tabla 1.<sup>39-45</sup>

### Agonista dual GLP-1/GIP (Agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1/polipéptido insulino dependiente de glucosa)

#### a) Tirzepatida

Es un agonista dual GLP-1/GIP recientemente aprobado para el tratamiento de la DM2, que ha demostrado ser útil para la reducción de peso en pacientes con obesidad (sin DM2), logrando una pérdida de peso de al menos 20% en comparación con el placebo (3%).<sup>46</sup> La administración de tirzepatida (5, 10 o 15 mg/semana por vía subcutánea durante 52 semanas) en pacientes con DM2, sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) y MASLD (índice de grasa hepática o FLI  $\geq 60$ ), mostró una mejoría en el contenido de grasa hepática (LFC) evaluado por MRI-PDFF en los grupos que recibieron 10 y 15 mg de tirzepatida en comparación con insulina degludec.<sup>47</sup>



## Triple agonista (GLP1/GIP/Glucagón)

### a) Retratutida

La administración de retratutida (4, 8 o 12 mg/semana) en pacientes con obesidad demostró una significativa reducción del peso corporal en un reciente ensayo clínico aleatorizado de fase 2. Se observó una reducción de más de 15% del peso corporal a las 48 semanas de tratamiento en 60% de los pacientes que recibieron la dosis de 4 mg, 75% de los que recibieron 8 mg y hasta 83% de los pacientes que recibieron 12 mg. Estos resultados podrían ser prometedores en el contexto de pacientes con MASLD y obesidad.<sup>48</sup>

## Agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)

Debido a sus efectos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, los agonistas de PPAR son opciones atractivas para el tratamiento de la MASLD.<sup>25</sup> Los resultados de los ensayos clínicos más recientes sobre el uso de PPAR en MASLD se resumen en la Tabla 1.<sup>49-51</sup>

## Agonista del receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β)

### a) Resmetirom

En un análisis preliminar, un reciente ensayo clínico demostró que la administración de resmetirom a una dosis de 80 o 100 mg/d en pacientes con MASH sin cirrosis resolvió la MASH en hasta 30% de los pacientes, además de mejorar la fibrosis en al menos un estadio en hasta 25% de los pacientes.<sup>52</sup>

**Tabla 1.** Tratamiento farmacológico en MASLD.

Tipo de fármaco	Mecanismo de acción	Nombre	Posología	Población estudiada	Resultados	Efectos adversos potenciales	Ensayos clínicos
Vitamina E	Antioxidante	Vitamina E*	800 UI/d por 96 semanas	MASH sin DM2 o cirrosis	Mejoría de esteatosis, inflamación y balonización, mejoría de transaminasas, ¿Resolución del MASH?	Evento vascular cerebral hemorrágico, ¿riesgo de cáncer de próstata?	Sanyal y cols. <sup>22</sup>

Tipo de fármaco	Mecanismo de acción	Nombre	Posología	Población estudiada	Resultados	Efectos adversos potenciales	Ensayos clínicos	
Fármacos antidiabéticos	Tiazolidinedionas (activador del PPAR-γ)	Pioglitazona*	30 a 45 mg/d por 6 -12 meses	MASH con o sin DM2 o prediabetes	Mejoría de esteatosis, inflamación y balonización, resolución del MASH, mejoría en transaminasas y resistencia a la insulina, ¿Mejoría de la fibrosis?	Fatiga, edema de extremidades inferiores, diarrea, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea.	Belfort y cols. <sup>25</sup> Aithal y cols. <sup>26</sup>	
	GLP-1 RAs (Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1)	Liraglutida*	1.8 mg/d/S.C por 48 semanas	MASH y sobrepeso	Mejoría en la esteatosis, resistencia a la insulina, pérdida de peso y RCV, falta de evidencia de mejoría en la fibrosis.	Diarrea, estreñimiento, pérdida del apetito, colelitiasis, pancreatitis.	Armstrong y cols. <sup>21</sup>	
		Semaglutida*	0.4 mg/d/S.C por 72 semanas	MASH sin cirrosis y MASLD sin fibrosis significativa	Resolución de la MASH, disminución del LFC, disminución de peso, RCV y resistencia a la insulina, ¿Disminución de la progresión de la fibrosis?	Náusea, estreñimiento, vómitos, colelitiasis, pancreatitis.	Newsome y cols. <sup>32</sup> Flint y cols. <sup>33</sup>	
		Dulaglutida*	0.75 -1.5 mg/sem por 12 a 24 semanas	MASLD con DM2	Disminución de la esteatosis, pérdida de peso, mejoría en las transaminasas y niveles de GGT.	Epigastralgia y diarrea.	Seko y cols. <sup>34</sup> Kuchay y cols. <sup>35</sup>	
		Exenatida*	10 µg/ cada 12 horas por 24 semanas	MASLD con DM2	Disminución del LFC, pérdida de peso, mejoría en la grasa visceral, glucosa postprandial, LDL-C y puntaje FIB-4.	Hipoglucemia.	Liu y cols. <sup>36</sup>	
	SGLT2i (Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2)	Empaglifozina*	10 -25 mg/d por 20-24 semanas	MASLD con DM2	Disminución del LFC y ALT.	Poliuria e infecciones genito-uritarias fúngicas.	Kuchay y cols. <sup>39</sup> Kahl y cols.	
		Dapaglifozina*	5-10 mg/d por 8-12 semanas	MASLD con DM2 y solo MASLD	Disminución en el LFC, pérdida de peso y mejoría de las transaminasas.		Latva-Rasku y cols. <sup>41</sup> Tobita y cols. <sup>44</sup>	
		Ipraglifozina	50 mg/d por 24 -72 semanas	MASLD con DM2	Disminución de peso, grasa abdominal, mejora la fibrosis y el control glucémico.		Ito y cols. <sup>42</sup> Takahashi y cols. <sup>43</sup>	
		Canaglifozina*	100 mg/d por 24 semanas	MASLD con DM2	Mejora parámetros histológicos y de la ET, el IMC y la grasa visceral.		Akuta y cols. <sup>45</sup>	
	Agonista dual (GLP-1/GIP)	Tirzepatida	10 -15 mg/sem/S.C por 52 semanas	DM2 con sobrepeso y MASLD	Mejoría en el LFC, pérdida de peso y mejoría de la resistencia a la insulina.	Colelitiasis y pancreatitis.	Gastaldelli y cols. <sup>47</sup>	
	Triple agonista (GLP1/GIP/ Glucagón)	Retratutida	4-12 mg/sem por 48 semanas	Obesidad	Reducción de peso sustancial.	Náusea, diarrea, vómito y estreñimiento.	Jastreboff y cols. <sup>48</sup>	
	Agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)	Agonista pan-PPAR	Lanifibranor	800-1200 mg/d por 24 semanas	MASH sin cirrosis	Resolución de la MASH, disminución de transaminasas.	Diarrea, náusea, edema periférico, anemia, ganancia de peso.	Franque y cols. <sup>49</sup>
		Agonista PPAR- α/ δ	Ela fibranor	80-120 mg/d por 52 semanas	MASH sin cirrosis	Resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis.	Elevación reversible de creatinina.	Ratziu y cols. <sup>50</sup>
		Agonista PPAR- α/γ	Saroglitazar	4 mg/d por 16 semanas	MASLD/ MASH	Mejoría del LFC y resistencia a la insulina.	Diarrea, tos, dolor abdominal y bronquitis.	Gawrieh y cols. <sup>51</sup>
Fármacos metabólicos	Agonista del receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β).	Resmetirom	80 o 100 mg/d por 52 semanas	MASH sin cirrosis	Resolución de la MASH y mejoría de la fibrosis.	Diarrea y náusea.	Harrison y cols. <sup>52</sup>	

Abreviaturas: S.C: subcutánea, RCV: riesgo cardiovascular, LFC: contenido de grasa hepático, ET: elastografía transitoria. Disponibles en México (\*)

## EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico de la MASLD varían desde síntomas gastrointestinales leves hasta eventos adversos graves, como pancreatitis o eventos vasculares cerebrales hemorrágicos (en el caso de la vitamina E).<sup>53</sup> La administración de pioglitazona se ha asociado con eventos adversos como hipoglucemia, edema crónico de las extremidades inferiores, dolor torácico atípico o epigastralgia, dolor de espalda o articulaciones, ganancia de peso, osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y un riesgo potencial de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía preexistente.<sup>23</sup>

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con la administración de GLP-1 RAs son de tipo gastrointestinal. Con la administración de liraglutida se puede presentar (38%), estreñimiento (27%) y pérdida del apetito (31%).<sup>31</sup> Con dulaglutida los efectos adversos más frecuentemente reportados son epigastralgia y diarrea.<sup>35</sup> También se han descrito colelitiasis y pancreatitis, probablemente asociadas a la pérdida de peso inducida por estos fármacos (semaglutida y liraglutida).<sup>20</sup> Algunos de los efectos adversos asociados a la administración de SGLT2i son poliuria e infecciones genitourinarias fúngicas secundarias a la glucosuria.<sup>23</sup> Por otro lado, los eventos adversos más frecuentemente reportados con la administración de fármacos metabólicos como el resmetirom son náusea y diarrea.<sup>52</sup> Los eventos adversos asociados a la administración de cada fármaco se resumen en la Tabla 1.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La Tabla 2 describe las principales interacciones medicamentosas con la administración de fármacos utilizados en el tratamiento de la MASLD que están disponibles en México.<sup>54-57</sup>

**Tabla 2.** Interacciones medicamentosas.<sup>54-57</sup>

Tipo de fármaco	Nombre	Interacciones medicamentosas	Efecto adverso potencial
Antioxidante	Vitamina E	Aspirina, Warfarina, Tamoxifeno, Ciclosporina A y Ritonavir.	Actividad sinérgica con aspirina y warfarina (riesgo de sangrado), disminución de las concentraciones séricas de Tamoxifeno y Ciclosporina, aumento del riesgo de hiperlipidemia inducida por Ritonavir.

Antidiabéticos	Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Rifampicina, Gemfibrozil, Ketoconazol, Fluvoxamina y Trimetoprim.	Elevación de los valores plasmáticos y mayor tasa de EA por inhibición de CYP2C8.
	GLP-1 RAs	Liraglutide Semaglutide	Warfarina, anticonceptivos orales, acetaminofén, IECAS, estatinas y Digoxina.	Retraso en el tiempo de concentración máxima debido al retraso del vaciamiento gástrico sin impacto clínico (no se requiere ajuste de dosis).
	SGLT2i	Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina (C)	Rifampicina (C), Fenitoína(C), Ritonavir(C) y Digoxina(C).	Disminución de absorción de canagliflozina con inductores de UGT, aumento de valores plasmáticos de digoxina.

Abreviaturas: EA: Efectos Adversos, UGT: Glucuroniltransferasa, IECAS: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

## POSOLOGÍA

La posología utilizada en los ensayos clínicos que han evaluado los fármacos para el tratamiento de la MASLD se describe en la Tabla 1.

## DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

La disponibilidad de los fármacos mencionados anteriormente en México es moderada. Actualmente, se cuenta con vitamina E y pioglitazona desde hace varios años. En cuanto a los GLP-1 RAs, todos están disponibles en nuestro país, siendo el primero liraglutida en 2015. Los agonistas duales y triples aún no están disponibles. Los SGLT2i disponibles en México son empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina.

### ABREVIATURAS

• **MASL**: Esteatosis Hepática Metabólica • **NAFLD**: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica • **SMet**: Síndrome Metabólico • **HAS**: Hipertensión Arterial • **DM2**: Diabetes Mellitus Tipo 2 • **IMC**: Índice de Masa Corporal • **MetALD**: Esteatosis Hepática por Disfunción Metabólica y Alcohol • **MASH**: Esteatohepatitis Asociada a Disfunción Metabólica • **ECV**: Enfermedad Cardiovascular • **PPARγ**: Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas y • **S.C.:** Subcutánea • **MRI-PDFF**: Fracción de Grasa por Densidad de Grasa Protónica por Resonancia Magnética • **LFC**: Contenido de Grasa Hepático • **GGT**: Gamma-glutamil Transferasa • **THR-β**: Receptor Beta de la Hormona Tiroidea

## REFERENCIAS:

1. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2020;14(2):168–78.
2. Hernández Conde M, Calleja Panero J. La enfermedad hepática metabólica: una nueva pandemia prevenible. *Rev Gastroenterol México*. 2022;ISSN 0375-0906.
3. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(4):472–81.
4. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–61.
5. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;20(12):2809-2817.e28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
6. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barrón KMA, Arab JP, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100706.
7. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* [Internet]. 2023;79(6):1542–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
8. Pal P, Palui R, Ray S. Heterogeneity of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for clinical practice and research activity. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1584–610.
9. Shili-Masmoudi S, Wong GLH, Hiriart JB, Liu K, Chermak F, Shu SST, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40(3):581–9.
10. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to deve-

lopment of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265–73.

11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatchoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.e10.
12. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical Assessment and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease | AASLD. *World J Gastroenterol* 2020 [Internet]. 2020;26(39):5919–594. Available from: <https://www.aasld.org/practice-guidelines/clinical-assessment-and-management-non-alcoholic-fatty-liver-disease>
13. Reinson T, Byrne CD, Patel J, El-Gohary M, Moore M. Transient elastography in patients at risk of liver fibrosis in primary care: a follow-up study over 54 months. *BJGP Open*. 2021;5(6):1–10.
14. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565.
15. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(S2):28–43.
16. Reinson T, Buchanan RM, Byrne CD. Noninvasive serum biomarkers for liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: Current and future developments. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S157–70.
17. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clin Nutr [Internet]*. 2021;40(5):3314–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.058>
18. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol [Internet]*. 2016;65(4):791–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.026>

19. Chen YP, Lu F Bin, Hu YB, Xu LM, Zheng MH, Hu E De. A systematic review and a dose–response meta-analysis of coffee dose and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2552–7.
20. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 77, *Hepatology.* 2023. 1797–1835 p.
21. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378.e5.
22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685.
23. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2844.
24. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13(January):1–18.
25. Choudhary NS, Kumar N, Duseja A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Agonists in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol [Internet].* 2019;9(6):731–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.06.004>
26. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, et al. Role of Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1481–8.
27. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020;71(2):495–509.
28. Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V., Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1176–84.

29. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297–307.
30. Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, Munaganuru N, Dave S, Singh S, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(7):880–9.
31. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90.
32. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24.
33. Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby-Palle M, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(9):1150–61.
34. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47(11):1206–11.
35. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*. 2020;63(11):2434–45.
36. Liu L, Yan H, Xia MF, Zhao L, Lv M, Zhao N, et al. Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(5):1–11.
37. Colosimo S, Ravaioli F, Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Barban-ti FA, et al. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver Int*. 2021;41(4):731–42.
38. Wong C, Yaow CYL, Ng CH, Chin YH, Low YF, Lim AYL, et al. So-



dium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11(February):1–10.

39. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801–8.
40. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(2):298–305.
41. sLatva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2019;42(5):931–7.
42. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone effects on Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1364–72.
43. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;6(1):120–32.
44. Tobita H, Yazaki T, Kataoka M, Kotani S, Oka A, Mishiro T, et al. Comparison of dapagliflozin and teneligliptin in nonalcoholic fatty liver disease patients without type 2 diabetes mellitus: A prospective randomized study. *J Clin Biochem Nutr*. 2021;68(2):173–80.
45. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun*. 2017;1(1):46–52.
46. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16.

47. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):393–406.
48. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514–26.
49. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1547–58.
50. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1147–1159.e5.
51. Gawrieh S, Noureddin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K, et al. Saroglitazar, a PPAR- $\alpha/\gamma$  Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial. *Hepatology.* 2021;74(4):1809–24.
52. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509.
53. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341(7781):1033.
54. Podszun M, Frank J. Vitamin E-drug interactions: Molecular basis and clinical relevance. *Nutr Res Rev.* 2014;27(2):215–31.
55. Scheen AJ. Pharmacokinetic Interactions with Thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):1–12.
56. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69–83.

57. Calvarysky B, Dotan I, Shepshelovich D, Leader A, Cohen TD. Drug-Drug Interactions Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Oral Medications: A Systematic Review. *Drug Saf* [Internet]. 2024;(January 25). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01392-3>

# Capítulo 8

---

## Antivirales para Virus Hepatotrópicos

Dr. Juan Adrián Torres Díaz<sup>A</sup>, Dra. Graciela Elia Castro Narro<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La hepatitis B crónica puede derivar en cirrosis, insuficiencia hepática, CHC, necesidad de trasplante hepático y muerte.
- Los eventos adversos del tratamiento de análogos de nucleós(t)idos más frecuentes son fatiga, mareo, cefalea y náusea.
- Los eventos adversos de los interferones más frecuentes son citopenias, intensificación de sintomatología neuropsiquiátrica (depresión e insomnio) e inducción de auto anticuerpos.

### HEPATITIS B

**L**a hepatitis B crónica (HBC) es un importante problema de salud pública mundial que afecta a aproximadamente 257 millones de personas y constituye la principal causa de carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>1</sup> Por esta razón, el objetivo principal del tratamiento de la infección por el virus de hepatitis B (VHB) es eliminar o suprimir significativamente la replicación del virus para prevenir progresión a cirrosis, insuficiencia hepática, necesidad de trasplante hepático, CHC y muerte.<sup>2</sup> Actualmente, existen dos principales opciones de tratamiento: los análogos de nucleós(t)ido (NA) y el interferón alfa pegilado (PegIFN $\alpha$ ) (Tabla 1).

---

<sup>A</sup>Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>B</sup>Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

## ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDO

### Clasificación y Mecanismo de Acción

Los NA aprobados para el tratamiento del VHB incluyen lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudina (TBV), entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Estos pueden clasificarse en dos grupos: aquellos con baja barrera contra la resistencia del VHB (LAM, ADV, TBV) y aquellos con alta barrera contra la resistencia del VHB (ETV, TDF, TAF). Los análogos de nucleós(t)ido actúan inhibiendo la ADN polimerasa dependiente de ARN o transcriptasa reversa.

### Indicaciones y Evidencia Clínica

Los análogos de nucleós(t)ido son medicamentos de administración oral diaria. Actualmente, todas las asociaciones regionales coinciden en que la primera línea de tratamiento debe ser con un antiviral oral que tenga una alta barrera a la resistencia (ETV, TDF o TAF),<sup>3-5</sup> ya que estos medicamentos poseen la ventaja de ofrecer una alta eficacia antiviral sostenida, logrando niveles indetectables de ADN del VHB en la mayoría de los pacientes, además de contar con perfiles de seguridad favorables. Estos fármacos pueden utilizarse con seguridad en cualquier paciente infectado con VHB y representan la única opción de tratamiento para pacientes con cirrosis descompensada, trasplantes hepáticos, manifestaciones extrahepáticas, hepatitis B aguda o exacerbación crónica severa.<sup>6-8</sup>

La eficacia de todos los NAs ha sido evaluada en estudios clínicos aleatorizados de fase III. En pacientes con HBeAg positivo, cinco años de tratamiento con ETV logran una probabilidad acumulada de 99% de respuesta virológica y 53% de probabilidad de pérdida de HBeAg.<sup>9</sup> Después de cinco años de tratamiento con TDF, en pacientes con HBeAg positivo, 97% logró una respuesta virológica y 73% tuvo normalización de ALT.<sup>7</sup> Además, pérdida de HBeAg estuvo presente en 49%, seroconversión de HBeAg en 40%, pérdida de HBsAg en 10% y seroconversión de HBsAg en 8%.

En pacientes con HBeAg negativo, la probabilidad acumulada de respuesta virológica y bioquímica con ETV fue de 98 y 95%, respectivamente, mientras que la tasa de resistencia fue inferior a 1%.<sup>10</sup> Después de ocho años de tratamiento, 99% de los pacientes con HBeAg-negativo tratados con TDF lograron respuesta virológica sin evidencia de resistencia y 88% normalizó ALT.<sup>11</sup> En pacientes con HBeAg positivo, las tasas de respuesta virológica con TAF fueron de 64% a la semana 48 y de 75% a la semana

96.<sup>12</sup> La pérdida de HBeAg y la seroconversión anti-HBe se lograron en 14 y 10% a la semana 48, y en 22 y 18% a la semana 96, respectivamente. Asimismo, las tasas de normalización de ALT a la semana 96 fueron mayores en pacientes tratados con TAF comparados con TDF (75 vs 68%), mientras que solo 1% de los pacientes negativizó HBsAg. En pacientes con HBeAg-negativo, TAF logró respuesta virológica en 94% de los pacientes a la semana 48, la cual se mantuvo en la mayoría de los casos a la semana 96 (90%) (Tabla 2).<sup>12</sup>

## Efectos Adversos

Los análogos de nucleós(t)ido son fármacos bien tolerados y los efectos adversos reportados en los distintos ensayos clínicos han sido leves a moderados. Los efectos adversos más comunes incluyen fatiga (3.3-10.4%), mareo (5-6.6%), cefalea (4.9-15.5%) y náusea (3-10%).<sup>13,14</sup>

El tenofovir disoproxil se elimina por vía renal. Debido a su similitud estructural con adefovir y cidofovir, ambos asociados con toxicidad del túbulo proximal, existe preocupación por su potencial toxicidad renal, que puede manifestarse como síndrome de Fanconi, diabetes insípida y desmineralización ósea. Sin embargo, en diversos estudios con seguimiento a 240 semanas, no se reportaron casos de síndrome de Fanconi ni de diabetes insípida. En un estudio con 280 pacientes, se observó una disminución de la densidad mineral ósea de 0.98% en la columna y de 2.54% en la cadera después de 240 semanas de tratamiento. A pesar de esto, la incidencia de fracturas fue baja y se relacionó con traumatismos.<sup>15</sup> Por otro lado, tenofovir alafenamida es una prodroga de tenofovir, pero presenta una mayor estabilidad en plasma, lo que resulta en mayores niveles de sustancia activa en las células hepáticas, menor exposición sistémica y menos efectos adversos renales y óseos en comparación con el TDF.

## INTERFERÓN

### Mecanismo de Acción y Efectos Adversos

Los interferones (alfa, beta y gamma) son citocinas producidas endógenamente por el sistema inmunitario, en respuesta a infecciones virales. Todas tienen efectos antivirales e inmunomoduladores; sin embargo, los interferones alfa y beta poseen un efecto antiviral más potente. Formulaciones de interferón alfa pegilado (PegIFN $\alpha$ -2a y alfa-2b) están disponibles para el tratamiento del VHB. Aunque el mecanismo exacto por

el cual los interferones ejercen su efecto antiviral no está completamente comprendido, se cree que tienen un impacto en la degradación del ADN circular covalente cerrado y del ARN mensajero viral, además de potenciar la respuesta inmune contra los hepatocitos infectados. El tratamiento con interferón pegilado se administra semanalmente por vía subcutánea durante 48 semanas. Su uso está limitado por los efectos adversos, que incluyen citopenias, exacerbación de síntomas neuropsiquiátricos, como depresión e insomnio, e inducción de autoanticuerpos tiroideos.

## Eficacia

El principal rol del interferón es en el tratamiento de pacientes jóvenes con enfermedad hepática compensada que no desean un tratamiento a largo plazo. En estudios aleatorizados, interferón pegilado ha demostrado mayores tasas de pérdida de HBeAg (30 vs 21% con lamivudina,  $p < 0.001$ ).<sup>18</sup> El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con interferón ha mostrado una asociación entre la respuesta terapéutica y una mayor incidencia de pérdida de HBsAg, mejoría en histología hepática y reducción en incidencia de carcinoma hepatocelular, en comparación con los controles no tratados.<sup>19-21</sup>

**Tabla 1.** Características principales de tratamiento para hepatitis B crónica.

Características	PegIFNa	ETV, TDF, TAF
Ruta de administración	Subcutánea.	Oral.
Duración de tratamiento	48 semanas.	Hasta pérdida de HbsAg (suspensión en casos selectos).
Tolerabilidad	Baja.	Alta.
Contraindicaciones	Enfermedad descompensada, comorbilidades.	Ninguna (ajuste de acuerdo de TFG). <sup>1</sup>
Efecto en pérdida de HBeAg	Moderada.	Baja en primer año, aumenta moderadamente con tratamiento prolongado.
Efecto en niveles de HBsAg	Variable.	Moderado.
Riesgo de resistencia viral	No.	Mínima o nula.

PegIFNa: Interferón pegilado alfa; ETV: Entecavir; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF: Tenofovir Alafenamida; TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.

<sup>1</sup>Ajuste de dosis en pacientes con TFG < 50 ml/min en todos los NAs, excepto para TAF.

**Tabla 2.** Fármacos aprobados para el tratamiento de VHB.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Interacciones serias	Disponibilidad en México	Categoría en el embarazo
PegIFN $\alpha$ -2 <sup>a</sup>	180 $\mu$ g semanales.	Síntomas similares a los de la gripe, fatiga, citopenias.	Duloxetina, alosetrón.	Sí	C
ETV	0.5 mg/d. <sup>1</sup>	Acidosis láctica	Metformina, TDF.	Sí	C
TDF	300 mg/d.	Nefropatía, síndrome de Fanconi, osteomalacia y acidosis láctica.	Ciclosporina, dabigatran, edoxaban.	Sí	B
TAF	25 mg/d.	Acidosis láctica.	Letermovir.	Sí	Información insuficiente.

PegIFN $\alpha$ : Interferón pegilado alfa; ETV: Entecavir; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF: Tenofovir Alafenamida.

<sup>1</sup>La dosis de Entecavir es de 1 mg diario en pacientes con tratamiento previo con lamivudina o con cirrosis descompensada.

## HEPATITIS C

El tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) ha experimentado una revolución con la llegada de los antivirales de acción directa (AAD), permitiendo una curación completa en casi todos los pacientes. Los AAD son altamente efectivos, logran tasas de respuesta viral sostenida (RVS) mayores a 90%, son bien tolerados y actualmente representan el estándar de tratamiento en personas con VHC en todos los estadios de enfermedad hepática.<sup>22</sup> Dado los beneficios de la curación virológica, incluyendo la disminución del riesgo de cirrosis, carcinoma hepatocelular, mortalidad asociada a hepatopatía y mortalidad por cualquier causa, se ha recomendado el tratamiento en todos los pacientes con evidencia virológica de infección crónica por VHC.

Actualmente existen diversos AAD aprobados por la FDA para el tratamiento de VHC, los cuales se pueden dividir en tres grupos principales: inhibidores de proteasa NS3/4A “-previr” (boceprevir, simeprevir, grazoprevir, glecaprevir, voxilaprevir), que inhiben el procesamiento de poliproteínas del VHC; inhibidores de NS5A “-asvir” (ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir), que inhiben replicación viral y ensamblaje; e inhibidores de NS5B “-buvir” (sofosbuvir), que bloquean la replicación del ARN-VHC.



## ESQUEMAS DISPONIBLES EN MÉXICO

En la tabla 3 se muestran los esquemas de tratamiento recomendados y disponibles en México.

### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC CON O SIN CIRROSIS COMPENSADA

#### Sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir y velpatasvir están disponibles en una presentación combinada de dosis fija, que contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir en una tableta. La dosis recomendada es una tableta vía oral diaria, con o sin alimentos. Estas recomendaciones están basadas en los resultados de los ensayos clínicos de fase III, ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 y ASTRAL-5. En el estudio ASTRAL-1, en pacientes con VHC genotipo 1 (22% con cirrosis; 66% vírgenes a tratamiento; 34% con tratamiento previo), el tratamiento con la combinación de dosis fija de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas mostró una RVS12 en 98% de los pacientes infectados.<sup>23</sup>

En el estudio ASTRAL-2, en pacientes con VHC genotipo 2 (14% con cirrosis compensada, 86% vírgenes a tratamiento, 14% con tratamiento previo), la RVS12 reportada fue de 99%.<sup>24</sup> En el estudio ASTRAL-1, pacientes con VHC genotipo 4 (23% con cirrosis, 55% vírgenes a tratamiento, 45% con tratamiento previo) tratados con el mismo régimen durante 12 semanas lograron una RVS12 de 100%. Aquellos con genotipo 5 (14% con cirrosis, 69% vírgenes a tratamiento, 31% con tratamiento previo) lograron una RVS12 en 97% y aquellos con genotipo 6 (15% con cirrosis, 93% vírgenes a tratamiento, 17% con tratamiento previo) lograron una RVS12 en 100%. Los pacientes con genotipo 3 fueron estudiados en el ensayo ASTRAL-3 (29% con cirrosis compensada, 74% vírgenes a tratamiento, 26% con tratamiento previo), mostrando una RVS12 de 98%. En el estudio ASTRAL-5, pacientes coinfectados con VIH, la RVS12 fue de 95% en pacientes con genotipo 1, 100% en genotipo 2, 92% en genotipo 3 y 100% en genotipo 4.<sup>25</sup>

#### Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir y pibrentasvir están disponibles en una presentación combinada de dosis fija que contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de

pibrentasvir. La dosis recomendada es de 3 tabletas diarias acompañadas de alimentos.

En el estudio de fase III ENDURANCE-1, la RVS12 fue de 99% en pacientes infectados con genotipo 1a y 100% en genotipo 1b sin cirrosis tratados durante 8 semanas.<sup>26</sup> En el estudio SURVEYOR-2, la RVS12 fue de 98% en pacientes vírgenes a tratamiento con infección por genotipo 2 sin cirrosis.<sup>27</sup> En el estudio ENDURANCE-3, la RVS12 fue de 95% en pacientes vírgenes a tratamiento, infectados con VHC genotipo 3 sin cirrosis. En el estudio ENDURANCE-4, la RVS12 fue de 99% en pacientes con VHC genotipo 4. En el estudio de fase III VOYAGE-1, en pacientes sin cirrosis e infectados con VHC genotipos 1 a 6, la RVS12 global reportada fue de 97%.<sup>28</sup>

## TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

La mejor opción de tratamiento para pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) es el esquema de tratamiento basado en AAD pangentípicos. Sin embargo, el uso de inhibidores de proteasa está contraindicado debido al riesgo de toxicidad. El tratamiento de elección es la combinación de sofosbuvir y velpatasvir. El principal objetivo del tratamiento, en pacientes con cirrosis descompensada, es lograr la mejoría de la función hepática y la supervivencia.

En el estudio ASTRAL-4 pacientes con cirrosis Child-Pugh B descompensada infectados con genotipos 1 a 4, fueron aleatorizados para recibir la combinación sofosbuvir/velpatasvir a dosis fija durante 12 semanas sin ribavirina, tratamiento durante 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir con dosis de ribavirina basada en peso, o sofosbuvir y velpatasvir sin ribavirina durante 24 semanas. Las RVS12 para estos 3 regímenes de tratamiento fueron, respectivamente: 88, 94 y 93% en pacientes con infección por genotipo 1a; 89, 100 y 87% en pacientes con infección por genotipo 1b; 100, 100 y 75% en pacientes con genotipo 2; 50, 85 y 50% en pacientes con genotipo 3; y 100, 100 y 100% en pacientes con genotipo 4. Por esta razón, se recomienda el tratamiento con el esquema fijo de sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina, con dosis basada en peso durante 12 semanas.<sup>29</sup>

**Tabla 3.** Esquemas iniciales de tratamiento recomendados.

Régimen	Genotipo	Presentación	Esquema
Vírgenes a tratamiento sin cirrosis o con cirrosis compensada			
Sofosbuvir/velpatasvir	1-6	Tabletas con 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir.	Una tableta diaria por 12 semanas.
Glecaprevir/pibrentasvir	1-6	Tabletas con 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.	Tres tabletas diarias con alimentos por 8 semanas.
Ledispavir/sofosbuvir	1,4,5,6	Tabletas con 90 mg de ledispavir y 400 mg de sofosbuvir.	Una tableta diaria por 12 semanas.
Vírgenes a tratamiento con cirrosis descompensada			
Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina	1-6	Ribavirina 400 mg + sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg.	Dosis basada en peso de Ribavirina <sup>1</sup> + sof/vel por 12 semanas.

Dosis de ribavirina en <75 kg: 1 g/d en 2 dosis divididas;  
dosis en >75 kg: 1 g/d en 2 dosis divididas.<sup>1</sup>

## MONITORIZACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Actualmente, se requiere de una monitorización mínima para valorar la eficacia del tratamiento, excepto en poblaciones con riesgo de pobre adherencia al tratamiento. En todos los casos, la determinación de ARN-VHC debe realizarse en la semana 12 o 24 para valorar si el tratamiento ha sido exitoso.<sup>22</sup>

Los esquemas de tratamiento basados en AAD son generalmente bien tolerados. Las tasas de eventos adversos graves que conllevan a la discontinuación del tratamiento son bajas, menores a 1%. La fatiga y la cefalea son los efectos adversos más comunes. La eficacia y toxicidad de los fármacos concurrentes deben ser monitorizadas durante el tratamiento. En la tabla 4 se muestran las interacciones farmacológicas de los esquemas de tratamiento de algunos de los fármacos más comúnmente utilizados con los AAD.

**Tabla 4.** Interacciones medicamentosas.

	SOF	SOF/VEL	GLE/PIB
TDF	A	C	C
TAF	B	B	A

Efavirenz	A	X	X
Lopinavir/ritonavir	B	B	X
Atazanavir/cobicistat	B	B	X
Bictegravir/emtricitabine / TAF	B	B	B
Tacrolimus	C+	C+	C+
Mofetil Micofenolato	A	A	A
Azatioprina	A	A	A
Prednisona	A	A	A
Fluconazol	A	A	A
Voriconazol	A	B	A
IBP	A	D	B
Atorvastatina	C	C	X
Rosuvastatina	A	D	D
Amiodarona	D	B	C
Carvedilol	B	B	C
Propranolol	A	A	A

GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF: Tenofovir alafenamida.

## CARACTERIZACIÓN DE INTERACCIONES:

A, no se conoce; B, menor: puede tener mínimos efectos clínicos y no requerir modificación; C, moderada: puede exacerbar la condición clínica o requerir modificaciones en el tratamiento; D, mayor: puede causar daño o requerir manejo; X, contraindicada.

\*Ciclosporina puede aumentar las concentraciones de glecaprevir (GLE) a dosis mayores de 100 mg al día.

\*Puede disminuir o incrementar las concentraciones de tacrolimus.

Lexicomp™ Drug Interactions.

#### ABREVIATURAS

• **HBC:** Hepatitis B Crónica • **CHC:** Carcinoma Hepatoceleular • **VHB:** Virus de Hepatitis B • **NA:** Análogos de Nucleós(í)idos • **PegIFNα:** Interferón Alfa Pegilado • **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico • **ARN:** Ácido Ribonucleico • **HBeAg:** Antígeno e de Hepatitis B • **HBsAg:** Antígeno s de Hepatitis B • **VHC:** Virus de Hepatitis C • **AAD:** Antivirales de Acción Directa • **RVS:** Respuesta Viral Sostenida • **FDA:** Food and Drug Administration

#### REFERENCIAS

1. Collaboration GB of DLC. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
2. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468-475. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1
3. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
4. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1). [https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/01000/aasld\\_guidelines\\_for\\_treatment\\_of\\_chronic.32.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/01000/aasld_guidelines_for_treatment_of_chronic.32.aspx).
5. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4
6. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RSJ, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1). [https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/01000/antiviral\\_therapy\\_for\\_chronic\\_hepatitis\\_b\\_viral.33.aspx](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/01000/antiviral_therapy_for_chronic_hepatitis_b_viral.33.aspx).

7. Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int.* 2016;36(12):1755-1764. doi:<https://doi.org/10.1111/liv.13253>
8. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):674-689. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04990.x>
9. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut.* 2015;64(8):1289 LP - 1295. doi:10.1136/gutjnl-2014-307023
10. Cornberg M, Wong VW-S, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL-Y. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol.* 2017;66(2):398-411. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.009
11. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1457-1464. doi:10.1007/s10620-014-3486-7
12. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196-206. doi:10.1016/S2468-1253(16)30107-8
13. Gish RG, Lok AS, Chang T, et al. Entecavir Therapy for up to 96 Weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1437-1444. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.025
14. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon  $\alpha$ -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2016;150(1):134-144.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.043
15. Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol.* 2017;66(1):11-18. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.008

16. Asselah T, Lada O, Moucari R, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Interferon Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):839-849. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.08.010>
17. Rijckborst V, Janssen HLA. The Role of Interferon in Hepatitis B Therapy. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):231-238. doi:10.1007/s11901-010-0055-1
18. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2682-2695. doi:10.1056/NEJMoa043470
19. Marcellin P, Bonino F, Lau GKK, et al. Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2169-2179.e4. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.006
20. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;39(3):804-810. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.20128>
21. Lin S-M, Yu M-L, Lee C-M, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;46(1):45-52. doi:10.1016/j.jhep.2006.08.021
22. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
23. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610
24. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-2617. doi:10.1056/NEJMoa1512612
25. Wyles D, Bräu N, Kottlilil S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):6-12. doi:10.1093/cid/cix260
26. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for

- 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354-369. doi:10.1056/NEJMoa1702417
- 27.** Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):557-565. doi:10.1007/s00535-017-1391-5
- 28.** Wei L, Wang G, Alami NN, et al. Glecaprevir and pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies—a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):839-849. doi:10.1016/S2468-1253(20)30086-8
- 29.** Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614





# Capítulo 9

---

## Fármacos Anticolestásicos

Dr. Carlos Esteban Coronel Castillo<sup>A</sup>, Dra. Eira Cerda Reyes<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La colestasis se relaciona con un menor flujo de bilis debido a una obstrucción de la vía biliar como consecuencia de patologías crónicas progresivas que afectan la formación y transporte de ácidos biliares.
- El UDCA es la primera línea de tratamiento para pacientes con colestasis biliar primaria, ya que ha demostrado una mejora en la fibrosis hepática.
- Los Agonistas del Receptor X Ferneosoide son los principales reguladores de los ácidos biliares, poseen propiedades antiinflamatorias y reducen la infiltración de células inflamatorias en el hígado.

### DEFINICIÓN

**B**ioquímicamente, la colestasis se define mediante la elevación de fosfatasa alcalina (ALP) por encima de 1.67 veces su valor normal. Esta condición se asocia, clásicamente, con una disminución del flujo de bilis debido a obstrucción de la vía biliar, causada por litos de ácidos grasos (litiasis biliar) o neoplasias.<sup>1</sup> Por otro lado, también es una condición crónica, caracterizada por disminución del flujo de ácidos biliares (ABs) dentro del hepatocito o en los conductos biliares, debido a estados patológicos progresivos que afectan tanto la formación como el transporte de ABs.<sup>2,3</sup>

Estas condiciones pueden ser inmunomediadas, originadas por trastornos genéticos o inducidas por fármacos. Además, comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, donde un estado proinflamatorio, resultado de la pérdida de inmunotolerancia, conduce a proliferación de conductos biliares reactivos. Esto es inducido por la infiltración de leucocitos que activan las células progenitoras del hígado (reacción ductular), generando colestasis,

---

<sup>A</sup>Residente de Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

<sup>B</sup>Jefa Depto. Investigación, Hospital Central Militar.

lo que, posteriormente, altera los componentes biliares hacia un perfil citotóxico. Este proceso lleva a un estado profibrótico que progresa hacia hepatopatía crónica y cirrosis.<sup>2,3,4</sup> El modelo de colestasis crónica inmunomediada se explica mediante la fisiopatología de la colangitis biliar primaria (CBP), la más prevalente de las enfermedades colestásicas crónicas (ECC). Es interesante observar que la colestasis generada por los mecanismos, anteriormente descritos, provoca citotoxicidad, creando un círculo vicioso entre el origen de la colestasis y su perpetuación, induciendo los mismos mecanismos que la originaron, los cuales son compartidos con el resto de las ECC.<sup>2</sup>

## CLASIFICACIÓN

Partiendo de los mecanismos previamente descritos, se han desarrollado múltiples fármacos con diferentes dianas moleculares con el fin de disminuir la progresión de colestasis a cirrosis, así como de mejorar los síntomas y, con ello, la calidad de vida del paciente. Esto es particularmente relevante, dado que el proceso inflamatorio de la glándula hepática provoca destrucción de hepatocitos (hepatitis), ictericia crónica y, consecuentemente, prurito.<sup>1,2,5</sup> De hecho, la mayoría de los fármacos evaluados en ensayos clínicos incluyen tanto la mejoría del perfil bioquímico hepático y la disminución de la fibrosis, como la reducción del prurito, valorado por diferentes escalas como *The 5-D itch scale*.<sup>2,5</sup> Al día de hoy, los principales grupos farmacológicos son:

- Ácidos biliares hidrofílicos.
- Agonistas del receptor X farnesoide (FXR).
- Agonistas de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAr).
- Análogos del receptor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19).
- Inhibidores del transportador de ácidos biliares, *apical sodium bile acid transporter* (ASBT).
- Esteroides.
- Terapias biológicas.
- Secuestradores de ácidos biliares.

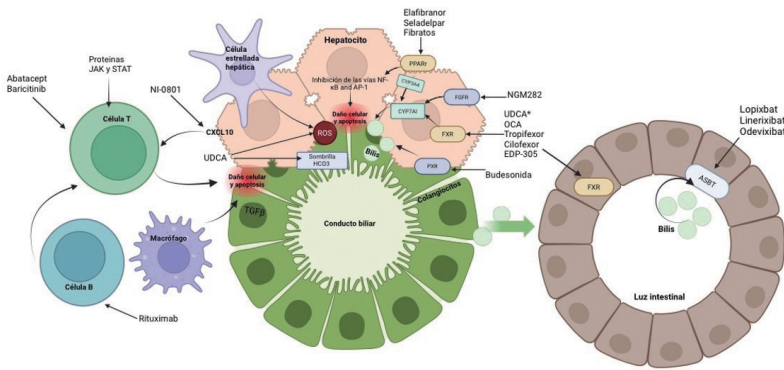
Todas estas moléculas están dirigidas a reducir la formación de ácidos biliares (ABs), modificar su composición y disminuir inflamación. Por ejemplo, agonistas de FXR, agonistas PPAr y agonistas del FGF-19, mejoran la colestasis al disminuir la producción de ABs mediante inhibición del CYP7A1. Además, agonistas PPAr y FXR también modulan el estado proinflamatorio mediante la supresión de vías inflamatorias

como NF- $\kappa$ B.<sup>2</sup> Algunos otros, como el ácido ursodesoxicólico (UDCA) exhiben varios mecanismos de acción, simultáneamente, en diferentes receptores.<sup>6</sup> A continuación, se describen los mecanismos de cada uno de los grupos farmacológicos (Figura 1), así como su indicación y dosis (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principales medicamentos en el tratamiento de colestasis.

Medicamento	Presentación	Uso en CBP	Uso en CIE	Uso en CEP	Uso en disolución de litos biliares
UDCA	250 mg 500 mg	Aprobado. Dosis recomendada de 13-23 mg/kg/d.	Aprobado. Dosis recomendada de 20-25 mg/kg/d.	Aprobado. Dosis recomendada de 15-20 mg/kg/d.	Aprobado. Dosis recomendada de 8-12 mg/kg/d.
OCA	5 mg	Aprobado. Segunda línea de tratamiento. Dosis inicial 5 mg/kg/d. Contraindicada en pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C.	No aprobado. No recomendado.	Recomendado. Dosis inicial 5 mg/d.	No aprobado. No recomendado.
Fenofibrato	160 mg 200 mg	Segunda línea en combinación con UDCA. Dosis 150-200 mg/d.	No aprobado. No recomendado.	Segunda línea en combinación con UDCA. Dosis 150-200 mg/d.	Sin uso.
Bezafibrato	200 mg 400 mg	Segunda línea en combinación con UDCA. Dosis 400 mg/d.	No aprobado. No recomendado.	Segunda línea en combinación con UDCA. Dosis 400 mg/d.	Sin uso
Elafibranor	Aún no aprobado por FDA.	Ensayos clínicos al respecto en pacientes no respondedores a UDCA.	Sin estudios.	Ensayos clínicos al respecto en pacientes no respondedores a UDCA.	Sin uso.
Seladelpar	Aún no aprobado por FDA.	Ensayos clínicos al respecto en terapia combinada con UDCA.	Sin estudios.	Sin estudios.	Sin uso.

Figura 1



## ÁCIDOS BILIARES HIDROFÍLICOS

El UDCA es el agente terapéutico más utilizado para el tratamiento de las ECC y es la primera línea de tratamiento para pacientes con CBP.<sup>7</sup> Su seguridad y efectividad a largo plazo en pacientes con CBP, fueron demostradas en 1987.<sup>8</sup> Desde entonces, diversos estudios han demostrado también una mejora en la fibrosis hepática.<sup>2</sup>

Aunque los mecanismos exactos por los cuales el UDCA mejora la colestasis y actúa como antifibrótico no se conocen completamente, la evidencia sugiere que estabiliza las membranas plasmáticas, protegiéndolas contra citólisis causada por ácidos biliares tensioactivos acumulados en la colestasis. Además, detiene la apoptosis al prevenir la formación de poros mitocondriales y el estrés del retículo endoplásmico. También induce cambios en la expresión de enzimas metabolizadoras y transportadores que reducen la citotoxicidad de ácidos biliares y mejoran la excreción renal.<sup>6</sup> Finalmente, el UDCA actúa como agonista parcial de los FXR, mejorando el flujo de ácidos biliares y modulando los canales iónicos. Sus efectos sobre el paraguas biliar de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cerca de la superficie apical, previenen la permeabilidad de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente citotóxicos.<sup>2</sup>

Además de su uso en la CBP, el UDCA es el medicamento de elección para la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) y ha sido aprobado en algunos países para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria (CEP). En cuanto a esta última, la evidencia sugiere que, si bien mejora la bioquímica hepática, no se han demostrado efectos significativos sobre la fibrosis ni un aumento en la supervivencia. Un metaanálisis que incluyó

a 567 pacientes no encontró diferencias significativas en la mortalidad [OR, 0,6 (IC de 95%, 0.4–1.4)], en síntomas principales como prurito [OR, 1,5 (IC de 95%, 0.3–7.2)] o fatiga [OR, 0,0 (IC del 95%, 0.1–7.7)], ni en el riesgo de colangiocarcinoma [OR, 1,7 (IC de 95%, 0.6–5.1)] o en la progresión del estadio histológico [OR, 0,9 (IC de 95%, 0.1–7.7)].<sup>12</sup>

La dosis recomendada de UDCA para CEP es de 15-20 mg/kg/d. Se han probado dosis más altas, pero un ensayo demostró que una dosis de 25-30 mg/kg/d resultó en un mayor riesgo de muerte, necesidad de trasplante y desarrollo de várices esofágicas.<sup>13</sup> Para CIE se recomiendan dosis de 20-25 mg/kg/d, mientras que para CBP la dosis recomendada es de 13-23 mg/kg/d. En México, el UDCA se comercializa en cápsulas de 250 y 500 mg, pudiendo iniciarse con una dosis de dos cápsulas de 250 mg cada 12 horas o una tableta de 500 mg cada 12 horas. No se han documentado interacciones mayores, aunque su efecto puede verse afectado por la colestiramina y el colestipol, así como disminuir absorción de ciclosporina, rosuvastatina y ciprofloxacino. Tampoco se han documentado efectos adversos graves; los más comunes son cefalea, mareo, náuseas y diarrea.

## AGONISTAS DEL RECEPTOR X FERNESOIDE

Los FXR son los principales reguladores del metabolismo de los ABs. En el intestino, la activación de FXR induce el FGF-19, que en el hígado activa el dímero FGFR4/ $\beta$ -klotho, lo que desencadena vías de señalización que inhiben la expresión de genes en la vía clásica de síntesis de ABs. La activación de FXR en el hígado también contribuye a la inhibición de la síntesis de ABs, aunque en menor grado. Además, los FXR poseen propiedades antiinflamatorias, ya que su activación disminuye la expresión de MCP-1 y reduce significativamente la infiltración de células inflamatorias en el hígado.<sup>14</sup>

El ácido obeticólico (OCA) es el único agonista de FXR que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de las ECC. Se han desarrollado otras moléculas, aún no aprobadas, que continúan en ensayos clínicos, como Tropicifexor y Cilofexor, utilizados para CBP y CEP, respectivamente. En cuanto al uso de OCA, la guía sobre CBP de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda considerarlo como segunda línea de tratamiento, solo o en asociación con UDCA, para pacientes que no logran una respuesta completa con UDCA. Esto es relevante, ya que hasta 40% de los pacientes con CBP no responden al tratamiento con UDCA.<sup>7</sup>

Por otro lado, al igual que con UDCA en CEP, los efectos del uso de OCA no están del todo claros. Tanto la guía americana como la europea sugieren iniciar tratamiento con OCA para pacientes con CEP que tienen niveles de ALP superiores a 1.5 veces el límite superior normal a pesar del tratamiento óptimo con UDCA.<sup>11,15</sup> Aunque la evidencia de la terapia combinada es limitada, en pacientes seleccionados se puede considerar el uso de OCA junto con otros agentes, como fibratos o fármacos inmunosupresores.<sup>15</sup> La dosis inicial recomendada de OCA es de 5 mg una vez al día, con un posible aumento a 10 mg después de 3 meses si se tolera y si la reducción de ALP es inadecuada.<sup>11</sup> Sin embargo, en México, actualmente no se comercializa OCA y, en los últimos años, se ha advertido no iniciar OCA en pacientes con CBP y cirrosis avanzada o cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C).<sup>15</sup>

## **AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS POR PROLIFERADORES PEROXISOMALES (PPAR)**

Existen tres principales isoformas de los PPAR:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  y  $\gamma$ . Cuando se activa el PPAR $\alpha$ , este inhibe las enzimas que sintetizan ABs, como citocromo P450, colesterol 7A1-hidroxilasa (CYP7A1) y citocromo esteroide 27-hidroxilasa (CYP27A1). Además, los ligandos de PPAR $\alpha$  pueden desempeñar un papel en la regulación de la función excretora de bilis mediante la regulación positiva de la expresión de MDR3, que se localiza en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde es el principal determinante de la secreción de sales biliares, reduciendo así colestasis.<sup>16,17</sup> En este contexto, los fibratos sirven como agonistas de PPAR $\alpha$ , constituyendo una opción económica y accesible que ha demostrado ser efectiva en algunos estudios cuando se combinan con el UDCA. Recientemente, el ensayo BEZURSO concluyó con una reducción de 60% en los niveles de ALP después de 3 meses de terapia complementaria con bezafibrato y UDCA.<sup>18</sup>

Antes de considerar el uso de fibratos como una segunda línea de tratamiento, debe esperarse un año de seguimiento con UDCA.<sup>15</sup> Las dosis utilizadas han sido de 400 mg al día de bezafibrato y 150-200 mg al día de fenofibrato. En México, fenofibrato se comercializa en cápsulas de 160 y 200 mg, mientras que para bezafibrato se disponen tabletas de 200 y 400 mg. Al igual que con el OCA, los fibratos están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada. Su uso puede asociarse con efectos secundarios como mialgias y pirosis. Con frecuencia, se observa una elevación de creatinina sérica y transaminasas, que pueden revertirse y no representan hepatotoxicidad.<sup>15</sup>

Finalmente, existen otros agonistas FXR, aún no aprobados para el tratamiento de colestasis, que se encuentran en ensayos clínicos. Uno de ellos es el elafibranor, que inicialmente surgió como terapia para esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) debido a sus efectos sobre el síndrome metabólico y la expresión de genes proinflamatorios, lo que puede resultar en propiedades antifibróticas.<sup>19</sup> En cuanto a colestasis, tanto el elafibranor como el seladelpar activan PPAR $\alpha$ , lo que inhibe la expresión de CYP7A1.<sup>20,21</sup>

#### ABREVIATURAS

• **ALP**: Fosfatasa Alcalina • **ABs**: Ácidos Biliares • **CBP**: Colangitis Biliar Primaria • **ECC**: Enfermedades Colestásicas Crónicas • **FXR**: Agonistas del Receptor X Farnesoide • **PPAR**: Agonistas de los Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales • **FGF-19**: Análogos del Receptor de Crecimiento de Fibroblastos 19 • **Inhibidores del Transportador de Ácidos Biliares ASBT** (Apical Sodium Bile Acid Transporter) • **UDCA**: Ácido Ursodesoxicólico • **CIE**: Colestasis Intrahepática del Embarazo • **CEP**: Colangitis Esclerosante Primaria • **OCA**: Ácido Obetecólico • **EASL**: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

#### REFERENCIAS

1. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE, et al. Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022 Jan-Mar;87(1):80-88
2. Mendez-Sanchez N, Coronel-Castillo CE, Ordóñez-Vázquez AL. Current Therapies for Cholestatic Diseases. *Biomedicines*. 2023 Jun 15;11(6):1713.
3. Onofrio FQ, Hirschfield GM. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice, *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar; 15(3): 110–114.
4. Sato K, Marzioni M, Meng F, et al. Ductular reaction in liver diseases: pathological mechanisms and translational significances. *Hepatology*. 2019 Jan; 69(1): 420–430.
5. Lu L. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Aug 28; 10(4): 757–769
6. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Dec;121(12):523-44



7. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022, April 75(4): 1012-1013.
8. Poupon R, Chrétien Y, Poupon R E, et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987, 1, 834–836.
9. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):849-860
10. Nicoletti A, Maurice JB, Thorburn D, et al. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Frontline Gastroenterol*. 2021; 12(1): 62–66
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):761-806.
12. Triantos, CK, Koukias, NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011, 34, 901–910.
13. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. High dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Nov; 34(10): 1185–1192.
14. Stofan M, Guo GL. Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 544.
15. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023, 77, 659–702.
16. Levy, C. Fibrates for Primary Biliary Cholangitis: What's All the Hype?. *Ann Hepatol*. 2017 Sep-Oct;16(5):704-706.
17. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. On Fibrates and Cholestasis: A review. *Hepatology* 2015, 62, 635–643.
18. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Con-

trolled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 2171–2181.

19. Westerouen Van Meeteren MJ, Drenth JPH, Tjwa ETTL. Elafibranor: A potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin. Investig. Drugs* 2020, 29, 117–123.
20. Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, et al. randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J. Hepatol.* 2021, 74, 1344–1354.
21. Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int.* 2022, 42, 112–123.



# Capítulo 10

---

## Antifibróticos: ¿Deberíamos recomendarlos?

Dr. Nicolás J. Fernández Pérez<sup>A</sup>, Dr. Isaac D. Barrera Chávez<sup>B</sup>, Dra. Sandra P. Nolzco Contreras<sup>C</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La fibrosis hepática es provocada por factores asociados con enfermedades tóxicas, metabólicas, autoinmunes o virales de manera prolongada en el hígado.
- Las estrategias actuales de los antifibróticos están enfocadas en abordar las causas subyacentes, como el tratamiento con antivirales para la hepatitis viral, evitar el consumo de alcohol o cirugía bariátrica.
- Es posible revertir la fibrosis y recuperar la estructura y función hepática al controlar o eliminar la enfermedad primaria, lo cual, disminuye la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

### DEFINICIÓN

**L**as enfermedades hepáticas crónicas, como la hepatitis B y C, la esteatohepatitis relacionada con consumo de alcohol y disfunción metabólica, junto con enfermedades autoinmunes y genéticas causan, aproximadamente, 2 millones de muertes anuales en todo el mundo. La fibrosis hepática, caracterizada por acumulación de matriz extracelular, es un indicador clave de la progresión de la enfermedad y contribuye significativamente a la mortalidad global.<sup>1,2</sup> El grado de fibrosis se correlaciona directamente con la función hepática y representa el mayor factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión portal y sus complicaciones, tales como retención hídrica (ascitis y edemas), eventos hemorrágicos y encefalopatía hepática, así como cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>3</sup>

---

<sup>A</sup>Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología, Hospital Ángeles. León, Guanajuato.

<sup>B,C</sup>División de Ciencias de la Salud. Universidad de Guanajuato. León, Guanajuato.

La fibrosis hepática es el resultado de una lesión prolongada en el hígado, desencadenada por factores dañinos asociados con enfermedades tóxicas, metabólicas, autoinmunes o virales que afectan a los hepatocitos. Como consecuencia, se produce una activación de las células estelares hepáticas, las principales responsables de la producción de colágeno y la remodelación constante del parénquima. Esto lleva a acumulación de tejido cicatricial en la matriz extracelular y a formación de nódulos de regeneración con una función sintética deficiente en el hígado.<sup>3-5</sup>

Los antifibróticos buscan prevenir y revertir esta progresión. Las estrategias actuales se centran en abordar las causas subyacentes, como evitar el consumo de alcohol, el tratamiento con antivirales para la hepatitis viral o, en el caso de la enfermedad hepática por disfunción metabólica, adopción de cambios en estilo de vida y/o cirugía bariátrica.<sup>6-10</sup> Hasta el momento, el uso de antifibróticos se considera una terapia adyuvante que, junto con el tratamiento de la causa subyacente, busca evitar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones asociadas con la fibrosis avanzada.

## CLASIFICACIÓN

Los antifibróticos se enfocan en diversas vías celulares y moleculares (Tabla 1) implicadas en la patogénesis de la fibrosis hepática.<sup>4</sup>

**Tabla 1.** Agentes farmacológicos antifibróticos en ensayos clínicos.

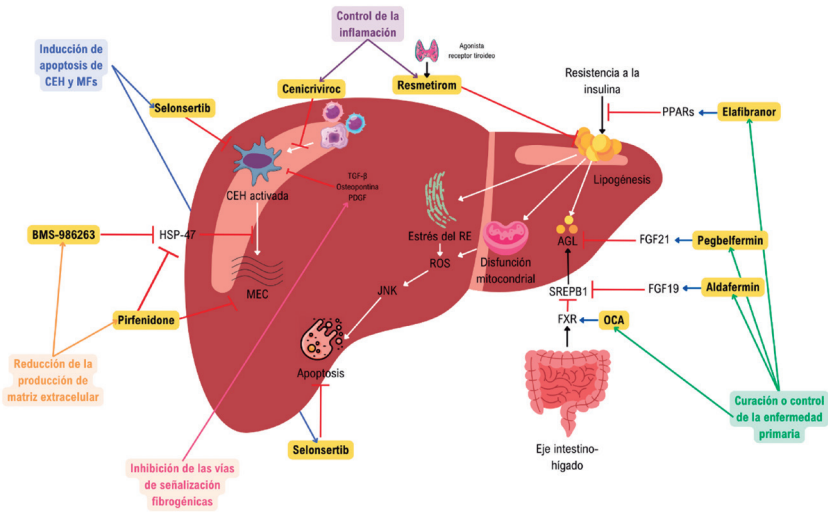
Mecanismo de acción antifibrótico	Fármaco	Indicación	Ensayo clínico (Fase de estudio)	Participantes (n=número de pacientes)
Agonista FXR	OCA	MASH	REGENERATE (fase III)	Fibrosis (n=2370)
			REVERSE (fase III)	Cirrosis compensada (n=540)
Inhibidor CCR2/CCR5	Ceniciviroc	MASH	AURORA (fase III)	Fibrosis (n=2000)
			CENTAUR (fase III)	Fibrosis estadio 1-3 (n=289)

Inhibidor ASK-1	Selonsertib	MASH	STELLAR-3 (fase III)	Fibrosis avanzada (n=800)
			STELLAR-4 (fase III)	Cirrosis compensada (n=883)
Derivado de piridinona	Pirfenidone	VHC	(fase II)	Hepatitis C crónica (n=34)
Análogo de FGF-21	Pegbelfermin	MASH	(fase IIa)	Fibrosis estadio 1-3 (n=75)
Análogo de FGF19	Aldafermin (NGM282)	MASH	(fase IIb)	Fibrosis estadio 1-3 (n=82)
		CEP	(fase II)	Fibrosis (n=62)
Agonista de PPAR $\alpha/\delta$	Elafibranor	MASH	RESOLVE-IT (fase III)	Fibrosis estadio 2-3 (n=2000)
		CBP	(fase II)	(n=45)
ARNip contra HSP47	BMS-986263	VHC	(fase II)	METAVIR estadio 3-4 (n=62)
Agonista PPAR-alfa	Resmetirom	MASH	MAESTRO-NASH (fase III)	(n=966)

Modificado de Chang Y, Li H. *Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success?* Tabla 1.4 Abreviaturas. ASK1: Quinasa Reguladora de Señal de Apoptosis 1; CCR2/5: Receptor de Quimiocinas Tipo C-C 2; FGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos; FXR: Receptor X farnesoide; HSP: Proteína de Choque Térmico; MASH: Esteatohepatitis Asociada a Disfunción Metabólica; OCA: Ácido Obetecólico; VHC Virus de la Hepatitis C; CBP: Colangitis Biliar Primaria; PPAR: Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas; Colangitis Esclerosante Primaria; ARNip: ARN Interferente Pequeño.

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción de los antifibróticos varían según el blanco terapéutico del fármaco específico; sin embargo, las estrategias farmacológicas comunes para detener la fibrosis hepática se explican a continuación (Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos de acción de los antifibróticos hepáticos más prometedores. MEC: Matriz Extracelular; ROS: Especies Reactivas de Oxígeno; JNK: c-Jun N-terminal Quinasa; RE: Retículo Endoplasmático; AGL: Ácido Graso Libre; CEH: Célula Estelar Hepática; FXR: Receptor X Farnesoide; HSP: Proteína de Choque Térmico; PPARs: Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas; SREBP1: Proteína de Unión al Elemento Regulador de Esteroles 1; FGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos; TGF-β: Factor de Crecimiento Transformante; PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas.

### CURACIÓN O CONTROL DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Se ha demostrado que al controlar o eliminar la enfermedad primaria, es posible revertir la fibrosis y recuperar la estructura y función hepática, lo que reduce la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>4</sup> Un ejemplo que respalda esta afirmación es la hepatitis viral crónica, en la que el uso de análogos de nucleótidos puede disminuir e, incluso, revertir progresión de fibrosis y cirrosis, excepto en casos de hipertensión portal significativa o un inicio tardío del tratamiento. De manera similar, en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, una reducción de 10% del peso corporal total puede mejorar la fibrosis.<sup>4</sup>

Se han estudiado como blancos de acción diversas vías moleculares que contribuyen a resistencia a la insulina, estrés oxidativo y trastornos metabólicos que llevan al desarrollo de la enfermedad. El antagonista del receptor X farnesoide (FXR), los receptores activados por proliferadores

de peroxisomas (PPAR) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) han demostrado ser efectivos para inhibir la fibrosis.<sup>4</sup>

FXR es el principal regulador de la síntesis de ácidos biliares, expresado en los hepatocitos, células de Kupffer, células endoteliales y, en menor medida, en las células estelares hepáticas. Este regulador posee propiedades antifibróticas y antiinflamatorias.<sup>3</sup> El ácido obeticólico (OCA) es un potente agonista de FXR que ha demostrado mejorar la inflamación y reducir el grado de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica.<sup>1,11</sup> Otros ligandos de FXR, como AKN-083, Tropifexor y GS-9674, se encuentran en fase experimental, pero se espera que sean prospectos efectivos como antifibróticos.<sup>1,12,13</sup>

Los PPARs son una familia de factores nucleares de transcripción que, no solo reducen la inflamación hepática, sino que, también, mejoran metabolismo de lípidos y sensibilidad a la insulina.<sup>3</sup> La isoforma  $\alpha$  predomina en los hepatocitos, células de Kupffer y células endoteliales; la  $\beta/\delta$  se expresa únicamente en hepatocitos; y la  $\gamma$  en macrófagos y células estelares hepáticas quiescentes.<sup>3</sup> Elafibranor es un agonista PPAR $\alpha/\delta$  que ha demostrado adecuada seguridad y tolerancia en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) que presentan una respuesta inadecuada al ácido ursodesoxicólico (UDCA).<sup>14</sup> Se ha observado que la fibrosis no progresa en comparación con pacientes tratados con placebo; sin embargo, es necesario vigilar la función renal.<sup>4,11</sup>

Otras categorías incluyen los análogos de FGF19 (Aldafermin) y FGF21 (Pegbelfermin), los cuales regulan la homeostasis de los ácidos biliares mediada por CYP7A1, inhiben síntesis de ácidos grasos y aumentan su oxidación para mantener homeostasis de glucosa. En el tejido adiposo, estimulan captación de glucosa y mejoran secreción de adiponectina, una adipocina con propiedades antiinflamatorias, sensibilizadoras a la insulina y antifibróticas.<sup>4,15,16</sup>

## CONTROL DE LA INFLAMACIÓN

La inhibición de la inflamación y la respuesta inmune también son aspectos cruciales en el tratamiento de la fibrosis. Las quimiocinas liberadas por los hepatocitos, células de Kupffer, células endoteliales y células estelares hepáticas pueden regular el reclutamiento de células inflamatorias en el hígado.<sup>4</sup> Los receptores de quimiocinas C-C tipo 2 y tipo 5 (CCR2/5) son los principales impulsores de la inflamación al reclutar macrófagos e inducir fibrosis hepática.<sup>1</sup> El antifibrótico Cenicriviroc inhibe



estos receptores en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y ha demostrado buena tolerancia, reducción de fibrosis y mejoría en sensibilidad a la insulina.<sup>1,4,11</sup> El Resmetirom es un agonista selectivo del receptor  $\beta$  de la hormona tiroidea, dirigido al hígado, que aumenta el metabolismo lipídico hepático y reduce lipotoxicidad, principalmente, a través del aumento de oxidación  $\beta$  mitocondrial y mejora de la función mitocondrial de los hepatocitos en pacientes con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica.<sup>17</sup>

## INHIBICIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN FIBROGÉNICAS

Para que se produzca la fibrosis hepática, se requiere la activación de las células estelares hepáticas (CEH) por mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), osteopontina y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Las CEH activadas se consideran la principal fuente de miofibroblastos (MFs), que son las células responsables de la producción de matriz extracelular (colágeno) como respuesta al daño hepático crónico subyacente. En tejido sano, las CEH permanecen en estado quiescente y, por lo tanto, no generan fibrosis.

Inhibir la sobreexpresión y actividad del TGF- $\beta$  se ha convertido en un objetivo terapéutico prometedor. Sin embargo, el desafío con esta citocina radica en su acción en todos los órganos, lo que dificulta limitar su efecto exclusivamente al hígado. Debido a esta complejidad, aún no se ha encontrado un antifibrótico efectivo en esta categoría y los ensayos clínicos continúan en curso.<sup>4</sup>

## INDUCCIÓN DE APOPTOSIS DE CEH Y MFS

Las CEH y los MFs desempeñan un papel crucial en la generación de la fibrosis hepática, por lo que los antifibróticos se centran principalmente en detener la activación y producción de estas células. La quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) es capaz de regular la vía principal de la apoptosis de las CEH y los hepatocitos, así como la señal inflamatoria.<sup>4</sup> El antifibrótico más estudiado en este contexto es Selonsertib, un fármaco que inhibe ASK1, lo que reduce activación de las CEH, producción de colágeno, activación de vías inflamatorias y estrés oxidativo. Los ensayos clínicos han demostrado que Selonsertib mejora la fibrosis en pacientes con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica.<sup>4,18</sup>

Sin embargo, no se ha encontrado que sea efectivo para revertir la fibrosis en estadios avanzados.<sup>4,19</sup>

## REDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son capaces de degradar cualquier componente de la matriz extracelular, además de actuar sobre citocinas para modular la inflamación. El antifibrótico Pirfenidona, una piridona utilizada en la fibrosis pulmonar, puede reducir la expresión de la proteína de choque térmico-47 (HSP-47) y, como resultado, disminuir la acumulación anormal de colágeno. Además, regula la actividad de la MMP2 y del TGF- $\beta$ , reduciendo eficazmente la deposición de colágeno en 70%, inhibiendo proliferación de las CEH y previniendo la degeneración de los hepatocitos.<sup>4,20</sup> Por otra parte, el antifibrótico BMS-986263 es una nanopartícula lipídica que administra ARN de pequeña interferencia dirigido a la proteína HSP-47, lo que disminuye la deposición de colágeno en el hígado. También ha demostrado reducir la grasa hepática, la adiponectina y los niveles de AST y ALT.<sup>4,11</sup>

## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA QUE APOYE SU USO

**Ácido obeticólico:** Ya ha sido aprobado para el tratamiento de la CBP. De acuerdo con el estudio REGENERATE, el uso de OCA está en espera de la aprobación por parte de la FDA para su venta y comercialización en el tratamiento de la MASH.<sup>21,22</sup>

**Resmetirom:** Ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de adultos con enfermedad hepática esteatótica relacionada con disfunción metabólica (MASLD) sin evidencia de cirrosis, pero con fibrosis hepática significativa a avanzada, consistente con etapas F2 a F3 de fibrosis. Lo cual lo convierte en el primer y único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de MASLD.<sup>23</sup>

**Elafibranor:** Es un fármaco experimental desarrollado para el tratamiento de MASLD, incluida la MASH, así como para la CBP en pacientes con respuesta incompleta al ácido ursodesoxicólico. Ha demostrado ser seguro y bien tolerado por los pacientes.<sup>24,25</sup>

**Pegbfermin:** Tanto en estudios preclínicos como clínicos, ha mostrado potencial para tratar la MASH y reducir la fibrosis hepática. Se observó una mejora notable con dosis de 10-20 mg al día o 20 mg una vez por semana, similares a las de otros tratamientos de FGF21. La pegilación de Pegbfermin, que prolonga su efecto, es su principal ventaja sobre otros análogos.<sup>26</sup>

## EVENTOS ADVERSOS, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y POSOLOGÍA

En la Tabla 2 se detallan posología, efectos adversos e interacciones medicamentosas de los antifibróticos mencionados previamente.

Antifibrótico	Posología	Eventos adversos	Interacciones medicamentosas
<b>Ácido obeticoólico OCA<sup>21</sup></b>	5-25 mg/d vía oral. Se asocia con 10-20 mg de atorvastatina para disminuir efectos adversos.	Prurito (dosis-dependiente), incremento de colesterol total y LDL, disminución de niveles de HDL, fatiga, aumento en el índice de HOMA, estreñimiento, artralgias, alteraciones en función tiroidea.	Resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol o colesevelam): disminuyen eficacia del OCA.  Warfarina: en conjunto con OCA disminuye INR. Es necesario ajustar dosis de warfarina.  Sustratos de CYP1A2 (teofilina, tizanidina): OCA puede aumentar exposición a estos medicamentos.
<b>Cenicriviroc<sup>27</sup></b>	150 mg/d vía oral	Cefalea, fatiga, xerostomía, epigastralgia, diarrea y flatulencias en pacientes con insuficiencia hepática leve.	<i>Sin información disponible.</i>
<b>Resmetirom<sup>23</sup></b>	80 mg/d vía oral en pacientes menores a 100 kg. 100 mg/d vía oral en pacientes mayores a 100 kg.	Diarrea, náuseas, prurito, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento y mareos.	Puede interactuar con: inhibidores potentes o moderados de CYP2C8 (gemfibrozilo, clopidogrel), inhibidores de OATP1B1/B3 (ciclosporina), estatinas (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina)

<b>Elafibrano</b> <sup>24,28</sup>	80-120 mg/d vía oral.	Náuseas, diarrea, cefalea , fatiga, elevación de enzimas hepáticas, deterioro renal.	<i>Sin información disponible.</i>
<b>Pirfenidona</b> <sup>29</sup>	1200 mg y 2400 mg/d vía oral, administradas en dos o tres dosis divididas.	Náuseas, diarrea, erupciones cutáneas y dispepsia. Algunos pacientes también pueden experimentar elevaciones en enzimas hepáticas y fotosensibilidad.	Fluoxamina, amiodarona, fluconazol, cloranfenicol, fluoxetina, paroxetina, ciprofloxacino, rifampicina o propafenona pueden disminuir concentración de este antifibrótico.
<b>Aldafermin</b> <sup>4</sup>	3 mg/d vía subcutánea.	Irritación en el área de inyección y síntomas gastrointestinales leves.	<i>Sin información disponible.</i>
<b>Pegbelfermin</b> <sup>4,26</sup>	10-20 mg/d vía subcutánea o 5-150 mg una o dos veces por semana.	Irritación en el área de inyección y síntomas gastrointestinales leves.	<i>Sin información disponible.</i>
<b>Selonsertib</b> <sup>4</sup>	6-18 mg/d vía oral.	Náuseas, dolor de cabeza, rinofaringitis, dolor abdominal superior, sinusitis, dolor de espalda y fatiga.	<i>Sin información disponible.</i>

**Tabla 2.** Antifibróticos.

## DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

Cenicriviroc, Elafibrano y Selonsertib han mostrado resultados prometedores como antifibróticos. Sin embargo, aún no están disponibles en el mercado nacional porque no han culminado los ensayos clínicos que avalen su efectividad y seguridad en los pacientes. En el futuro, podrían representar una herramienta útil en pacientes con fibrosis hepática.

Recientemente, el antifibrótico Resmetirom fue aprobado por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, con fibrosis significativa a avanzada. Sin embargo, aún no está a la venta en ningún país. El OCA tiene aprobación por la FDA, únicamente para el tratamiento de CBP y, actualmente, solo puede conseguirse en México mediante importación. La Pirfenidona es el único antifibrótico que se comercializa actualmente en el país, disponible en tabletas orales de 100, 200, 300 y 600 mg. Existen otros medicamentos también disponibles en México que han sido estudiados durante

años sin encontrar evidencia sólida que permita recomendar su uso como antifibróticos. Entre ellos se encuentran la silimarina, silibina-fosfatidilcolina, ademetonina, metadoxina y probióticos.<sup>30</sup>

A pesar de que la generación de fibrosis hepática es un proceso dinámico, no se ha identificado un punto de no retorno al llegar a cirrosis, independientemente de la estrategia antifibrótica empleada. La mejor estrategia terapéutica consiste en identificar y tratar la etiología de la hepatopatía crónica que está generando la fibrosis, para evitar la progresión del daño al parénquima hepático. Mientras no exista un antifibrótico autorizado que demuestre un beneficio claro, recomendamos el uso de fármacos disponibles en México únicamente como terapia complementaria al tratamiento de la enfermedad subyacente.

#### ABREVIATURAS

• **AGL**: Ácido Graso Libre • **ARNip**: ARN Interferente Pequeño • **ASK1**: Quinasa Reguladora de Señal de Apoptosis 1 • **CBP**: Colangitis Biliar Primaria • **CCR2/5**: Receptor de Quimiocinas Tipo C-C2 • **CEH**: Célula Estelar Hepática • **CEP**: Colangitis Esclerosante Primaria • **EHNA**: Esteatohepatitis No Alcohólica • **FGF**: Factor de Crecimiento de Fibroblastos • **FXR**: Receptor Xfarnesoide • **GLP-1**: Péptido-1 Similar al Glucagón • **HSP**: Proteína de Choque Térmico • **JNK**: C-Jun N-terminal Kinase • **MEC**: Matriz Extracelular • **OCA**: Ácido Obetichólico • **PDGF**: Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas • **PPAR**: Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas • **RE**: Retículo Endoplasmático • **ROS**: Especies Reactivas de Oxígeno • **SREPB1**: Proteína de Unión al Elemento Regulador de Esteroles • **TGF-β**: Factor de Crecimiento Transformante • **VHC**: Virus de la Hepatitis C

#### REFERENCIAS

1. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875.
2. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jun 30;7(1):206.
3. Gilgenkrantz H, Mallat A, Moreau R, Lotersztajn S. Targeting cell-intrinsic metabolism for antifibrotic therapy. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1442–54.
4. Chang Y, Li H. Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success? *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Jun 18;8(2):222–9.
5. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1):S15–24.

6. Odagiri N, Matsubara T, Sato-Matsubara M, Fujii H, Enomoto M, Kawada N. Anti-fibrotic treatments for chronic liver diseases: The present and the future. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jul 1;27(3):413–24.
7. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013 Feb;381(9865):468–75.
8. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):886–93.
9. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):532–43.
10. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-378.e5.
11. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018 Mar 16;53(3):362–76.
12. Sanyal AJ, Lopez P, Lawitz EJ, Lucas KJ, Loeffler J, Kim W, et al. Tropicalexor for nonalcoholic steatohepatitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2a/b trial. *Nat Med*. 2023 Feb 16;29(2):392–400.
13. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell S, Shiffman ML, Landis C, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2019 Sep 10;70(3):788–801.
14. Schattenberg JM, Pares A, Kowdley K V., Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1344–54.
15. Loomba R, Sanyal AJ, Nakajima A, Neuschwander-Tetri BA, Goodman

- ZD, Harrison SA, et al. Pegbelfermin in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Stage 3 Fibrosis (FALCON 1): A Randomized Phase 2b Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Jan;22(1):102-112.e9.
16. Rinella ME, Lieu HD, Kowdley K V., Goodman ZD, Alkhouri N, Lawitz E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aldafermin in patients with NASH and compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2024 Mar;79(3):674–89.
  17. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10213):2012–24.
  18. Yoon YC, Fang Z, Lee JE, Park JH, Ryu JK, Jung KH, et al. Selonsertib Inhibits Liver Fibrosis via Downregulation of ASK1/ MAPK Pathway of Hepatic Stellate Cells. *Biomol Ther (Seoul)*. 2020 Nov 1;28(6):527–36.
  19. Harrison SA, Wong VWS, Okanou T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):26–39.
  20. Poo JL, Aguilar JR, Bernal-Reyes R, Alonso-Campero R, Gasca F, Hernández L, et al. Prolonged release pirfenidone pharmacokinetics is modified in cirrhosis GENESIS study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Dec;168:115712.
  21. Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment. *J Hepatol*. 2023 Nov;79(5):1317–31.
  22. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines*. 2022 Oct 2;10(10):2464.
  23. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 8;390(6):497–509.
  24. Schattenberg JM, Pares A, Kowdley K V., Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibanor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1344–54.

25. Westerouen Van Meeteren MJ, Drenth JPH, Tjwa ETTL. Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Feb 1;29(2):117–23.
26. Verzijl CRC, Van De Peppel IP, Struik D, Jonker JW. Pegbelfermin (BMS-986036): an investigational PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Feb 1;29(2):125–33.
27. Lefebvre E, Gottwald M, Lasseter K, Chang W, Willett M, Smith P, et al. Pharmacokinetics, Safety, and CCR2/CCR5 Antagonist Activity of Cenicriviroc in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Clin Transl Sci*. 2016 Jun 12;9(3):139–48.
28. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1147-1159.e5.
29. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*. 2011 May;377(9779):1760–9.
30. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019 Jan;84(1):69–99.





# Capítulo 11

---

## Agentes Anti-amonio: Más Allá de la Dieta

Dra. Ana Delfina Cano Contreras<sup>A</sup>, Dr. José Luis Vargas Basurto<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La estadificación de la severidad de la EH mediante escala de West Haven es crucial para la elección del tratamiento adecuado.
- La principal medida de tratamiento debe estar enfocada en la identificación y corrección del factor precipitante de la EH, seguido de la instauración de medidas anti-amonio y terapia nutricional.
- Los agentes anti-amonio se clasifican en antibióticos no absorbibles, disacáridos no absorbibles, aminoácidos y sus derivados.
- El tratamiento de primera línea es la lactulosa oral. En caso de no respuesta o intolerancia, el fármaco de elección es la rifaximina.

### DEFINICIÓN

**L**a encefalopatía hepática (EH) se define como la disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica, manifestándose con un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas, que varían desde alteraciones subclínicas hasta el coma.<sup>1-3</sup> Representa una descompensación hepática devastadora, ya que no solo afecta al paciente, mermando significativamente su calidad de vida y capacidad laboral, sino que, también, involucra al cuidador primario. Se clasifica como mínima o manifiesta según la escala de West Haven (Tabla 1). Esta clasificación es crucial, ya que facilita la estratificación de pacientes y la elección del tratamiento más adecuado para cada caso.

---

<sup>A</sup><sup>B</sup>Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.

Los principales esfuerzos de tratamiento se centran en la identificación y corrección del factor precipitante, así como en la evaluación del estado del paciente y el reconocimiento de cualquier síntoma agudo presente. Dado que la generación de amoníaco y la neuroinflamación son factores cruciales en su patogénesis, los medicamentos anti-amonio desempeñan un papel fundamental en la consecución de su remisión. Los agentes dirigidos a reducir los niveles de amoníaco actúan mediante la descontaminación intestinal con antibióticos y disacáridos no absorbibles, así como con medicamentos que estimulan la síntesis de compuestos nitrogenados no tóxicos.

## CLASIFICACIÓN

Los agentes anti-amonio se clasifican en:

**Antibióticos no absorbibles:** Fármacos como la rifaximina y la neomicina reducen la flora intestinal que produce amoníaco a partir de la urea y las proteínas alimenticias. Estos antibióticos disminuyen la producción de amoníaco en el colon, limitando su disponibilidad para la absorción sistémica.

**Disacáridos no absorbibles:** Como la lactulosa y el lactitol, estos fármacos tienen un efecto acidificante en el tracto gastrointestinal, lo que reduce la cantidad de endotoxinas, disminuye la absorción de  $\text{NH}_3$  y regula la microbiota intestinal.

**Aminoácidos y sus derivados:** Actúan proporcionando sustratos para el ciclo de la urea, aumentando la capacidad del organismo para metabolizar el amoníaco.

## MECANISMOS DE ACCIÓN

**Lactulosa:** El disacárido lactulosa es una combinación de fructosa y galactosa que resiste la acción de las disacáridasas intestinales. Al llegar al colon, se hidroliza en ácidos grasos de cadena corta (ácido láctico y ácido acético), que estimulan la motilidad colónica mediante la captación osmótica de agua en la luz intestinal. Este proceso de conversión en ácidos grasos de cadena corta resulta en una disminución del pH en el lumen del colon, lo que impide la absorción del amoníaco

al convertirlo en amonio no absorbible. Además, la lactulosa suprime las bacterias proteolíticas al favorecer un aumento de las bacterias acidófilas. Este efecto, junto con el aumento del tránsito colónico, contribuye a una notable disminución de los niveles de amoníaco en el torrente sanguíneo.<sup>2,4</sup>

**Lactitol:** Disacárido de galactosa y sorbitol que no es hidrolizado por las disacaridasas en el intestino delgado y alcanza el colon de forma inalterada. Allí es metabolizado, principalmente, en ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico por la microbiota intestinal. La acidificación del contenido del colon disminuye la absorción de amoníaco presente en él, reduciendo su absorción sistémica y facilitando su eliminación. Los ácidos orgánicos de cadena corta incrementan la presión osmótica en el colon, aumentando el contenido en agua de las heces y el volumen fecal, responsable del efecto laxante.

**Rifaximina:** Es un análogo de la rifampicina que se une a la subunidad  $\beta$  de la RNA polimerasa dependiente de DNA bacteriano, inhibiendo así la síntesis de RNA bacteriano. Al tratarse de un antibiótico no absorbible, los niveles séricos son insignificantes después de la administración oral, lo que limita su actividad al tracto gastrointestinal. Este agente es un antibiótico oral no absorbible con un amplio espectro de actividad, que incluye aerobios grampositivos y gramnegativos, así como anaerobios, y presenta un buen perfil de seguridad.

**Neomicina:** Aminoglucósido poco absorbible que se emplea para disminuir el amoníaco producido por las bacterias gastrointestinales. Aunque se utilizó ampliamente en el pasado para el tratamiento de la encefalopatía hepática aguda, pero no en la cirrosis, hoy en día se ha demostrado que no es más efectivo que el placebo. Además, debido a los posibles eventos adversos, es necesario realizar una vigilancia estrecha en los pacientes que se mantienen con este fármaco. Aún se requiere más evidencia para demostrar su efectividad, por lo que su uso se ha limitado.<sup>5</sup>

**L-Ornitina L-Aspartato (LOLA):** Es una sal compuesta de sustratos que pertenecen al ciclo de la urea, el principal proceso de eliminación de productos de degradación proteica. Interviene en la disminución de los niveles de urea al incrementar el flujo de glutamina sintetasa y el sistema enzimático del ciclo de la urea. Además, estimula la síntesis de glutamina en el músculo, lo que contribuye a reducir las concentraciones de amonio en el organismo.

## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Independientemente de la gravedad de la EH, el tratamiento hospitalario se basa en tres pilares principales: 1) identificación y tratamiento del factor precipitante, 2) medidas anti-amoniaco y 3) terapia nutricional.<sup>6</sup>

El tratamiento de primera línea para la encefalopatía hepática es la lactulosa, un fármaco eficaz que mejora el estado mental cuando se dosifica y controla adecuadamente.<sup>7</sup> En los grados 3 y 4 de la escala de West Haven se puede considerar la colocación de una sonda nasogástrica para su administración, evitando la vía oral debido al riesgo de aspiración. La meta del uso terapéutico de lactulosa es generar de dos a tres deposiciones blandas por día, alcanzando un pH fecal objetivo de entre 5 y 5.5.<sup>6</sup>

Sharma P. y cols. estudiaron el efecto preventivo de la lactulosa en la encefalopatía hepática tras un episodio de hemorragia aguda por várices esofágicas, en comparación con placebo, y encontraron que la incidencia de EH fue significativamente mayor en el grupo que recibió placebo.<sup>8</sup> De manera similar, Wen J. y cols. destacaron la eficacia de la lactulosa como profilaxis de la EH en pacientes con cirrosis que habían sufrido hemorragia gastrointestinal aguda.<sup>9</sup> Un estudio reciente adicional respaldó estos hallazgos, demostrando que los agentes reductores de amoniaco, incluyendo lactulosa, rifaximina y L-ornitina L-aspartato, son efectivos en la prevención de la EH episódica en estos pacientes.<sup>10</sup>

La rifaximina es el tratamiento de segunda línea para la encefalopatía hepática que no responde a la lactulosa y se ha informado que reduce el riesgo de recurrencia de la EH en casi 25%. Desempeña un papel importante en la reparación de la barrera intestinal, reduciendo la translocación de bacterias y endotoxinas del intestino al torrente sanguíneo, lo que conduce a la resolución de la EH y previene nuevos episodios al reducir la probabilidad de infecciones y atenuar la inflamación sistémica.<sup>11</sup> Los pacientes que reciben rifaximina más lactulosa experimentan una reversión completa de los episodios agudos de EH manifiesta en comparación con aquellos que recibieron solo lactulosa después de 10 días (76.2 vs 43.9%, respectivamente;  $p=0.004$ ). Además, esto se asocia con una menor mortalidad en comparación con lactulosa sola (23.8 vs 49.1%;  $p<0.05$ ).<sup>12</sup> Un metaanálisis de 12 estudios controlados aleatorios de pacientes con EH mínima o manifiesta demostró que la rifaximina disminuye significativamente el riesgo de mortalidad en comparación con lactulosa/lactitol, otros antibióticos o placebo (RR 0.64; IC 95% 0.43-0.94). La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda el tratamiento con lactulosa como profilaxis después de un primer episodio de EH manifiesta y debe complementarse con rifaximina

después de más de un episodio adicional de EH manifiesta dentro de los 6 meses posteriores al primero.<sup>1</sup>

La terapia con LOLA ha demostrado ser efectiva en la encefalopatía hepática crónica, pero no ha mostrado eficacia significativa para reducir los niveles de amonio ni la gravedad de la EH aguda. Es importante recordar que los niveles de amonio no están directamente relacionados con la mejoría de los síntomas en pacientes con EH. Los ensayos aleatorizados que comparan la administración intravenosa *versus* la terapia oral han mostrado mejoría en las pruebas de conexión de números y en los niveles de amonio. Sin embargo, en el manejo de la encefalopatía hepática descompensada, los efectos parecen ser temporales y pueden causar hiperamonemia de rebote al suspender el medicamento. Por lo tanto, es necesario realizar estudios adicionales para determinar la cantidad, duración y dosis óptimas del tratamiento. Actualmente, las guías americanas y europeas recomiendan su uso como alternativa o complemento en pacientes que responden a la terapia convencional.

## EVENTOS ADVERSOS

**Disacáridos no absorbibles:** La lactulosa tiene un buen perfil de seguridad con pocos efectos adversos y es bien tolerada, incluso en pacientes con diabetes o intolerancia a la lactosa. Los posibles efectos adversos incluyen flatulencia, cólicos intestinales transitorios al inicio del tratamiento, náuseas, vómitos y, en caso de sobredosis, diarrea con posible deshidratación, hipopotasemia e hiponatremia.<sup>5</sup>

**Rifaximina:** Se han reportado efectos adversos como mareos, cefalea, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, vómitos y fiebre ( $>1/100$  a  $<1/10$ ).<sup>15</sup>

**L-Ornitina L-Aspartato (LOLA):** Puede causar náuseas, vómitos, cefalea, flatulencia y diarrea.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Lactulosa:** Durante procedimientos endoscópicos (como colonoscopia y rectosigmoidoscopia) que emplean electrocauterio, es importante tener en cuenta que la lactulosa puede generar niveles significativos de gas hidrógeno (H<sub>2</sub>) en el recto, lo que presenta un riesgo teórico de explosión

en presencia de una chispa eléctrica. Aunque no se han reportado incidentes de este tipo asociados con el uso de lactulosa, como medida de precaución se recomienda realizar un lavado intestinal con una solución que no produzca fermentación y usar insuflación de CO<sub>2</sub> para garantizar un entorno seguro.

**Rifaximina:** No presenta interacciones medicamentosas significativas debido a su nula absorción sistémica.

**L-Ornitina L-Aspartato (LOLA):** No se han registrado interacciones medicamentosas con estos aminoácidos.

## POSOLOGÍA

**Lactulosa:** La dosis inicial recomendada por la AASLD/EASL es de 25 ml (16.7 g) cada 1 a 2 horas hasta lograr al menos 2 evacuaciones blandas. Posteriormente, la dosificación se ajusta para mantener dos o tres deposiciones por día.<sup>3,16</sup>

**Enemas de lactosa:** Si la lactulosa no puede administrarse por vía oral, se puede usar lactulosa en enemas de 300 ml con 700 ml de agua o solución fisiológica. Se debe retener el enema de 30 a 60 minutos y repetirlo cada 4 a 6 horas (o inmediatamente si no se ha retenido el tiempo suficiente), hasta que el paciente pueda tomar el medicamento por vía oral.<sup>2</sup>

**Rifaximina:** La dosis recomendada de rifaximina para pacientes con encefalopatía hepática es de 550 mg administrados dos veces al día, pudiendo extenderse hasta por seis meses.<sup>17</sup> Actualmente, se están realizando investigaciones sobre el uso de rifaximina a una dosis más baja de 400 mg dos veces al día, aunque se requiere evidencia adicional para confirmar que esta dosis menor mantiene la misma eficacia.<sup>18</sup>

**L-Ornitina / L-Aspartato:** El contenido disuelto de 5 g se toma hasta 3 veces al día (equivalente a 15 g/d) y se debe ingerir con o después de los alimentos.

## DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

En México, actualmente existen ocho registros sanitarios concedidos a diversos laboratorios para la distribución de lactulosa como principio

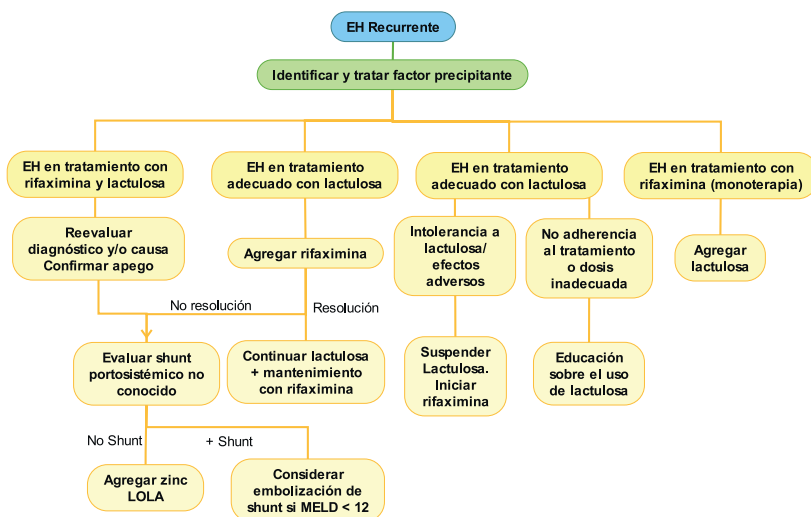
activo, tanto en polvo (5 g por sobre) como en jarabe (66.66 g de lactulosa en 100 ml). El lactitol, por su parte, no está disponible en México. En cuanto a la rifaximina, hay cinco registros sanitarios en México, para tabletas de 200 mg, 400 mg y 550 mg. En relación con L-Ornitina L-Aspartato, se cuentan con 4 registros sanitarios para el polvo de 3 g por sobre.

## NUEVAS TERAPÉUTICAS

Con la base fisiopatológica de que la disbiosis intestinal está involucrada en la generación de amonio, se han buscado estrategias de tratamiento que la modulen y, con ello, mejoren la severidad de los episodios de EH. Entre las nuevas estrategias estudiadas se encuentran el uso de probióticos y el trasplante de microbiota fecal. Aunque estas opciones aún están en investigación, algunos ensayos clínicos han demostrado resultados alentadores.

Existen otras estrategias que aún se encuentran en evaluación, como las microesferas de carbón activado, la diálisis extracorpórea de albúmina, las bacterias modificadas y el reemplazo de glutamina sintetasa (Tabla 2). Debemos recordar que el trasplante hepático se considera la terapia definitiva para los pacientes con cirrosis hepática descompensada y EH.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la encefalopatía hepática recurrente.



EH: encefalopatía hepática, LOLA: L-Ornitina L-Aspartato.



**Adaptado:** Rodríguez Aguilar EF, *et al.* Encefalopatía hepática. ¿Qué hay de nuevo? En, Carmona Sánchez RI, Aguilera Carrera JJ, eds XIV Gastrología. Grandes cambios y retos de la gastroenterología, México: Clave editorial; 2018: 197-204

**Tabla 1.** Escala de West Haven.

Grado		Características clínicas
Mínima		Alteraciones en pruebas psicométricas o neuropsicológicas que exploran funciones de velocidad psicomotora, funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas, sin evidencia clínica de cambios en el estado mental.
I	Cubierta	Alteración mínima de la conciencia. Euforia o ansiedad. Disminución de la capacidad de atención. Deterioro de la capacidad para sumar o restar. Alteración del ciclo del sueño.
II		Letargo o apatía. Desorientación en tiempo. Cambio en la personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia. Asterixis.
III	Manifiesta	Somnolencia, estupor. Responde a estímulos. Confusión. Desorientación grave. Comportamiento extraño.
IV		Coma.

**Modificado de:** AASLD / EASL Journal of Hepatology 2014;61: 642–659.

**Tabla 2.** Terapia de la EH de acuerdo con severidad por escala de West Haven.

Grado		Tratamiento convencional	Nuevas estrategias
Mínima		1. Disacáridos no absorbibles. 2. Infusión de albúmina.	1. Trasplante de microbiota fecal. 2. Microesferas de carbón activado. 3. Probióticos.
I	Cubierta		
II		1. Disacáridos no absorbibles. 2. Rifaximina. 3. Suplementos orales de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), L-ornitina L-aspartato (LOLA). 4. Trasplante hepático (para HE recurrente o persistente).	1. Antagonistas del receptor GABA. 2. Reemplazo de glutamina sintetasa. 3. Diálisis hepática.
III	Manifiesta		
IV			

**Modificado de:** Pun Chon-Kit, *et al.* Journal of the Chinese Medical Association 87(3): p 245-251, March 2024.

## ABREVIATURAS

• **EH:** Encefalopatía Hepática • **NH3:** Amoníaco • **DNA:** Ácido Desoxirribonucleico • **RNA:** Ácido Ribonucleico  
 • **LOLA:** L-Ornitina L-Aspartato • **AASLD:** Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas • **EASL:** Asociación Europea para el Estudio del Hígado • **H2:** Hidrógeno • **CO2:** Dióxido de Carbono • **BCAA:** Aminoácidos de Cadena Ramificada

## REFERENCIAS

1. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2022;77(3):807–24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827822003464>
2. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, Castro-Narro GE, Abdo-Francis JM, Moreno-Alcántar R, *et al.* Visión actual sobre el diagnóstico y los cuidados integrales en la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. el 1 de abril de 2023;88(2):155–74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090623000150>
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* [Internet]. agosto de 2014;60(2):715–35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27210>
4. Sharkey KA, MacNaughton WK. Motilidad gastrointestinal y flujo del agua, vómito y enfermedad biliar y pancreática. En: Brunton LL, Knollman BC, editores. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 14e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Disponible en: [accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?aid=1200352387](https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?aid=1200352387)
5. Ignacio Garcia Juarez, Ana D Cano Contreras, Aldo Torres Degadillo. Encefalopatía Hepática . En: Roesch Federico, Remes Troche Jose María, editores. *Fundamentos de la gastroenterología* . 1a ed. Ciudad de México : ASECOM; 2021. p. 531–40.
6. Lauridsen MM, Bajaj JS. Inpatient management of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. enero de 2024;23(1). Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CLD.000000000000105>

7. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. el 20 de septiembre de 2016;64(3):908–22. Disponible en: <https://journals.lww.com/01515467-201609000-00021>
8. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: A randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. el 12 de junio de 2011;26(6):996–1003.
9. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose Is Highly Potential in Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis and Upper Gastrointestinal Bleeding: Results of a Controlled Randomized Trial. *Digestion*. 2013;87(2):132–8.
10. Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho-Aguilera J, *et al*. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol*. el 10 de julio de 2018;2018:1–10.
11. Bellafante D, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L, Nardelli S. The Management of Hepatic Encephalopathy from Ward to Domiciliary Care: Current Evidence and Gray Areas. *J Clin Med* [Internet]. el 27 de diciembre de 2023;13(1):166. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/1/166>
12. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Rifaximin Plus Lactulose With Lactulose Alone in Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*. septiembre de 2013;108(9):1458–63.
13. Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. el 21 de julio de 2014;40(2):123–32.
14. Neff G, III WZ. Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin. *Pharmacoeconomics* [Internet]. el 12 de julio de 2018;36(7):809–22. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-018-0641-6>
15. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, *et al*. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* [Internet].

el 7 de septiembre de 2021;74(3):1660–73. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1002/hep.31708>

16. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Aldana-Ledesma JM, Tapia-Calderón DK, Tornel-Avelar AI, Lazcano-Becerra M, *et al.* Evaluación y manejo de emergencias en el paciente con cirrosis. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. el 1 de abril de 2022;87(2):198–215. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090622000167>
17. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, *et al.* Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. el 25 de marzo de 2010;362(12):1071–81.
18. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, Xin HG, Guo YB, Lin Y, *et al.* Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Int*. el 1 de febrero de 2021;15(1):155–65.



# Capítulo 12

---

## Uso de Diuréticos en el Manejo de la Hipertensión Portal

Dr. Carlos Andrés Campoverde Espinoza<sup>A</sup>, Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La hipertensión portal puede provocar pérdida de la estructura hepática con formación de nódulos rodeados de fibrosis, desarrollo de ascitis, hemorragia de várices gastroesofágicas y encefalopatía hepática.
- La ascitis suele ser el primer evento que define la descompensación en la enfermedad hepática crónica avanzada y se caracteriza por un alto gradiente de albúmina en suero.
- Los antiinflamatorios no esteroideos provocan retención de sodio y agua, lo cual anula la acción de los antihipertensivos, adicionalmente, reducen el aclaramiento renal y pueden precipitar hiponatremia.

### DEFINICIÓN.

#### Hipertensión Portal (HTP)

**L**a hipertensión portal en la cirrosis es consecuencia de cambios funcionales, como la disfunción de las células endoteliales sinusoidales, que provocan vasoconstricción, y de cambios estructurales que ocasionan la pérdida de la arquitectura hepática con la formación de nódulos de regeneración rodeados de fibrosis extensa. Esto favorece el colapso de los sinusoides intrahepáticos, lo que desencadena las complicaciones más graves de la enfermedad, incluyendo el desarrollo de ascitis, hemorragia de

---

<sup>A</sup>Especialista en Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal Avanzada y Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

<sup>B</sup>Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesora Titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología; Profesora Adjunta del Programa de Alta Especialidad en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Investigadora Nacional novel 1 de CONAHCYT.

várices gastroesofágicas y encefalopatía hepática.<sup>1</sup> La HTP es, por lo tanto, un punto crítico en la historia natural de la enfermedad hepática crónica, resultante de un incremento en la resistencia vascular intrahepática y se define como un aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) entre la vena porta y la vena cava inferior superior a 5 mmHg.<sup>2</sup> Así, la enfermedad hepática crónica avanzada compensada (Compensated Advanced Chronic Liver Disease, cACLD) presenta dos etapas con pronósticos diferentes, según la presencia o ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), definida como un GPVH  $\geq 10$  mmHg, punto de corte a partir del cual se desarrollan las várices gastroesofágicas y aumenta el riesgo de progresión hacia la descompensación.<sup>3</sup>

Pese a ser el estándar de oro, la medición del GPVH es hoy en día una técnica invasiva, no siempre aceptada por los pacientes y, en general, no siempre disponible. Por esta razón, los expertos han propuesto el empleo de técnicas no invasivas, como la elastografía de transición (ET), para estimar el riesgo de complicaciones en pacientes con cirrosis. Los pacientes con enfermedad hepática crónica y un valor de ET  $< 10$  kPa tienen un riesgo insignificante de descompensación y muerte relacionada con el hígado a 3 años ( $\leq 1\%$ ). En cambio, valores superiores a 15 kPa son altamente sugestivos de cACLD. Cuando los valores obtenidos en la ET se complementan con el recuento plaquetario, son útiles para predecir la presencia o ausencia de HPCS. Un valor de ET mayor a 15 kPa más un recuento de plaquetas  $\geq 150 \times 10^9/l$  descarta HPCS con una sensibilidad y un valor predictivo negativo  $> 90\%$  en pacientes con cACLD. Por otro lado, valores de ET  $\geq 25$  kPa son indicativos de HPCS, con especificidad y valor predictivo positivo  $> 90\%$ , lo que señala a este grupo de pacientes como de alto riesgo de descompensación. Los valores de ET entre 20 y 25 kPa con un recuento de plaquetas  $< 150 \times 10^9/l$  o valores entre 15 y 20 kPa con un recuento de plaquetas  $< 110 \times 10^9/l$  implican un riesgo de HPCS de al menos 60%.<sup>1</sup>

## Ascitis

La HPCS produce anomalías circulatorias y el desarrollo de vasodilatación,<sup>4</sup> lo que provoca un aumento del volumen plasmático y la formación de ascitis, que es la acumulación anormal de líquido de tipo trasudado en la cavidad abdominal.<sup>5</sup> La ascitis suele ser el primer evento que define la descompensación en la enfermedad hepática crónica avanzada y se caracteriza por un gradiente alto de albúmina en suero/ascitis ( $\geq 1.1$  g/dl). Se estima que entre 5 y 15% de los pacientes compensados desarrollan ascitis anualmente,<sup>8</sup> siendo necesario en general un GPVH  $\geq 12$  mmHg para su formación.<sup>9</sup> Los pacientes con enfermedad hepática crónica que

desarrollan ascitis presentan una mortalidad a un año de 10 a 20%, y a 5 años, de 50 a 80%.<sup>10</sup> Además, la ascitis afecta negativamente la vida laboral y social del paciente, con hospitalizaciones frecuentes, necesidad de tratamiento crónico y se asocia a complicaciones como peritonitis bacteriana espontánea (PBE), disfunción ventilatoria de tipo restrictiva cuando hay tensión o hernias abdominales.<sup>11</sup>

## Clasificación de la Ascitis

La ascitis se puede clasificar según la cantidad de líquido acumulado en la cavidad abdominal:

**Grado I (ascitis leve):** Solo detectable mediante un método de imagen como el ultrasonido.

**Grado II (ascitis moderada):** Distensión simétrica moderada del abdomen.

**Grado III (ascitis masiva o severa):** Distensión marcada del abdomen, a tensión.<sup>8</sup>

También se puede clasificar según la respuesta al tratamiento:

**Ascitis sensible a diuréticos o con adecuada respuesta:** Ascitis que puede movilizarse completamente o limitarse al grado 1 con tratamiento diurético, asociado o no a una restricción moderada de sodio en la dieta.

**Ascitis recurrente:** Ascitis requiriendo como mínimo 3 paracentesis de gran volumen (PGV) en un periodo de 12 meses, a pesar de la restricción de sodio en la dieta y el uso adecuado de diuréticos. Baveno VII definió la ascitis recurrente como un evento de descompensación mayor con alta mortalidad.

**Ascitis refractaria:** Ascitis que no se puede movilizar o cuya recurrencia temprana, es decir, después de una PGV, no se puede prevenir satisfactoriamente mediante tratamiento médico (160 mg de furosemida y 400 mg de espironolactona) y restricción de sal en la dieta, con pérdida de menos de 0.8 kg en cuatro días y reaparición de la ascitis a grado II o III en cuatro semanas después de la movilización. Esta condición se presenta en menos de 10% de los pacientes hospitalizados con ascitis a tensión<sup>11,12</sup> e incluye dos subgrupos:



**Ascitis resistente a los diuréticos:** Refractaria a la restricción de sodio en la dieta y al tratamiento diurético intensivo.

**Ascitis intratable con diuréticos:** Refractaria al tratamiento debido al desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos que impiden el uso de una dosis diurética eficaz.<sup>13</sup>

La valoración de la respuesta al tratamiento según Baveno VII considera la resolución de la ascitis (sin diuréticos) como un criterio de recompensación.<sup>1,8</sup>

### Fisiopatología de la Ascitis

En pacientes con cirrosis e HPCS con un GPVH  $\geq 12$  mmHg se produce un cambio arquitectónico en el hígado asociado al depósito de una extensa cantidad de fibrosis que rodea los nódulos de regeneración, lo que conduce a un aumento de la presión hidrostática sinusoidal intrahepática, esencial para el desarrollo de la ascitis. Las células estrelladas, activadas durante la cirrosis, se vuelven contráctiles y su reclutamiento alrededor de los vasos sinusoidales recién formados aumenta la resistencia vascular. La reducción en la producción o biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) en el hígado cirrótico incrementa aún más el tono vascular.<sup>14,15</sup> Además, la microvasculatura intestinal genera factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, que estimulan el desarrollo de colaterales portosistémicas mediante la apertura de vasos preexistentes o la formación de nuevos vasos.<sup>16</sup>

El incremento de la presión portal provoca vasodilatación esplácnica mediante un aumento continuo de ON producido por la óxido nítrico sintasa endotelial, lo que resulta en una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo. Esto causa hipotensión sistémica y la activación de sistemas vasoconstrictores neurohumorales, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los antidiuréticos (por liberación no osmótica de arginina y vasopresina), que conducen a una vasoconstricción a través de la acción sobre el receptor V2 en el túbulo colector y el sistema nervioso simpático.<sup>2</sup> Esto a su vez produce un aumento de la frecuencia cardíaca, retención de agua y sodio en el túbulo distal y el túbulo colector.<sup>6,8,17</sup> Todos estos mecanismos provocan, en última instancia, la acumulación de líquidos en forma de ascitis, edema periférico e hidrotórax hepático.<sup>18</sup>

Por otro lado, la presión sinusoidal corregida se correlaciona con una disminución de la excreción urinaria de sodio en 24 horas.<sup>15,19</sup> Más

recientemente, se ha planteado que la HTP provoca un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que permite la translocación bacteriana y la producción de moléculas asociadas a patógenos. Esto genera una respuesta inflamatoria sistémica, con liberación de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que contribuye a la disfunción orgánica y a la patogénesis de las complicaciones asociadas con la ascitis, incluidas la hiponatremia, la lesión renal, el síndrome hepatorenal y las infecciones bacterianas espontáneas.<sup>8,13</sup>

Otra teoría sobre la formación de la ascitis sugiere que la HTP y la hipoalbuminemia alteran el equilibrio de Starling en la microcirculación esplácnica, lo que provoca un aumento en la formación de linfa esplénica. Normalmente, la producción de linfa esplénica es inferior a 1 litro por día, pero en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada y HPCS puede oscilar entre 5 y 20 litros por día, superando la capacidad de retorno de la linfa y provocando su fuga hacia el espacio intersticial abdominal. La reabsorción de la ascitis es un proceso de velocidad limitada. La tasa media estimada de reabsorción del líquido ascítico es de 1.4 litros por día, con un rango que va desde menos de 0.5 litros hasta más de 5 litros.<sup>12</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS

Los diuréticos siguen siendo el tratamiento principal para la ascitis; sin embargo, no modifican la historia natural de la enfermedad y solo ofrecen un beneficio sintomático. Los diuréticos utilizados para tratar la ascitis en pacientes con cirrosis son los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) y los diuréticos de asa (furosemida, torsemida y budesonida).<sup>13</sup> El balance negativo (ingesta - eliminación) no debe exceder una pérdida de peso superior a 0.5 kg/d en pacientes sin edema periférico y 1.0 kg/d en aquellos que presentan edema. Esto es crucial para evitar una contracción marcada del volumen intravascular, lo que podría conducir a lesión renal aguda (LRA) e hiponatremia, debido a la capacidad de la membrana peritoneal para reabsorber la ascitis.<sup>11</sup>

### Espironolactona

Como se mencionó anteriormente, el aldosteronismo secundario juega un papel importante en la retención renal de sodio en pacientes con cirrosis.<sup>13</sup> Por lo tanto, la espironolactona, al ser un antagonista específico de

la aldosterona, actúa mediante la unión competitiva a los receptores de la bomba de intercambio sodio/potasio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa) dependiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal, provocando un incremento en la excreción de sodio ( $\text{Na}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y agua, con retención de potasio ( $\text{K}^+$ ) e hidrógeno ( $\text{H}^+$ ).<sup>20</sup> Esta acción ha demostrado ser eficaz para el primer episodio de ascitis, mostrando una adecuada respuesta y pocos efectos secundarios.<sup>21,22</sup> La espironolactona y sus metabolitos ingresan a la membrana basolateral en el túbulo colector e interactúan con el receptor citosólico de aldosterona.<sup>12</sup>

La espironolactona tiene un tiempo de acción prolongado, mayor a 24 horas, al interferir con la síntesis de proteínas, lo que implica una interacción con un receptor citosólico y luego nuclear. Esto requiere de 3 a 4 días para observar los efectos y realizar ajustes en la dosificación, lo que a su vez provoca un efecto intravascular modesto, permitiendo su dosificación una vez al día.<sup>11,23</sup> El aclaramiento de los metabolitos de la espironolactona se reduce en la cirrosis, por lo que su efecto natriurético persiste durante más tiempo en pacientes cirróticos que en sujetos sanos. Dado que la cantidad de reabsorción de sodio en el túbulo colector es relativamente baja (aproximadamente 5% del sodio filtrado), la potencia natriurética intrínseca de la espironolactona es menor que la de la furosemida.<sup>12</sup>

## Eplerenona

Es un nuevo antagonista de los receptores de mineralocorticoides (aldosterona) con un mecanismo de acción similar al de la espironolactona, pero con mayor selectividad. En un único estudio prospectivo realizado en 105 pacientes, se evidenció que la eplerenona, a una dosis de 100 mg al día, es igualmente eficaz en el tratamiento de la ascitis en pacientes con cirrosis, pero con un mejor perfil de efectos secundarios en comparación con la espironolactona. La eplerenona mostró una menor frecuencia de ginecomastia e hiperkalemia, con tasas de 14.28 vs 0% y de 2.8 vs 0%, respectivamente.<sup>24</sup> Se sugiere el uso de eplerenona como alternativa a la espironolactona en casos de ginecomastia dolorosa.<sup>8</sup>

## Amilorida

Es un fármaco ahorrador de  $\text{K}^+$  con propiedades natriuréticas y diuréticas, que actúa inhibiendo la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en los túbulos contorneados distales y los conductos colectores de los riñones, uniéndose a los canales de  $\text{Na}^+$  sensibles a la amilorida. Esto favorece la pérdida de sodio

y agua del organismo sin agotar el potasio. La amilorida ejerce su efecto ahorrador de potasio mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal, el túbulo colector cortical y el conducto colector, lo que disminuye el potencial negativo neto de la luz tubular y reduce la secreción de  $K^+$  e  $H^+$  y su posterior excreción.<sup>25</sup> La amilorida es menos eficaz que la espironolactona y solo debe usarse cuando los pacientes desarrollan efectos secundarios a los antagonistas de la aldosterona.<sup>26</sup>

## Furosemida

La reabsorción de  $Na^+$  en los túbulos renales proximales promueve la retención de este electrólito a través de los mecanismos antes detallados, lo que provoca ascitis de larga duración y en grandes cantidades. En este contexto, los diuréticos de asa, como la furosemida, están indicados,<sup>11</sup> generalmente en combinación con los antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, no deben sustituirse en pacientes con ascitis que no responde a la monoterapia o en casos de ascitis de grado III o de larga duración.<sup>27</sup> Los diuréticos de asa, como la furosemida, se absorben rápidamente en el intestino, se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas y a las células del túbulo proximal renal y se secretan activamente por la orina, donde bloquean el cotransporte de  $Na^+ 2Cl^- K^+$  en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Esto anula el transporte contracorriente de  $Na^+$ , bloqueando así la pérdida de agua en mayor proporción que la de  $Na^+$ , lo que produce un potente efecto natriurético. El inicio de acción de la furosemida es muy rápido (dentro de los 30 minutos posteriores a la administración oral), alcanzando su efecto máximo entre 1 y 2 horas, y el efecto diurético cesa de 3 a 4 horas después de la administración.<sup>12,28</sup>

## Torasemida

Es un diurético de asa del grupo piridina-sulfonamido, con una vida media y una acción más prolongada que la furosemida, siendo igualmente eficaz tras la administración por vía oral y parenteral. Su mecanismo de acción es similar al de otros diuréticos de asa, bloqueando el cotransporte de  $Na^+ 2Cl^- K^+$  en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, lo que anula el transporte de  $Na^+$ . Una dosis oral de 20 mg es equipotente a 80 mg de furosemida.<sup>29</sup> En un ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego, se demostró que la torasemida produce mayor natriuresis y diuresis que la furosemida en pacientes con cirrosis.<sup>30</sup>

## INDICACIONES DEL USO DE DIURÉTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA DESCOMPENSADA POR ASCITIS.

El objetivo de los diuréticos es lograr un balance negativo de Na<sup>+</sup> que permita la resolución completa de la ascitis.<sup>31</sup> Actualmente, no hay evidencia de que en la ascitis de grado I o leve, el tratamiento con restricción de Na<sup>+</sup> o diuréticos mejore los resultados o altere la historia natural de la enfermedad.<sup>8,11,31</sup>

### Ascitis Grado II o Moderada

La terapia con diuréticos debe implementarse en pacientes con ascitis de grado II o moderada que no responden a la restricción moderada de sodio (2 g de sal o 90 [rango 80-120] mmol/d de Na<sup>+</sup>) en la dieta.<sup>22</sup> Ensayos clínicos han demostrado que la espironolactona es el fármaco de elección, produciendo una diuresis adecuada sola o en combinación con furosemida, ya sea de manera secuencial (espironolactona con dosis progresiva y posterior inicio de furosemida) o en combinación (espironolactona más furosemida desde el inicio), en comparación con un régimen de furosemida sola.<sup>33,34</sup> La espironolactona es más eficaz (tasa de respuesta 95%) que la furosemida (tasa de respuesta 52%) en pacientes no azotémicos con cirrosis y ascitis.<sup>23</sup> Un estudio comparativo aleatorizado en pacientes con ascitis de primera aparición observó una tasa de respuesta de 98% en combinación, vs 94% con espironolactona sola, necesitando menos dosis en el primer grupo, 68% frente a 34% ( $p=0.002$ ).<sup>35</sup> Por lo tanto, la espironolactona es el medicamento de elección para la movilización de la ascitis en estos pacientes.<sup>8</sup>

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, en casos de ascitis de larga duración que no responden a la monoterapia, la reabsorción proximal de Na<sup>+</sup> es una causa importante de retención de sodio y agua. En estos casos, es preferible la combinación de diuréticos (un antagonista de la aldosterona y un diurético de asa).<sup>8,36</sup> En un ensayo clínico abierto y aleatorizado, se observó que el tratamiento combinado es preferible y más económico que el tratamiento secuencial en pacientes con un episodio previo de ascitis y sin insuficiencia renal, resolviendo la ascitis en 76% de los casos frente a 56% con el tratamiento secuencial ( $p<0.05$ ) y con menos efectos adversos (20 vs 38%,  $p<0.05$ ), siendo necesario aumentar la dosis con menor frecuencia.<sup>37</sup>

Los pacientes cirróticos con ascitis e hiperaldosteronismo marcado (presente en 50% de los pacientes con ascitis) no responden a la

furosemida ni a otros diuréticos de asa. Por el contrario, la mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis responden a la espironolactona. Los pacientes con concentraciones plasmáticas de aldosterona normales o ligeramente aumentadas responden a dosis bajas de espironolactona (100-150 mg/d), pero en aquellos con hiperaldosteronismo marcado pueden ser necesarias dosis de hasta 300-400 mg/d. Dos mecanismos explican la resistencia a la furosemida en pacientes con ascitis e hiperaldosteronismo marcado.<sup>38,39</sup> Primero, un aumento de la reabsorción proximal de sodio, que conduce a un suministro bajo de sodio a la rama ascendente del asa de Henle. En segundo lugar, la mayor parte del sodio que no se reabsorbe en el asa de Henle por la acción de la furosemida es reabsorbida posteriormente en la nefrona distal por efecto de la aldosterona.<sup>12</sup>

En términos generales, se recomienda el uso de espironolactona sola en pacientes con ascitis de novo y la combinación de espironolactona y furosemida en pacientes con ascitis persistente, recurrente o en aquellos hospitalizados, donde se requiere una diuresis rápida.<sup>36,40</sup>

### **Ascitis Grado III o a Tensión**

El tratamiento con diuréticos debe iniciarse después de la PGV, con o sin la necesidad de usar albúmina, a la dosis más baja en pacientes con cirrosis y ascitis de grado III.<sup>8,36</sup> Los diuréticos disminuyen la recurrencia de ascitis 18% en comparación con 93% en el grupo placebo ( $p < 0.0001$ ).<sup>41</sup> Por lo tanto, en pacientes sin lesión renal, es necesario el uso de diuréticos para prevenir la reacumulación de ascitis.<sup>11</sup> Esta reintroducción, generalmente dentro de 1 o 2 días, no aumenta el riesgo de disfunción circulatoria post paracentesis.<sup>42</sup> La espironolactona a una dosis de 200 mg/d y la furosemida a 40 mg/d son eficaces en la mayoría de los pacientes, aunque algunos pueden responder a dosis más bajas. La dosis puede aumentarse gradualmente hasta 400 mg/d y 160 mg/d, respectivamente, en pacientes que no responden al tratamiento inicial.<sup>43</sup>

### **Ascitis Refractaria**

La ascitis refractaria ocurre en 5-10% de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada descompensada por ascitis. En casos de ascitis clasificada como refractaria, se deben continuar los diuréticos cuando la excreción de  $\text{Na}^+$  excede los 30 mmol/d.<sup>31</sup> Los diuréticos de asa tienen una curva dosis-respuesta sigmoidea, lo que significa que, una vez

alcanzada la dosis máxima, un aumento adicional de la dosis no incrementará la excreción renal de sodio.<sup>8</sup>

## Hidrotórax Hepático

El tratamiento de primera línea del hidrotórax es el manejo de la ascitis mediante

PGV, toracocentesis y el uso de diuréticos, de manera similar al tratamiento de la ascitis aislada.<sup>11</sup>

## Utilidad de Diuréticos en Calidad de Vida

El desarrollo de ascitis en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada deteriora la calidad de vida, lo cual se asocia con la progresión de la enfermedad y la necesidad de terapia farmacológica. La ascitis se relaciona con alteraciones en el funcionamiento físico, dolor corporal, menor energía física, aislamiento social y deterioro de la salud mental.<sup>44</sup> Por lo tanto, los pacientes con ascitis que son manejados exitosamente con terapia diurética experimentan una mejora en su calidad de vida, aunque no se ha demostrado un impacto en la supervivencia.<sup>45</sup>

## EVENTOS SECUNDARIOS

Los diuréticos presentan efectos secundarios y complicaciones en 20-40% de los casos, por lo que es importante vigilar situaciones como:

### Deshidratación

En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada descompensada con ascitis, el estado hemodinámico es muy susceptible, lo que puede llevar a una rápida pérdida del volumen plasmático, especialmente con el uso de diuréticos de +asa. Esto puede provocar un aumento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre o creatinina, o ambos, y una disminución en el aclaramiento de creatinina, especialmente en pacientes sin edema periférico en comparación con aquellos que presentan edema (24 vs 0.4%). Por lo tanto, los pacientes con edema están más protegidos contra las alteraciones hemodinámicas y electrolíticas.<sup>46</sup>

## Encefalopatía

La encefalopatía hepática (EH) puede presentarse en hasta 8.0% de los pacientes ambulatorios que consumen diuréticos<sup>47</sup> y en hasta 25% de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada hospitalizados que usan diuréticos.<sup>48</sup> El uso de diuréticos puede precipitar la EH a través de varios mecanismos, como la pérdida de volumen intravascular, desbalances electrolíticos como la hiponatremia (<130 mEq/l), que provoca edema cerebral, y el aumento de la producción renal de amoníaco debido a la alcalosis metabólica como consecuencia de la hipokalemia.<sup>46,49,50</sup> En un estudio ambiespectivo con 146 pacientes, se observó que la deshidratación precipita la EH en 56-76% de los casos.<sup>51</sup>

## Alteración Hidroelectrolítica

La hiponatremia ocurre en 8-30% de los casos debido a la pérdida renal de Na<sup>+</sup>, más comúnmente con el uso de diuréticos de asa, los cuales inhiben el cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>. La espironolactona, por otro lado, puede causar hiponatremia más intensamente al estimular la liberación de arginina-vasopresina, secundaria a la contracción del volumen intravascular, lo que provoca la reabsorción de agua libre, un efecto que se puede mitigar con el uso concomitante de diuréticos de asa.<sup>13,46,50</sup> En un estudio retrospectivo y multicéntrico con 206 pacientes, se observó que el uso de diuréticos combinados con una dosis  $\geq 100$  mg de espironolactona tiene tres veces más riesgo de desarrollar hiponatremia, especialmente en una proporción 5:2, mientras que una proporción <5:2 no se asoció a hiponatremia o hipokalemia.<sup>52</sup> Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de Na<sup>+</sup> y suspender los diuréticos cuando la concentración de este electrólito esté por debajo de 120 a 125 mmol/l.<sup>11</sup>

La hiperkalemia puede presentarse en hasta 11% de los casos, secundaria al uso de antagonistas de la aldosterona, especialmente en presencia de alteración de la función renal.<sup>46</sup> Se recomienda suspender los diuréticos de asa si se presenta hipokalemia grave (<3 mEq/l) o hiponatremia grave (<125 mEq/l) y suspender los antagonistas de la aldosterona en caso de hiperkalemia grave (>6 mEq/l). Por lo tanto, es necesario vigilar las primeras semanas con pruebas de función hepática y electrolitos séricos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>+</sup> y Ca<sup>+</sup>) desde el inicio del tratamiento con diuréticos.<sup>11</sup>



## Lesión Renal Aguda

Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada y ascitis que están en tratamiento con diuréticos desarrollan lesión renal (aumento de la concentración de urea en sangre y creatinina sérica) en 20% de los casos, generalmente reversible tras la retirada del tratamiento. Esto se debe a un desequilibrio entre la pérdida de líquidos y la reabsorción de la ascitis, que varía significativamente entre pacientes. Los pacientes con ascitis y edema periférico desarrollan insuficiencia renal inducida por diuréticos con menor frecuencia, ya que la reabsorción del edema periférico no está limitada, lo que compensa la reabsorción insuficiente de la ascitis.<sup>43</sup>

## Ginecomastia

La ginecomastia está relacionada con la actividad antiandrogénica de la mayoría de los metabolitos de la espironolactona, lo que provoca alteraciones en la relación testosterona/estrógeno, una conversión periférica de testosterona en estradiol, una disminución de la testosterona, o un aumento de la estrona y los niveles de estradiol sérico.<sup>53</sup> Esta complicación está relacionada con la duración y la dosis del diurético, alcanzando una prevalencia de 9%. Por lo tanto, cambiar a eplerenona puede mitigar este efecto secundario.<sup>8,54</sup>

## Sarcopenia y calambres musculares

Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada descompensada con ascitis que están en tratamiento con diuréticos experimentan un aumento en la frecuencia de calambres musculares, que varía entre 26 y 72%. Estos calambres se producen debido a alteraciones hidroelectrolíticas (hipokalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia), cambios en el volumen plasmático, desequilibrios ácido-base, hipotensión y mayor actividad de la renina plasmática.<sup>13,55,56</sup> El uso de diuréticos de asa a altas dosis se asocia con un mayor cambio relativo en el área muscular, con un riesgo de 1.86 (1.03-3.24);  $p=0.039$ . Esta sarcopenia a su vez incrementa el riesgo de calambres.<sup>57</sup> En un estudio realizado por Sawada y cols. en 2019, se evidenció un riesgo de calambres de hasta 4.83 (1.94-12.02);  $p<0.01$  en pacientes con ascitis y uso de furosemida. Sin embargo, este riesgo no fue significativo con el uso de espironolactona 2.19 (0.96-5.00);  $p=0.06$  o pérdida de

masa muscular 0.95 (0.87-1.04);  $p=0.30$ .<sup>56</sup> Sin embargo, un estudio en Japón con 1,064 pacientes concluyó que los diuréticos no son una causa directa de calambres, pero en pacientes con clasificación Child-Pugh B y C, se asocian con una mayor frecuencia de los mismos.<sup>58</sup> Se recomienda la suspensión de los diuréticos en caso de calambres musculares no tolerables.<sup>11</sup>

### **Furosemida Administrada Vía Intravenosa**

La administración de diuréticos de asa en pacientes con cirrosis y ascitis provoca vasoconstricción aguda, similar a lo que ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y puede estar relacionada con la liberación de catecolaminas, angiotensina II o arginina vasopresina. Esta vasoconstricción causa una reducción transitoria y rápida de la perfusión renal y posiblemente el desarrollo de hiperazoemia, por lo que no se recomienda el uso de presentaciones intravenosas.<sup>59</sup>

### **El Uso de Bumetanida es Controversial por sus Posibles Efectos Secundarios Adversos**

La bumetanida es un potente diurético de asa, con una dosis recomendada de 0.5 mg a 2 mg/d. La diuresis comienza a los 30 minutos, alcanza su máximo en 1 a 2 horas y prácticamente se completa en 4 a 5 horas, similar a la furosemida, pero la bumetanida parece ser entre 40 y 100 veces más activa por unidad de peso. En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, se observó una respuesta caracterizada por un aumento en la producción de orina, disminución de peso y reducción de la ascitis, siendo 69% para la bumetanida en comparación con 42% para la espironolactona después de 2 semanas de tratamiento. Sin embargo, la bumetanida presentó más efectos secundarios, como calambres y dolor abdominal (38.5 vs 25%), así como alteraciones hidroelectrolíticas con hipokalemia en hasta 30.8%.<sup>60</sup> En un ensayo prospectivo aleatorizado que comparó la bumetanida y la furosemida en ascitis refractaria, se concluyó que ambos fármacos son igualmente eficaces para producir diuresis y natriuresis en pacientes con ascitis debida a una enfermedad hepática alcohólica grave. Los efectos secundarios también fueron similares y no presentaron toxicidades inusuales.<sup>61</sup> Por lo tanto, si se dispone de otros diuréticos de asa, no es recomendable utilizar bumetanida.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs)

Los AINEs provocan retención de Na<sup>+</sup> y agua, así como la supresión del SRAA, lo que tiende a anular la acción de los diuréticos. Esta anulación se debe a la alteración en la disponibilidad de la furosemida, lo que lleva a una reducción en el aclaramiento renal y al bloqueo de las prostaglandinas renales. Además, los AINEs bloquean la natriuresis inducida por la espironolactona al mismo tiempo que compiten con ella.<sup>62</sup> Por lo tanto, pueden precipitar hiponatremia, refractariedad a los diuréticos y LRA.<sup>8</sup>

### Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) y Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)

En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada con HPCS, existe un aumento de la actividad del SRAA.<sup>17</sup> A medida que la enfermedad progresa y se suman complicaciones como la miocardiopatía, el mantenimiento de una presión arterial adecuada en la cirrosis con ascitis depende de la activación de sistemas vasoconstrictores endógenos. Por lo tanto, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) deben evitarse, ya que pueden inducir hipotensión arterial y deterioro de la función renal.<sup>11,65</sup> Esto se demostró en un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, donde la tasa de filtración glomerular y la excreción urinaria de sodio disminuyeron significativamente en pacientes con ascitis tratados con captopril.<sup>63</sup>

## POSOLOGÍA DE LOS DIURÉTICOS

En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada y ascitis, el tratamiento de monoterapia con espironolactona se recomienda con una dosis oral inicial de 100 mg/d, con incrementos graduales hasta 400 mg/d. Este enfoque es eficaz para movilizar la ascitis en 60-80% de los pacientes no azotémicos.<sup>26,31,40</sup>

Como se mencionó anteriormente, en el tratamiento combinado de espironolactona y furosemida, ya sea de manera secuencial o desde el inicio, la furosemida, un diurético de asa, ayuda a reducir el riesgo de hiperpotasemia en pacientes con cirrosis. La terapia combinada puede comenzar con dosis de 40 mg/d de furosemida y 100 mg/d de espironolactona. Si

no hay respuesta dentro de 4 a 5 días después del inicio del tratamiento, se puede incrementar la dosis de furosemida a 80 mg/d y la de espirolactona a 200-300 mg/d, alcanzando un máximo de 160 mg/d y 400 mg/d, respectivamente.<sup>31,40,64</sup>

El objetivo del tratamiento es asegurar que la excreción urinaria de sodio supere los 78 mmol/d (ingesta de 88 mmol/d menos una excreción no urinaria de 10 mmol/d). Una proporción de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en una muestra de orina aleatoria entre 1.8 y 2.5 tiene una sensibilidad de 87.5%, una especificidad de 56-87.5% y una precisión de 70-85% para predecir una excreción urinaria de sodio de 24 horas de 78 mmol/d.<sup>13</sup>

Después de confirmar una adecuada movilización de la ascitis, se debe ajustar la dosis de los diuréticos para mantener a los pacientes con ascitis mínima o nula, evitando así los efectos secundarios asociados al uso de diuréticos, como insuficiencia renal, encefalopatía hepática, trastornos electrolíticos y ácido-base, ginecomastia y calambres musculares.<sup>8,31,40,64</sup>

En pacientes que no responden a la movilización de la ascitis, evaluar la excreción urinaria de sodio en un periodo de 24 horas puede ser útil para guiar el tratamiento. Si la excreción es menor a la ingesta, esto indica una dosis insuficiente. En ausencia de recolección de orina de 24 horas, una relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> urinaria al azar  $\leq 1$  sugiere natriuresis insuficiente, lo que requiere un incremento en la dosis de diuréticos. Por otro lado, una relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> urinaria  $> 1$  puede indicar incumplimiento dietético. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) generalmente requieren dosis más altas de diuréticos de asa y dosis más bajas de antagonistas de la aldosterona.<sup>8</sup>

#### ABREVIATURAS

• **HTP**: Hipertensión Portal • **GPVH**: Gradiente de Presión Venosa Hepática • **cACLD**: Compensated Advanced Chronic Liver Disease • **HPCS**: Hipertensión Portal Clínicamente Significativa • **ET**: Elastografía de Transición • **PBE**: Peritonitis Bacteriana Espontánea • **PGV**: Paracentesis de Gran Volumen • **ON**: Óxido Nítrico • **SRAA**: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona • **LRA**: Lesión Renal Aguda • **EH**: Encefalopatía Hepática • **AINES**: Antiinflamatorios No Esteroides • **IECAs**: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina • **ARA II**: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II • **ERC**: Enfermedad Renal Crónica

#### REFERENCIAS

1. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022

2. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
3. De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
4. Mendizabal M, Cançado GGL, Albillos A. Evolving portal hypertension through Baveno VII recommendations. *Ann Hepatol*. 2024;29(1):101180. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101180.
5. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites [published correction appears in *Liver Int*. 2020 May;40(5):1247]. *Liver Int*. 2020;40 Suppl 1:128-135. doi:10.1111/liv.14361.
6. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 15;4(1):33]. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):23. Published 2018 Sep 13. doi:10.1038/s41572-018-0022-7.
7. Runyon BA. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(4):410-412. doi:10.1097/00004836-198808000-00013.
8. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-1048. doi:10.1002/hep.31884.
9. Jack JK. Managing ascites in patients with cirrhosis. *JAAPA*. 2023;36(11):1-5. doi:10.1097/01.JAA.0000979508.71082.33.
10. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407-1414. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears

- in *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1207]. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
12. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1: S69-S89. doi:10.1016/s0168-8278(03)00007-2.
  13. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9-29. doi:10.1136/gutjnl-2020-321790.
  14. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014;18(2):281-291. doi: 10.1016/j.cld.2013.12.001
  15. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol.* 1992;16(1-2):249-250. doi:10.1016/s0168-8278(05)80128-x.
  16. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(5): G980-G987. doi:10.1152/ajpgi.00336.2005.
  17. Cárdenas A, Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):607-622. doi:10.1016/s1521-690x (03)00052-6.
  18. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):670-685. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.048.
  19. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology.* 1998;114(6):1296-1303. doi:10.1016/s0016-5085(98)70436-6.
  20. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion.*

1985;31(4):189-193. doi:10.1159/000199198.

21. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest.* 1990;20(1):111-117. doi:10.1111/j.1365-2362.1990.tb01800.x.
22. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1991;14(2):231-236.
23. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol.* 2011;31(6):483-494. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.003.
24. Sehgal R, Singh H, Singh IP. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in patients of cirrhosis of liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(4):535-539. doi:10.1097/MEG.0000000000001678.
25. Sun Q, Sever P. Amiloride: A review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(4):1470320320975893. doi:10.1177/1470320320975893.
26. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology.* 1994;19(1):72-79.
27. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol.* 2003;39(2):187-192. doi:10.1016/s0168-8278(03)00188-0.
28. Bartoli E, Rossi L, Sola D, Castello L, Sainaghi PP, Smirne C. Use, misuse and abuse of diuretics. *Eur J Intern Med.* 2017; 39:9-17. doi: 10.1016/j.ejim.2017.01.016.
29. Herchuelz A, Deger F, Douchamps J, Ducarne H, Broekhuysen J. Comparative pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with oedema. *Arzneimittelforschung.* 1988;38(1A):180-183.
30. Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jüngst D, Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind

cross-over trial. *J Hepatol.* 1993;17(3):353-358. doi:10.1016/s0168-8278(05)80217-x.

31. Moore KP, Wong F, Gines P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003;38(1):258-266. doi:10.1053/jhep.2003.50315.
32. Morando F, Rosi S, Gola E, *et al.* Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int.* 2015;35(5):1508-1515. doi:10.1111/liv.12583.
33. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol.* 1981;3 Suppl 1:73-80. doi:10.1097/00004836-198100031-00016.
34. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, *et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology.* 1983;84(5 Pt 1):961-968.
35. Santos J, Planas R, Pardo A, *et al.* Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol.* 2003;39(2):187-192. doi:10.1016/s0168-8278(03)00188-0.
36. Singh V, De A, Mehtani R, *et al.* Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatol Int.* 2023;17(4):792-826. doi:10.1007/s12072-023-10536-7.
37. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, *et al.* Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut.* 2010;59(1):98-104. doi:10.1136/gut.2008.176495.
38. Arroyo V, Bosch J, Casamitjana R, Cabrera J, Rivera F, Rodés J. Use of piretanide, a new loop diuretic, in cirrhosis with ascites: relationship between the diuretic response and the plasma aldosterone level. *Gut.* 1980 Oct;21(10):855-9. doi: 10.1136/gut.21.10.855. PMID: 7439805; PMCID: PMC1419382.



39. Campra JL, Reynolds TB. Effectiveness of high-dose spironolactone therapy in patients with chronic liver disease and relatively refractory ascites. *Am J Dig Dis.* 1978;23(11):1025-1030. doi:10.1007/BF01263103.
40. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
41. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo [published correction appears in *J Hepatol* 1997 Jun;26(6):1430]. *J Hepatol.* 1997;26(3):614-620. doi:10.1016/s0168-8278(97)80427-8.
42. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006 Oct;55 Suppl 6(Suppl 6):vi1-12. doi: 10.1136/gut.2006.099580. PMID: 16966752; PMCID: PMC1860002.
43. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet.* 1966;1(7446):1049-1052. doi:10.1016/s0140-6736(66)91005-1.
44. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2001;120(1):170-178. doi:10.1053/gast.2001.21193.
45. Mustika S, Susanto JP, Lesmana CRA. Association between the severity of liver cirrhosis with quality of life and its impact on clinical practice. *Egypt Liver Journal* 2023;13: 66 doi:10.1186/s43066-023-00299-z
46. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology.* 1986;90(6):1827-1833. doi:10.1016/0016-5085(86)90249-0.
47. Ali MH, Kabir MA, Islam MS, et al. Study on Precipitating Factor of Chronic Hepatic Encephalopathy. *Mymensingh Med J.* 2020;29(4):800-806.
48. Higuera-de-la-Tijera F, Velarde-Ruiz Velasco JA, Raña-Garibay RH, et al. Current vision on diagnosis and comprehensive care in hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(2):155-

174. doi:10.1016/j.rgmxe.2023.04.006

49. Chen A, Tait C, Minacapelli C, Rustgi V. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy: A Framework for Clinicians. *Clin Liver Dis* 2024. Dis-  
ponible online en: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2024.01.002>
50. Praharaj DL, Anand AC. Clinical Implications, Evaluation, and  
Management of Hyponatremia in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*.  
2022;12(2):575-594. doi: 10.1016/j.jceh.2021.09.008.
51. Pantham G, Post A, Venkat D, Einstadter D, Mullen KD. A New Look  
at Precipitants of Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *Dig Dis  
Sci*. 2017;62(8):2166-2173. doi:10.1007/s10620-017-4630-y.
52. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology  
and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3197-3205.  
doi:10.3748/wjg.v21.i11.3197
53. Stripp B, Taylor AA, Bartter FC, et al. Effect of spironolactone on sex  
hormones in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(4):777-781.  
doi:10.1210/jcem-41-4-777.
54. Dimitriadis G, Papadopoulos V, Mimidis K. Eplerenone reverses spiro-  
nolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics. *Hepatol Int*.  
2011 Jun;5(2):738-9. doi: 10.1007/s12072-010-9235-x. Epub 2010  
Dec 21. PMID: 21484105; PMCID: PMC3090552.
55. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps:  
evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996;23(2):264-273.  
doi:10.1002/hep.510230211.
56. Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, et al. Effect of furosemide on mus-  
cle cramps in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*.  
2020;35(1):76-81. doi:10.1111/jgh.14820.
57. Hanai T, Shiraki M, Miwa T, et al. Effect of loop diuretics on skele-  
tal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*.  
2019;49(1):82-95. doi:10.1111/hepr.13244.
58. Sawada Y, Shiraki M, Iwasa M, et al. The effects of diuretic use and  
the presence of ascites on muscle cramps in patients with cirrhosis: a  
nationwide study. *J Gastroenterol*. 2020;55(9):868-876. doi:10.1007/  
s00535-020-01694-8.

59. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1859-1863. doi:10.1016/0016-5085(87)90616-0.
60. Sarin SK, Sachdev G, Mishra SP, et al. Bumetanide, spironolactone and a combination of the two, in the treatment of ascites due to liver disease. A prospective, controlled, randomized trial. *Digestion*. 1988;41(2):101-107. doi:10.1159/000199738.
61. Iber FL, Baum RA. Bumetanide in refractory ascites of cirrhosis of the liver: a comparison with furosemide. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(11):697-700. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb05686.x.
62. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. *Drugs*. 1985;30(1):32-41. doi:10.2165/00003495-198530010-00004.
63. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1993;104(2):588-594. doi:10.1016/0016-5085(93)90431-b.
64. Angeli P. Current management of uncomplicated ascites. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Jun 21;2(3):125-127. doi: 10.1002/cld.193. PMID: 30992843; PMCID: PMC6448635.
65. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-1653. doi:10.1002/hep.26359.

# Capítulo 13

---

## Enzimas Pancreáticas y Galactosidasas

Dr. Luis Uscanga Dominguez<sup>A</sup>, Dr. Mario Peláez Luna<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La intolerancia a la lactosa se clasifica con base en la sintomatología presentada por el paciente, puede presentarse como hipolactasia o digestión deficiente para digerir la lactasa.
- Debido a su mínima absorción sistémica materna, la pancreatina se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia.
- Las enzimas pancreáticas provienen de origen porcino y contienen purinas, por lo que es necesario tener cuidados adicionales en pacientes con hiperuricemia y gota.

## ENZIMAS PANCREÁTICAS

### Definición y Clasificación

**L**as enzimas pancreáticas incluyen a la lipasa, amilasas y proteasas. La lipasa es una enzima digestiva implicada en la hidrólisis y degradación de las grasas. La deficiencia de lipasa provoca una mala absorción de grasas. La amilasa es una enzima digestiva implicada en la hidrólisis y digestión de los almidones; su deficiencia o alteraciones en su metabolismo provocan una mala absorción de carbohidratos complejos. Las proteasas son enzimas implicadas en la degradación de proteínas y aminoácidos; la deficiencia de proteasa provoca mala absorción de aminoácidos y la degradación de proteínas esenciales.<sup>1,2</sup>

---

<sup>A</sup>Departamento de Gastroenterología, Insitituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>B</sup>Profesor Asociado de Medicina, División de Investigación. Facultad de Medicina UNAM, Departamento de Gastroenterología, Insitituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

- Las enzimas pancreáticas exógenas (EPE) son versiones exógenas de estas enzimas, pero de origen porcino. Se han desarrollado fórmulas que contienen distintas concentraciones de amilasa, lipasa y proteasas. A esta mezcla se le conoce como pancreatina. Generalmente, es incorporada en microesferas con recubrimiento entérico que las protege de la degradación por el ácido gástrico y proporciona una mejor dispersión de estas en el quimo.

### **Mecanismo de Acción**

Las EPE actúan localmente dentro del lumen intestinal donde digieren grasas, proteínas y carbohidratos. El principal sitio de acción es el duodeno.

Las enzimas pancreáticas orales parecen inhibir la secreción exocrina pancreática a través de un mecanismo de retroalimentación negativa que involucra proteasas intraduodenales y páncreas exocrino, por lo que, además de mejorar o reemplazar la digestión, se han usado en el manejo de dolor en algunos casos de pancreatitis crónica.<sup>1,2</sup>

### **Indicaciones**

La administración exógena de enzimas pancreáticas (terapia de reemplazo enzimático pancreático o TREP) es parte del tratamiento de la insuficiencia digestiva. Los objetivos de la TREP incluyen mantener una actividad enzimática intraduodenal adecuada para lograr una adecuada digestión de los alimentos ingeridos que permita su absorción.

- La insuficiencia pancreática exocrina (IPEX) puede ocurrir posterior a eventos graves de pancreatitis aguda; también es una complicación de la pancreatitis crónica, fibrosis quística, y se ha observado en patologías con un páncreas íntegro pero que provoca alteraciones en la estimulación de la secreción pancreática, o bien, se asocia a una incoordinación en la mezcla del quimo gástrico y la secreción pancreática, como puede observarse en algunas enteropatías (enfermedad celíaca, esprúe tropical, etc.) y cirugías de derivación gástrica (gastro yeyuno anastomosis, bypass gástrico, etc.).<sup>1-4</sup>

### **Efectos Adversos y Contraindicaciones**

Las contraindicaciones de la administración de pancreatina incluyen hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la formulación o hipersensibilidad a la proteína de cerdo.

- Los efectos adversos más comunes son dolor de cabeza, irritación bucal, dolor abdominal, linfadenopatía, congestión nasal y dolor de cuello. En particular, se ha observado infección por estreptococos betahemolíticos con el uso de pancreatina, aunque la frecuencia es extremadamente baja.
- Los efectos secundarios poco frecuentes (menos del 1%), pero graves, incluyen anafilaxia, duodenitis y síndrome de obstrucción intestinal distal.
- En pacientes con hiperuricemia o gota, antecedentes de obstrucción gastrointestinal recurrente, íleo meconial, antecedentes de síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn o hipoglucemia/hiperglucemia, se debe tener especial cuidado.
- Se han reportado casos de colonopatía fibrosante, especialmente, cuando las dosis superan las 2,500 unidades de lipasa/kg de peso corporal por comida, o más de 10,000 unidades de lipasa/kg de peso corporal por día. Debido a que los productos de enzimas pancreáticas de origen porcino contienen purinas que pueden aumentar el ácido úrico en sangre, se debe tener cuidado en pacientes con hiperuricemia y gota.<sup>3</sup>
- La pancreatina tiene un factor de riesgo de embarazo C, por lo que se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia. No hay datos adecuados en seres humanos, pero, no se espera daño fetal o infantil, debido a la mínima absorción sistémica materna.<sup>7</sup>
- Su origen porcino les confiere un riesgo teórico de transmisión viral y este riesgo se minimiza siguiendo las instrucciones de dosificación adecuadas.

## Interacciones

La pancrelipasa puede interactuar con ciertos fármacos como la acarbo-sa y las sales de calcio o magnesio.

## Administración y Posología

La pancreatina, como ya se mencionó, es un medicamento que contiene diferentes cantidades de lipasa, amilasa y proteasas. La cantidad mínima de actividad de lipasa necesaria al interior del duodeno, es 40-60 UI/ml, que equivale a un acumulado de 25,000-40,000 UI de lipasa por cada comida.

- La medición de lipasa como referente de función pancreática y determinante principal de la TREP, se debe a que la síntesis de esta enzima es la primera en disminuir comparada con las otras, además,

comparada con otras enzimas pancreáticas, la lipasa tiene una vida media luminal corta y suele desnaturalizarse fácilmente en condiciones ácidas, que concurren en insuficiencia pancreática, pues disminuye la secreción de bicarbonato.<sup>2</sup>

- Para lograr las cantidades mencionadas, se debe administrar 10 veces más la cantidad mínima necesaria, o bien, administrarla en una cubierta que la proteja de la inactivación ácida y proteólisis (microesferas con cubierta entérica). Las microesferas facilitan la llegada de las enzimas de manera intacta al duodeno y son liberadas paulatinamente mientras se incrementa el pH en sus porciones distales y las zonas proximales del yeyuno, lo que cambia el sitio de digestión a porciones más distales del intestino delgado.<sup>3,4</sup>
- La pancreatina debe ingerirse junto con los alimentos y se recomienda tomar media dosis con refrigerios. La posología mínima/máxima en adultos con insuficiencia pancreática exocrina es de 500-2,500 unidades de lipasa/kg/dosis, o bien, al menos un equivalente a 10% de la secreción pancreática habitual por alimento, que suele ser entre 30-40 mil unidades de lipasa, vía oral con cada comida o refrigerio.

## Supervisión

No existen niveles terapéuticos en cuanto a seguimiento. El seguimiento del efecto del fármaco y el perfil de efectos adversos se basará en datos y síntomas clínicos, incluidos síntomas abdominales, ingesta nutricional, peso, crecimiento (en niños), carácter de las heces y grasa fecal. Se recomienda la monitorización de la glucosa, si el paciente tiene riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.

## GALACTOSIDASAS

### Definición

Las galactosidasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de glucósidos, que, en su estructura, contienen galactosa. Por otro lado, la lactosa es un galactósido formado por la unión de glucosa y galactosa, que, en su forma nativa, no se absorbe en el tubo digestivo, por lo que requiere acción de la lactasa, enzima que se sintetiza en el enterocito y que se expresa en su borde en cepillo. La actividad enzimática de la lactasa intestinal determina la capacidad digestiva de cada persona y, éste, es un rasgo genéticamente determinado que, para fines prácticos, divide al género

humano en dos grupos cuya frecuencia es variable: los que pueden digerir lactosa y los que son incapaces de hacerlo.<sup>3</sup>

## Clasificación

Las galactosidasas se clasifican en alfa o beta galactosidasa, de acuerdo al tipo de enlace glucosídico que establece la galactosa con el resto de la estructura molecular. La lactasa corresponde a una beta 1,4 galactosa-glucosa y es la beta-galactosidasa más común.

## Mecanismo de Acción

La lactasa rompe el enlace glucosídico entre glucosa y galactosa liberando estos monosacáridos, que, de esta manera, se absorben en el intestino delgado a través del transportador activo sodio-glucosa T1 (SGLT-1; *sodium-glucose linked transporter*).

## Indicaciones

De particular relevancia son los términos que se deben utilizar para clasificar a las personas que presentan síntomas cuando ingieren leche o derivados:

- Intolerancia es un parámetro subjetivo, que se limita a las molestias que el individuo asocia con la ingesta de lácteos que, generalmente, se evalúa mediante cuestionarios estructurados. Los síntomas pueden, o no, deberse a la digestión deficiente de lactosa.
- No persistencia de lactasa (hipolactasia) denota menor cantidad de lactasa en el borde en cepillo de los enterocitos, que debe demostrarse de manera objetiva, midiendo la actividad enzimática en biopsias de mucosa de intestino delgado.
- Digestión deficiente es la incapacidad del tubo digestivo para digerir una cantidad determinada de lactosa. La forma de demostrarla es a través de pruebas que utilizan retos con lactosa disuelta en agua o leche entera y medir el nivel de glucosa en sangre o las partes por millón de hidrógeno en aire espirado. Actualmente, se considera que la prueba ideal de diagnóstico es la cuantificación de hidrógeno en aire espirado después de la administración de una carga de 25 g de lactosa.<sup>4</sup>
- En la atención de personas con intolerancia a leche y derivados debe tenerse en cuenta que, la intensidad de los síntomas depende de la



cantidad de lactosa ingerida. Se ha demostrado que las personas con hipolactasia toleran dosis bajas de lactosa, sobre todo, si se ingieren con otros alimentos; por otro lado, la restricción indiscriminada de lácteos puede ocasionar carencias nutrimentales, si no se prescribe una dieta adecuada. De esta manera, la primera estrategia es disminuir la cantidad de lactosa y sugerir que los lácteos se consuman con otros alimentos.

- En los casos de intolerancia aislada a la lactosa pueden recomendarse productos deslactosados o la administración concomitante de lactasa obtenida de hongos (*Aspergillus oryzae*) o levaduras (*Kluyveromyces lactis*). Sin embargo, ninguna de estas medidas cuenta con un apoyo suficientemente fuerte debido a los diseños experimentales y la dificultad de separar el efecto neto de los lácteos del producido por otros alimentos capaces de causar las mismas molestias (FODMAP).

Dos beta-galactosidasas (1 y 2) de *Aspergillus carbonarius* ATCC6276 que se pueden utilizar solas o con lactasa, mostraron resultados prometedores, sobre todo, por la estabilidad que tuvieron en medio ácido.<sup>5-7</sup>

## Eventos Adversos

No se han reportado eventos adversos.

## Interacciones Medicamentosas

No existe interacción con medicamentos.

## Posología

La única presentación de lactasa que existe en México tiene 10,000 ALU FCC/Unidades de lactasa por tableta. Se recomienda el consumo de una o dos tabletas antes de ingerir lácteos.

## Disponibilidad en México

Producto disponible en México etiquetado como suplemento de venta libre.

**ABREVIATURAS**

• **EPE:** Enzimas Pancreáticas Exógenas • **TREP:** Terapia de Reemplazo Enzimático Pancreático • **IPEx:** Insuficiencia Pancreática Exocrina • **SGLT-1:** Sodium-glucose Linked Transporter • **FODMAP:** Oligosacáridos, Fructanos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles

**REFERENCIAS**

1. Hiele M Ghoss Y, Rutgeerts P, Vantrappen G. Starch digestion in normal subjects and patients with pancreatic disease, using a  $^{13}\text{C}$  breath test. *Gastroenterology* 1989; 96:503-509
2. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288:818-815
3. Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother.* 2011;45:658-66.
4. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018; 47:1015-1018.
5. Lankish PG, Lembcke B, Wemken G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* 1986;128:39-53.
6. Baker SS, Borowitz D, Baker RD. Pancreatic exocrine function in patients with cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:227-233.
7. Lankish PG Pancreatic enzyme therapy following surgical procedures in the gastrointestinal tract. *Pancreatology* 2001;1(suppl 1) 1-72.
8. Isaksoon G Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:97-102.
9. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al.: High-dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997, 336:1283–1289.
10. Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:542-546.

11. Brady MS, Garson JL, Krug SK, et al. An enteric coated high buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106:1181-1186.
12. Regan PT, MalageladaJR, DiMAGno EP, Glanzman SL, Go VL. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1977; 297:854-858.
13. Szilagyi A. Adult lactose digestion status and effects on disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29:149-156.
14. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G. (PROMOTERS OF THE CONSENSUS), Montalto M, Di Stefano M, et al, Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (Suppl. 1): 1-49.
15. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, McDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al. Systematic review: Effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Int Med* 2010; 152; 797-803.
16. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: A grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006; 136:1107-1113.
17. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose intolerance in adults: biological mechanisms and dietary management *Nutrients* 2015; 7:8020-8035; doi:10.3390/nu7095380.

# Capítulo 14

---

## Farmacología Gastrointestinal: Vasopresina y Octreotida

Dr. Louis F. De Giau Triulzi<sup>A</sup>, Dra. Paulina Gálvez Castillejos<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La vasopresina es una hormona peptídica que regula la osmolaridad y la hemostasis cardiovascular, se libera en respuesta a cambios en la osmolaridad sérica, incrementando la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, la presión arterial.
- La vasopresina restaura el tono vascular en estados de choque vasopléjico; sus principales indicaciones son la reanimación cardiopulmonar, el choque séptico y el choque vasodilatador.
- El octreótide (también llamado sandostatina) es un análogo sintético de la hormona somatostatina que se secreta en el sistema nervioso central, páncreas y tracto gastrointestinal.
- Su principal función es antagonizar la actividad de la hormona de crecimiento, glucagón, insulina, serotonina y gastrina, reduciendo el flujo sanguíneo del lecho esplácnico.
- Sus principales indicaciones son el tratamiento de neoplasias endócrinas gastrointestinales, el tratamiento de hemorragia digestiva asociada a angiodisplasias y por várices esofágicas.
- Ambos fármacos se encuentran disponibles en México.

## VASOPRESINA

### Definición

**T**ambién conocida como hormona antidiurética (ADH) o arginina vasopresina, es una hormona peptídica (oligopéptido de 9 aminoácidos) que regula osmolaridad y homeostasis cardiovascular. Se libera desde los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, se almacena en la

---

<sup>A</sup>Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Jefe del Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Español de México, Ciudad de México.

<sup>B</sup>Servicio de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Español de México, Ciudad de México.

parte posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y se libera en respuesta a cambios en osmolaridad sérica o en el volumen sanguíneo, incrementando resistencia vascular periférica y, a su vez, tensión arterial.<sup>1</sup> Diversos estudios han mostrado que una disminución de 10% del volumen circulante es suficiente para incrementar liberación basal de esta hormona; asimismo, los niveles se incrementan exponencialmente conforme se depleta el volumen circulante, ya sea, o por pérdidas significativas de volumen, o por un estado de vasodilatación persistente.

La vasopresina posee dos efectos principales, dependiendo de los niveles plasmáticos circulantes. El efecto antidiurético se obtiene a niveles plasmáticos bajos (5 pg/ml) y el efecto vasopresor al exceder concentraciones plasmáticas de 30 pg/ml.<sup>2</sup>

## Clasificación

No aplica.

## Mecanismo de Acción

La vasopresina actúa a través de tres receptores: AVPR1A, AVPR1B y AVPR2. Los primeros desencadenan una señalización mediante fosfatidilinositol, lo que provoca apertura de compartimentos intracelulares y aumento de calcio intracitoplasmático. Por su parte, los receptores AVPR2 activan la vía de adenilato ciclasa para generar AMP cíclico. Todas las células musculares utilizan calcio como señal para la contracción. Las células musculares lisas vasculares son reguladas por una gran variedad de neurotransmisores y hormonas, los cuales interactúan con una red de vías de transducción de señales que influyen en los niveles de calcio celular, resultando en contracción celular.<sup>1</sup>

La vasopresina restaura el tono en estados de choque vasopléjico (resistente a catecolaminas) a través de los siguientes mecanismos:

- Actúa a nivel renal en la porción final del túbulo distal y en los túbulos colectores renales, incrementando reabsorción de líquidos, lo que conlleva un aumento de volumen sanguíneo, retorno venoso y, finalmente, de gasto cardíaco.
- Activa los receptores vasculares V1 (V1Rs), localizados principalmente en el músculo liso.
- Modula los canales de K<sup>+</sup> sensibles a ATP (K<sub>ATP</sub>).
- Modula las vías de óxido nítrico (NO).

- Potencia la acción de sustancias adrenérgicas y otros agentes vasopresores (principalmente norepinefrina y angiotensina II) mediante la unión con receptores acoplados a proteína G.

La infusión de vasopresina en pacientes en estado de choque disminuye los requerimientos de norepinefrina, mantiene presión arterial y gasto cardíaco, reduce resistencias vasculares y pulmonares y aumenta el gasto urinario. De manera paradójica, se ha observado que la vasopresina puede causar vasodilatación en ciertos lechos vasculares, lo que la distingue de otros agentes vasoconstrictores.<sup>3</sup>

## Indicaciones

### a) Reanimación cardiopulmonar

Durante el paro cardíaco y la reanimación, la activación del sistema nervioso simpático provoca un notable incremento en concentración de catecolaminas plasmáticas. Cuando la hipotensión arterial estimula el reflejo barorreceptor, se activan otras vías vasopresoras, como la liberación de vasopresina y el sistema renina-angiotensina. Durante la reanimación cardiovascular, la norepinefrina incrementa el consumo de oxígeno miocárdico a través de estimulación  $\beta$ -adrenérgica. En contraste, el uso de vasopresina (dosis de 40 UI) mejora vasoconstricción y perfusión de órganos y tejidos, obteniéndose mejores resultados, con menos arritmias posteriores a la cardioversión, mayores tasas de éxito en la reanimación y un mejor efecto de vasoconstricción, incluso en presencia de acidosis tisular característica del estado de paro.

### b) Choque séptico

Es la forma más común de choque distributivo, causado por infecciones de bacterias gramnegativas. Su principal característica hemodinámica es una marcada vasodilatación arteriolar periférica, con una resistencia vascular sistémica baja, gasto cardíaco reducido, hipotensión severa y perfusión tisular inadecuada. Las endotoxinas bacterianas estimulan la síntesis de factor de necrosis tumoral e interleucina 1, entre otras citocinas, lo que incrementa generación de óxido nítrico, conocido por su efecto vasodilatador. Además, se activa el canal de K sensible a ATP a nivel vascular, lo que provoca hiperpolarización del músculo liso vascular y reduce la entrada de calcio, induciendo así la vasodilatación. La infusión exógena de vasopresina, a una dosis de 0.4 U/min, incrementa la presión arterial aproximadamente 50 mmHg en pacientes sépticos.

### c) Choque vasodilatador

Este estado de choque se caracteriza, no solo por hipotensión arterial debida a la vasodilatación periférica, sino también por una pobre respuesta a la terapia con fármacos vasopresores. En esta forma de choque, concentraciones de catecolaminas plasmáticas se encuentran marcadamente elevadas y el sistema renina-angiotensina está activado. Por lo tanto, la aparente vasodilatación e hipotensión es secundaria a una falla del músculo liso cardiovascular para contraerse. En cuanto a la vasopresina, se ha observado que, inicialmente, existe un aumento significativo de esta hormona, que luego disminuye. En el choque hemorrágico, concentraciones plasmáticas promedio de vasopresina superaron 300 pg/ml (normal <5 pg/ml) durante la fase aguda de la hipotensión con hemorragia; estas disminuyeron a menos de 30 pg/ml después de aproximadamente una hora de hipotensión sostenida. La corrección de las bajas concentraciones plasmáticas de vasopresina mediante su administración exógena resultó en un incremento de presión arterial en rangos que oscilan entre 25 y 50 mmHg.<sup>2</sup>

## Eventos adversos

Las dosis altas están asociadas con taquiarritmias, isquemia digital, cardíaca, esplácnica y cutánea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, hiponatremia, hipertensión pulmonar y trastornos de la agregación plaquetaria; dichos efectos suelen ser dependientes de la dosis. También se ha reportado anafilaxia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, vértigo, temblor distal, broncoespasmo, sudoración y urticaria.<sup>4,5</sup>

## Interacciones Medicamentosas

El uso de vasopresina con catecolaminas puede causar efectos aditivos en la presión arterial media y otros parámetros hemodinámicos. Asimismo, la combinación con indometacina puede prolongar el efecto de vasopresina en el índice cardíaco y en la resistencia vascular sistémica. Cuando se utiliza junto con agentes bloqueantes ganglionares, puede aumentar el efecto sobre la presión arterial media.

El uso de vasopresina con furosemida incrementa su efecto en aclaramiento osmolar y en flujo urinario. Además, el uso concomitante con medicamentos sospechosos de causar síndrome de secreción inadecuada de la ADH (SIADH), como inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, clorpropamida, enalapril,

metildopa, pentamidina, vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida y felbato, puede aumentar tanto efecto presor como efecto antidiurético de la vasopresina.

Por otro lado, el uso de vasopresina con medicamentos sospechosos de causar diabetes insípida, como demeclociclina, litio, foscarnet y clozapina, puede disminuir tanto el efecto presor como el antidiurético de la vasopresina.

## Posología

La dosis usual titulable de vasopresina se encuentra entre 0.01 y 0.04 UI/min, con una dosis máxima de 2 UI/min para lograr un efecto neurohumoral. Sin embargo, comúnmente, se administra una dosis fija de 0.03 UI/min (equivalente a 1.8–2 UI/h). La *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021 recomienda su uso en combinación con norepinefrina cuando la hipotensión es refractaria, e incluso como tratamiento de segunda línea en choque séptico, al alcanzar una dosis de norepinefrina entre 0.25 y 0.5 µg/kg/min. El objetivo adicional de su uso en este escenario es reducir la dosis de norepinefrina; no se recomienda su uso como monoterapia. Una vez que la presión arterial media se haya mantenido por 8 horas sin el uso de catecolaminas, se sugiere disminuir la dosis de vasopresina a 0.005 UI/min cada hora, según la tolerancia del paciente y bajo vigilancia del comportamiento hemodinámico.<sup>4,6</sup>

## Disponibilidad en México

Disponible en solución inyectable de 20 UI/ml, en frasco ampula de 1 ml. Recomendaciones de almacenamiento: Conservar protegido de la luz en su envase original, a una temperatura inferior a 25°C.

## OCTREOTIDA

### Definición

La octreotida, también conocida como Sandostatina, es un fármaco análogo de la hormona somatostatina, la cual es secretada en el sistema nervioso central, páncreas y tracto gastrointestinal. Esta hormona está codificada genéticamente en el cromosoma 3q28 y fue descubierta en 1973. La forma farmacológica de la octreotida tiene una mayor vida media y una



potencia de acción superior. Bioquímicamente, se compone de un octapéptido cíclico con un puente disulfuro, que contiene dos aminoácidos: fenilalanina y triptófano.<sup>7</sup>

## Clasificación

No aplica.

## Mecanismo de Acción

La octreotida antagoniza la actividad de la hormona de crecimiento, glucagón, insulina, serotonina y gastrina, además de reducir flujo sanguíneo al lecho esplácnico. La octreotida se une a receptores de somatostatina, acoplados a fosforilasas, a través de proteínas G y estimula contracción del músculo liso en vasos sanguíneos. También estimula producción de inositol 1,4,5-trifosfato y activa los canales de calcio celulares.

El metabolismo de la octreotida es hepático, con un volumen de distribución que varía entre 18.1 y 30.4 litros tras la administración intravenosa en sujetos sanos. Aproximadamente 65% de la dosis se une en el plasma a lipoproteínas y albúmina. Cerca de 40% se excreta a través del hígado, vía biliar y heces fecales, 30% a través de la filtración renal y el restante se encuentra en forma intacta en orina y heces fecales.<sup>8</sup>

## Indicaciones

### a) Tratamiento de neoplasias endócrinas gastrointestinales:

#### Terapia antisecretora

En pacientes con neoplasias endocrinas, la hipersecreción de neuropeptidos representa un problema clínico importante. Los síntomas más comunes son rubor (flush) y diarrea, como ocurre en el síndrome carcinoide, el cual se manifiesta debido a la liberación masiva de serotonina (5-hidroxitriptamina) e histamina. Aunque la cirugía curativa es posible en los tumores neuroendocrinos, el síndrome carcinoide se asocia principalmente con la presencia de metástasis hepáticas. En estos casos, se emplea el tratamiento paliativo con octreotida. Un metaanálisis reciente demostró que la octreotida reduce diarrea y el rubor en 65 y 72%, respectivamente.

### **Terapia antiproliferativa**

Hasta 90% de las neoplasias gastroenteropancreáticas poseen receptores de membrana para la somatostatina, lo que las convierte en candidatas para la terapia con análogos de esta hormona. Diversos estudios han mostrado que los análogos de la somatostatina pueden estabilizar y reducir proliferación celular de tumores; en algunos casos, la respuesta radiológica objetiva ha demostrado una estabilización del crecimiento tumoral en hasta 50% de los pacientes. Esto ha sido confirmado en dos estudios aleatorizados y controlados (PROMID y CLARINET), que indican que el uso de octreotida se asocia con una progresión tumoral significativamente más lenta.

### **Terapia con radionúclidos de péptidos receptores**

Como se mencionó previamente, las neoplasias endocrinas presentan una alta concentración de receptores de somatostatina, principalmente de los tipos 2 y 5. Por ello, la terapia con radionúclidos ha emergido como un tratamiento efectivo en neoplasias endocrinas gastroenteropancreáticas, bien diferenciadas, metastásicas, de grado bajo e intermedio. Esta terapéutica se implementó por primera vez en 1992 y, desde entonces, ha dado lugar al desarrollo de moléculas complejas con mejores resultados, como los radionúclidos <sup>90</sup>Y conjugados con péptidos DOTA (DOTATATE y DOTATOC), que se han asociado con una mejor calidad de vida y respuestas más prolongadas libres de enfermedad. En pacientes con neoplasias endocrinas inoperables y enfermedad metastásica, esta terapia ha mostrado una mejora en calidad de vida debido a la reducción de síntomas y mayores índices de supervivencia.<sup>9</sup>

### **b) Tratamiento de hemorragia digestiva asociada a angiodisplasias:**

La hemorragia digestiva por lesiones vasculares o angiodisplasias es un problema clínico relevante que puede manifestarse como un sangrado evidente o como anemia crónica. La principal localización de estas lesiones es el intestino delgado, lo cual representa un reto diagnóstico y, en algunos pacientes, dificulta su tratamiento. Varios estudios han descrito que la hipoxia tisular crónica estimula factores de crecimiento endotelial, lo que favorece la neoformación de dichas lesiones. En este contexto, octreotida de larga duración (administrado por vía subcutánea) ha demostrado ser efectivo. La tasa global de respuesta se estima entre 60 y 70%, lo que sugiere que es una opción costo-eficiente, generando una reducción significativa en los costos asociados a transfusiones sanguíneas, terapias sustitutivas de hierro, procedimientos endoscópicos e ingresos al servicio de urgencias.<sup>10</sup>

**c) Tratamiento de hemorragia digestiva por várices esofágicas:**

El tratamiento con agentes vasoactivos ha demostrado ser superior en términos de mortalidad intrahospitalaria y general, control de sangrado variceal, reducción de resangrado temprano (dentro de los 5 días posteriores al evento hemorrágico inicial) y disminución de requerimientos transfusionales. La octreotida ha mostrado tener una eficacia similar a la terlipresina, pero con menos efectos adversos, por lo que se recomienda continuar su administración durante 5 días posteriores al control endoscópico de la hemorragia.<sup>11</sup> Su principal mecanismo de acción, en este contexto clínico, es favorecer estabilidad hemodinámica mediante vasoconstricción esplácnica, inhibiendo liberación de hormonas vasodilatadoras como glucagón y sustancia P. Además, reduce irrigación intestinal postprandial y promueve agregación plaquetaria.<sup>12</sup>

**Eventos Adversos**

La hipocinesia vesicular puede dar lugar a formación de lodo biliar, colelitiasis y complicaciones asociadas (en hasta 15-30% de los casos). Otros efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperglucemia, hipoglucemia, cefalea, mareos, hipertransaminasemia, alteraciones en la absorción de grasas y vitamina B12, disfunción tiroidea y reacciones locales de hipersensibilidad en el sitio de aplicación, en el caso de la presentación subcutánea.

**Interacciones Medicamentosas**

El uso concomitante con betabloqueadores puede potenciar algunas arritmias, como bradicardia. Además, puede incrementar concentraciones plasmáticas de acenocumarol, abemaciclib y acalabrutinib y puede disminuir la eficacia de la acarbosa. Asimismo, reduce la absorción intestinal de ciclosporina y retrasa la absorción de cimetidina.

**Posología**

En tumores gastroenteropancreáticos endocrinos, la dosis varía ampliamente dependiendo de tipo de tumor, estadio clínico y objetivo del tratamiento. Para el mantenimiento, se sugiere inicialmente una dosis de 0.05 mg una o dos veces al día mediante inyección subcutánea, la cual se puede aumentar gradualmente a 0.1 a 0.2 mg tres veces al día, dependiendo de la respuesta clínica, el efecto sobre los niveles hormonales producidos

por los tumores (como en el caso de tumores carcinoides, la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético) y tolerabilidad del paciente.

Para control de diarrea severa, asociada a deshidratación en casos de síndrome carcinoide, puede ser necesaria la administración de un bolo inicial de 50 µg, seguido de una infusión continua a 50 µg/hr.<sup>9</sup> Para control de hemorragia y/o anemia por lesiones vasculares, se recomienda la aplicación subcutánea de 10 a 30 mcg mensuales.<sup>10</sup> En control de hemorragia variceal, se administra un bolo inicial de 50 µg seguido de una infusión continua a 50 µg/hr durante 5 días posteriores al control endoscópico de la hemorragia.<sup>11,12</sup>

## Disponibilidad en México

Disponible como solución inyectable de 1 g/5 ml en frasco ampula de 5 ml para aplicación intravenosa e infusión y como suspensión inyectable de 20 mg para administración subcutánea (liberación prolongada).

### ABREVIATURAS

• **ADH:** Hormona Antidiurética • **AMP:** Adenosín Monofosfato • **ATP:** Adenosín Trifosfato • **pg:** Picogramos • **ml:** Mililitro • **mmHg:** Milímetros de Mercurio • **UI:** Unidades Internacionales • **Min:** Minuto • **SIADH:** Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética • **SSC:** Surviving Sepsis Campaign • **°C:** Grados Centígrados • **µg:** Microgramos • **h:** Hora

## REFERENCIAS

1. Holmes, CL., Landry, DW., Granton, JT. (2003). Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Critical Care*, 8:15, 15-23. DOI 10.1186/cc2338.
2. González-Chon, O., García-López, SMC. (2002). Vasopresina: usos en la práctica cardiovascular. *Arch Cardiol Mex*, 72(3), 249-260. ISSN 1405-9940.
3. Grmec, S., Mally, S. (2005). Vasopressin improves outcome in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation of ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: an observational cohort study. *Critical care*. 10:13. DOI 10.1186/cc3967.
4. Barahona-Correa, J., Pérez-Carrillo, V., Rondón-Carvajal J. (2023). Agentes vasoactivos en sepsis: revisión crítica de la literatura. *Pon-tificia Universidad Javeriana*. 64(2). <https://doi.org/10.11144/Jave>

riana.umed64-2.seps.

5. Carrillo-Esper, R., Leal-Gaxiola, P., (2009). Actualidades de fármacos vasopresores e inotrópicos en anestesia. *Rev Mex Anest*, 32(1),74-76. ISSN 0185-1012.
6. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 47, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
7. Lamberts, SW., Hofland, LJ. (2019). ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later. *European Journal of Endocrinology.* 181(5), R173-R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>.
8. Battershill, PE., Clissold, SP. (2012). Octreotide. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Conditions Associated with Excessive Peptide Secretion. *Drugs.* 38, 658-702. <https://doi.org/10.2165/00003495-198938050-00002>.
9. Stueven, AK., Kayser, A., Wetz, C. (2019). Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int. J. Mol. Sci.* 20(12), 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms20123049>.
10. Klimova, K., Padilla-Suárez, C., Giménez-Manzorro, A. (2015). Octreótido de acción prolongada (LAR) en el tratamiento de hemorragia digestiva por lesiones vasculares: estudio de coste-eficiencia. *Rev Esp Enf Dig.* 107(2), 79-88. ISSN 1130-0108.
11. Gralnek, IM., Camus-Duboc, M., García-Pagan, JC. (2022). Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 54(11), 1094-10120. DOI 10.1055/a-1939-4887.
12. Silva-P, G., Quera-P, R., Fluxa-G, F.(2004). Octreótido, tratamiento endoscópico o ambos en la hemorragia variceal activa en pacientes cirróticos: estudio multicéntrico. *Rev Med Chile*, 132, 285-294. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004000300002>.

# Capítulo 15

---

## Agentes Farmacológicos Usados en Endoscopia

Dra. Angélica Hernández Guerrero<sup>A</sup>, Dra. Beatriz Alejandra Sánchez Jiménez<sup>B</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La endoscopia gastrointestinal involucra agentes para estenosis, de volumen para hemorragia, procinéticos, antiespumantes, de contraste, entre otros.
- Los agentes de contraste se utilizan para poder diferenciar lesiones pancreáticas, visualizar el sistema venoso portal, evaluar la profundidad de la invasión de cánceres esofágicos y más.
- Los polvos hemostáticos concentran y activan plaquetas y factores de coagulación. El polvo funciona como barrera sobre el sitio sangrante.

### DEFINICIÓN

La endoscopia gastrointestinal es una técnica diagnóstica y terapéutica que permite visualizar el tracto digestivo mediante el uso de un endoscopio flexible. Durante los procedimientos endoscópicos, se pueden emplear varios agentes farmacológicos para facilitar la intervención, mejorar la visibilidad, prevenir complicaciones y promover la comodidad del paciente.

### CLASIFICACIÓN

#### Agentes Usados para Hemorragia

- Vasoconstrictores:** Estos agentes se utilizan para controlar la hemorragia activa durante la endoscopia. Incluyen epinefrina y soluciones

---

<sup>A</sup><sup>B</sup>Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología.

diluidas de adrenalina, que actúan localmente para contraer los vasos sanguíneos y reducir el sangrado.

- b) **Esclerosantes:** Los esclerosantes, como el polidocanol y el alcohol absoluto, se emplean para inducir la coagulación y la formación de trombos en várices esofágicas y úlceras sangrantes.
- c) **Cianoacrilato:** Utilizado en el tratamiento del sangrado variceal, el cianoacrilato es un adhesivo tisular que se inyecta en las varices esofágicas para sellarlas y detener la hemorragia.
- d) **Polvos Hemostáticos:** Estos polvos, como la celulosa microfibrilar y la gelatina absorbible, se aplican tópicamente en el sitio de sangrado para promover la coagulación y detener la hemorragia.

### Agentes de Volumen (*Bulking Agents*)

Son materiales inertes que se inyectan para modificar las propiedades físicas de un órgano. Se han investigado en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la incontinencia fecal y en la protección durante radioterapia, así como en procedimientos de disección y resección endoscópica.

### Agentes para Estenosis

- a) **Corticosteroides:** Se administran para reducir la inflamación y prevenir la formación excesiva de tejido cicatricial en áreas estenosadas, como en las estenosis esofágicas, posesofagectomía o anastomóticas.
- b) **Mitomicina:** Agente quimioterapéutico utilizado para prevenir la formación excesiva de tejido cicatricial en la esofagitis eosinofílica y otras condiciones que pueden provocar estenosis.

### Agentes Usados para Bloqueo

El uso de agentes neurolíticos ha sido estudiado mediante la aplicación por ultrasonido endoscópico para reducir el dolor en órganos abdominales, principalmente, en el páncreas. Estos agentes, incluyendo triamcinolona y etanol, se combinan con analgésicos como bupivacaína y lidocaína.

### Agentes usados para Ablación

Utilizados para tratar lesiones malignas y premalignas, como las lesiones pancreáticas, mediante su inyección con ultrasonido endoscópico.

## Procinéticos

Estos agentes estimulan el movimiento y la motilidad gastrointestinal, facilitando la evacuación gástrica y mejorando la visualización durante los estudios endoscópicos. Ejemplos de estos agentes incluyen la eritromicina y la metoclopramida.

## Antiespumantes

Son utilizados para reducir la formación de espuma durante los procedimientos endoscópicos y mejorar la visualización. Agentes como la simeticona y el polidimetilsiloxano son algunos ejemplos.

## Agentes de contraste

Se utilizan para la caracterización de la vasculatura y para diferenciar entre lesiones benignas y malignas, así como para ayudar en la etapificación y en la dirección de procedimientos terapéuticos mediante ultrasonido endoscópico.

## Agentes Usados en Hemorragia

### *Adrenalina (Epinefrina):*

- **Mecanismos de Acción en Hemorragia Gastrointestinal:**

La adrenalina logra la hemostasia mediante una combinación de compresión, vasoconstricción y activación plaquetaria. Este método es, probablemente, el más sencillo de los tratamientos, ya que no requiere visualización directa durante la inyección y es aplicable en lesiones tangenciales, incluso, cuando la punta del endoscopio está angulada o retroflexionada.<sup>1</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

La indicación más clara para el tratamiento de hemorragias gastrointestinales superiores no variceales activas es el uso de terapia endoscópica dual. Esta terapia incluye la inyección de epinefrina junto con agentes mecánicos o térmicos, recomendada, especialmente, en pacientes con úlceras que presentan sangrado continuo o características de alto riesgo (Forrest I-a, I-b, o II-a). Un metaanálisis realizado en 2007 por Marmo *et al.*, que incluyó 22 estudios, demostró una clara superioridad de la terapia endoscópica dual.<sup>2</sup>



En casos de profilaxis de sangrado pospolipectomía, se recomienda su uso cuando uno o más de los siguientes factores de riesgo están presentes: tamaño del pólipo mayor a 10 mm, edad superior a 65 años, localización en el hemicolon derecho, enfermedad cardiovascular o renal, uso de terapia anticoagulante, pedículo mayor a 5 mm y uso de corte puro.<sup>3</sup>

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos asociados con el uso de adrenalina pueden incluir taquicardia, hipertensión, arritmias cardíacas, palpitaciones, ansiedad, dolor de cabeza, temblores, náusea y vómito.

- **Interacciones Medicamentosas:**

La administración simultánea de epinefrina y agentes beta-bloqueantes puede antagonizar los efectos de la epinefrina y elevar el riesgo de hipertensión severa y bradicardia. Es necesario ejercer precaución al administrar epinefrina en conjunto con otros agentes vasoconstrictores, como la fenilefrina o la norepinefrina, debido al incremento en el riesgo de efectos cardiovasculares adversos.

- **Posología:**

La epinefrina diluida (1:10,000) es la preparación más comúnmente utilizada para la inyección endoscópica en el tratamiento de hemorragias gastrointestinales. La dosis y el volumen exactos pueden variar, según la gravedad y la ubicación del sangrado, así como las preferencias del médico tratante.

Se han estudiado diversas cantidades de epinefrina administradas para controlar la hemorragia. En el caso de la hemorragia gastrointestinal alta no variceal activa, los ensayos controlados aleatorizados mostraron que la hemostasia inmediata no varió significativamente entre los grupos que recibieron solo epinefrina. Sin embargo, la tasa de resangrado disminuyó, proporcionalmente, con el aumento del volumen inyectado. Se demostró que 40 ml era más efectivo que 30 ml, y 20 ml superaba a 10 ml.<sup>4</sup>

## ***Polidocanol***

- **Mecanismo de Acción:**

El polidocanol, un agente esclerosante, se utiliza para inducir la coagulación y la formación de trombos en várices esofágicas y úlceras sangrantes. Este agente actúa causando una lesión celular que

depende de la concentración del agente. La administración de polidocanol activa las señalizaciones celulares de calcio y las vías del óxido nítrico, llevando a la muerte celular.<sup>5</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

El polidocanol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de várices esofágicas y úlceras sangrantes en varios estudios clínicos. Aunque su uso ha sido respaldado por la evidencia en el manejo de la hemorragia gastrointestinal aguda, ha sido desplazado por fármacos más efectivos, como el cianoacrilato. En la actualidad, su uso se reserva para lesiones altamente vascularizadas, como los hemangiomas gastrointestinales.<sup>6</sup>

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos del polidocanol pueden incluir irritación local en el sitio de inyección, dolor, inflamación y, en raras ocasiones, reacciones alérgicas. En algunos casos, también puede presentarse una sensación transitoria de quemazón.

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas significativas con el polidocanol en su uso endoscópico para el tratamiento de hemorragias gastrointestinales.

- **Posología:**

Se utilizan entre 0.5 ml y 3 ml de polidocanol al 1% de forma intralesional. Se recomienda monitorear los cambios en la apariencia de las lesiones para determinar la cantidad total de polidocanol a administrar.

### *Cianoacrilato (n-Butyl 2-cyanoacrylate)*

- **Mecanismo de Acción:**

El N-butil-2-cianoacrilato es un adhesivo que polimeriza (se solidifica a partir de un estado líquido) de manera muy rápida. Se utiliza en la escleroterapia de várices esofágicas o gástricas grandes, en el cierre de heridas cutáneas y en la fijación de mallas para cirugía de hernia inguinal. El principio de esta técnica consiste en inyectar el pegamento en la variz, donde se solidifica, causando un efecto de taponamiento. Esto bloquea el sangrado y conduce a la obliteración del vaso con el tiempo. En ocasiones, se requiere más de un procedimiento para lograr la obliteración completa del vaso.<sup>7</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

En pacientes con várices gastroesofágicas tipo 2 (GOV2 de Sarin) y en aquellos con várices gástricas aisladas (IGV1 e IGV2 de Sarin), la inyección de cianoacrilato o adhesivo tisular representa el tratamiento de elección, ofreciendo los mejores resultados en términos de hemostasia, rehemorragia, cicatrización de úlceras y mortalidad. Durante este procedimiento se requiere un catéter de calibre 20, jeringas de lipiodol y una jeringa con la mezcla de *Lipiodol-glue*. La lubricación del canal de trabajo del endoscopio con lipiodol debe realizarse antes de inyectar la mezcla en la variz. Es preferible esperar unos segundos con la aguja de inyección aún dentro de la variz antes de retirarla lentamente y con cuidado. Al finalizar el procedimiento, el endoscopio debe retirarse rápidamente y el canal de trabajo debe cepillarse con cuidado. Además, se debe utilizar protección ocular durante el procedimiento para evitar lesiones, tanto en el paciente como en el equipo médico. La ultrasonografía endoscópica (EUS) se ha empleado para proporcionar hemostasia mediante angioterapia guiada por EUS, aprovechando las imágenes de alta resolución para visualizar con precisión la inyección hemostática en los vasos sangrantes.

Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis evaluó el efecto de la inyección endoscópica de cianoacrilato en el manejo de várices gástricas. Se incluyeron siete ensayos controlados aleatorios, en los que se informaron 126 muertes entre 583 pacientes con várices gástricas. El uso de cianoacrilato se asoció con una mortalidad general, significativamente, menor y una tasa de rehemorragia posterior a la hemostasia, notablemente, más baja, en comparación con otros enfoques de tratamiento que no incluían cianoacrilato. Además, el uso de cianoacrilato no se asoció con un aumento en los eventos adversos graves.<sup>8</sup>

- **Eventos Adversos:**

Existen ciertos eventos adversos, potencialmente mortales, relacionados con el procedimiento como sangrado, embolización sistémica del pegamento, incrustación de la aguja intravariceal y sepsis. La incidencia de sangrado inmediato o temprano después del procedimiento es de, aproximadamente, 6.8%. Este sangrado puede ocurrir, a veces, desde el sitio de punción inmediatamente después de retirar la aguja de la variz, debido a su obstrucción incompleta. Esto puede deberse a: 1) el uso de un líquido de lavado incompatible que provoca la solidificación prematura del pegamento dentro del catéter antes de su inyección, 2) el uso de un volumen insuficiente de líquido de lavado debido a la falta de información sobre el volumen muerto

del catéter de inyección, lo que resulta en una cantidad inadecuada de pegamento en la variz y 3) la retirada prematura de la aguja de la variz antes de una obstrucción varicosa adecuada, debido a la falta de conocimiento sobre el tiempo de solidificación del pegamento. Por otro lado, la retirada tardía de la aguja de la variz después de la inyección de pegamento puede resultar en la incrustación intravarietal de la aguja.

Por lo tanto, los parámetros cruciales para evitar el sangrado inmediato en el sitio de punción y la incrustación de la aguja intravarietal son: 1) la elección adecuada del líquido de lavado para llenar previamente el catéter y empujar el pegamento desde el catéter hacia la variz, 2) el cálculo preciso del volumen muerto del catéter de inyección utilizado y 3) el conocimiento del tiempo de solidificación del pegamento en uso, que determina el tiempo mínimo que la aguja debe permanecer dentro de la variz. Dado que existen varios catéteres de inyección y pegamentos NBC en el mercado, es fundamental conocer el volumen muerto y el tiempo de solidificación específicos de cada uno.<sup>8</sup>

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas significativas con el cianoacrilato en el contexto de su uso para el tratamiento de várices gastroesofágicas.

- **Posología:**

Se debe mezclar el cianoacrilato con lipiodol en una proporción de 1:1. Se inyectan de 1 a 3 ml en la várice. Es importante realizar una inyección posterior de agua estéril y evitar la succión para no dañar el equipo.<sup>9</sup>

### **Polvos Hemostáticos**

- **Mecanismo de Acción:**

TC-325 (Hemospray<sup>MR</sup>) logra la hemostasia mediante la adhesión al sitio sangrante, lo que produce un efecto de taponamiento mecánico. Al concentrar y activar plaquetas y factores de coagulación, promueve la formación de trombos. Físicamente, el polvo forma una barrera mecánica sobre el sitio sangrante, es absorbente y actúa como un separador de suero, aumentando, así, la concentración de factores de coagulación. Además, es electrostático debido a su carga negativa. Hemospray<sup>MR</sup> está aprobado en algunas regiones del mundo para el tratamiento de sangrado gastrointestinal superior

no varicoso. Se administra a través de un catéter de calibre 10 o 7, utilizando un bote presurizado con CO<sub>2</sub>.<sup>10</sup>

Ankaferd Blood Stopper<sup>MR</sup> (ABS) es una mezcla herbal tradicional turca que se ha utilizado durante siglos para tratar diversos tipos de sangrado complejo. Se han publicado numerosos estudios sobre la eficacia hemostática de ABS en el tratamiento de sangrado gastrointestinal superior de diversas causas.<sup>11</sup>

El sistema hemostático de polisacáridos EndoClot<sup>MR</sup> es el polvo hemostático más reciente disponible. Se utiliza para controlar el sangrado de vasos capilares, venosos o arteriolas en el tracto gastrointestinal. Su composición es muy sencilla y consiste en almidón.<sup>12</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

Hemospray<sup>MR</sup> y EndoClot<sup>MR</sup> han demostrado una alta tasa de hemostasia inmediata en estudios tanto en animales como en humanos. Su eficacia ha sido evaluada con éxito en pacientes con sangrado gastrointestinal superior no variceal en estudios prospectivos. También se han evaluado en casos de sangrado variceal y en gastropatía hipertensiva portal secundaria, aunque estos estudios han sido retrospectivos y han mostrado solo un efecto temporal (terapia de puente). Además, su uso ha sido evaluado en series de casos para hemorragias del tracto gastrointestinal inferior. Existe evidencia creciente para su uso en sangrado tumoral; un estudio prospectivo aleatorizado, publicado en 2023, evaluó su eficacia en 106 pacientes, logrando hemostasia inmediata en 100% de los casos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 30 días, ni en las tasas de resangrado a los 30 días, en comparación con el grupo control (sin tratamiento endoscópico).<sup>13</sup>

ABS ha sido estudiado en algunos pequeños estudios prospectivos, en los cuales, se ha logrado hemostasia inmediata, en la mayoría de los pacientes. Al igual que otros polvos hemostáticos, parece ser una terapia temporal y no se han observado diferencias a largo plazo en las tasas de resangrado.<sup>11</sup>

- **Eventos Adversos:**

Un reporte publicado en 2022, que evaluó una base de datos nacional en Estados Unidos, analizó 490 reclamaciones de informes de dispositivos médicos desde junio de 2018 hasta abril de 2022. Los eventos adversos relacionados con los pacientes incluyeron perforación (n=5), lesión o sangrado tisular no especificado (n=3),

reacción alérgica (n=1), fallo en la extracción del Hemospray<sup>MR</sup> (n=1) e infección (colangitis) por el uso de Hemospray<sup>MR</sup> en el conducto biliar (n=1). Además, dos miembros del personal sanitario informaron opresión en el pecho o dolor después de inhalar partículas de Hemospray<sup>MR</sup>.<sup>10</sup>

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas significativas con el uso de polvos hemostáticos en el tracto gastrointestinal.

- **Posología:**

Hemospray<sup>MR</sup> se administra mediante un dispositivo de aplicación que consta de un bote que contiene, aproximadamente, 20 gramos de polvo hemostático TC-325, un propelente comprimido de dióxido de carbono y un catéter de administración, que se introduce a través del canal de trabajo del endoscopio. Hemospray<sup>MR</sup> se aplica a través de un catéter de calibre 7-Fr o 10-Fr en ráfagas cortas, cada una de las cuales contiene un promedio de 1 a 5 gramos de polvo.

## Agentes de volumen (*Bulking Agents*)

- **Mecanismo de acción:**

Los agentes de aumento de volumen son materiales inertes que se inyectan en el tracto gastrointestinal u otros órganos para modificar las propiedades físicas de un órgano. La administración endoscópica de estos agentes se ha desarrollado para tratar diversos trastornos gastrointestinales, incluida la ERGE, incontinencia fecal, hemostasia, obesidad y protección contra la radioterapia.<sup>14</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

Los agentes de aumento de volumen se han investigado para el tratamiento de la ERGE. La técnica consiste en la implantación endoscópica de materiales inertes en la unión gastroesofágica para crear una barrera anatómica en el esfínter esofágico inferior y prevenir el reflujo. Sin embargo, a pesar de su atractivo inicial, debido a su simplicidad, estos tratamientos han mostrado una eficacia y seguridad limitadas. Se han ensayado varios agentes, como la inyección de colágeno bovino, el Sistema de Reparación de Reflujo Gatekeeper y Enteryx (no disponibles en México), con resultados modestos y problemas de seguridad significativos, que incluyen complicaciones como perforación esofágica y dolor torácico severo.

Para la incontinencia fecal se han utilizado agentes de aumento de volumen con el objetivo de aumentar el tono del esfínter anal y mejorar el control esfinteriano. Se ha evaluado la inyección de grasa autóloga y agentes biocompatibles, como el hialuronato estabilizado combinado con dextranómero (Solesta), con resultados mixtos en cuanto a eficacia y eventos adversos.

En la disección tisular endoscópica, los agentes de aumento de volumen se utilizan para levantar la lesión y separarla de la capa muscular, lo que facilita la resección y reduce el riesgo de lesiones térmicas o perforaciones. Se han probado varios agentes, como metilcelulosa de hidroxipropilo, ácido hialurónico, almidón hidroxietílico y agentes propietarios como Eleview y Orise, este último retirado del mercado en 2022.

En el tratamiento de la obesidad se han explorado agentes de aumento de volumen para excluir o expandir el tracto gastrointestinal con el objetivo de mejorar la saciedad o prevenir la absorción de nutrientes. Sin embargo, los estudios son limitados y se necesita más investigación para evaluar la eficacia y seguridad de estos agentes.

En la protección contra la radioterapia se ha investigado el uso de agentes de aumento de volumen para crear una barrera entre el duodeno y la superficie pancreática con el fin de prevenir la toxicidad entérica durante la radioterapia del cáncer de páncreas. Estudios preliminares con hidrogel inyectable han demostrado su seguridad y eficacia en la prevención de la toxicidad duodenal.

- **Eventos Adversos:**

Los agentes de aumento de volumen han mostrado diversos eventos adversos, dependiendo de su aplicación específica. Estas complicaciones incluyen perforación esofágica, dolor torácico, migración de implantes, abscesos rectales o prostáticos, reacciones alérgicas y eventos hemorrágicos, entre otros. Además, se han reportado problemas técnicos, como obstrucción del flujo de CO<sub>2</sub>, fallas en la activación o extracción del dispositivo y fractura del dispositivo, lo que puede comprometer la seguridad y eficacia del tratamiento.

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas específicas con los agentes de aumento de volumen utilizados en endoscopia gastrointestinal.

- **Posología:**

La dosificación de los agentes de aumento de volumen varía según el tipo de agente e indicación específica. Por lo general, se administran mediante inyección submucosa utilizando dispositivos endoscópicos estándar. La cantidad y frecuencia de la inyección dependen del tamaño y la extensión de la lesión, así como de la respuesta individual del paciente al tratamiento. Se requieren más estudios para establecer pautas de dosificación estandarizadas y optimizadas para cada indicación.

## Agentes para Estenosis

### *Corticosteroides*

La inyección endoscópica de esteroides se ha utilizado, principalmente, para el tratamiento de estenosis esofágicas refractarias y como profilaxis de estenosis esofágicas tras disecciones amplias. Estos esteroides se administran para reducir la inflamación y prevenir la formación excesiva de tejido cicatricial en áreas estenosadas, como las estenosis esofágicas, posesofagectomía o anastomóticas.<sup>15</sup>

- **Mecanismo de acción:**

La terapia con corticosteroides intralesionales se utiliza en el tratamiento de estenosis esofágicas refractarias de diversas etiologías. El mecanismo exacto por el cual los corticosteroides intralesionales mejoran la eficacia de la dilatación no está completamente claro. Sin embargo, se ha demostrado que estas inyecciones inhiben la formación de estenosis al interferir con la síntesis de colágeno, la fibrosis y los procesos de cicatrización crónica. Específicamente, la triamcinolona inhibe la transcripción de genes de proteínas de la matriz, incluyendo la fibronectina y el procolágeno, y reduce la síntesis de alfa-2-macroglobulina, un inhibidor de la actividad de la colagenasa. Además, se ha sugerido que los corticosteroides previenen la formación de contracturas cicatriciales al evitar la unión cruzada del colágeno. Estos medicamentos también disminuyen la curación fibrótica que ocurre después de la dilatación. En resumen, los corticosteroides intralesionales actúan suprimiendo la inflamación local y la fibrosis excesiva, facilitando la dilatación y previniendo la recurrencia de la estenosis.<sup>16</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

La terapia con corticosteroides intralesionales se utiliza, principalmente, en estenosis esofágicas refractarias, especialmente, en



aquellas de etiología benigna, como las pépticas, las causadas por ingestión de cáusticos, las anastomóticas, las relacionadas con radiación y las asociadas con enfermedad de Crohn. Los estudios han demostrado que esta terapia reduce la necesidad de dilataciones repetidas y aumenta el intervalo entre ellas. Se ha observado una mejora significativa en la sintomatología de los pacientes tratados con esta modalidad terapéutica. Además, se ha encontrado que es efectiva en diferentes grupos de edad, incluidos los pacientes pediátricos.

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos asociados con la terapia con corticosteroides intralesionales son generalmente leves y poco frecuentes. Estos pueden incluir infecciones locales, como esofagitis por *Candida albicans*, que suelen ser tratadas fácilmente con medicación antifúngica. Existe un riesgo teórico de perforación esofágica, mediastinitis o derrame pleural, aunque estos eventos son extremadamente infrecuentes. En casos excepcionales, se ha reportado un retraso en el crecimiento lineal en niños que reciben tratamiento intermitente con corticosteroides intralesionales.

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han documentado interacciones medicamentosas significativas con la terapia de corticosteroides intralesionales en el tratamiento de estenosis esofágicas.

- **Posología:**

La dosis y la concentración de corticosteroides utilizados en la terapia intralesional varían según el estudio y la preferencia del médico. Principalmente, se ha utilizado triamcinolona acetónido o acetato en concentraciones de 10 mg/ml o 40 mg/ml. La cantidad total de corticosteroide administrado por sesión varía entre 40 y 100 mg, distribuida en múltiples inyecciones alrededor de la estenosis. La frecuencia de las sesiones de inyección también varía, desde una única sesión hasta coincidir con el número de dilataciones requeridas. Se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes durante al menos 4 horas después de cada dilatación y sesión de inyección.

## **Mitomicina**

Agente quimioterapéutico utilizado para prevenir la formación excesiva de tejido cicatricial en la esofagitis eosinofílica y otras condiciones que pueden llevar a la estenosis.

- **Mecanismo de acción:**

La mitomicina C es un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y reduciendo la formación de colágeno fibroblástico. Se cree que su aplicación local en las estenosis esofágicas disminuye la tasa de restenosis al interferir con la proliferación celular y la formación de tejido cicatricial.

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

La aplicación de mitomicina C se ha utilizado en pacientes con estenosis esofágicas refractarias a tratamientos convencionales como dilatación con balón endoscópica, terapia incisional, colocación de estents o inyección de esteroides. Según un metaanálisis reciente que incluyó 8 estudios con un total de 101 pacientes, la mitomicina C demostró una tasa de éxito técnico del 95.82% y una tasa de éxito clínico del 95.34%. Se logró una respuesta completa en 58.47% de los pacientes, aunque se requirió intervención repetida en 43.99%. A pesar de que muchos casos requieren intervención adicional, la mayoría de los pacientes experimentan mejoría en los síntomas de disfagia.<sup>17</sup>

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos asociados con el procedimiento se han reportado en, aproximadamente, 14% de los casos, la mayoría de los cuales, se clasifican como leves a moderados según el léxico de la ASGE. Estos eventos incluyeron complicaciones como dolor, sangrado y perforación; sin embargo, en general, fueron manejables y no impidieron la continuidad del tratamiento.<sup>17</sup>

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas significativas con la mitomicina C en el contexto de su aplicación local en estenosis esofágicas. Sin embargo, se debe tener precaución al administrarla junto con otros agentes quimioterapéuticos o medicamentos que puedan incrementar el riesgo de toxicidad sistémica.

- **Posología:**

La concentración típica de mitomicina C utilizada en la mayoría de los estudios es de 0.4 mg/ml, con un volumen promedio de aplicación de 7.21 ml por sesión. Se realizan en promedio 3.25 aplicaciones por paciente. La posología exacta puede variar según las características individuales del paciente y la gravedad de la estenosis, por lo que se recomienda una evaluación cuidadosa por parte del médico tratante.<sup>17</sup>

## Agentes Usados para Bloqueo

- **Mecanismo de acción:**

Los bloqueos del plexo celíaco (CPB) y la neurolisis del plexo celíaco (CPN) son procedimientos guiados por ultrasonido endoscópico destinados a aliviar el dolor asociado con enfermedades pancreáticas, como el cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica. El CPB consiste en la inyección temporal de un esteroide y un anestésico local de acción prolongada en el plexo celíaco, mientras que el CPN implica la inyección de alcohol o fenol, agentes que inducen la ablación de las fibras nerviosas, generando un efecto más duradero.<sup>18</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

Estos procedimientos han demostrado ser, significativamente, efectivos en el alivio del dolor pancreático, con tasas de éxito del 70-80% en pacientes con cáncer de páncreas, y del 50-60%, en aquellos con pancreatitis crónica. Aunque estos procedimientos son efectivos para aliviar el dolor asociado con enfermedades pancreáticas, su eficacia a largo plazo es limitada y su impacto en la calidad de vida es controvertido. La duración media del alivio del dolor obtenido con el CPB es de, aproximadamente, 3 meses, por lo que se considera una medida temporal. Sin embargo, el CPN puede proporcionar un alivio más prolongado del dolor en pacientes con cáncer de páncreas. Aunque se han propuesto técnicas alternativas como la neurolesión de ganglios celíacos y la ablación por radiofrecuencia, se necesitan más estudios para validar su uso clínico.<sup>19</sup>

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos relacionados con estos procedimientos pueden incluir diarrea, aumento transitorio del dolor abdominal e hipotensión. Aunque la mayoría de los síntomas son leves y autolimitados, se han reportado complicaciones graves, como sangrado retroperitoneal, abscesos, complicaciones isquémicas abdominales y parálisis permanente. Después del procedimiento es necesario monitorear constantemente la presión arterial del paciente y otros signos vitales para detectar cualquier complicación. Se recomienda realizar un seguimiento cercano para evaluar la efectividad a largo plazo del procedimiento y para manejar cualquier complicación que pueda surgir.<sup>20</sup>

- **Interacciones Medicamentosas:**

Se debe tener precaución al realizar estos procedimientos en pacientes que estén recibiendo terapias antiplaquetarias o anticoagulantes, ya que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Además,

es necesario revisar y, si es necesario, modificar o suspender estas terapias para reducir el riesgo de sangrado durante el procedimiento.

- **Posología:**

En el CPB se suele inyectar una solución que contiene 20 ml de bupivacaína al 0.25%, seguida de 40-80 mg de triamcinolona. En el caso del CPN se utiliza una mezcla de alcohol o fenol con un anestésico local, con volúmenes de inyección que varían entre 10-20 ml. La dosis y concentración de los agentes utilizados pueden variar según las características individuales del paciente y la gravedad del dolor.<sup>18</sup>

## Agentes Usados para Ablación:

### *Etanol*

- **Mecanismo de acción:**

El etanol es un agente químico de baja viscosidad y costo efectivo que induce necrosis coagulativa en las células del tejido objetivo. Este proceso conduce a la formación de fibrosis, trombosis en vasos sanguíneos pequeños y tejido granulomatoso. Cuando se inyecta en una lesión quística o neoplásica, el etanol puede penetrar, selectivamente, en el tejido y provocar la muerte celular.<sup>21</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

El procedimiento de ablación guiado por ecografía endoscópica y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) se está utilizando como una alternativa terapéutica mínimamente invasiva para el cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC), los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET) y las lesiones quísticas pancreáticas (PCL). La inyección de etanol se ha propuesto principalmente para el tratamiento de PCL y PNET funcionales sintomáticos. Los estudios han demostrado que la ablación con etanol es segura y efectiva para lograr la resolución de quistes pancreáticos y reducir el tamaño de tumores sólidos.

Hasta la fecha, se han publicado algunos ensayos clínicos sobre la ablación de PCL. Todos los estudios sobre la ablación de quistes pancreáticos guiada por ultrasonido endoscópico han utilizado una aguja de calibre 22 para aspirar el líquido quístico bajo guía de ultrasonido. A través de la aguja se inyecta etanol en el quiste colapsado utilizando un volumen igual al aspirado. La cavidad puede llenarse y vaciarse, alternativamente, durante 5 minutos.

Gan *et al.* fueron los primeros en demostrar que la inyección de etanol guiada por ultrasonido endoscópico para la ablación de quistes pancreáticos es un procedimiento factible y seguro. Trataron a 25 pacientes con quistes pancreáticos y lograron la resolución del quiste en 35% de los pacientes durante un seguimiento de 6 a 12 meses. En cinco pacientes (33%) se realizó una resección quirúrgica y la patología describió un grado variable de ablación epitelial.<sup>22</sup>

Oh *et al.* evaluaron los resultados de la ablación de quistes pancreáticos guiada por ultrasonido endoscópico tras la inyección de etanol y paclitaxel. Un estudio inicial encontró que la resolución completa de los tumores quísticos pancreáticos se logró en 11 de 14 pacientes seguidos durante más de 6 meses. Se observaron complicaciones menores en un paciente, como hiperamilasemia y dolor abdominal.<sup>23</sup> El mismo grupo publicó un estudio posterior que involucró a una población más grande, reportando una resolución completa en 62% de los pacientes sin complicaciones mayores.<sup>24</sup>

DeWitt *et al.* realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, comparando el etanol con el lavado salino en 42 pacientes. El estudio mostró que el lavado guiado por EUS con etanol al 80% logró una mayor reducción en el tamaño quístico en comparación con la inyección de solución salina. Se observó ablación epitelial en un rango del 0% (con inyección de solución salina) hasta 50% o 100% (con uno o dos lavados de etanol, respectivamente) en los cuatro pacientes que se sometieron a cirugía.<sup>25</sup>

Dado que se han alcanzado tasas de ablación completa del 60-79% en estudios que agregaron paclitaxel al etanol, Moyer *et al.* publicaron un estudio piloto prospectivo aleatorizado (CHARM) que comparó la eficacia de la ablación con solución salina más una combinación de quimioterapia de gemcitabina y paclitaxel con un régimen sin alcohol, utilizando solución salina y los mismos agentes quimioterapéuticos en 10 pacientes con PCLs. Se encontraron tasas de ablación similares en ambos grupos, lo que demuestra la eficacia de la ablación guiada por EUS con agentes quimioterapéuticos, sin la adición de alcohol en el tratamiento de PCLs.<sup>26</sup>

- **Eventos Adversos:**

Los eventos adversos asociados con la ablación con etanol incluyen fiebre leve, dolor localizado y reacciones sistémicas como shock e intoxicación. En algunos casos, puede producirse pancreatitis aguda después del procedimiento. Sin embargo, en general, la tasa de

complicaciones es baja y el procedimiento se considera, relativamente, seguro.

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas significativas con el etanol utilizado para la ablación de lesiones pancreáticas.

- **Posología:**

La dosis de etanol utilizada para la ablación de lesiones pancreáticas varía según el tamaño y la ubicación de la lesión. Por lo general, se emplea una solución de etanol al 95%, 96% o 99%, que se inyecta directamente en la lesión a través de una aguja de pequeño calibre bajo guía ecográfica endoscópica. La cantidad de etanol inyectado depende del tamaño de la lesión y puede requerir varias sesiones de tratamiento para lograr la resolución completa.

## **Inyección Guiada por EUS de Agentes Antitumorales**

Se han considerado varios agentes antitumorales para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático mediante inyección guiada por EUS, como cultivos mixtos de linfocitos, virus oncolíticos y células dendríticas inmaduras.

### **Cultivo Mixto de Linfocitos Alógenos (Cytoimplant)**

El primer ensayo de fase I fue publicado en 2000 por Chang *et al.*, quienes utilizaron la inyección guiada por EUS-FNI para administrar cultivos mixtos de linfocitos alogénicos (Cytoimplant) en ocho pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado. No se reportaron eventos adversos y se observó una supervivencia media de 13.2 meses, con 2 respuestas parciales (>50% de reducción en el tamaño del tumor medido por imágenes) y 1 respuesta menor (< 50%).<sup>27</sup>

### **Inmunoterapia/Células Dendríticas**

Hasta la fecha, se han evaluado dos ensayos piloto que emplearon la inyección de células dendríticas inmaduras para estimular la respuesta de células T primarias contra antígenos tumorales en 7 y 5 pacientes con cáncer pancreático irresecable, respectivamente. El primer estudio reportó una supervivencia media de 9.9 meses con una respuesta completa y tres remisiones parciales. En el segundo ensayo, que combinó

gemcitabina sistémica con la inyección guiada por EUS, 3 de 5 pacientes demostraron una respuesta efectiva (1 respuesta parcial y 2 enfermedades estables durante más de 6 meses).<sup>28,29</sup>

### **Adenovirus ONYX-015**

La inyección de ONYX-015 guiada por EUS se evaluó en 21 pacientes con cáncer pancreático irresecable. ONYX-015 es un adenovirus modificado (con delección en el gen E1B) que se replica, preferentemente, en células tumorales, lo que conduce a la muerte celular. En este ensayo de fase I/II, ningún paciente mostró regresión tumoral con la inyección sola después de cinco semanas, aunque se observaron dos respuestas parciales cuando se administró en combinación con gemcitabina. Dos pacientes desarrollaron sepsis y otros dos presentaron perforación duodenal.<sup>30</sup>

### **Factor de Necrosis Tumoral Erade**

Hecht *et al.* publicaron un estudio de fase I/II sobre la eficacia de la inyección de TNFerade (un vector de adenovirus deficiente en replicación que expresa el gen humano de TNF-alfa, inducible por quimioterapia y radiación) guiada por EUS en 50 pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) localmente avanzado. Se reportaron tres casos de respuesta parcial, un caso de respuesta completa y 12 casos de enfermedad estable, con una supervivencia media de 297 días. Se observaron toxicidades limitantes de la dosis en tres pacientes (pancreatitis y colangitis). Aunque se observó un caso de respuesta patológica completa y seis márgenes claros entre los siete pacientes tratados quirúrgicamente después del tratamiento, un estudio posterior, aleatorizado y multicéntrico de fase III que involucró a 304 pacientes, no reportó ningún beneficio de supervivencia al agregar la inyección intratumoral de TNFerade al 5-fluorouracilo y radioterapia en comparación con la quimioterapia sola.<sup>31,32</sup>

### **BC-819**

Un ensayo de fase I/IIa evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de un plásmido de ADN que apunta a la expresión del gen de la toxina diftérica bajo el control de secuencias reguladoras H19, el cual tiene el potencial de tratar el adenocarcinoma pancreático que sobreexpresa el gen H19. Se inyectó en cáncer de páncreas no

metastásico irresecable bajo guía de EUS (seis pacientes) o TC (tres pacientes). No se reportaron complicaciones graves. Dos pacientes fueron exitosamente re-estadificados para cirugía y tres lograron una respuesta parcial.<sup>33</sup>

## Procinéticos

Estos agentes estimulan el movimiento y la motilidad gastrointestinal, facilitando la evacuación gástrica y mejorando la visualización durante los estudios endoscópicos. Ejemplos de estos agentes incluyen la eritromicina y la metoclopramida. Estos agentes se abordan extensamente en otros capítulos de este libro.

## Antiespumantes:

Se utilizan para reducir la formación de espuma durante los procedimientos endoscópicos, lo que mejora la visualización. Ejemplos de estos agentes incluyen la simeticona y el polidimetilsiloxano. Estos agentes se abordan extensamente en otros capítulos de este libro.

## Agentes de contraste

- **Mecanismo de Acción:**

Los agentes de contraste se componen de microburbujas llenas de gas encapsuladas por una capa de fosfolípido o albúmina. Se clasifican en primera, segunda y tercera generación, según su capacidad para pasar a través de los pulmones y su vida media en el cuerpo humano. Los agentes de primera generación incluyen Albunex, Levovist y Echovist, mientras que los de segunda generación incluyen SonoVue, Sonazoid y Optison, entre otros. El único agente de tercera generación disponible, actualmente, es Echogen, que es capaz de cambiar de fase de líquido a gas una vez que alcanza la temperatura corporal.

Los agentes de contraste fueron desarrollados, específicamente, para la visualización de la vascularidad y patrones vasculares, en especial, para el flujo sanguíneo de pequeño volumen y baja velocidad. El principio de los agentes de contraste en ultrasonido es que crean múltiples interfaces pequeñas con alta ecogenicidad, un efecto mejor logrado por microburbujas gaseosas rodeadas por una capa que aumenta su estabilidad. Las microburbujas son



excelentes reflectores de las ondas de ultrasonido; sin embargo, responden y oscilan a la presión del sonido de manera no lineal, con un diámetro asimétrico inducido por la presión ultrasónica. El diámetro de las microburbujas varía entre 2 y 10  $\mu\text{m}$ , aproximadamente del tamaño de los glóbulos rojos, por lo que no abandonan el sistema vascular. Los agentes de contraste para ultrasonido se administran mediante inyección intravenosa en una vena grande del brazo. Los agentes de segunda generación son aquellos que pueden atravesar los pulmones, lo que permite mejorar el contraste en todo el sistema vascular.<sup>34</sup>

- **Indicaciones y Evidencia Clínica:**

Los agentes de contraste se utilizan en diversas aplicaciones de la ultrasonografía endoscópica contrastada (CE-EUS), que incluyen:

Diferenciación entre linfadenopatía mediastínica benigna y maligna.

Evaluación de la profundidad de invasión en cánceres esofágicos, gástricos y de la vesícula biliar.

Visualización del sistema venoso portal y várices esofágicas.

Diferenciación de lesiones pancreáticas.

Mejora de la capacidad de diagnóstico y diferenciación de varios tumores pancreáticos.

La combinación de la ultrasonografía de modo B con la ultrasonografía Doppler color mejora la visualización de la vascularidad en una lesión pancreática, donde el adenocarcinoma ductal maligno suele mostrar un flujo bajo y un patrón relativamente avascular. Además, la sensibilidad de la ecografía Doppler de energía para detectar la neovascularización del tumor puede aumentarse con el uso de agentes de contraste.

- **Eventos Adversos:**

Los agentes de contraste utilizados, actualmente, son relativamente seguros y no han demostrado causar efectos adversos graves ni duraderos en los seres humanos.

- **Interacciones Medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas específicas con los agentes de contraste utilizados en CE-EUS.

- **Posología:**

Los agentes de contraste, generalmente, se administran mediante inyección intravenosa en una vena grande del brazo. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar según el tipo de agente de contraste y la indicación clínica específica.

#### ABREVIATURAS

• **ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **EUS:** Ultrasonografía Endoscópica • **ABS:** Ankaferd Blood Stopper<sup>MR</sup> • **CO<sub>2</sub>:** Dióxido de Carbono • **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico • **ASGE:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy • **CPB:** Bloqueos del Plexo Celiaco • **CPN:** Neurolysis del Plexo Celiaco • **ERCP:** Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica • **LAPC:** Cáncer de Páncreas Localmente Avanzado • **PNET:** Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos • **PCL:** Lesiones Quísticas Pancreáticas • **CHARM:** Estudio Piloto Prospectivo Aleatorizado • **PDAC:** Adenocarcinoma Ductal Pancreático • **CE-EUS:** Ultrasonografía Endoscópica Contrastada

## REFERENCIAS

1. Jacques J, Legros R, Chaussade S, Sautereau D. Endoscopic haemostasis: an overview of procedures and clinical scenarios. *Dig Liver Dis.* 2014;46(9):766-76.
2. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):279-89; quiz 469.
3. Kwon MJ, Kim YS, Bae SI, Park YI, Lee KJ, Min JH, et al. Risk factors for delayed post-polypectomy bleeding. *Intest Res.* 2015;13(2):160-5.
4. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2006;12(19):3108-13.
5. Tamari H, Oka S, Tanaka S, Hiyama Y, Ninomiya Y, Kotachi T, et al. Clinical usefulness of combination therapy with polidocanol injection and argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia. *JGH Open.* 2021;5(4):465-9.
6. Aoyama T, Fukumoto A, Shigita K, Asayama N, Mukai S, Nagata S. Successful Endoscopic Sclerotherapy Using Polidocanol for Small Bowel Hemangioma. *Intern Med.* 2020;59(14):1727-30.
7. Butt N, Haleem F, Khan MA, Abbasi A. Efficacy and Safety of N-Butyl 2

- Cyanoacrylate Injection for Treatment of Gastric Varices: A five year experience from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2022;38(5):1360-5.
8. Chirapongsathorn S, Manatsathit W, Farrell A, Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open.* 2021;5(9):1047-55.
  9. Prieto O R, Carvajal P G, Álvarez E, Aponte M D, Sabbagh LC. Tratamiento de las várices gástricas con cianoacrilato, experiencia institucional. *Revista colombiana de Gastroenterología.* 2016;31:223-8.
  10. Ahmed K, Abdallah M, Abbas D, Abdalla A, Suryawanshi G, McDonald N, et al. S601 Analysis of Reported Adverse Events Related to Hemospray: A MAUDE Database Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2022;117(10S):e422.
  11. Gungor G, Goktepe MH, Biyik M, Polat I, Tuna T, Ataseven H, et al. Efficacy of ankaferd blood stopper application on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(12):556-60.
  12. Prei JC, Barmeyer C, Bürgel N, Daum S, Epple HJ, Günther U, et al. EndoClot Polysaccharide Hemostatic System in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding: Results of a Prospective Multicenter Observational Pilot Study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):e95-e100.
  13. Pittayanon R, Khongka W, Linlawan S, Thungsuk R, Aumkaew S, Teertorn N, et al. Hemostatic Powder vs Standard Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Tumor Bleeding: A Multicenter Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2023;165(3):762-72.e2.
  14. Steinway SN, Singh A, Akshintala VS. Bulking agents in gastrointestinal endoscopy: present applications and future advances. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(5):472-80.
  15. Hathorn K, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC. Mo1267 Treatment of severe, refractory esophageal strictures with mitomycin c: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2020;91(6):AB407-AB8.
  16. Kochhar R, Poornachandra KS. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(2):61-8.

17. Queiroga TLO, Cataneo DC, Martins RHG, Reis TA, Cataneo AJM. Mitomycin C in the Endoscopic Treatment of Laryngotracheal Stenosis: Systematic Review and Proportional Meta-Analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020;24(1):e112-e24.
18. Moutinho-Ribeiro P, Costa-Moreira P, Caldeira A, Leite S, Marques S, Moreira T, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Celiac Plexus Interventions. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;28(1):32-8.
19. Sey M, Schmaltz L, Al-Haddad M, Dewitt J, Calley C, Juan M, et al. Effectiveness and safety of serial endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis. *Endoscopy International Open.* 2014;03:E56-E9.
20. Yasuda I, Wang H-P. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and neurolysis. *Digestive Endoscopy.* 2017;29(4):455-62.
21. Signoretti M, Valente R, Repici A, Delle Fave G, Capurso G, Carrara S. Endoscopy-guided ablation of pancreatic lesions: Technical possibilities and clinical outlook. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(2):41-54.
22. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(6):746-52.
23. Oh HC, Seo DW, Lee TY, Kim JY, Lee SS, Lee SK, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(4):636-42.
24. Oh HC, Seo DW, Kim SC, Yu E, Kim K, Moon SH, et al. Septated cystic tumors of the pancreas: is it possible to treat them by endoscopic ultrasonography-guided intervention? *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(2):242-7.
25. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, Brugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2009;70(4):710-23.
26. Lester C, Walsh L, Hartz KM, Mathew A, Levenick JM, Headlee BD, et al. The Durability of EUS-Guided Chemoablation of Mucinous Pancreatic Cysts: A Long-Term Follow-Up of the CHARM trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e326-e9.

27. Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC, et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2000;88(6):1325-35.
28. Irisawa A, Takagi T, Kanazawa M, Ogata T, Sato Y, Takenoshita S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection of immature dendritic cells into advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine: a pilot study. *Pancreas*. 35. United States 2007. p. 189-90.
29. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, Kasugai T, et al. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009;38(3):e69-74.
30. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):555-61.
31. Hecht JR, Farrell JJ, Senzer N, Nemunaitis J, Rosemurgy A, Chung T, et al. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5-fluorouracil and radiotherapy for first-line treatment of locally advanced pancreatic cancer: a phase I/II study. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):332-8.
32. Herman JM, Wild AT, Wang H, Tran PT, Chang KJ, Taylor GE, et al. Randomized Phase III Multi-Institutional Study of TNFerade Biologic With Fluorouracil and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Final Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(7):886-94.
33. Hanna N, Ohana P, Konikoff FM, Leichtmann G, Hubert A, Appelbaum L, et al. Phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of intratumoral administration of BC-819 in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther*. 2012;19(6):374-81.
34. Reddy NK, Ioncică AM, Săftoiu A, Vilmann P, Bhutani MS. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):42-8.

# Capítulo 16

---

## Preparaciones para Colonoscopia: Hacia la Búsqueda del Mejor Esquema

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendon<sup>A</sup>, Dra. Claudia Patricia Jaen Villanueva<sup>B</sup>, Dr. Roberto Antonio Miranda Maciel<sup>C</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La preparación colónica es primordial para que la colonoscopia sea un procedimiento más seguro, de menor duración, se presenten menos complicaciones y sea posible detectar lesiones tempranas.
- El régimen de preparación es necesario. Para mejorar la calidad de la preparación es recomendable consumir una dieta a base de líquidos claros y baja en residuos.
- Los principales eventos adversos de las preparaciones colónicas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, trastornos hidroeléctricos, estreñimiento y distensión.

## PREPARACIÓN COLÓNICA

### Introducción

**E**l cáncer colorrectal es la tercera neoplasia con mayor incidencia en México, con aproximadamente 16,000 nuevos casos reportados al año. El estándar de oro para su prevención y diagnóstico es la colonoscopia, cuyo éxito depende directamente de la calidad de la

---

<sup>ABC</sup>Gastromedical: Unidad Regional de Gastroenterología y Endoscopia Avanzada, ISSSTECALI: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Gobierno y Municipios del Estado de Baja California Mexicali, Baja California, México; Hospital Mexicali.

preparación intestinal. Actualmente, se informa que hasta 25% de los pacientes sometidos a colonoscopia presentan una preparación intestinal subóptima, lo que resulta en procedimientos más largos, mayor riesgo de complicaciones y una menor detección de lesiones mayores a 10 mm o lesiones tempranas.<sup>3</sup>

## Definición

La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) define la preparación colónica como el uso de preparados para inducir la limpieza del colon antes de una colonoscopia.<sup>2</sup>

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PREPARACIÓN INTESTINAL

Existen factores que influyen en la calidad de la preparación colónica, como la dieta, las comorbilidades del paciente, el tipo de preparación, el régimen de la preparación y el momento de la colonoscopia.<sup>3</sup>

Es indispensable modificar la dieta previa a la colonoscopia para mejorar la calidad de la preparación. Se recomienda una dieta a base de líquidos claros o baja en residuos (evitando alimentos ricos en fibra como frutas, verduras y granos enteros). Dos metaanálisis han comparado ambas estrategias dietéticas. Nguyen *et al.* demostraron que una dieta baja en residuos se asocia con mejor tolerancia (OR=1.92, IC 95% 1.36-2.70,  $P<0.01$ ) y mayor disposición a repetir la preparación (OR=1.86, IC 95% 1.34-2.59,  $P<0.01$ ), sin diferencias significativas en la calidad de la preparación colónica (OR=1.21, IC 95% 0.64-2.28,  $P=0.58$ ) o en la incidencia de eventos adversos (OR=0.88, IC 95% 0.58-1.35,  $P=0.57$ ). Otro metaanálisis, que incluyó 20 estudios con un total de 4,323 pacientes, demostró que la dieta baja en residuos fue considerada por los pacientes como más fácil de seguir (OR=1.86, IC 95% 1.15-3.00) y con mayor disposición a repetirla (OR=2.23, IC 95% 1.28-3.89). Se recomienda implementar esta dieta al menos 3 días previos al estudio.<sup>3</sup>

## Clasificación

Desde 2013, existe evidencia sobre la seguridad y eficacia de diferentes preparaciones colónicas. Estas se pueden clasificar según el volumen del preparado en:

- Preparación con polietilenglicol (PEG) de alto volumen: Mezcla de PEG disuelta en 4 litros de agua con efecto catártico.<sup>2</sup>
- Preparación con polietilenglicol (PEG) de bajo volumen: Mezcla de PEG con 2 litros de agua.<sup>2</sup>
- Preparaciones con polietilenglicol (PEG) de bajo volumen con adyuvantes: Mezcla de PEG con algún adyuvante. El adyuvante puede ser un fármaco isosmótico, hiposmótico y/o laxantes.<sup>4</sup>
- Preparación intestinal de muy bajo volumen: Preparación con uno o más agentes osmóticamente activos, con un volumen total de 300 a 500 ml.<sup>4</sup>

### Mecanismos de acción

Fármaco	Mecanismo de acción
<b>Polietilenglicol</b>	Polímero inerte de óxido de etileno que, al disolverse en agua, forma enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, lo que impide su reabsorción y crea un efecto osmótico. <sup>2</sup>
<b>Bisacodilo</b>	Laxante estimulante, miembro de la familia difenilmetano. Se convierte en bis-(p-hidroxifenil)-piridil-2-metano por las bacterias del colon, lo que aumenta la motilidad e incrementa la cantidad de agua en las heces. <sup>5</sup>
<b>Picosulfato de sodio</b>	Laxante estimulante de acción local. Se hidroliza por las bacterias del colon en bis-(p-hidroxifenil)-piridil-2-metano, lo que aumenta la motilidad e incrementa el contenido de agua en las heces. <sup>6</sup>
<b>Trisulfato</b>	Actúa, principalmente, como laxante osmótico. Promueve la retención de agua, incrementa el contenido de agua a nivel fecal, lo que aumenta la motilidad intestinal, favoreciendo la evacuación del contenido del colon. <sup>7</sup>
<b>Ascorbato</b>	Efecto catártico debido a su mecanismo de acción que se satura a altas dosis; el exceso de ascorbato, que no se puede absorber, permanece en el lumen intestinal y confiere un efecto osmótico. Se usa en combinación con polietilenglicol, actuando sinérgicamente. <sup>3</sup>
<b>Citrato de Magnesio</b>	Laxante hipertónico de bajo volumen que provoca un cambio osmótico en el lumen intestinal y aumenta el tránsito. Se usa en combinación con picosulfato de sodio o bisacodilo. <sup>3</sup>
<b>Manitol</b>	Poliol con poca absorción que tiene efecto laxante osmótico al incrementar la osmolaridad en el lumen intestinal, por lo cual, retiene mayor cantidad de fluidos en el intestino que, posteriormente, se excretan. <sup>9</sup>



<b>Lactulosa</b>	Disacárido que, al ser absorbido, sufre fermentación por acción de la beta-galactosidasa de las bacterias del colon, descomponiéndose en ácido láctico y pequeñas cantidades de ácido fórmico y ácido acético, lo que provoca un aumento de la presión osmótica y del tránsito intestinal. <sup>10</sup>
<b>Lubiprostona</b>	Activador de los canales de cloro tipo II que promueve la secreción de fluido intestinal rico en cloro sin afectar la concentración sérica de electrolitos. <sup>29</sup>
<b>Linaclotide</b>	Agonista del receptor guanilato ciclasa tipo C, que aumenta el GMPc, un segundo mensajero que regula y aumenta la secreción de fluido intestinal. <sup>30</sup>
<b>Simeticona</b>	Agente antiespumante que reduce las burbujas al disminuir la tensión superficial del agua.

## INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA QUE APOYA EL USO DE PREPARACIONES COLÓNICAS

### Preparación de Alto Volumen con Polietilenglicol (PEG) en Dosis Dividida

Estudios aleatorizados han comparado la preparación de alto volumen con PEG frente a las preparaciones de bajo volumen en dosis divididas y con adyuvantes. En su metaanálisis, Martel M. *et al.* reportaron que la preparación con PEG en dosis divididas proporciona una mejor limpieza del colon en comparación con las preparaciones administradas el día anterior.<sup>11</sup>

Por otro lado, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) sobre la eficacia de la preparación de alto volumen con PEG sugieren que este régimen en dosis divididas es superior a los regímenes de PEG de bajo volumen. Actualmente, el PEG en dosis dividida es la piedra angular de la preparación colónica, con mejores tasas de detección de adenomas, pólipos y limpieza del colon derecho.<sup>2</sup>

### Preparación de Bajo Volumen con Adyuvantes

Se han diseñado otras fórmulas de PEG de bajo volumen (menos de 2 litros) con adyuvantes.

## PEG + Ascorbato

Know *et al.*, en un metaanálisis de 2016 donde compararon el uso de 2 litros de PEG con ascorbato frente a la preparación de alto volumen con PEG, demostraron que la eficacia de la combinación de PEG de bajo volumen y ascorbato no fue inferior a la preparación de alto volumen.<sup>12</sup> Sin embargo, el uso de ascorbato se asocia con una mejor limpieza del colon derecho.<sup>13</sup>

Spada *et al.* compararon una mezcla de bajo volumen (2 litros de PEG + citrato de magnesio + simeticona) frente a la preparación de alto volumen con PEG. Los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a la limpieza intestinal, con 73.6% frente a 72.3%, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias significativas en términos de seguridad y cumplimiento de la dosis, pero sí, en la tolerancia y la necesidad de repetir la preparación si fuera necesario, favoreciendo al grupo que recibió la preparación de PEG de bajo volumen con ascorbato y simeticona.<sup>14</sup>

DeMicco *et al.*, en 2018, compararon por primera vez el uso de PEG + ascorbato con citrato de magnesio y picosulfato de sodio frente a la preparación de PEG solo con ascorbato. Los resultados en la calidad de limpieza fueron similares en ambos grupos, con una limpieza general de 62% frente a 53.8%,  $p = 0.04$ . La calidad de la limpieza del colon derecho fue del 4.4% y 1.2%, respectivamente, con  $p = 0.03$ .<sup>15</sup>

Un estudio realizado por Ochoa *et al.*, en 2023, en el que se comparó PEG de 4 litros en dosis dividida *versus* una dilución de 1 litro de PEG (52.5 gramos) + ascorbato de sodio (48 gramos) + ácido ascórbico (7 gramos), incluyó a 107 pacientes y demostró que la preparación con PEG + ascorbato + ácido ascórbico se asoció con mejores puntajes en la escala de Boston (7.42 vs 6.5, IC 1.11-5.86,  $P=0.02$ ), con mejor tolerabilidad y disposición a repetir la preparación, sin mostrar diferencias significativas en la tasa de detección de adenomas.

## PEG + Bisacodilo

Se evaluó la eficacia del uso de bisacodilo en dosis de 10 a 20 mg. Know *et al.* compararon el uso de la preparación de 1 litro de PEG + ascorbato + bisacodilo frente a la preparación de 2 litros de PEG + bisacodilo. El grupo de 1 litro de PEG + ascorbato + bisacodilo obtuvo una escala de Boston promedio de  $7.6 \pm 1.8$ , mientras que el grupo de 2 litros de PEG + ascorbato obtuvo una escala de Boston de  $7.7 \pm 1.7$ ,  $p = 0.01$ ; es decir, las puntuaciones de preparación intestinal fueron similares entre los

dos grupos. Por lo tanto, se recomendó que la preparación de 1 litro de PEG + ascorbato + bisacodilo no es inferior en la limpieza general ni en la evaluación de la limpieza del colon derecho. El grupo de 1 litro de PEG + ascorbato reportó mejores tasas de tolerancia, con un 84.7% y  $p < 0.01$  y una mayor disposición a repetir la preparación si fuera necesario. Los eventos adversos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de 1 litro de PEG + ascorbato + bisacodilo.<sup>12</sup>

### **Citrato de magnesio más picosulfato de sodio**

D'Angelo V *et al.*, en un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó la eficacia, seguridad y tolerancia de las soluciones de picosulfato de sodio/citrato de magnesio frente a PEG/ascorbato, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la calidad de la preparación intestinal, reportando 94.4% y 95.7%, respectivamente. El grupo de picosulfato/citrato de magnesio reportó una escala de Boston  $>6$  y una puntuación mínima por segmento de 2 puntos, con  $p = 0.49$ .<sup>16</sup>

La aceptación por parte de los pacientes fue, significativamente, mejor en el grupo de picosulfato de sodio/citrato de magnesio en todas las escalas exploradas, con una percepción de 3.7 para el grupo de picosulfato de sodio/citrato de magnesio frente a 2.8 para el grupo de PEG/ascorbato. También se evaluó la disposición de los pacientes a repetir la preparación, que fue considerablemente menor en el grupo de PEG/ascorbato (81.3%) en comparación con el grupo de picosulfato de sodio/citrato de magnesio (92.3%), con  $p < 0.001$ .<sup>16</sup>

### **Solución de Sulfato Oral o Trisulfato**

En 2015 y 2019, la guía ESGE sobre preparaciones colónicas menciona el uso de trisulfato, una preparación de muy bajo volumen que contiene sulfato de magnesio, sulfato de sodio y sulfato de potasio.<sup>2</sup>

Yang *et al.*, en 2017, en su ensayo prospectivo, aleatorizado y ciego único, compararon el uso de 4 litros de PEG en dosis divididas frente a la preparación de muy bajo volumen de trisulfato. La preparación intestinal fue adecuada en 98% del grupo de trisulfato y en 96% del grupo de PEG. La única diferencia en los eventos adversos fue el dolor abdominal, que se presentó en 7.1% de los pacientes del grupo de trisulfato y únicamente en 1% de los del grupo de PEG, con  $p = 0.035$ . La aceptación, cumplimiento y necesidad de repetir la preparación fueron, significativamente, más altos en el grupo de trisulfato que en el grupo de PEG, con  $p \leq 0.05$ .<sup>17</sup>

Chen *et al.*, en 2022, realizaron un metaanálisis en el que compararon el efecto de la preparación con trisulfato en la tasa de detección de adenomas y pólipos frente a la preparación de PEG/ascorbato. El estudio reveló que la preparación con trisulfato incrementa significativamente la tasa de detección de pólipos, reportando tasas de 47.34% frente a 40.14% del grupo de PEG/ascorbato, con un riesgo relativo de 1.13, intervalo de confianza de 95%, 1.03-1.24 y  $p = 0.01$ .<sup>18</sup>

## Fosfato de Sodio Oral

Actualmente, no se recomienda el uso rutinario de fosfato de sodio para la preparación colónica debido a la frecuencia de eventos adversos. Sin embargo, existen estudios que evaluaron la calidad de la preparación colónica frente a PEG y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la efectividad de la preparación colónica.<sup>2</sup> Al comparar el fosfato de sodio oral con PEG en dosis dividida, se encontró que la tasa de eventos adversos desfavorece al grupo de fosfato de sodio, particularmente, en relación con la lesión renal aguda.<sup>4</sup> Las reacciones adversas del fosfato de sodio se detallan en el apartado correspondiente.

## Manitol

No está aprobado por la FDA para la preparación colónica. Existen estudios en los que se combina con polietilenglicol, siendo las preparaciones con PEG superiores y con menores tasas de efectos adversos. En un ensayo clínico controlado, publicado en 2024, se comparó el uso de 750 mililitros de manitol 4 horas antes de la colonoscopia con 2 litros de PEG-ascorbato, demostrando una excelente eficacia y perfil de seguridad, sin un aumento significativo en la producción de gases explosivos.<sup>24</sup>

## Lactulosa

Un metaanálisis publicado en 2023 por Zhang *et al.*, que incluyó 18 estudios con un total de 2,274 pacientes, comparó preparaciones de PEG + lactulosa *versus* PEG, demostrando mayor eficacia en el grupo de PEG + lactulosa (OR = 3.87, IC 95% 3.04-4.87), con menor tasa de efectos adversos, náusea y vómito.<sup>23</sup> La preparación con lactulosa mostró mejores tasas de detección de pólipos (81%) y adenomas (59.4%) frente a PEG (32.2 y 25.8%, respectivamente), con  $p=0.000$ . La preparación inadecuada fue menor en el grupo de lactulosa, con un 1.8% frente al 19.3% en el grupo de PEG, con  $p=0.000$ . La limpieza general y del

colon derecho fue de  $2.76 \pm 0.46$ ,  $p=0.000$  para el grupo de lactulosa, mientras que para PEG fue de  $2 \pm 0.50$ ,  $p=0.005$ . Finalmente, las tasas de aceptabilidad y experiencia satisfactoria en el grupo de lactulosa fueron notables, con una satisfacción general de 62.1% frente a 12.9% del grupo de PEG.<sup>34</sup>

En un ECC publicado en octubre de 2023, en el que se incluyeron 400 pacientes, se comparó la administración de 200 ml de lactulosa *versus* una preparación colónica con 3 litros de PEG. En el grupo de lactulosa se demostró una mejoría significativa en la calidad de la preparación ( $p<0.05$ ), una mejor tasa de detección de adenomas (50 vs 33%,  $p<0.05$ ) y mejor sabor (8.82 vs 6.69,  $p<0.05$ ), así como una menor tasa de eventos adversos como náusea, vómito y distensión subjetiva (6.5 vs 32.5%,  $p<0.05$ ).

## Lubiprostona

En un metaanálisis publicado en 2020, que incluyó 5 ECC con un total de 998 pacientes, se evaluó el papel de la lubiprostona como agente adyuvante en la preparación colónica, con dosis variables de 24  $\mu\text{g}$  a 48  $\mu\text{g}$ . Se demostró que la lubiprostona se asocia a un incremento significativo en la calidad de la preparación colónica (RR 1.68, IC 95%, 1.40-2.02,  $p<0.001$ ), sin diferencias en la tasa de detección de pólipos o en la incidencia de eventos adversos.<sup>31</sup>

## Linaclotide

En un ECC publicado en 2023, en el que se incluyeron 266 sujetos, se compararon 3 grupos: PEG 4 litros, PEG 2 litros y PEG 2 litros + linaclotide (2 cápsulas de 290 microgramos, una administrada el día previo al procedimiento y otra cápsula 6 horas antes del procedimiento). El grupo de PEG 2 litros + linaclotide mostró una Escala de Bristol similar al grupo de PEG 4 litros y una menor tasa de efectos adversos ( $p<0.001$ ).<sup>30</sup>

## Simeticona

Un metaanálisis publicado en 2018 por Yeh *et al.*, que incluyó 12 estudios con un total de 6,003 pacientes, concluyó que agregar simeticona por vía oral a la preparación colónica mejora la calidad de la preparación al disminuir la cantidad de burbujas. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de detección de adenomas.<sup>32</sup>

En 2021, se publicó otro metaanálisis por Lui *et al.* que incluyó 18 ECC con un total de 7,187 pacientes. Este estudio demostró que añadir simeticona a la preparación con PEG mejoró la calidad de la preparación colónica y la tasa de detección de pólipos en el colon derecho ( $p < 0.00001$ ), pero no mostró una diferencia significativa en la tasa de detección de adenomas, el tiempo de salida o la tasa de intubación cecal.<sup>33</sup>

## EVENTOS ADVERSOS DE PREPARACIONES COLÓNICAS

En la siguiente tabla se enlistan los principales eventos adversos asociados a los distintos fármacos utilizados para preparación colónica.

Fármaco	Eventos adversos
PEG Alto Volumen	Comunes: náusea, vómito, dolor abdominal. Poco frecuentes: desgarro de Mallory-Weiss, pancreatitis, arritmias. <sup>2</sup> Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.
PEG Bajo Volumen	Náusea, vómito. <sup>2</sup>
PEG + Bisacodilo	Náusea, vómito, calambres musculares, debilidad, <sup>5</sup> colitis isquémica.
Picosulfato de Sodio	Dolor abdominal, hiponatremia, trastornos hidroelectrolíticos. <sup>25</sup>
Trisulfato	Lesión renal aguda, desequilibrio hidroelectrolítico. <sup>7</sup> No usar en pacientes con ascitis, ICC NYHA III-IV
PEG + Ascorbato	Sed, náusea. <sup>26</sup> Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV. Precaución en ERC con TFG $< 30$ ml/min. No usar en pacientes con fenilcetonuria o deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
Fosfato de Sodio Oral	Lesión renal aguda 1 /1000 dosis. Alteraciones hidroelectrolíticas: hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipo o hipernatremia. Se han reportado casos de muerte.
Citrato de Magnesio	Bradycardia, hipotensión. No usar en pacientes con enfermedad renal crónica. <sup>27</sup>
Manitol	Náusea, vómito, trastornos hidroelectrolíticos. <sup>24</sup>
Lactulosa	Dolor abdominal, meteorismo. Hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus. <sup>23</sup>

<b>Lubiprostona</b>	Náusea, dolor abdominal, distensión. <sup>31</sup>
<b>Linacotide</b>	Náusea, vómito, dolor abdominal. <sup>30</sup>
<b>Simeticona</b>	Náusea, estreñimiento. <sup>32</sup>

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LAS PREPARACIONES COLÓNICAS

- Bisacodilo: Interfiere con la absorción de digoxina, reduciendo la concentración sérica de la misma. Los antiácidos y los antagonistas de los receptores H2 hacen que el revestimiento entérico se disuelva demasiado rápido, lo puede provocar irritación gástrica o duodenal cuando se administra dentro de una hora de comprimidos de bisacodilo.<sup>22</sup>
- Picosulfato de sodio: No se han demostrado interacciones medicamentosas con picosulfato de sodio.<sup>19</sup>
- Ascorbato: El uso de ascorbato puede influir en la intensidad y duración de acción de bishidroxicumarina.<sup>19</sup>
- Fosfato de sodio: Interactúa con bloqueadores de canales de calcio, diuréticos u otros fármacos que afecten los niveles electrolíticos, aumentando el riesgo de hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipernatremia, hipopotasemia y acidosis.<sup>19</sup>
- Manitol: No administrar junto con sangre, debido al riesgo de aglutinación de eritrocitos. Puede aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y los aminoglucósidos.
- Lactulosa: Interactúa con fármacos dependiente del pH como mesalazina disminuyendo su efecto.
- Trisulfato: Interactúa con colchicina, ya que eleva transitoriamente los niveles de ácido úrico.
- PEG: No hay descritas interacciones medicamentosas del PEG.
- Citrato de magnesio: No se han descrito interacciones medicamentosas con el citrato de magnesio.
- Lubiprostone: Interactúa con opioides derivados del defenilheptano, disminuyendo la biodisponibilidad de lubiprostone.
- Linacotide: Aumentan el riesgo de diarrea: inhibidores de la bomba de protones, laxantes o AINE. Eficacia disminuida de anticonceptivos orales, medicamentos con estrecho margen terapéutico (p. ej. levotiroxina).

- Simeticona: Interacción con suplementos de hierro; se recomienda separar la administración al menos dos horas.

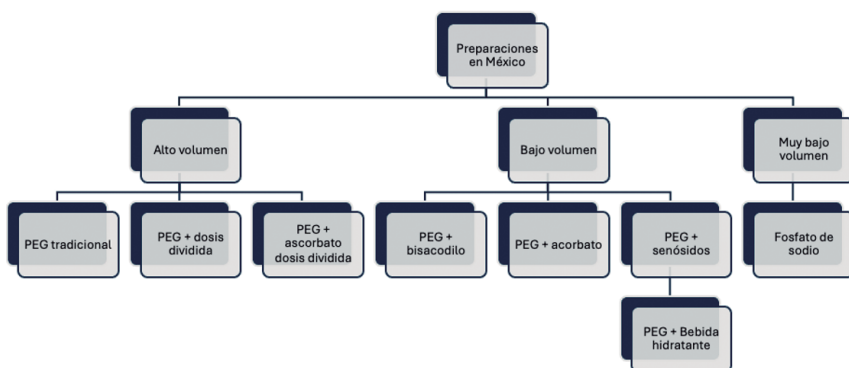
## Posología

Preparación	Contenido de la preparación	Administración
<b>PEG Alto Volumen</b>	4 sobres PEG 3,350: 105 g de PEG, 1.43 g bicarbonato de sodio, 2.8 g de cloruro de sodio, 0.37 de cloruro de potasio. <sup>4</sup>	Cada sobre se diluye en 1 litro de agua y se administran en la tarde anterior al procedimiento, 250 ml cada 15 minutos hasta completar los 4 litros de preparación. <sup>4</sup>
<b>PEG Alto Volumen Dosis Dividida</b>	4 sobres PEG 3,350: 105 g de PEG, 1.43 g bicarbonato de sodio, 2.8 g de cloruro de sodio, 0.37 de cloruro de potasio. <sup>4</sup>	2 litros de PEG a las 18 horas antes del estudio y los 2 litros restantes 3 a 8 horas antes del estudio. <sup>4</sup>
<b>PEG Bajo Volumen</b>	238 gramos de PEG 3,350. <sup>28</sup>	Disolver en una bebida de 1 litro. Se administran dos litros en total y pueden administrarse un día previo al procedimiento o en dosis dividida. <sup>28</sup>
<b>2 Litros PEG + Bisacodilo</b>	Bisacodilo 10 mg + 2 litros de PEG 3,350: 105 g de PEG, 1.43 g bicarbonato de sodio, 2.8 g de cloruro de sodio, 0.37 de cloruro de potasio. <sup>28</sup>	Se administran 2 tabletas de 5 mg de bisacodilo 16 horas antes del procedimiento, y una vez que se presenta un movimiento intestinal o en máximo 5 horas, se administran 250 ml de PEG cada 15 minutos hasta completar dos litros. <sup>28</sup>
<b>2 Litros de PEG + Ascorbato</b>	2 sobres que contienen 100 g de PEG y 7.5 g de sulfato de sodio + 2 sobres que contiene cada uno 4.7 g de ácido ascórbico y 5.9 g de ascorbato de sodio. <sup>4</sup>	Se mezclan en un litro de agua 1 sobre con solución de PEG + el sobre con ácido ascórbico y ascorbato. Se pueden utilizar en dosis completa o dividida. <sup>4</sup>
<b>Picosulfato de Sodio + Óxido de Magnesio + Ácido Cítrico</b>	2 sobres: Cada uno contiene 10 mg de picosulfato de sodio, 3.5 g de óxido de magnesio y 12 de ácido cítrico. <sup>4</sup>	Cada sobre se diluye en 150 a 250 ml de agua y se administran dependiendo la hora del procedimiento: A.M.: El día anterior por la tarde se toma el contenido de un sobre y a las 6 horas el contenido del otro sobre. P.M.: Se recomienda dosis dividida, usando un sobre la noche antes del procedimiento y el contenido del otro sobre por la mañana. <sup>4</sup>



<b>Manitol</b>	No existen dosis estandarizadas, se ha propuesto el uso de 100 g de manitol disueltos en 750 ml de agua. <sup>24</sup>	1 sola dosis, 4 horas previo a la colonoscopia. <sup>24</sup>
<b>Lactulosa</b>	4 litros de PEG + 100 a 200 ml de lactulosa 6 horas previo al procedimiento. <sup>34</sup>	Dosis dividida o completa y se utilizan desde 100 hasta 200 ml de lactulosa, 6 horas antes del procedimiento. <sup>23,34</sup>
<b>PEG + Lubiprostone</b>	Dosis variable de PEG + tabletas de 24 µg de Lubiprostone. <sup>31</sup>	1 tableta de 25 µg la tarde previa a colonoscopia + régimen de PEG variable. <sup>31</sup>
<b>PEG 2 L + Linaclotide</b>	2 litros de PEG + tabletas de 290 µg de Linaclotide. <sup>30</sup>	1 litro de PEG + 1 tableta la tarde previa y 1 litro de PEG + 1 tableta 6 horas previas.
<b>PEG + Simeticona</b>	Dosis variable de PEG + 2 tabletas de 125 mg de simeticona.	2 tabletas de simeticona de 125 mg posterior a terminar la preparación con PEG.

## DISPONIBILIDAD DE PREPARACIONES COLÓNICAS EN MÉXICO



## Conclusiones

En la actualidad, la preparación intestinal con 4 litros de PEG en dosis dividida se considera el estándar. Sin embargo, existe evidencia creciente de que algunas preparaciones con PEG de bajo volumen, junto con fármacos coadyuvantes, demuestran mejores puntajes en la escala de preparación, mayor tolerancia y satisfacción por parte del paciente, sin afectar la tasa de detección de lesiones.

**ABREVIATURAS**

• PEG: Polietilenglicol • ESGE: Asociación Europea de Endoscopia Gastrointestinal • ECC: Ensayo clínico controlado

**REFERENCIAS**

1. Arellano, E. P., García, M. A. I. R., Ródenas, A. B. G., De Miguel, A. M., & De la Morena Madrigal, E. (2023). 1L polyethylene glycol + ascorbic acid versus sodium picosulphate + magnesium citrate bowel preparations for colonoscopy: effectiveness and safety. PubMed.
2. Hassan, C., East, J. E., Radaelli, F., Spada, C., Bénamouzig, R., Bisschops, R., Bretthauer, M., Dekker, E., Dinis-Ribeiro, M., Ferlitsch, M., Fuccio, L., Awadie, H., Gralnek, I. M., Jover, R., Kaminski, M. F., Pellisé, M., Triantafyllou, K., Vanella, G., Mangas-Sanjuán, C., Dumonceau, J. M. (2019b). Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*, 51(08), 775-794. <https://doi.org/10.1055/a-0959-0505>
3. Shahini, E., Sinagra, E., Vitello, A., Ranaldo, R., Contaldo, A., Facciorusso, A., & Maida, M. (2023). Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 29(11), 1685-1707. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i11.1685>
4. Saltzman, J. R., Cash, B. D., Pasha, S. F., Early, D. S., Muthusamy, V. R., Khashab, M. A., Chathadi, K. V., Fanelli, R. D., Chandrasekhara, V., Lightdale, J. R., Fonkalsrud, L., Shergill, A. K., Hwang, J. H., Decker, G. A., Jue, T. L., Sharaf, R., Fisher, D. A., Evans, J. A., Foley, K., . . . Acosta, R. D. (2015). Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(4), 781-794. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.048>
5. Corsetti, M., Landes, S., & Lange, R. (2021). Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterology And Motility*, 33(10). <https://doi.org/10.1111/nmo.14123>
6. Spadaccini, M., Frazzoni, L., Vanella, G., East, J. E., Radaelli, F., Spada, C., Fuccio, L., Bénamouzig, R., Bisschops, R., Bretthauer, M., Dekker, E., Dinis-Ribeiro, M., Ferlitsch, M., Gralnek, I. M., Jover, R., Kaminski, M. F., Pellisé, M., Triantafyllou, K., Van Hooft, J. E., . . . Hassan, C. (2020). Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose

- Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(7), 1454-1465.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.044>
7. Millien, V. O., & Mansour, N. (2020). Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Current Gastroenterology Reports*, 22(6). <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00764-4>
  8. Adamcewicz, M., Bearely, D., Porat, G., & Friedenber, F. K. (2010). Mechanism of action and toxicities of purgatives used for colonoscopy preparation. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, 7(1), 89-101. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.542411>
  9. Spada, C., Fiori, G., Uebel, P., Tontini, G. E., Cesaro, P., Grazioli, L. M., Soru, P., Bravi, I., Hinkel, C., Prada, A., Di Paolo, D., Zimmermann, T., Manes, G., Valats, J. C., Jakobs, R., Elli, L., Carnovali, M., Ciprandi, G., Radaelli, F., & Vecchi, M. (2022). Oral mannitol for bowel preparation: a dose-finding phase II study. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 78(12), 1991-2002. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03405-z>
  10. Jagdeep, J., Sawant, G. K., Lal, P., & Bains, L. (2021). Oral Lactulose vs. Polyethylene Glycol for Bowel Preparation in Colonoscopy: A Randomized Controlled Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.14363>
  11. Martel, M., Barkun, A. N., Ménard, C., Restellini, S., Kherad, O., & Vannasse, A. (2015). Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 149(1), 79-88. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.004>
  12. Kwon, J. E., Lee, J. W., Im, J. P., Kim, J. W., Kim, S. H., Koh, S. J., ... & Jung, H. C. (2016). Comparable efficacy of a 1-L PEG and ascorbic acid solution administered with bisacodyl versus a 2-L PEG and ascorbic acid solution for colonoscopy preparation: a prospective, randomized and investigator-blinded trial. *PLoS One*, 11(9), e0162051.
  13. Zorzi, M., Valiante, F., Germanà, B., Baldassarre, G., Coria, B., Rinaldi, M., ... & TriVeP Working Group. (2016). Comparison between different colon cleansing products for screening colonoscopy. A noninferiority trial in population-based screening programs in Italy. *Endoscopy*, 223-231.
  14. Spada, C., Cesaro, P., Bazzoli, F., Saracco, G. M., Cipolletta, L., Buri, L., ... & Costamagna, G. (2017). Evaluation of Clensia®, a new low-volu-

me PEG bowel preparation in colonoscopy: Multicentre randomized controlled trial versus 4L PEG. *Digestive and Liver Disease*, 49(6), 651-656.

15. Di Leo, M., Iannone, A., Arena, M., Losurdo, G., Palamara, M. A., Iabichino, G., Consolo, P., Rendina, M., Luigiano, C., & Di Leo, A. (2021). Novel frontiers of agents for bowel cleansing for colonoscopy. *World Journal of Gastroenterology*, 27(45), 7748-7770. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i45.7748>
16. Hui, P., Zheng, X., Fang, C., Liu, L., Chen, J., Wang, C., Chen, Y., Huang, J., Zhou, Y., & He, L. (2022). Same-day single-dose vs large-volume split-dose regimens of polyethylene glycol for bowel preparation: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 10(22), 7844-7858. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i22.7844>
17. DeMicco, M., Clayton, L., Pilot, J., Epstein, M., Bekal, P., DeMicco, M., Epstein, M., Hardi, R., Harper, W. L., Henderson, J. B., Jairath, V., Jarrett, T. E., Kelln, K. L., Khatami, S. S., Kwak, G. S., Levesque, B. G., Mosli, M., Reinisch, W., Sauer, M. S., . . . Smith, K. E. (2018b). Novel 1 L polyethylene glycol-based bowel preparation NER1006 for overall and right-sided colon cleansing: a randomized controlled phase 3 trial versus trisulfate. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(3), 677-687. e3. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.047>
18. D'Angelo, V., Piccirillo, M. C., Di Maïo, M., Gallo, C., Di Girolamo, E., Marone, P., Rossi, G. B., Civiletti, C., Romano, M., Miranda, A., Taranto, D., Sessa, G., Esposito, P., Salerno, R., Pumpo, R., Filippo, D., Della Valle, E., De Bellis, M., & Perrone, F. (2020b). A Multicenter Randomized Phase 4 Trial Comparing Sodium Picosulphate Plus Magnesium Citrate vs Polyethylene Glycol Plus Ascorbic Acid for Bowel PREparation Before COLonoscopy. The PRECOL Trial. *Social Science Research Network*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3582803>
19. Yang, H. J., Park, S. K., Kim, J. H., Im, J. P., Yeom, D. H., Seo, G. S., & Park, D. I. (2017b). Randomized trial comparing oral sulfate solution with 4-L polyethylene glycol administered in a split dose as preparation for colonoscopy. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*, 32(1), 12-18. <https://doi.org/10.1111/jgh.13477>
20. Chen, C., Shi, M., Liao, Z., Chen, W., Wu, Y., & Tian, X. (2022c). Oral sulfate solution benefits polyp and adenoma detection during colonoscopy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Digestive Endoscopy*, 34(6), 1121-1133. <https://doi.org/10.1111/den.14299>

21. Sağlam, O., & Filik, L. (2015). A case of sodium picosulphate-induced rhabdomyolysis. *Acta Clinica Belgica*, 70(4), 307. <https://doi.org/10.1179/2295333715y.0000000023>
22. Wang, D. J., Chu, K., Chen, J. D., Tarn, Y., & Su, D. (1990b). [Drug interaction between digoxin and bisacodyl]. *PubMed*, 89(10), 915-919, 913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1981783>
23. Zhang, X., Chen, Y., Chen, Y., Zhu, W., Tang, C., Lamm, S., & Li, L. (2023). Polyethylene glycol combined with lactulose has better efficacy than polyethylene glycol alone in bowel preparation before colonoscopy: A meta-analysis. *Clinics*, 78, 100172. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100172>
24. Fiori, G., Spada, C., Soru, P., Tontini, G. E., Bravi, I., Cesana, B. M., ... & Ciprandi, G. (2022). Pharmacokinetics of oral mannitol for bowel preparation for colonoscopy. *Clinical and Translational Science*, 15(10), 2448-2457.
25. Hoy, S. M., Scott, L. J., & Wagstaff, A. J. (2009). Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs*, 69, 123-136.
26. Lim, K. Y., Kim, K. O., Kim, E. Y., Lee, Y. J., Jang, B. I., Kim, S. K., & Yang, C. H. (2023). Efficacy and safety of 1 L polyethylene glycol plus ascorbic acid for bowel preparation in elderly: comparison with oral sulfate solution. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 38(5), 651.
27. Kontani, M., Hara, A., Ohta, S., & Ikeda, T. (2005). Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction. *Internal Medicine* 44(5), 448-452.
28. Clark, R. E., Godfrey, J. D., Choudhary, A., Ashraf, I., Matteson, M. L., & Bechtold, M. L. (2013). Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 26(4), 319
29. Fukudo, S., Hongo, M., Kaneko, H., Takano, M., & Ueno, R. (2015). Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(2), 294-301.
30. Yang, J., Wei, Q., Xiang, Z., Wu, D., & Lin, Z. (2023). Bowel prepara-

tion efficacy and safety of compound polyethylene glycol electrolyte powder combined with linaclotide for colonoscopy: A randomized controlled trial. *JGH Open*, 7(9), 636-639.

31. Li, P., He, X. Q., Dong, J., & Du, J. (2020). A meta-analysis of randomized controlled trials of the addition of lubiprostone to bowel preparation before colonoscopy. *Medicine*, 99(8), e19208.
32. Yeh, J. H., Hsu, M. H., Tseng, C. M., Chen, T. H., Huang, R. Y., Lee, C. T., ... & Wang, W. L. (2019). The benefit of adding oral simethicone in bowel preparation regimen for the detection of colon adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(5), 830-836.
33. Liu, X., yuan, M., Li, Z., Fei, S., & Zhao, G. (2021). The efficacy of simethicone with polyethylene glycol for bowel preparation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(6), e46-e55.
34. Ramos, J. A., Carvalho, D., & Arantes, V. (2023). Oral lactulose is superior to polyethylene glycol for colonoscopy bowel preparation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 97(6), AB146-AB147.
35. Wenqi, S., Bei, Z., Yunrong, W., Xinrong, W., Yifan, L., Weiwei, W., ... & Min, C. (2024). Lactulose vs Polyethylene Glycol for Bowel Preparation: A Single-Center, Prospective, Randomized Controlled Study Based on BMI. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 15(1), e00652.



# Capítulo 17

---

## Toxina Botulínica: ¿Cuándo, cómo y por qué?

Dr. Diego García Compeán<sup>A</sup>, Dr. Alan Rafael Jiménez Rodríguez<sup>B</sup>, Dr. Carlos Eugenio González Martínez<sup>C</sup>

### PUNTOS CLAVE

- La toxina botulínica ha sido estudiada y utilizada en múltiples áreas de la gastroenterología, con resultados variables.
- Se ha observado mayor efectividad de la toxina botulínica en pacientes con acalasia y fisura anal crónica.
- La toxina botulínica puede ser considerada como una alternativa terapéutica en pacientes de alto riesgo con trastornos espásticos del esófago.
- Aún no se ha establecido de manera concluyente el papel de la toxina botulínica en la obesidad; sin embargo, la evidencia sugiere que puede ser utilizada como parte de un tratamiento combinado.

### INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica (TB) es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*. Se ha utilizado desde hace tiempo en el tratamiento de diversas enfermedades en áreas como oftalmología, urología, dermatología, entre otras. Desde hace tres décadas, se emplea en el campo de la gastroenterología, particularmente, en entidades caracterizadas por espasmo muscular y trastornos de la motilidad, como acalasia, espasmo del músculo cricofaríngeo, espasmo esofágico difuso, gastroparesia, espasmo del esfínter de Oddi, anismo, fisura anal crónica y disfunción del piso pélvico. Los resultados reportados en la literatura han sido buenos en algunos padecimientos y no tan favorables en otros. Además, la toxina se ha utilizado en inyecciones gástricas mediante endoscopia como tratamiento para la obesidad, con resultados diversos. En este manuscrito, revisaremos el estado

---

<sup>ABC</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González.", Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

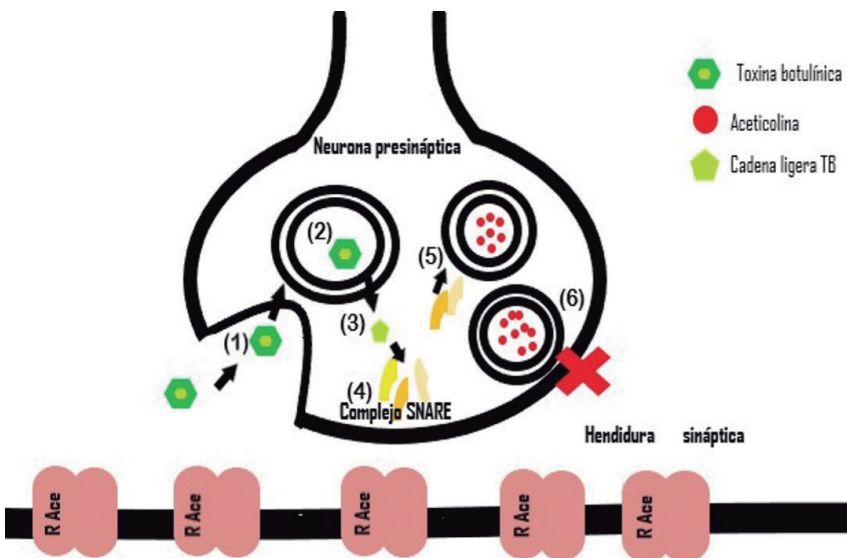


actual del conocimiento sobre el uso de la TB en diversas enfermedades gastrointestinales.

## TOXINA BOTULÍNICA

La TB es producida por *Clostridium botulinum*, un bacilo grampositivo anaerobio. Existen siete tipos de neurotoxinas: A, B, C (C1 y C2), D, E, F y G. La toxina tipo A es la más utilizada con fines terapéuticos en medicina.

La TB fue descubierta por el médico alemán Justinus Kerner, tras un brote de botulismo en 1793. A través de múltiples experimentos, se observó que la toxina interrumpía las vías de señalización en el sistema nervioso autónomo y motor, sin afectar las funciones mentales o las vías sensoriales. La toxina ejerce un bloqueo selectivo de la liberación de acetilcolina en la hendidura presináptica de la unión neuromuscular, lo cual produce parálisis flácida, tanto en el músculo liso como en el estriado (Figura 1). Basándose en estas observaciones, se propuso que la toxina podría ser utilizada como tratamiento para diversas enfermedades digestivas caracterizadas por espasmo muscular, como consecuencia del desequilibrio entre el sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático.



## USO EN TRASTORNOS ESPÁSTICOS DIGESTIVOS

### A. Esófago

#### *a. Espasmo del Cricofaríngeo (ECF):*

El ECF, conocido también como “acalasia cricofaríngea,” es una condición en la cual el esfínter esofágico superior no se relaja adecuadamente durante la deglución. Afecta, principalmente, a individuos mayores de 60 años y se manifiesta, mayormente, por disfagia. En algunos estudios, la TB ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del ECF. Una revisión sistemática de 500 estudios, en la que se comparó la TB con la dilatación endoscópica y la miotomía quirúrgica, se mostró una efectividad de 69%, similar a la reportada con la dilatación esofágica (73%) y menor que la miotomía quirúrgica (78%). Sin embargo, estos resultados se obtuvieron en estudios con pocos pacientes, con diferentes métodos de aplicación de la toxina y sin comparaciones adecuadas, por lo que se requieren estudios con mayor rigor metodológico.

En conclusión, la inyección de TB en pacientes con ECF podría considerarse una terapia de segunda línea, especialmente, en aquellos que no son candidatos para la miotomía quirúrgica. También, se ha sugerido su uso como prueba predictiva de respuesta a la miotomía quirúrgica, ya que los pacientes que responden bien a la toxina podrían beneficiarse de la cirugía con buenos resultados.

#### *b. Acalasia*

Esta enfermedad se caracteriza por una inadecuada relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), lo cual se manifiesta como disfagia, dolor torácico, regurgitación y pérdida de peso. Es un padecimiento poco común, con una incidencia de entre 0.5 y 1.0 personas por cada 100,000 habitantes. Se piensa que su causa, entre otros factores, es una degeneración de las neuronas ganglionares productoras de óxido nítrico (ON) en el EEI. El ON es un potente relajante muscular, por lo que su reducción induce un espasmo persistente al predominar el efecto de la acetilcolina.

Las opciones actuales de tratamiento, además de la aplicación de la TB, incluyen: dilatación neumática mediante endoscopia superior, miotomía quirúrgica (Heller) y miotomía endoscópica (POEM).

La acalasia es el trastorno gastrointestinal en el que más se ha estudiado el efecto de la TB. Se han utilizado varias técnicas de inyección

(punciones en cuatro cuadrantes y en uno o dos niveles por encima de la unión gastroesofágica, punciones con apoyo de ultrasonido endoscópico o de manometría esofágica) y diferentes dosis de la toxina. Se estima que hasta 80% de los pacientes puede tener una respuesta inicial favorable con este tratamiento. En un metaanálisis realizado por Campos y cols. se observaron tasas de respuesta sintomática de 70% a los 3 meses, 53% a los 6 meses y 40% a los 12 meses. En otro metaanálisis de ensayos clínicos controlados, donde se comparó la TB con la dilatación neumática por endoscopia, se reportaron tasas de respuesta a un año de 66% en el grupo de dilatación y 36% en el grupo de TB ( $p < 0.0001$ ). Por otra parte, un ensayo clínico multicéntrico que comparó la TB con la miotomía de Heller reportó una respuesta a un año de 83% con miotomía frente a 65% con TB.

Un inconveniente del uso de la TB es que su efecto dura, en promedio, alrededor de 6 meses, lo que resulta en una elevada tasa de recurrencia; sin embargo, pueden realizarse inyecciones repetidas con el mismo efecto. Por el contrario, los otros tratamientos invasivos descritos tienen un efecto más duradero. Además, se ha sugerido que la inyección de TB podría afectar los resultados de la miotomía quirúrgica o endoscópica debido al desarrollo de fibrosis en el sitio de inyección, aunque esto no ha sido confirmado. Por otro lado, los sujetos mayores de 50 años responden mejor que los individuos jóvenes (82% vs 43%). Finalmente, la TB tiene mayor efectividad en la acalasia tipo II en comparación con los tipos I y III.

En conclusión, la inyección de TB tiene la ventaja sobre otras modalidades terapéuticas disponibles de ser el procedimiento menos invasivo y más seguro. La desventaja radica en que su efecto es de corta duración, por lo que la recurrencia es frecuente (60% a 1 año y 80% a 2 años). Por lo tanto, se recomienda como una alternativa de tratamiento, particularmente, en sujetos de edad avanzada con comorbilidades severas que confieren un alto riesgo de complicaciones con otras modalidades invasivas, ya sean endoscópicas o quirúrgicas.

### ***c. Trastornos Espásticos Esofágicos no Acalásicos***

El espasmo esofágico difuso (EED), el esófago hipercontráctil y la obstrucción del tracto de salida de la unión gastroesofágica (OTSUGE) son trastornos motores esofágicos poco frecuentes cuyo diagnóstico se realiza mediante la manometría esofágica de alta resolución (MEAR). En pacientes con estos trastornos, se ha evaluado el efecto de inyecciones múltiples de TB por endoscopia en diferentes niveles del esófago, a partir de la unión gastroesofágica (UGE). En general, la evidencia en estos

tipos de trastornos proviene de casos aislados o de estudios con pocos pacientes y sin control, por lo que es inconsistente.

En un estudio prospectivo conducido por Storr y cols., en el que se inyectó la toxina en el esófago de 9 pacientes con EED, se observó una mejoría significativa y sostenida de la disfagia, dolor torácico y regurgitación en 88% de los casos a los 6 meses del tratamiento. Por otra parte, Vanuytsel y cols., en un estudio comparativo con placebo en 22 pacientes con EED y esófago hipercontráctil, observaron una mejoría significativa de la disfagia y dolor torácico en los pacientes tratados con la toxina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Finalmente, en un estudio doble ciego conducido por Mion y cols., en pacientes con disfagia y dolor torácico debido a esófago hipercontráctil, se comparó el tratamiento con TB *versus* simulación de tratamiento (sham). Los resultados no demostraron la superioridad de la toxina sobre el tratamiento simulado en relación con la mejoría sintomática.

En conclusión, la evidencia publicada sobre el uso de TB en los trastornos espásticos no acalásicos del esófago es insuficiente, por lo que la recomendación general para su tratamiento es débil. Aunque con un grado de evidencia también bajo, se ha sugerido que la toxina podría ser efectiva para el manejo de la disfagia o el dolor torácico.

#### ***d. Obstrucción del Tracto de Salida de la UGE (OTSUGE)***

La OTSUGE es un trastorno motor esofágico caracterizado por la relajación anormal posdeglución del EEI, definida mediante un promedio de la presión residual integrada del EEI superior a 15 o 20 mmHg en la MEAR. Es una entidad clínica heterogénea que puede ser primaria o secundaria a una obstrucción mecánica (como hernias paraesofágicas, estenosis, tumoraciones, funduplicatura de Nissen, entre otras). La causa de la forma primaria es desconocida. Los síntomas más frecuentes son disfagia y dolor torácico. Debido a esto, el uso de inyecciones de TB por endoscopia se sugirió como una medida racional en su tratamiento.

En una serie retrospectiva de 11 pacientes con OTSUGE, se reportó una mejoría sintomática en 64% de los casos; sin embargo, en 2 de ellos hubo recurrencia de los síntomas después de 12 a 24 meses. En un estudio prospectivo con 6 pacientes, hubo respuesta en 4 de ellos, aunque 3 requirieron reintervención debido a la recurrencia de los síntomas a los 3 meses. En otro pequeño estudio con 15 pacientes, en el que se utilizó dilatación, miotomía de Heller y TB, se observó una respuesta favorable, únicamente, en aquellos pacientes que se sometieron a miotomía.

En conclusión, la evidencia obtenida, hasta ahora sobre el efecto de la toxina en este padecimiento, es muy limitada, por lo que no se puede recomendar como tratamiento de primera línea. Podría considerarse su uso en pacientes con disfagia o dolor torácico, como una opción de bajo riesgo.

## B. ESTÓMAGO

### a. *Obesidad*

La obesidad es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial y su prevalencia ha aumentado, significativamente, en las últimas décadas. Se ha sugerido que la inyección de TB en el antro y/o fondo gástrico afecta el mecanismo de acomodación gástrica y el efecto propulsivo del antro, lo cual, conduce a saciedad temprana y retardo en el vaciamiento gástrico.

La aplicación intragástrica de TB se ha evaluado en múltiples estudios, como tratamiento para la obesidad durante las últimas dos décadas. En una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y series de casos realizada por Bang y cols., que incluyó a 115 pacientes, la aplicación de la toxina se asoció con una reducción, estadísticamente significativa, del peso corporal en comparación con placebo. Además, la aplicación simultánea de la toxina en el antro y el fondo gástrico, demostró ser más efectiva que cuando se aplica solo en el antro. En otro metaanálisis realizado por Yi-An Yen y cols. se encontró una disminución significativa del peso en el subgrupo de pacientes que recibieron dosis de TB mayor a 200 U y en aquellos que recibieron múltiples inyecciones en el antro y otras regiones del estómago.

Por otra parte, en dos metaanálisis realizados por Bustamante y cols. y Po-Chih Chang y cols., que incluyeron solo ensayos clínicos controlados, no se reportaron diferencias, estadísticamente significativas, en la reducción absoluta de peso corporal o del índice de masa corporal (IMC) entre los pacientes que recibieron la toxina y los que recibieron placebo. Sin embargo, en el estudio de Po-Chih Chang se encontró una disminución significativa en pacientes con IMC >40. En un estudio retrospectivo recientemente conducido por Altunal y cols., con 701 pacientes, de los cuales 160 recibieron inyecciones gástricas con TB y 541 la toxina combinada con dosis bajas de liraglutida por vía subcutánea, se observó una pérdida de  $24.9 \pm 8.1$  kg a los 6 meses en los pacientes que recibieron tratamiento combinado frente a  $9.8 \pm 8.1$  kg en los que recibieron solo la toxina ( $p < 0.0001$ ).

En conclusión, la efectividad de la TB en el tratamiento de la obesidad no se ha establecido de manera concluyente y la evidencia publicada hasta ahora tiene una fuerza moderada. Aparentemente, las inyecciones simultáneas en fondo y antro con una dosis de 100 a 200 U, ofrecen los mejores resultados. Se necesitan más estudios a gran escala. Mientras tanto, es válido utilizarla como parte de un tratamiento combinado con dieta de reducción y fármacos en pacientes no aptos para otros tratamientos endoscópicos (balón intragástrico, manga gástrica endoscópica) o quirúrgicos (bypass gástrico y manga gástrica).

### ***b. Gastroparesia***

La gastroparesia se caracteriza por un retardo en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción pilórica. Se clasifica en idiopática, diabética o posquirúrgica, y se manifiesta clínicamente con náusea, vómito, saciedad temprana, plenitud posprandial y dolor abdominal.

Las opciones disponibles para el tratamiento de la gastroparesia suelen ser limitadas y, con frecuencia, decepcionantes. Quizás, por eso, se ha estudiado el efecto de las inyecciones de TB en el píloro por vía endoscópica. Los estudios iniciales fueron prometedores. Ezzedine y cols. publicaron una serie con 6 pacientes que mostraron una respuesta sintomática de 55% a las 6 semanas; también se observó una mejoría en el vaciamiento gástrico. Otros estudios reducidos reprodujeron estos resultados, lo que llevó al diseño de estudios prospectivos.

En 2007, Arts y cols., en un ensayo clínico controlado y doble ciego, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de síntomas ni en la mejoría del vaciamiento gástrico con el uso de la toxina. En otro ensayo clínico de Friedenberg y cols., en el que se utilizó la toxina a una dosis de 200 U en 32 pacientes, tampoco se encontraron diferencias en los desenlaces en comparación con el placebo en las 4 semanas posteriores al tratamiento.

En un estudio reciente de Tran y cols., con más de 100 pacientes, en el cual se comparó la pilorotomía endoscópica por vía oral (G-POEM,) con la inyección intrapilórica de TB, se encontró una mejoría en el vaciamiento gástrico evaluado por gammagrafía de 23.5% en el grupo de G-POEM, en comparación con 10% en el grupo de TB.

Con base en los dos ensayos clínicos mencionados anteriormente, el Colegio Americano de Gastroenterología, en sus guías clínicas sobre gastroparesia publicadas en 2022, no recomienda el uso de TB. No obstante,

es importante aclarar que los estudios mencionados carecen de rigor metodológico, por lo que, en nuestra opinión, se requieren más investigaciones para definir con claridad la utilidad de la toxina en este padecimiento.

## **C. Duodeno**

### **a. Disfunción del Esfínter de Oddi (DEO)**

El esfínter de Oddi es un anillo de músculo que rodea el extremo distal del conducto colédoco y del conducto Wirsung pancreático. La disfunción del esfínter de Oddi (DEO) se caracteriza por la presencia de espasmo persistente o intermitente, asociado a un incremento de la presión intraductal biliar y/o pancreática, con retención de los flujos ductales y manifestaciones clínicas como dolor, elevación de enzimas hepáticas, dilatación de la vía biliar o episodios repetidos de pancreatitis. El diagnóstico de certeza es difícil, ya que incluye la medición de la presión del esfínter mediante manometría. La esfinterotomía por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la DEO tipo I (biliar) y tipo II (pancreática). Sin embargo, estudios aleatorizados no han demostrado beneficio en la DEO tipo III. Considerando los riesgos asociados a la esfinterotomía por CPRE, se ha evaluado el efecto de las inyecciones de TB en el esfínter como un método menos invasivo.

En un estudio retrospectivo de Menon y cols. se evaluó la inyección de toxina en el esfínter de Oddi en pacientes con dolor biliar funcional. A las 6 semanas posprocedimiento, 87% de los pacientes presentaron mejoría del dolor y 77%, suspendieron el uso de analgésicos opioides. Sin embargo, hasta 56% experimentó una recaída sintomática a los 4 meses.

Este mismo grupo publicó, posteriormente, un metaanálisis de estudios observacionales sobre la aplicación de la toxina en DEO tipo II y III. Se incluyeron 416 pacientes y se encontró una respuesta completa posterior a la aplicación de TB en 49% y una respuesta parcial en 64%. Un paciente desarrolló pancreatitis leve posinyección de TB (0.2%) y 5 pacientes presentaron dolor abdominal.

En conclusión, la evidencia de la efectividad de la TB en el tratamiento de la DEO es baja, ya que se ha evaluado en estudios con pocos pacientes, no controlados y de corta duración. Sin embargo, con base en estos estudios, se podría afirmar que la TB puede ser efectiva en el alivio de los síntomas a corto plazo y como prueba predictiva del efecto positivo de la esfinterotomía mediante CPRE.

## **D. Anorrectal**

### **a. Fisura Anal (FA)**

La fisura anal (FA) consiste en un desgarro longitudinal de la mucosa del ano y el recto. Se asocia con frecuencia a hipertonia del esfínter anal externo (EAE). Es una de las patologías anorrectales benignas más comunes, con una incidencia de 11% en la población general. Se presenta con dolor durante y después de la defecación y puede acompañarse de rectorragia y prurito anal. Puede ser aguda o crónica. En la forma crónica, la hipertensión del EAE dificulta la cicatrización al inducir isquemia en los bordes de la lesión. Debido a esto, suele ser de difícil tratamiento con medidas convencionales (fibra dietética o relajantes musculares orales) y puede complicarse con infección y/o sangrado persistente, requiriendo, frecuentemente, tratamiento quirúrgico (esfínterotomía lateral interna, ELI). No obstante, la ELI puede dar lugar a incontinencia anal. La inyección de TB en el esfínter anal interno relaja el tono muscular, por lo que resulta ser una alternativa menos invasiva frente a la cirugía.

El tratamiento de la fisura anal crónica con inyecciones de TB ha sido ampliamente evaluado. Un metaanálisis realizado por Chen y cols., que incluyó 7 estudios que compararon la TB con la ELI, encontró una menor tasa de curación y mayor recurrencia entre los pacientes que recibieron la toxina; sin embargo, este grupo también presentó una menor tasa de incontinencia. En general, la tasa de cicatrización reportada en diferentes estudios es de alrededor de 60%.

En otro metaanálisis de Bokiewicz y cols., que incluyó estudios prospectivos en pacientes con FA crónica, no se encontró una asociación entre las dosis empleadas y el número de aplicaciones con la respuesta clínica a la toxina y sus efectos adversos. No obstante, el estudio incluyó investigaciones con metodologías muy heterogéneas y la mayoría no fueron cegados.

En conclusión, se puede afirmar que las inyecciones de TB en las FA crónicas tienen menor efectividad que la ELI, pero presentan un menor riesgo de incontinencia anal, una condición que afecta de manera importante la calidad de vida. Esto hace que la toxina sea una opción válida de tratamiento para pacientes que no son candidatos a cirugía, que no deseen operarse o que tengan intolerancia a los tratamientos tópicos o a relajantes musculares orales (antagonistas del calcio).



## ***b. Anismo***

El anismo es un trastorno funcional en el cual existe un fallo en la relajación de los músculos puborrectales y del EAE durante la defecación, lo que resulta en dificultad para la evacuación fecal. Es una causa frecuente de constipación crónica refractaria, particularmente, en sujetos con trastornos psicológicos. También se conoce como disinergia defecatoria o síndrome del puborrectal. El diagnóstico de certeza se realiza mediante manometría anorrectal y la prueba de expulsión de balón rectal. El manejo suele incluir cambios en el estilo de vida, suplementación con fibra soluble y terapia con biorretroalimentación anorrectal (BRAAR). La aplicación de BRAAR tiene tasas de respuesta de 31- 89%. La inyección de TB en los músculos puborrectales se ha explorado como una opción de tratamiento adicional a la BRAAR o en pacientes refractarios.

Una revisión sistemática realizada por Emile y cols., que incluyó 7 estudios con 189 pacientes con anismo tratados con TB, reportó mejoría en 77% al mes de la aplicación; sin embargo, se observó una disminución de la respuesta a 46% después de 4 meses.

Otra revisión sistemática realizada por Chaichanavichkij y cols. encontró tasas de mejoría sintomática inicial en un rango muy amplio (de 29.2-100%) y mejoría a más de 12 meses en un rango de 0- 66.7%, con una mediana de 36.3%. La tasa de recurrencia fue de 25-100% en los diferentes estudios y el tiempo de recurrencia varió desde 5 semanas hasta 4 meses. La heterogeneidad en el diseño metodológico de los estudios fue alta y presentaron un alto riesgo de sesgo.

Por lo tanto, la evidencia actual para el uso de TB en el anismo es de baja calidad y muestra resultados muy discordantes. Por lo anterior, su uso no se recomienda en este trastorno funcional.

## ***c. Dolor Anal Poshemorroidectomía***

La enfermedad hemorroidal es la patología anorrectal benigna más común, con una incidencia acumulada de 75% en la población general. La hemorroidectomía quirúrgica es la opción de tratamiento más efectiva, pero se asocia con dolor anal posprocedimiento, en 65% de los casos. Se cree que esta complicación resulta de un espasmo reactivo del esfínter anal interno y se han descrito algunas modalidades para tratarlo. El uso de inyecciones de TB en el esfínter anal durante

el procedimiento quirúrgico se ha propuesto como una opción de tratamiento preventivo.

Una revisión sistemática realizada por Loshirawat y cols. concluyó que la aplicación de la toxina disminuyó la presión del esfínter anal interno en reposo y durante el esfuerzo hasta 12 semanas después de la hemorroidectomía. En un metaanálisis de Cheng y cols., que incluyó 2 estudios en los que se aplicó la toxina en el espacio interesfintérico durante la hemorroidectomía, previo al cierre de la herida, se observó que los pacientes que recibieron la toxina presentaron menor dolor el primer día, aunque sin diferencias en el segundo y séptimo día. Sin embargo, en otro metaanálisis realizado por Jin y cols., que incluyó 5 ensayos clínicos controlados, se observó menos dolor en los días 1, 2 y 7 en comparación con el placebo.

En conclusión, existen evidencias de fuerza moderada en relación con la efectividad de la TB para prevenir el dolor anal poshemorroidectomía. Además, parece disminuir el uso de analgésicos y otros efectos adversos posoperatorios, como el prurito anal y la retención urinaria. También es un procedimiento que se puede integrar en la técnica quirúrgica sin prolongarla de manera significativa.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Aunque la TB es menos efectiva que otros procedimientos invasivos (endoscópicos y quirúrgicos) en la mayoría de los padecimientos digestivos en los que se ha utilizado, su principal ventaja es que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo y con un alto perfil de seguridad. Por lo tanto, su uso puede ser válido en casos seleccionados de pacientes que son resistentes a otros tratamientos o que presentan un alto riesgo al recibir tratamientos invasivos. También puede utilizarse como parte de una estrategia terapéutica que progresa, de menor a mayor, en términos de riesgo para el paciente. Además, la decisión puede basarse en la solidez de las evidencias sobre el efecto terapéutico publicadas en la literatura para un padecimiento en particular.

En este contexto, la evidencia es alta para el tratamiento de la acalasia y la fisura anal crónica. Para el espasmo cricofaríngeo, la obesidad y el dolor anal poshemorroidectomía, la evidencia es moderada. En el resto de los padecimientos descritos en esta revisión, la evidencia es baja o muy baja (Tabla 1).

**TABLA 1.** Trastornos digestivos en los cuales se recomienda la toxina botulínica, con el grado de evidencia (GRADE).

Trastorno	Recomendación de Toxina Botulínica	Grado de evidencia*
<b>ESÓFAGO</b>		
Acalasia	Acalasia tipo I y II: se recomienda como alternativa a la dilatación esofágica y a la miotomía quirúrgica en pacientes con alto riesgo de complicaciones debido a comorbilidades. También se puede considerar como terapia inicial de bajo riesgo en pacientes de edad avanzada, con o sin contraindicaciones quirúrgicas o endoscópicas. No se recomienda su uso en acalasia tipo III.	Alto
Espasmo cricofaríngeo	Alternativa a la miotomía quirúrgica y endoscópica en pacientes que no son candidatos debido a edad avanzada o comorbilidades. Puede utilizarse como tratamiento inicial para predecir la respuesta antes de indicar una cirugía.	Moderado
Trastornos espásticos del esófago no acalásicos	Considerar en pacientes con disfagia como síntoma principal que no han respondido a la dilatación esofágica o al uso de agentes relajantes del músculo liso.	Bajo
Obstrucción de salida de la UGE	Considerar como tratamiento inicial de bajo riesgo en pacientes con disfagia o dolor torácico.	Muy Bajo
<b>ESTÓMAGO</b>		
Obesidad	Las inyecciones simultáneas en el fondo gástrico y el antro han mostrado beneficios. Pueden utilizarse como parte de un tratamiento combinado con dieta de reducción y fármacos en pacientes no aptos para otros tratamientos invasivos, ya sean endoscópicos (balón intragástrico, manga gástrica endoscópica) o quirúrgicos.	Moderado
Gastroparesia	La ACG no la recomienda actualmente.	Baja
<b>DUODENO</b>		
Espasmo del Esfínter de Oddi	Considerar en pacientes con alto riesgo para esfinterotomía. Se ha observado alivio transitorio con pocos efectos secundarios; además, puede ayudar a predecir qué pacientes se beneficiarían de la esfinterotomía y a reducir las tasas de pancreatitis recurrente.	Bajo

ANO RECTO		
Fisura anal crónica	Recomendado en pacientes de edad avanzada, en aquellos con mayor riesgo de incontinencia fecal con la cirugía, en quienes rechazan el manejo quirúrgico, en los que haya fallado una esfinterotomía previa y en quienes no toleran relajantes musculares orales (antagonistas del calcio).	Alto
Dolor anal poshemorroidectomía	Se ha demostrado que puede reducir el dolor poshemorroidectomía, acelerar el tiempo total de curación y reducir las presiones anales en reposo. Presenta menos efectos secundarios que otros agentes tópicos, como el gliceril trinitrato.	Moderado
Anismo	Puede considerarse una opción segura, pero muy limitada, en pacientes en quienes las técnicas de BRAAR no han tenido resultados.	Muy bajo

\* GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; UGE: Unión Gastroesofágica; ACG: American College of Gastroenterology; BRAAR: Biorretroalimentación Anorrectal

La mayor parte de las recomendaciones con fuerza de evidencia moderada, baja y muy baja, están limitadas por ensayos de bajo poder estadístico, la heterogeneidad de los pacientes, estudios sin grupos placebo y la falta de cegamiento en los ensayos abiertos. El establecimiento de ensayos aleatorizados más grandes, bien diseñados y con menos heterogeneidad entre los pacientes y las técnicas de intervención podría permitir un mayor apoyo a favor o en contra del uso de la TB en estos trastornos del tracto gastrointestinal.

#### ABREVIATURAS

• **BRAAR:** Biorretroalimentación Anorrectal • **CPRE:** Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica • **DEO:** Disfunción del Esfínter de Oddi • **EAE:** Esfínter Anal Externo • **EEL:** Esfínter Esofágico Inferior • **ELI:** Esfinterotomía Lateral Interna • **ECF:** Espasmo del Cricofaríngeo • **EED:** Espasmo Esofágico Difuso • **FA:** Fisura Anal • **POEM:** Miotomía Endoscópica • **G-POEM:** Pílorotomía Endoscópica por Vía Oral • **IMC:** Índice de Masa Corporal • **MEAR:** Manometría Esofágica de Alta Resolución • **OTSUGE:** Obstrucción del Tracto de Salida de la Unión Gastroesofágica • **ON:** Óxido Nítrico, **TB:** Toxina Botulínica • **UGE:** Unión Gastroesofágica

#### REFERENCIAS

1. Altunal C, Sahiner IT, Yavuzer S, Cengiz M, Sadikoğlu T. Intragastric injection botulinum toxin A for obesity management with or without liraglutide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 (8):3545-3551.
2. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in

- gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1251-8.
3. Badurdeen DS, Fayad L, Kalloo AN, Kumbhari V. The Forgotten Fundus-Response to - Obesity Treatment with Botulinum Toxin-A Is Not Effective: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2018;28(1):262-263.
  4. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: a meta-analysis and meta-regression. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1141-9.e1-7
  5. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2016;40(12):3064-3072.
  6. Bustamante F, Brunaldi VO, Bernardo WM, et al. Obesity treatment with botulinum toxin-A is not effective: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(10):2716-2723.
  7. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249(1):45-57.
  8. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Scott SM, Knowles CH. Botulinum toxin type A for the treatment of dyssynergic defaecation in adults: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2020;22(12):1832-1841.
  9. Cheng Y, Mao M, Shang Y, Ying C, Guo L, Lu Y. Chemical sphincterotomy in posthemorrhoidectomy pain relief: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2023 May 9;23(1):113.
  10. Emile SH, Elfeki HA, Elbanna HG, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin in treatment of anismus: A systematic review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(3): 453-462.
  11. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):920-923.
  12. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):416-423.

13. Friedmacher F, Puri P. Comparison of posterior internal anal sphincter myectomy and intrasphincteric botulinum toxin injection for treatment of internal anal sphincter achalasia: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(8):765-71.
14. Garcia-Compean D, Maldonado Garza H. Intragastric injection of botulinum toxin for the treatment of obesity. Where are we? *World J Gastroenterol.* 2008;14(12):1805-9.
15. García-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martínez JA, Villarreal I, Maldonado H. Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. Results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(8-9):789-91.
16. Jin J, Unasa H, Bahl P, Mauiliu-Wallis M, Svirskis D, Hill A. Can Targeting Sphincter Spasm Reduce Post-Haemorrhoidectomy Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2023 Feb;47(2):520-533.
17. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD005046.
18. Lohsiriwat, V.; Jitmongngan, R. Strategies to Reduce Post-Hemorrhoidectomy Pain: A Systematic Review. *Medicina* 2022, 58, 418.
19. Menon S, Kurien R, Mathew R. The role of intrasphincteric botulinum toxin injection in the management of functional biliary pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 ;32(8):984-989.
20. Menon S, Holt A, Farmer AD. Intra-sphincteric botulinum toxin in the management of functional biliary pain. *Endosc Int Open.* 2022;10(4):E521-E527.
21. Mion F, Marjoux S, Subtil F, Pioche M, Rivory J, Roman S, Zerbib F. Botulinum toxin for the treatment of hypercontractile esophagus: Results of a double-blind randomized sham-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(5):e13587
22. Mohajir WA, Khurana S, Singh K, Chong RW, Bhutani MS. Botulinum Toxin A Use in the Gastrointestinal Tract: A Reappraisal After Three Decades. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023;19(4):198-212.

23. Regan J, Murphy A, Chiang M, McMahon BP, Coughlan T, Walshe M. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):CD009968.
24. Sterling JL, Schey R, Malik Z. The Role of Botulinum Toxin Injections for Esophageal Motility Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(4):528-540.
25. Storr M, Allescher HD, Rösch T, Born P, Weigert N, Classen M. Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injections of botulinum toxin: a prospective study with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(6):754-759.
26. Theodoridis X, Chourdakis M, Haidich AB, Stamouli EM, Pagkalidou E, Fotiadou I, Talimtzis P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A. Treatment of obesity with intragastric injection of botulinum toxin. Is it worth the pinch? An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2023;17(3):184-191.
27. Vanuytsel T, Bisschops R, Farré R, et al. Botulinum toxin reduces dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1115-1121.e2.

Figura 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica

(1) La TB se une a la membrana celular de la neurona. (2) La TB entra en la neurona mediante endocitosis. (3) La cadena ligera de la TB se libera y (4) escinde sitios específicos de las proteínas SNARE. (5) El complejo SNARE no se une, lo que evita la fusión de la membrana de la vesícula sináptica que contiene la acetilcolina con la membrana de la neurona. (6) Se bloquea la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica. R Ace: Receptor de acetilcolina. (Diseño original de los autores, 2024).

# Capítulo 18

---

## Suplementación con Hierro

Genaro Vázquez Elizondo, AGAF<sup>A</sup>

### PUNTOS CLAVE

- El hierro está implicado en más de 180 reacciones bioquímicas como el transporte reversible de O<sub>2</sub>, transporte de electrones en reacciones redox o producción de sinaptogénesis.
- Algunos de los síntomas presentes por deficiencia de hierro son fatiga, palidez, piel seca, cefalea recurrente, boca seca, disnea, taquicardia, entre otros.
- Para mejorar la deficiencia de hierro es importante consumir alimentos que contengan hierro heme y hierro libre como carne o derivados de la carne.

### INTRODUCCIÓN

**L**a anemia se define por un descenso en el nivel de la hemoglobina (o bien, hematocrito) desde un nivel basal en un determinado individuo.<sup>1</sup> Este nivel no es, necesariamente, absoluto y deben considerarse diferencias específicas de acuerdo a la ubicación geográfica, el género y la raza.<sup>2</sup> De este modo, diversos autores, así como la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que la media de hemoglobina es de 13 g/dL para varones y 12 g/dL para mujeres; no obstante, en embarazadas se estima que la media ronda los 11 g/dL. Adicionalmente, se ha observado que el nivel de hemoglobina en sujetos con ancestría afroamericana es, aproximadamente, 0.5-1 g menor que en ascendencia caucásica.<sup>3</sup> La causa más común de anemia crónica es la anemia por deficiencia de hierro, definida por la presencia de anemia microcítica e hipocrómica con ferritina sérica disminuida.<sup>1</sup> En este escenario clínico, la repleción de hierro es fundamental para la corrección de esta frecuente condición, por lo que en este capítulo se abordarán las estrategias para la apropiada suplementación de hierro.

---

<sup>A</sup>Centro de Enfermedades Digestivas ONCARE, Monterrey, México.

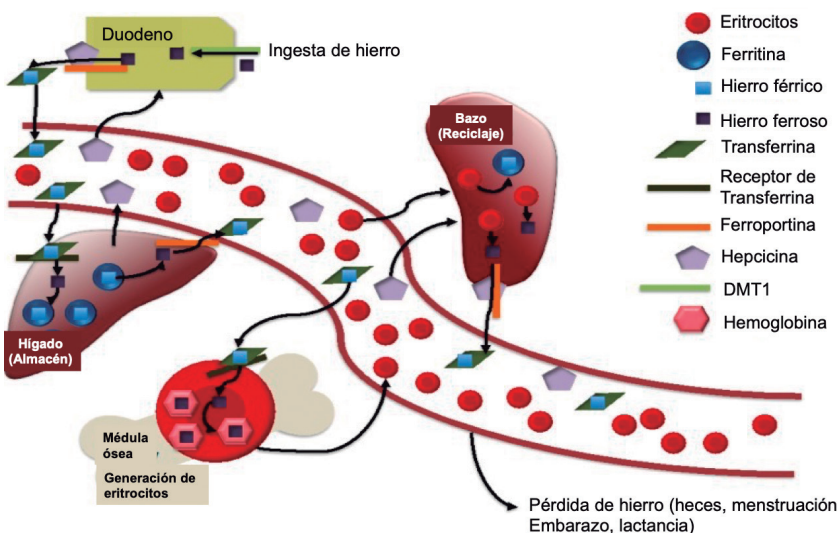


## FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

El hierro es uno de los micronutrientes más importantes para la fisiología humana dada su implicación en más de 180 reacciones bioquímicas, que incluyen el transporte reversible del  $O_2$  (en función de la hemoglobina y la mioglobina), el transporte de electrones en reacciones redox (esenciales para los citocromos y peroxidaciones) o la producción de neurotransmisión y sinaptogénesis, entre otras.<sup>4,5</sup> El transporte reversible del  $O_2$  mediado por los eritrocitos es, quizá, la función que condiciona la mayor parte de los síndromes clínicos, pues, no solo su déficit es relevante, sino, los estados donde se requiere expansión de la masa eritrocitaria requerirán mayor demanda de hierro (p. ej., el embarazo).<sup>6</sup> En el ser humano se estima que las reservas normales de hierro rondan los 4 g en varones y 2.5 g en mujeres, encontrándose este en forma activa en la hemoglobina (65%), mioglobina (10%), enzimas (5%) y 20% de manera inactiva en forma de ferritina y hemosiderina.<sup>7</sup>

El metabolismo del hierro es un proceso homeostático con un control estricto, pues las pérdidas fisiológicas (por la renovación del epitelio gastrointestinal y la menstruación; 1 mg/d en varones y 2 mg/d en mujeres) se compensan con la absorción de hierro en el intestino. Se estima que de los 10-14 mg de hierro consumido en la dieta, suelen absorberse, aproximadamente, de 0.5-2 mg (que corresponden del 5-15%).<sup>8</sup> En este proceso intervienen diferentes transportadores y enzimas, que incluyen la ferritina, hepcidina, ferroportina y transferrina, como se presenta en la figura 1.

Figura 1. Metabolismo del Hierro (adaptado y traducido).<sup>4</sup>



El hierro se absorbe en el intestino, con el transporte del hierro no-heme por medio del transportador 1 metálico divalente (DMT1). El hierro ferroso se reduce a hierro férrico y es exportado por medio de la ferroportirina. El hierro es capturado y almacenado por la transferrina. El hierro enlazado a la transferrina es importado con la ayuda del receptor de la transferrina al hígado y otros tejidos y es almacenado en la ferritina. La hepcidina, producida en el hígado, ayuda a regular el metabolismo enlazándose a la ferroportirina y, por ende, inhibiendo la exportación de hierro. En la médula ósea, el hierro se incorpora a la hemoglobina y de ahí a los eritrocitos. En el bazo, los macrófagos reciclan el hierro de los eritrocitos senescentes.

## PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO

El manejo de la suplementación de hierro se rige por 5 principios básicos: I) Confirmar el diagnóstico; II) Identificar la causa; III) Corregir o manejar la causa primaria; IV) Proveer el tratamiento de la deficiencia por vía oral o parenteral y V) Confirmar el éxito del tratamiento.<sup>9</sup> Si bien el presente capítulo no pretende abordar extensamente los cuadros clínicos en los cuales puede existir deficiencia de hierro o bien abordar la anemia por deficiencia de hierro (AHD), en la tabla 1 y la figura 2 se muestran múltiples escenarios clínicos (con su respectivo mecanismo fisiopatológico), en los cuales, puede presentarse la deficiencia de hierro. Una vez definidos los grupos de riesgo o escenarios clínicos, la pregunta fundamental es cómo determinar si existe la deficiencia de hierro. Mucha de la sintomatología relacionada suele ser tan inespecífica o sutil que suele ser pasada por alto con frecuencia (Tabla 2). La evaluación de laboratorio requiere, mínimo, de tres componentes: 1) Medición de la hemoglobina; 2) Medición de la ferritina y 3) Medición de la saturación de transferrina (STF). Las figuras 3 y 4 sirven a manera de guía sobre cómo realizar la evaluación de laboratorio en estos pacientes.

Continuando con el manejo, los puntos 3, 4 y 5 se suceden uno a otro y son parte del manejo del paciente dependiendo del escenario clínico. Para efectos de este capítulo abordaremos, específicamente, las modalidades para suplementar el hierro que son aplicables a uno o más casos clínicos.

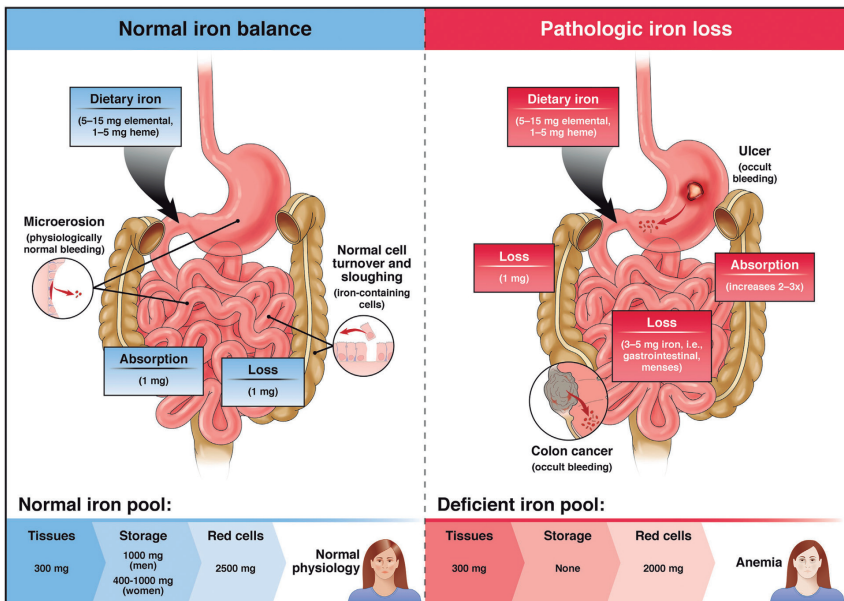
**Tabla 1.** Causas, condiciones médicas y mecanismos fisiopatológicos de la anemia por deficiencia de hierro/deficiencia de hierro.<sup>11</sup>

Tipo de causa	Escenario clínico	Mecanismo fisiopatológico
Requerimientos de hierro incrementados	Infantes, niños en edad preescolar, adolescentes	Crecimiento rápido
	Embarazadas en segundo y tercer trimestre	Expansión de la masa eritrocitaria materna y fetal
	Tratamiento con EEP	Expansión aguda de la masa eritrocitaria
Ingesta baja de hierro	Malnutrición	Hierro en la dieta insuficiente
	Vegetarianos, veganos	
Disminución de la absorción de hierro	Gastrectomía, Bypass duodenal, cirugía bariátrica	Disminución de la superficie de absorción
	Enteropatía inducida por gluten	Disminución de la superficie de absorción
	Gastritis autoinmune atrófica	pH incrementado
	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	pH incrementado y pérdida de sangre
	Medicamentos: IBP, PCAB y bloqueadores de receptores H <sub>2</sub>	Bloqueo de la secreción ácida
	ADHRH genética	Niveles séricos elevados de hepcidina
Pérdida crónica de sangre	Infección por parásitos ( <i>anquilostoma</i> )	Sangrado desde el tracto gastrointestinal
	Lesiones benignas y malignas del tracto gastrointestinal	
	Uso de salicilatos, corticoesteroides, AINES	
	Menstruación abundante, hematuria	Sangrado desde el tracto genitourinario
	Hemólisis intravascular	Pérdida de hemoglobina en orina (hierro)
	Medicamentos: anticoagulantes y antiplaquetarios	Sangrado sistémico
	Defectos de la hemostasis (telangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad de von Willebrand)	
	Donación frecuente de sangre	

Misceláneos (deficiencia absoluta de hierro en presencia de inflamación)	Infecciones crónicas en malnutridos	Reducción de la ingesta, incremento en citocinas inflamatorias
	Enfermedad renal crónica	Disminución de la absorción de hierro, incremento en la pérdida sanguínea, reducción en la secreción de hepcidina e incremento en la producción de esta, medicamentos
	Falla cardíaca congestiva crónica	Disminución de la absorción de hierro, incremento en la inflamación y pérdida de sangre
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Disminución de la absorción de hierro, incremento en la pérdida de sangre, incremento en la hepcidina
	Anemia postoperatoria después de cirugía mayor	Pérdida de sangre, incremento en citocinas inflamatorias

ADHRH: anemia por deficiencia de hierro refractaria a hierro, EEP: Estimulantes de la eritropoyesis; IBP: inhibidores de la bomba de protones, PCAB: bloqueadores de ácido competitivos con potasio.

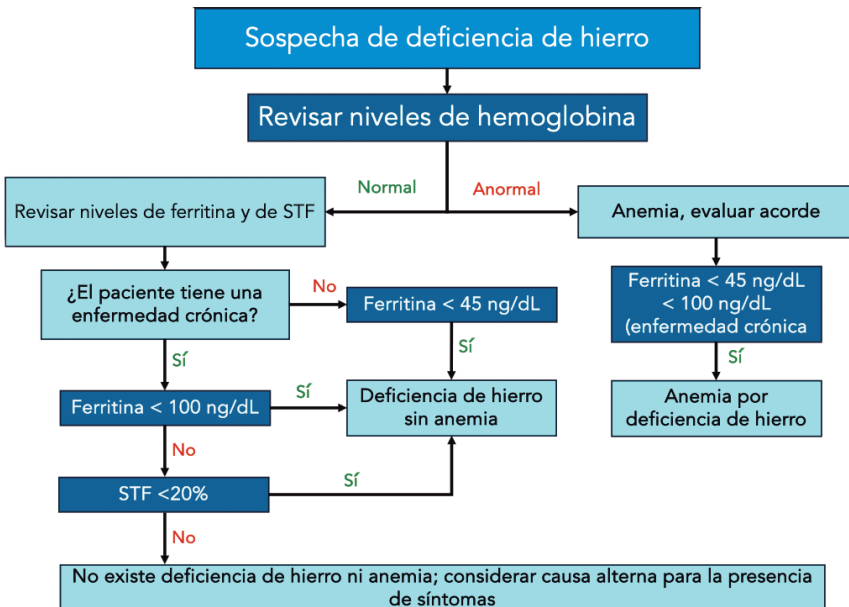
Figura 2. Ilustración del metabolismo de hierro y de los sitios gastrointestinales en la anemia por deficiencia de hierro (Tomado de (16)).



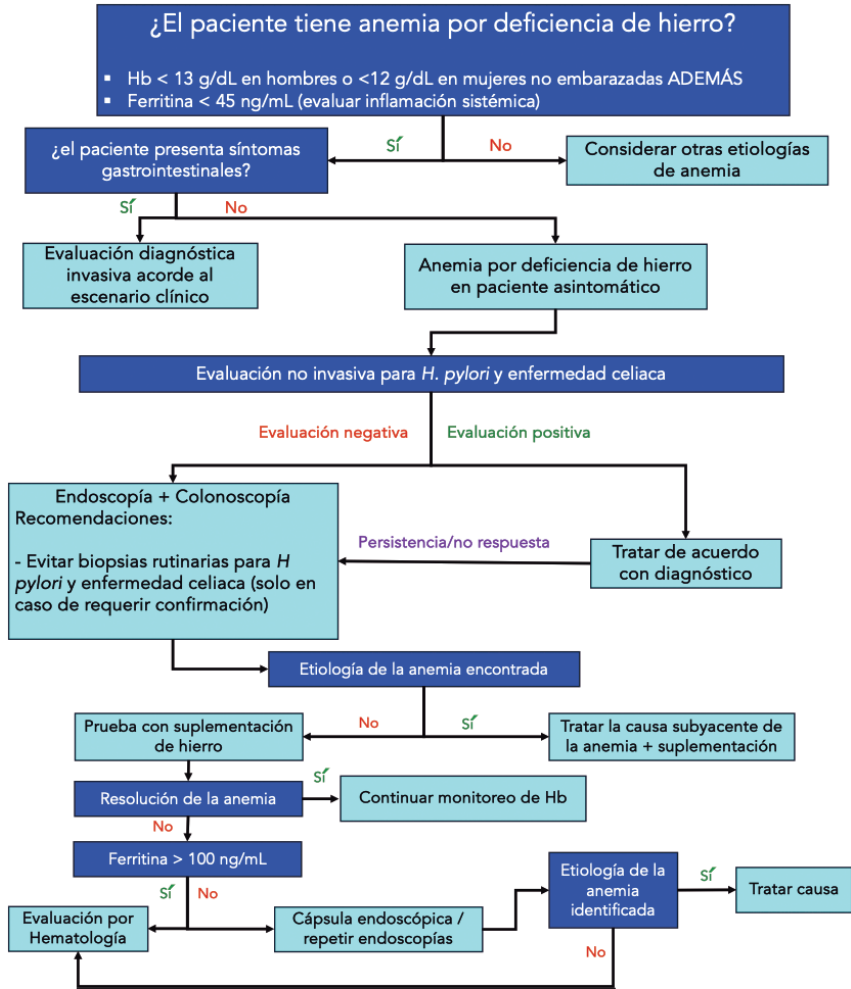
**Tabla 2.** Síntomas y signos frecuentes en la anemia por deficiencia de hierro o bien deficiencia de hierro.<sup>5,11</sup>

Fatiga
Caída del cabello
Cefalea recurrente
Palidez
Piel seca
Déficit/disfunción cognitiva
Taquicardia (en reposo)
Disnea
Boca seca
Quelitis
Glositis atrófica
Síndrome de piernas inquietas

**Figura 3.** Abordaje del paciente con sospecha de deficiencia de hierro (adaptado de (15)).



**Figura 4.** Abordaje gastrointestinal del paciente con anemia por deficiencia de hierro (traducido de (17)).



### Suplementación Nutricional

El primer paso en el manejo de la deficiencia de hierro consiste en suplementar o modificar la dieta para favorecer alimentos que contienen hierro heme y hierro libre ( $Fe_{2+}$  y  $Fe_{3+}$ ).<sup>10</sup> El primero (hierro heme) se absorbe con mayor facilidad que el hierro libre, por lo que, usualmente, se recomienda el consumo de carne o derivados de la carne, como se muestra en las tablas 3 y 4. Aunque los vegetales y cereales tienen hierro, este consiste, primordialmente, en hierro libre, cuya biodisponibilidad se encuentra afectada por múltiples sustancias estimulantes e inhibitoras; de este modo, los vegetarianos no logran suplementar su dieta de manera adecuada y

deben buscar una fuente alterna de hierro. La ingesta recomendada diaria es de, aproximadamente, 14 mg/d con el fin de mantener la homeostasis,<sup>10</sup> aunque este nivel puede verse afectado en grupos especiales, como adolescentes, embarazadas o atletas de alto rendimiento.<sup>5,11,12</sup>

**Tabla 3.** Contenido de hierro y hierro heme en alimentos cárnicos. Adaptado de (10).

	Hierro mg/100 g	Hierro heme mg/100 g	Hierro heme %
Carne cocinada	2.5 – 3.3	1.61 – 2.16	65
Puerco, cocinado	1 – 1.7	0.38 – 0.68	39
Pollo, cocinado	0.4 – 1.5	0.11 – 0.39	26
Nuggets de pollo, frito	0.5	0.13	26
Salmón, cocinado	0.2	0.04 – 0.06	26
Yema de huevo, cocinada	3.1	0	0

**Tabla 4.** Contenido de hierro aproximado en alimentos seleccionados. Adaptado de (10).

	Hierro mg/100 g
Pan integral	2.8
Pan blanco de trigo	0.7
Arroz blanco, crudo	0.1
Harina blanca	3.0
Almendras, macadamias	2.5 – 3.2
Semillas de girasol, ajonjolí	5.7 – 7.4
Soya	8.4
Chícharos	1.7 – 3.2
Papa cruda	0.4
Zanahorias, berenjena, col	0.1 – 0.3
Brócoli	1.1
Vegetales de hojas verdes	2.1 – 3.6
Moras	0.3 – 1.1
Manzana, cítricos	0.1 – 0.2

## Suplementación Farmacológica

La suplementación farmacológica puede administrarse de forma oral o intravenosa y suele estar acoplada a las recomendaciones dietéticas. En general, la elección de una determinada vía de administración dependerá del caso clínico, la urgencia de la reposición, así como la severidad de esta. (hacer referencia a la tabla 1). Aunque existen múltiples compuestos para la administración oral, el sulfato ferroso continúa como la opción más frecuentemente empleada en la práctica clínica, dado su perfil de seguridad y aporte de hierro elemental. (Tabla 5). La suplementación de hierro debe aportar entre 28 y 50 mg de hierro elemental para realizar la corrección de la deficiencia; debe considerarse que una de las principales causas de mal apego del tratamiento son los efectos gastrointestinales, que se presentan en, aproximadamente, 20% de los casos y que se correlacionan con el nivel de hierro elemental aportado.<sup>10,13</sup>

Por otra parte, la suplementación intravenosa suele recomendarse en indicaciones concretas, las cuales se muestran en la tabla 6. Existen diferentes formulaciones que han sido empleadas para el tratamiento de la deficiencia de hierro (Tabla 7). Aunque todas suelen ser efectivas, una revisión sistemática publicada recientemente demostró superioridad de la efectividad de la carboximaltosa férrica sobre otros compuestos y sobre hierro oral (RM 1.9; 1.1 – 3.2).<sup>14</sup>

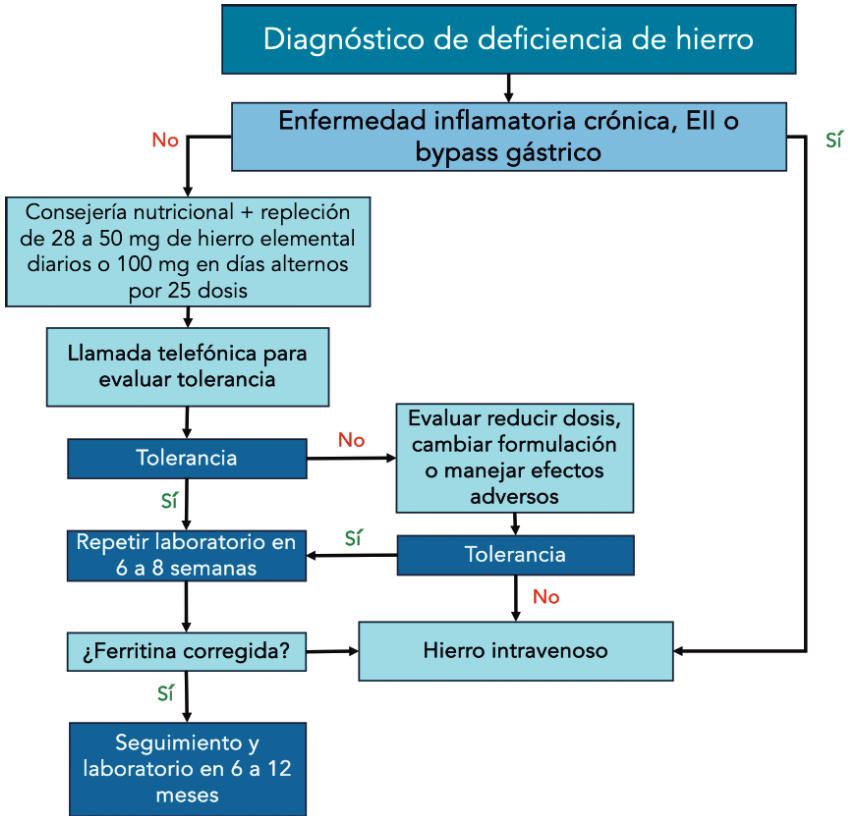
Por último, el punto 5 de los componentes clave del manejo de la deficiencia de hierro consiste en evaluar el éxito del tratamiento. La figura 6 muestra un diagrama de flujo en el cual se sugiere realizar la revisión de los parámetros de laboratorio en 6 a 8 semanas, con el objetivo de tener una ferritina sérica >100 ng/dL.<sup>15</sup>

**Figura 5.** Ventajas y desventajas de la suplementación de hierro.<sup>18</sup>

	Ventajas	Desventajas
Hierro IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rápido efecto</li> <li>▪ Efectos positivos en QOL y en hospitalizaciones</li> <li>▪ Perfil de tolerabilidad y seguridad aceptable</li> <li>▪ Mejor adherencia</li> <li>▪ Costo efectivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Costo mayor</li> <li>▪ Requiere administración en clínica/hospital</li> <li>▪ Riesgo de anafilaxia con dextrán; rara hipersensibilidad en otras formulaciones</li> </ul>
Hierro oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bajo costo</li> <li>▪ Puede ser tomado en casa</li> <li>▪ Bajo riesgo de hipersensibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pobre absorción</li> <li>▪ Acción lenta</li> <li>▪ Pobre tolerancia</li> <li>▪ Puede agravar los síntomas en EII</li> <li>▪ Pobre adherencia a tratamiento</li> </ul>

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.



**Figura 6.** Manejo del hierro en pacientes con deficiencia de hierro.<sup>15</sup>**Tabla 5.** Formulaciones orales de suplementación de hierro, así como dosis de hierro elemental aportado.<sup>13,19</sup>

Sal de Hierro	% Hierro Elemental	Dosificación Habitual	Dosis Hierro Elemental (mg)
Sulfato Ferroso	20	250 mg/d	50
Sulfato Ferroso Desecado	30	200 mg/d	60
Gluconato Ferroso	12	400 mg/d	48
Fumarato Ferroso	33	200 mg/d	66
Hierro Polimaltosado	33	360 mg/d	100

**Tabla 6.** Indicaciones para el empleo de hierro intravenoso.<sup>19</sup>

Indicaciones establecidas
Falla del tratamiento oral (intolerancia)
Alteración de la superficie de absorción gastrointestinal
Necesidad de recuperación rápida
Sustitución de transfusiones sanguíneas (religión)
Uso de EEP
Indicaciones potenciales
Anemia de la enfermedad renal crónica
Anemia persistente tras uso de EEP
Anemia de la enfermedad crónica que no responde a EEP
Potenciales indicaciones sin datos que sustenten su uso
Deficiencia de hierro en falla cardíaca
Reducción de necesidad de transfusión en pacientes quirúrgicos

**Tabla 7.** Formulaciones y dosis para la repleción intravenosa de hierro.<sup>19</sup>

Formulación	Dosis por infusión	
	Dosis estándar	Dosis máxima por infusión
Carboximaltosa férrica	750 – 1000 mg / 15 a 30 minutos	750 – 1000 mg / 15 a 30 minutos
Gluconato férrico	125 mg / 10 a 60 minutos	250 mg / 60 minutos
Hierro sucrosa	100 – 400 mg / 2 a 90 minutos	300 mg / 2 horas
Hierro dextrán de bajo peso molecular	100 mg / 2 minutos	1000 mg / 1 a 4 horas
Hierro isomaltosado	20 mg/Kg de peso / 15 minutos	20 mg/Kg de peso / 15 minutos

## CONCLUSIÓN

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro son una entidad que se encuentra frecuentemente en la práctica clínica. El adecuado reconocimiento de los síntomas y de la toma oportuna de laboratorio nos permite identificar y tratar esta condición. La suplementación del hierro puede ser vía oral o intravenosa dependiendo del escenario clínico.

### ABREVIATURAS

• **OMS**: Organización Mundial de la Salud • **DMT1**: Transportador 1 Metálico Divalente • **ADHRH**: Anemia por Deficiencia de Hierro Refractaria a Hierro • **EEP**: Estimulantes de la Eritropoyesis • **IBP**: Inhibidores de la Bomba de Protones • **PCAB**: Bloqueadores de Ácido Competitivos con Potasio • **ADH**: Anemia por Deficiencia de Hierro • **STF**: Saturación de Transferrina • **EII**: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

## REFERENCIAS

1. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-80.
2. Kassebaum NJ, Collaborators GBDA. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247-308.
3. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747-50.
4. Burke RM, Leon JS, Suchdev PS. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients.* 2014;6(10):4093-114.
5. Clenin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14434.
6. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7).
7. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a011668.
8. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(3):199-205.

9. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(4):729-45, vi-vii.
10. Domellof M, Sjoberg A. Iron - a background article for the Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024;68.
11. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9.
12. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-48.
13. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020;75:100865.
14. Aksan A, Isik H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1303-18.
15. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):107-13.
16. Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, Kalmaz D. AGA Technical Review on Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1097-119.
17. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1085-94.
18. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31-8.
19. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.

Impreso en México por  
Litográfica Ingramex, S.A. de C.V.  
en el mes de septiembre de 2024.











En las últimas décadas, el mejor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales, hepato-biliares y pancreáticas, y los desafíos que esto conlleva, ha llevado a una evolución de la farmacología gastrointestinal en un afán de cubrir las crecientes necesidades de medicamentos dirigidos a cada uno de esos mecanismos fisiopatológicos. En la presente clínica, expertos de la AMG en cada una de esas ramas, ha hecho una revisión minuciosa de cada uno de los grupos de fármacos disponibles al momento, que incluye definición, clasificación, mecanismos de acción, indicaciones, evidencia clínica, eventos adversos, interacciones medicamentosas, posología y disponibilidad en México. Debido a la gran cantidad de grupos farmacológicos terapéuticos, se ha dividido en dos libros, con un total de 36 capítulos que cubren completamente toda la farmacología gastrointestinal actual.

