



CURSO ECOS INTERNACIONALES 2023



Curso ECOS internacionales 2023

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores: **Dr. José Antonio Chávez Barrera**
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



Ecos Internacionales



PERMANYER
www.permanyer.com

Curso ECOS internacionales 2023

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores:

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2023 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

© 2023 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com

ISBN: 978-84-19418-90-6

Ref.: 7384AX224

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Revisores

Enrique Coss-Adame

*Departamento de Gastroenterología
y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán
Ciudad de México*

Alejandra Noble-Lugo

*Servicio de Gastroenterología
Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español
Ciudad de México*

Genaro Vázquez-Elizondo

*Departamento de Gastroenterología
ONCARE Gastrocenter Monterrey
Monterrey, Nuevo León*

Rodrigo Vázquez-Frias

*Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Salud
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México*

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco

*Departamento de Clínicas Médicas CUCS
Universidad de Guadalajara
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Autores

Juan Miguel Abdo-Francis

Hospital Angeles Acoxpa
Ciudad de México

Ana Teresa Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal
Ciudad de México

Pablo Ávila-Sánchez

Departamento de Cirugía
Hepatopancreatobiliar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Rafael Barreto-Zúñiga

Departamento de Endoscopia
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Jaqueline Paola Bran-Alvarado

Departamento de Gastroenterología
y Endoscopia Digestiva
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio
González
Monterrey, Nuevo León

Francisco Bosques-Padilla

Departamento de Gastroenterología
y Endoscopia Digestiva
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio
González
Monterrey, Nuevo León

Daniel Isaías Carmona-Guerrero

Escuela de Medicina Universidad
Cuauhtémoc
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Ramón Isaías Carmona-Sánchez

Práctica privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Graciela Elia Castro-Narro

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Eira Cerda-Reyes

Hospital Central Militar
Ciudad de México

Carlos Chan-Núñez

Departamento de Cirugía
Hepatopancreatobiliar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Valeria Ailyn Cortés-Mollinedo

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Enrique Coss-Adame

Departamento de Gastroenterología y
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Andrea Escamilla-López

Servicio de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Francisco Esquivel-Ayanegui

Departamento Gastroenterología
y Endoscopia
Hospital Star Médica Morelia
Morelia, Michoacán

Nayelli C. Flores-García

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Ignacio García-Juárez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Eduardo García-Ochoa

Servicio de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Octavio Gómez-Escudero

Clínica de Gastroenterología
Endoscopia Digestiva y Motilidad
Gastrointestinal Endoneurogastro
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, Puebla

Solange Heller-Rouassant

Práctica Privada
Estado de México, México

Angélica Ixtaccihuatl

Hernández-Guerrero
Servicio de Endoscopia
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México

Óscar Víctor Hernández-Mondragón

Departamento de Endoscopia
Gastrointestinal
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Miguel Ángel Herrera-Servín

Hospital Angeles Acoxpa
Médica Sur
Ciudad de México

María de Fátima Higuera de la Tijera

Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Paulina Elizabeth Huchim-Servin

Servicio de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Francisco M. Huerta-Iga

Servicio de Gastroenterología
Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila

Ma. Eugenia Icaza-Chávez

Práctica privada
Hospital Christus Muguerza Faro del Mayab
Mérida, Yucatán

Píndaro Sebastián Martínez-Delfin

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Heriberto Medina-Franco

Hospital Ángeles Morelia
Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez
Universidad Michoacana de San Nicolás
de Hidalgo
Morelia, Michoacán

Miguel Ángel Mercado

Servicio de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Amparo Mier-Prado

Departamento de Cirugía
Hepatopancreatobiliar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Yumari A. Miranda-Guzmán

Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad Intestinal
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Ericka Montijo-Barrios

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Endoscopia
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México

Alizon Sujei Morales-Guzmán

División de Ciencias Biológicas
y de la Salud en Universidad Autónoma
Metropolitana-Iztapalapa
Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad Intestinal
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Rosalba Moreno-Alcántar

Servicio de Gastroenterología del Hospital
de Especialidades
Unidad Médica de Alta Especialidad
Centro Médico Nacional S. XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

Enrique Murcio-Pérez

Departamento de Endoscopia
Gastrointestinal
Hospital de Especialidades del Centro
Médico Nacional Siglo XXI
Ciudad de México, México

Alejandra Noble-Lugo

Servicio de Gastroenterología
Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español
Ciudad de México

Mario Peláez-Luna

Departamento de Gastroenterología
División de Investigación
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Aída Yolanda Pérez-Córdova Fernández

Servicio de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Fernando José Ignacio Quijano-Orvañanos

Departamento de Cirugía
Centro Médico ABC
Ciudad de México

Javier Ramos-Aranda

Departamento de Cirugía
Hepatopancreatobiliar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

A. Ramos-Pineda

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

José Ma. Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva
y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Medico-
Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Carmen Alicia Sánchez-Ramírez

Facultad de Medicina
Posgrado en Ciencias Médicas
Universidad de Colima
Colima, Colima

Max J. Schmulson-Wasserman

Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad Intestinal
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México

Miriam Sosa Arce

Servicio de Gastroenterología
y Nutrición pediátrica
Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital General
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México

José Luis Tamayo-de la Cuesta

Servicio de Gastroenterología y
Endoscopia Gastrointestinal
Centro de Investigación y Docencia en
Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Sinaloa
Hospital Civil de Culiacán
Culiacán, Sinaloa

Liz Toapanta-Yanchapaxi

Departamento de Neurología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Gonzalo Torres-Villalobos

*Cirugía de Mínima Invasión y de Cirugía Experimental
Departamento de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Omar Edel Trujillo-Benavides

*Departamento Gastroenterología y Endoscopia
Hospital General de Zona 42
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puerto Vallarta, Jalisco*

Luis F. Uscanga-Domínguez

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Luis Raúl Valdovinos García

*Laboratorio de motilidad gastrointestinal
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México*

Rodrigo Vázquez-Frias

*Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Salud
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México*

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco

*Departamento de Clínicas Médicas
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Guadalajara, Jalisco*

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

*Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina	CBR	receptor cannabinoide	EES	esfínter esofágico superior
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinology</i>	CCR	cáncer colorrectal	EF1	elastasa fecal 1
AAS	ácido acetilsalicílico	CEP	colangitis esclerosante primaria	EGD	esofagogastroduodenoscopia
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases, Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas</i>	CF	calprotectina fecal	EGJOO	obstrucción de salida de la unión esofagogástrica
AB	ácidos biliares	CG	colitis microscópicas	EH	encefalopatía hepática
ABC	área bajo la curva	CH	cirrosis hepática	EHAFI	enfermedad hepática asociada a falla intestinal
ACE	adenocarcinoma de esófago	CHC	carcinoma hepatocelular	EHGNA	enfermedad del hígado graso no alcohólico
ACG	<i>American College of Gastroenterology, Colegio Americano de Gastroenterología</i>	CIFP	colestasis intrahepática familiar progresiva	EHNA	esteatohepatitis no alcohólica
ACLF	insuficiencia hepática aguda sobre crónica	CL	colitis linfocítica	EM	espesor muscular
ACNA	anticuerpos anti-neuronales cerebrales	CLA	claritromicina	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ACR	adenoma colorrectal	CM	colitis microscópicas	ENC	edulcorante no calórico
ADNtc	ADN tumoral circulante	CM	colitis colagenosa	EO	estrés oxidante
AENA	anticuerpos anti-neuronales entéricos	COVID-19	enfermedad por coronavirus 2019	EoE	esofagitis eosinofílica
AG	ácidos grasos	CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	eos/CGA	eosinófilos/campo de gran aumento
AGA	<i>American Gastroenterological Association, Asociación Americana de Gastroenterología</i>	CR	cociente de riesgo	ePFT	prueba de función pancreática endoscópica de secretina
AGCL	ácidos grasos de cadena larga	CRM	colangiografía resonancia	ERAT	apendicetomía endoscópica retrógrada
AGCM	ácidos grasos de cadena media	CTA	antígenos testiculares	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
AGPI	ácidos grasos polinsaturados	CUCI	colitis ulcerativa crónica idiopática	Es	estreñimiento
aHR	<i>adjusted hazard ratio</i>	D	displasia	ESGE	Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal
AINE	antiinflamatorios no esteroideos	DAF	distensión abdominal funcional	ESO	esomeprazol
AKI	lesión renal aguda	DAG	displasia de alto grado	ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
ALD	enfermedad hepática por alcohol	DBG	displasia de bajo grado	Et	esteroides tópicos
ALEH	Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado	DDW	<i>Digestive Disease Week</i>	ET	elastografía de transición
ALT	alanina aminotransferasa	DE	desviación estándar	EVA	escala visual análogica
AMG	Asociación Mexicana de Gastroenterología	DES	dissección endoscópica de la submucosa	EVL	ligadura endoscópica de vórices esofágicas
AMH	Asociación Mexicana de Hepatología	DES+sutura	dissección endoscópica de la submucosa + sutura	FD	dispepsia funcional
AMP	péptidos antimicrobianos	DLG	dieta libre de gluten	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
APC	coagulación con plasma de argón	DM	diabetes <i>mellitus</i>	FIO₂	fracción inspirada de oxígeno
AMX	amoxicilina	DMT2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	FIT	prueba inmunofecal
anti-HBs	anticuerpo anti-virus de hepatitis B	DOR	razón de momio diagnóstica	FLU	fluticasona
AP	adenocarcinomas de páncreas	DT1	diabetes tipo 1	FNA	biopsia por aspiración con aguja fina
ARF	ablación por radiofrecuencia	DUPI-Mab	dupilumab	FNB	biopsia por aspiración con aguja de corte
ARN	ácido ribonucleico	DV-USE	drenaje vesicular ecoguiado	GA	gastritis atrófica
ASGE	Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal	E	especificidad	GABA	ácido gamma-aminobutírico
Asp	consumidores de aspartamo	EAC	estudios aleatorizados y controlados	GAD	glutamato descarboxilasa
AST	área de la sección transversal	EASL	<i>European Association for the Study of the Liver, Asociación Europea para el Estudio del Hígado</i>	GCSI	índice de síntomas cardinales de gastroparesia
AST	aspartato aminotransferasa	EB	esófago de Barrett	G-Eo	gastritis eosinofílica
AUA	apendicitis aguda no complicada	EBND	esófago de Barrett no displásico	GI	gastrointestinal
AUC	área bajo la curva	EC	enfermedad celíaca	GIP	polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa
BC	bilirrubina conjugada	EC	enfermedad de Crohn	GLP-1	péptido similar al glucagón de tipo 1
BIS	bismuto	ECA	estudios clínico aleatorizado y controlado	GLP-1Ra	agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
BSFC	escala de sobrecarga a la familia	ECA2	enzima convertidora de angiotensina 2	G-POEM	<i>gastric per-oral endoscopic myotomy</i>
BUDE	budesonida	EC-D	eradicação completa de la displasia	GSH	glutación reducido
CAP	<i>coefficient attenuated parameter, parámetro de atenuación controlada</i>	ECI	estreñimiento crónico idiopático	HbA1c	hemoglobina glucosilada
CB	crioablación con balón	ECI	enterocolitis por inmunoterapia	HBC	hepatitis B crónica
		EC-MI	erradicación completa de la metaplasia intestinal		
		ECV	enfermedad cardiovascular		
		EIP	patrón inflamatorio de dieta empírica		
		EEA	exposición esofágica al ácido		
		EEl	esfínter esofágico inferior		

HCC	carcinoma hepatocelular	MSLD	enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, <i>metabolic dysfunction associated steatotic liver disease</i>	sAH	hepatitis grave relacionada con el alcohol
HDA	hemorragia digestiva alta	NA	neoplasia avanzada	SARS-CoV-2	coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
HEAT	<i>Helicobacter pylori Eradication Aspirin Trial</i>	Na	sodio	SDC	carbohidratos especializados
HFD	dieta alta en grasas	NAFLD	enfermedad por hígado graso no alcohólico	SDPT	síndrome de estrés posttraumático
HGI	hemorragia gastrointestinal	NAS	no consumidores de aspartamo	SGLT-2	cotransportadores sodio-glucosa tipo 2
HR	<i>hazard ratio, hazard risk, razón de riesgo, cociente de riesgo</i>	NASH	esteatohepatitis por hígado graso no alcohólico	SGNC	sensibilidad al gluten no celíaca
HRa	HR ajustado	NASPGHAN	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>	SHR	síndrome hepatorenal
HRS	síndrome hepatorenal	NCCN	<i>Comprehensive Cancer Network</i>	SIBO	sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
HSB	hidrolasa de sales biliares	NCDB	<i>National Cancer Database</i>	SIC	síndrome de intestino corto
HT	hemorragia tardía	NI	invasión neural	SII	síndrome de intestino irritable
IA	inteligencia artificial	NIS	<i>Nationwide Inpatient Sample</i>	SII-D	síndrome de intestino irritable con diarrea
IALC	infecciones asociadas a línea central	NP	nutrición parenteral	SII-E	síndrome de intestino irritable con estreñimiento
IAP	<i>International Association of Pancreatology</i>	NPIM	neoplasias papilares intraductales mucinosas	SLD	enfermedad hepática esteatótica, <i>steatotic liver disease</i>
IBP	inhibidor de la bomba de protones	NSB	nivel socioeconómico bajo	SLP	supervivencia libre de progresión
IC95%	intervalo de confianza del 95%	OLGA	<i>operative link of gastric assessment</i>	SM	síndrome metabólico
ICB	bloqueo del punto de control inmunitario	OLGIM	<i>operative link on gastritis/intestinal-metaplasia assessment</i>	SMI	invasión a la submucosa
iCCA	colangiocarcinoma intrahepático	OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>	SRL	solución Ringer lactado
ICD	infección de <i>Clostridioides difficile</i>	OR	<i>odds ratio</i>	SSO	<i>Society of Surgical Oncology</i>
ID	intestino delgado	ORR	objetive response rate	SVC	síndrome de vómitos cíclicos
IDA	índice de detección de adenomas	PA	pancreatitis aguda	TACT	técnica de cierre asistida con dispositivo de tracción
IE	intensidad ecogénica	PAM	péptidos antimicrobianos	TAF	tenofovir alafenamida
IF	incontinencia fecal	PaO₂	presión arterial de oxígeno	TC	tomografía computarizada
Ig	inmunoglobulina	PBO	placebo	TDA	tasa de detección de adenomas
IIM	impedancia intraluminal multicanal	PC	pancreatitis crónica	TDDA	terapia dual a dosis alta
IL	interleucina	P-CAB	bloqueadores competitivos de los canales de potasio	TDM	trastorno depresivo mayor
ILCA	<i>International Liver Cancer Association</i>	PCR	reacción en cadena de la polimerasa	TEA	tiempo de explosión al ácido
IMC	índice de masa corporal	PCR	proteína C reactiva	TEE	terapia endoscópica de erradicación
INR	<i>International Normalized Ratio</i>	PDAC	adenocarcinoma ductal pancreático	TGI	tracto gastrointestinal
INSPIRE	<i>International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE</i>	PDDF	fracción grasa de densidad de protones por resonancia magnética	TGI-Eo	trastornos gastrointestinales eosinofílicos
IPC	inhibidores de los puntos de control	PEG	polietilenglicol	TH	trasplante hepático
IPE	insuficiencia pancreática exocrina	PEP	pancreatitis post-CPRE	THO	trasplante hepático
IPV	integral presión/volumen	PG	páncreas graso	TIIC	trastornos de la interacción intestino-cerebro
IQR	índice intercuartílico	PIM	prueba de integridad mucosa	TME	microambiente tumoral
irEA	eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario	PMic	puntuación metabólica-inflamatoria compuesta	TME	terapia médica estándar
IRP	presión integrada de relajación	PMM	puntuación del microbioma metabólico	TMF	trasplante de microbiota fecal
ITT	intención de tratar	PNPCL-NG	pólipos no pediculados de crecimiento lateral no granular	TMI	trasplante de microbiota intestinal
IV	vía intravenosa	POEM	miotomía peroral endoscópica, <i>peroral endoscopy myotomy</i>	TNE	tumores neuroendocrinos
JNET	<i>Japan NBI Expert Team</i>	PP	análisis por protocolo	TNEP	tumores neuroendocrinos del páncreas
JPS	<i>Japan Pancreas Society</i>	PR	pancreatitis recurrente	TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
LA	Los Ángeles	R	remisión	TPAIT	pancreatectomía total con autotrasplante de células de islote
LEV	levofloxacino	RAB	rabeprazol	TRG	tasa de respuesta global
LG	libres de gérmenes	RAF	reflujo ácido faríngeo	TRR	terapia de reemplazo renal
LRA	lesión renal aguda	RC	respuesta clínica	TT	terapia triple
LRT	tratamientos locorregionales	RD	insuficiencia respiratoria	UDCA	ácido ursodesoxicólico
LSM	medición de rigidez (elasticidad) hepática	RDio	imagen dicromática roja	UE	ultrasonido endoscópico
MAB	malabsorción de ácidos biliares	REM	resección endoscópica de la mucosa	UEGW	<i>United European Gastroenterology Week</i>
MAR	manometría de alta resolución	REM-C	resección endoscópica de la mucosa con asa fría	UFC	unidades formadoras de colonias
MAS	consumidores mixtos de aspartamo	REM-H	resección endoscópica de la mucosa con asa caliente	UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
MASLD	enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, <i>metabolic dysfunction associated steatotic liver disease</i>	RFGES	Estudio Epidemiológico Global de la Fundación Roma	UP	úlceras pépticas
MDA	malondialdehído	RFL	reflujo faríngeo-laríngeo	UPA	upadacitinib
MDSC	células supresoras derivadas mieloides	RM	razón de momios	US	ultrasonido
MELD	Modelo para enfermedad hepática terminal, <i>Model for End-stage Liver Disease</i>	RN	recién nacido	USI	uso de sustancias intravenosas
MET	metronidazol	RR	riesgo relativo	VAT	tejido adiposo tisular
MetSLD	enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, <i>metabolic dysfunction associated steatotic liver disease</i>	RV	realidad virtual	VCTE	elastografía transitoria controlada por vibración
MF	microbiota fecal	RVS	respuesta viral sostenida	VG	vaciamiento gástrico
mFOLFIRINOX	leucovorina, fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino	S	sensibilidad	VHB	virus de la hepatitis B
MHL	miotomía de Heller laparoscópica			VHD	virus de la hepatitis D
MI	metaplasia intestinal			VHE	virus de la hepatitis E
miARN	micro-ARN			VHR	volumen hepático remanente
MLTD	Multi-loop traction device			VPN	valor predictivo negativo
MMP	metaloproteinasas de matriz			VPP	valor predictivo positivo
MR	aleatorización mendeliana			VPZ	vonoprazán
MRE	elastografía por resonancia magnética				

Índice

Revisores	III
Autores	V
Abreviaturas	IX
Prefacio	XV
<i>Capítulo 1</i>	
Trastornos motores y funcionales esofágicos y dispepsia	1
Luis Raúl Valdovinos García	
<i>Capítulo 2</i>	
ECOS del Síndrome de Intestino Irritable (SII) en la <i>Digestive Disease Week (DDW) 2023</i>	5
Max J. Schmulson-Wasserman, Yumari A. Miranda-Guzmán y Alizon Sujey Morales-Guzmán	
<i>Capítulo 3</i>	
Estreñimiento y trastornos anorrectales	11
Enrique Coss-Adame	
<i>Capítulo 4</i>	
Otros trastornos motores y los trastornos de la interacción cerebro-intestino (TIIC) (gastroparesia, vómito cíclico, distensión abdominal, etc.)	13
José Ma. Remes-Troche	
<i>Capítulo 5</i>	
Dieta, obesidad y microbiota	19
Ana Teresa Abreu y Abreu	
<i>Capítulo 6</i>	
Disbiosis en enfermedades gastrointestinales y hepáticas	23
Ma. Eugenia Icaza-Chávez	
<i>Capítulo 7</i>	
Prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos, trasplante de microbiota fecal y otras microbiomaterapias	27
Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 8</i>	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	29
Francisco M. Huerta-Iga	

<i>Capítulo 9</i>	
Úlcera péptica, infección por <i>Helicobacter pylori</i>	33
Francisco Esquivel-Ayanegui	
<i>Capítulo 10</i>	
Pancreatitis aguda y sus complicaciones.....	37
Luis F. Uscanga-Domínguez	
<i>Capítulo 11</i>	
Quistes y cáncer de páncreas	41
Carlos Chan-Núñez, Pablo Ávila-Sánchez, Amparo Mier-Prado y Javier Ramos-Aranda	
<i>Capítulo 12</i>	
Lesiones benignas y malignas de las vías biliares.....	45
Miguel Ángel Mercado, Paulina Elizabeth Huchim-Servin, Andrea Escamilla-López, Aída Yolanda Pérez-Córdova Fernández y Eduardo García-Ochoa	
<i>Capítulo 13</i>	
Guías en enfermedades gastrointestinales.....	47
Ramón Isaías Carmona-Sánchez y Daniel Isaías Carmona-Guerrero	
<i>Capítulo 14</i>	
Guías en enfermedades hepáticas	51
Nayelli C. Flores-García y A. Ramos-Pineda	
<i>Capítulo 15</i>	
Guías en endoscopia	57
Omar Edel Trujillo-Benavides	
<i>Capítulo 16</i>	
Guías en cirugía	61
Fernando José Ignacio Quijano-Orvañanos	
<i>Capítulo 17</i>	
Enfermedad gastrointestinal eosinofílica	65
Alejandra Noble-Lugo	
<i>Capítulo 18</i>	
Enfermedad inflamatoria intestinal	71
Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho	
<i>Capítulo 19</i>	
Colitis microscópicas y por inmunoterapia: <i>Digestive Disease Week 2023</i>	75
Octavio Gómez-Escudero	
<i>Capítulo 20</i>	
Enfermedades gastrointestinales relacionadas a inmunoglobulinas G subclase 4 (IgG4).....	79
Mario Peláez-Luna	
<i>Capítulo 21</i>	
Lo mejor de la <i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>	83
Rafael Barreto-Zúñiga	
<i>Capítulo 22</i>	
Lo mejor de la <i>Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT)</i>	87
Gonzalo Torres-Villalobos	

<i>Capítulo 23</i>	
Lo mejor de la <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>	89
Graciela Elia Castro-Narro, Valeria Ailyn Cortés-Mollinedo y Pindaro Sebastián Martínez-Delfín	
<i>Capítulo 24</i>	
Lo mejor de la <i>United European Gastroenterology Week</i>	93
Francisco Bosques-Padilla y Jaqueline Paola Bran-Alvarado	
<i>Capítulo 25</i>	
Endoscopia en patología biliopancreática	97
Enrique Murcio-Pérez	
<i>Capítulo 26</i>	
Manejo endoscópico de la hemorragia gastrointestinal	101
Juan Miguel Abdo-Francis	
<i>Capítulo 27</i>	
Inteligencia artificial y nuevas tecnologías en endoscopia digestiva. Endoscopia, ¿qué sigue?	105
Miguel Ángel Herrera-Servín	
<i>Capítulo 28</i>	
Enfermedad del hígado graso, disfunción metabólica asociada a la enfermedad del hígado graso (MAFLD)	109
Rosalba Moreno-Alcántar	
<i>Capítulo 29</i>	
Hepatitis virales	113
María de Fátima Higuera de la Tijera	
<i>Capítulo 30</i>	
Cirrosis hepática y complicaciones	117
José Antonio Velarde-Ruiz Velasco	
<i>Capítulo 31</i>	
Hepatocarcinoma	121
Eira Cerda-Reyes	
<i>Capítulo 32</i>	
Trasplante hepático	125
Liz Toapanta-Yanchapaxi e Ignacio García-Juárez	
<i>Capítulo 33</i>	
Enfermedades esofágicas y gástricas en pediatría	129
Ericka Montijo-Barrios	
<i>Capítulo 34</i>	
Enfermedades intestinales	133
Miriam Sosa Arce	
<i>Capítulo 35</i>	
Pancreatitis en pediatría	139
Carmen Alicia Sánchez-Ramírez	
<i>Capítulo 36</i>	
Enfermedades del hígado	143
Solange Heller-Rouassant	

Capítulo 37

Microbiota, prebióticos y probióticos en padecimientos gastrointestinales pediátricos 147

Rodrigo Vázquez-Frias

Capítulo 38

Esófago de Barrett 151

José Luis Tamayo-de la Cuesta

Capítulo 39

Lesiones precursoras de cáncer gástrico. 155

Óscar Víctor Hernández-Mondragón

Capítulo 40

Pólipos y carcinoma colorrectal 159

Angélica Ixtaccíhuatl Hernández-Guerrero

Capítulo 41

Tumores neuroendocrinos. 161

Heriberto Medina-Franco

Prefacio

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) el libro del vigésimo noveno Curso ECOS Internacionales llevado a cabo en la Ciudad de México, cuyo objetivo principal es transmitir los últimos avances en el conocimiento de la gastroenterología en todos sus campos, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, neurogastroenterología, endoscopia, hepatología, gastropediatria, patología pancreática, microbiota, nutrición y cirugía gastrointestinal, que fueron presentados en diversos congresos internacionales, principalmente en la *Digestive Disease Week* llevada a cabo en la Ciudad de Chicago durante este año 2023.

Es importante hacer de su conocimiento que por primera vez se edita un libro con diversos capítulos que resumen los trabajos más importantes presentados por cada uno de los ponentes de acuerdo con el tema asignado, ya que en ediciones anteriores se habían publicado los resúmenes de cada tema en el suplemento de la *Revista de Gastroenterología de México*.

Además comentarles que el eslogan de la AMG en el año 2023 de mi presidencia es «Academia y ciencia», en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación

médica continua, y por otro lado la ciencia, la cual es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados se obtienen mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis por medio del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Agradezco infinitamente a los directores de este curso XXIX ECOS internacionales, así como a todos los profesores nacionales por todo su tiempo, dedicación, entusiasmo y esfuerzo en la escritura de sus capítulos que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención oportuna de sus diversas enfermedades del aparato digestivo, así como mejorar su calidad de vida. Además de nuestros ponentes internacionales por sus interesantes conferencias magistrales. Finalmente, agradecer la participación de la industria farmacéutica para poder llevar con éxito este evento académico.

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

CAPÍTULO 1

Trastornos motores y funcionales esofágicos y dispepsia

Luis Raúl Valdovinos García

Esta es una revisión de los trabajos sobre trastornos motores, funcionales esofágicos y dispepsia presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW) del 2023 en Chicago, IL. Lo trabajos se han seleccionado a consideración del autor.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ESPÁSTICOS CON MIOTOMÍA LARGA

En los últimos años la miotomía peroral endoscópica (POEM) ha revolucionado el tratamiento de la acalasia. La POEM tiene el mérito de permitir extender la miotomía más allá del esfínter esofágico inferior (EEI) en comparación con la miotomía de Heller, lo cual ha permitido hacer una miotomía más larga para el tratamiento de trastornos espásticos del esófago. Se considera que la POEM es larga cuando es mayor de 10 cm y corta cuando es menor de 10 cm. El grupo de Che (Hospital Universitario de North Shore, New York)¹ realizó un análisis retrospectivo de una base mantenida de manera prospectiva entre el 2012 y 2022 en pacientes con trastornos espásticos con el objetivo principal de valorar la respuesta en pacientes con miotomía corta o larga. El objetivo primario fue el éxito clínico del procedimiento basado en una escala de Eckardt, se consideró éxito una puntuación en la escala menor de 3 y falla una puntuación mayor de 3. El éxito clínico en pacientes con miotomía corta fue del 78.6% (n = 12) y en el grupo de miotomía larga del 77.3% (n = 17), con un grado de significación (p) de 0.696. El seguimiento medio fue de 10 meses para el grupo de miotomía larga y de 22 meses para el grupo de miotomía corta, la miotomía promedio para el grupo corto fue de 8.9 cm comparado con 19.9 para miotomía larga (p = 0.0001) con un tiempo promedio para la corta de 102 minutos comparado con 118 minutos para la

larga (p no significativo). Sin embargo en el grupo de miotomía larga se presentaron dos perforaciones y ninguna en el grupo de miotomía corta (hallazgo sin significancia estadística). En el seguimiento endoscópico el 20% (n = 3) pacientes presentaron esofagitis en el grupo corto comparado con el 33.6% (n = 5) en el grupo largo, en la pH-metría de seguimiento el grupo corto presentó en promedio 10.3 (9.7-10.8) de tiempo de explosión al ácido (TEA), comparado con 5.2 (1.8-20.4) en el grupo largo. Los cuestionarios de calidad de vida no fueron diferentes en ambos grupos. Con estos datos los autores concluyen que la miotomía corta no es inferior a la miotomía larga para el tratamiento de los trastornos espásticos del esófago.

NERVIOS ESOFÁGICOS SUPERFICIALES Y SÍNTOMAS EN ACALASIA

El grupo de Londres, liderado por Sifrim, ha presentado un trabajo sobre acalasia y síntomas². Es bien conocido que los síntomas más frecuentes de acalasia son disfagia y dolor torácico, los hallazgos en manometría o esofagograma no correlacionan con los síntomas en este grupo de pacientes. En la pared del esófago tenemos tres grupos de receptores: los de la mucosa y submucosa, que nos dan sensibilidad, y dos en la capa muscular superficial y profunda, que detectan la distensión y las contracciones. Este grupo realizó un trabajo con la finalidad de comparar la gravedad de los síntomas esofágicos y las características de la inervación mucosa en pacientes con acalasia. Realizaron un estudio multicéntrico (Reino unido, Japón, Italia, EE.UU. y Argentina) en el que incluyeron pacientes con acalasia y obstrucción del tracto de salida. Los pacientes se compararon con 10 voluntarios sanos asintomáticos. Se aplicaron un cuestionario de

*Correspondencia:

Luis Raúl Valdovinos García
E-mail: drprapul@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

disfagia (*Brief Esophageal Dysphagia Questionnaire*) y una escala de Likert para disfagia que la clasificó como leve, moderada, grave o incapacitante. A las biopsias se les realizó inmunohistoquímica para péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP); para conocer la distancia que existe de la luz del esófago a la de la fibra nerviosa se contaron las capas celulares entre la luz y la fibra nerviosa. El total incluye 61 (acalasia tipo I, II, III y obstrucción de salida de la unión esofagogástrica [EGJOO]). Una vez comparados los pacientes con acalasia y voluntarios sanos se encontró que los pacientes con acalasia tenían las terminales nerviosas más cerca de la luz esofágica comparado con voluntarios sanos en el esófago proximal y distal. Y los pacientes que tenían más síntomas de disfagia tenían las terminales nerviosas aún más cerca de la luz esofágica. Respecto al dolor torácico no se encontró este patrón. Los autores concluyen que a mayor cercanía de las terminales nerviosas con la luz del esófago, mayores serán los síntomas disfagia.

PERISTALSIS SECUNDARIA Y SÍNTOMAS POSFUNDPLICATURA

El grupo de Chicago realizó este estudio firmado por Carlson³. Es bien conocido que la funduplicatura es un procedimiento útil para el control de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, también es conocido que alteraciones en la peristalsis del esófago se han asociado con enfermedad por reflujo y disfagia. En este estudio se utilizó la sonda de imagen luminal funcional (mejor conocida como Endo-FLIP). Se realizó un estudio de cohorte en centro único. Lograron incluir 87 pacientes todos funduplicados y el tiempo medio posfunduplicatura fue de 4.9 a (1-11.2), el 86% con funduplicatura tipo Nissen y el 14% parcial (Toupet, Dor, Belsey). Se observó que en aquellos pacientes que tenían síntomas posfunduplicatura fue más común encontrar alteraciones en la peristalsis secundaria comparado con los asintomáticos. Además, observaron que en aquellos pacientes que tenían peristalsis secundaria alterada se encontraron con mayor frecuencia peristalsis primaria alterada, disminución de la distensibilidad de la unión esofagogástrica, un diámetro de la unión disminuido y una IRP aumentada en supino. Con esto concluyen que la dilatación esofágica secundaria a la obstrucción de la funduplicatura está asociada con remodelación esofágica y cambios en la peristalsis.

SARS-COV-2 Y ACALASIA

La fisiopatología de la acalasia es aún desconocida, sin embargo se ha propuesto que una infección viral puede desencadenar una respuesta autoinmune en individuos

genéticamente predispuestos. Se sabe que el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) puede afectar al tracto digestivo, ya que existe expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), al cual se une este virus. Para evaluar si este virus puede estar asociado a acalasia, el grupo de Torres-Villalobos⁴ evaluó biopsias del esfínter esofágico inferior obtenidas en el periodo pre-SARS-CoV-2 y las obtenidas en el periodo post-SARS-CoV-2. En estas biopsias evaluaron la presencia del SARS-CoV-2, el receptor de ECA2, la arquitectura del músculo del esfínter esofágico inferior y la respuesta inmunitaria local. Los grupos comparados fueron pacientes con acalasia tipo II (n = 6) en el periodo SARS-CoV-2, pacientes con acalasia tipo II (n = 10) del periodo pre-SARS-CoV-2 y donadores de trasplante (n = 10) del periodo pre-SARS-CoV-2. Se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *in situ* para la búsqueda del virus e inmunohistoquímicas. En todos los pacientes del periodo post-SARS-CoV-2 se encontró el virus, comparado con ninguno de los pacientes del periodo pre-SARS-CoV-2; el receptor de la ECA2 se encontró en absolutamente todos los pacientes. Además del SARS-CoV-2, que se encontró en todos los pacientes posteriores a la pandemia, se encontró el virus herpes simple tipo 1 en todos los pacientes con acalasia, tanto en los prepandemia como en los pospandemia. La respuesta inflamatoria local fue diferente en los pacientes pospandemia, encontrando un mayor desequilibrio en las células reguladoras comparado con los pacientes de acalasia prepandemia. Los autores concluyen que el SARS-CoV-2 tal vez podría ser un gatillo para el desarrollo de acalasia.

RESPUESTA INTESTINAL POSPRANDIAL EN DISPEPSIA, GASTROPARESIA Y VOLUNTARIOS SANOS

La dispepsia y la gastroparesia suelen tener síntomas muy similares, lo cual hace difícil distinguir entre ambas entidades en la clínica. Una respuesta normal de la motilidad antroduodenal es el incremento en la peristalsis posterior a la ingesta de alimentos; se postula que una alteración en este reflejo podría ser la causa de los síntomas posprandiales en este grupo de pacientes. Un grupo español ha observado en voluntarios sanos⁵ (con estudios de cápsula de motilidad) un incremento en la respuesta motora intestinal posterior a la ingesta de alimentos. Sucede todo lo contrario en pacientes con diagnóstico de gastroparesia, se ha observado que existe nulo incremento en la respuesta motora posterior a la ingesta de alimentos. En este estudio para clasificar a los pacientes con gastroparesia se tomó un gammagrama positivo cuando el tiempo

total de vaciado fue mayor a 5 h, si era menor de 5 h se clasificaron como dispepsia funcional. Las mediciones se realizaron 6 h posteriores a la ingesta de la cápsula, las mediciones basales se tomaron durante 20 minutos, con posterior ingesta de Ensure®, y se realizaron las mediciones posprandiales durante 60 minutos. Se realizaron mediciones de la frecuencia de las contracciones y del área bajo la curva de presión, que se calcula como una integral de la frecuencia y la amplitud. En total estudiaron a 107 sujetos sanos, 24 con gastroparesia y 18 con dispepsia funcional. En el total de contracciones se observó que los pacientes con gastroparesia presentaron una disminución de la frecuencia de contracciones durante todo el estudio, los pacientes con dispepsia funcional no mostraron incremento de las contracciones en los primeros 20 minutos posprandiales, sin embargo a los 40 minutos posprandiales el incremento fue mayor que el de los voluntarios sanos. Respecto al área bajo la curva de presión, se observó una clara diferencia entre los tres grupos: la menor respuesta la presentaron los pacientes con gastroparesia, una respuesta intermedia los pacientes con dispepsia funcional comparando con los voluntarios sanos. Con estos resultados los autores concluyen que los síntomas de la dispepsia funcional podrían estar ocasionados por una disminución de la respuesta motora posprandial.

PATRONES MIOELÉCTRICOS EN PACIENTES CON DISPEPSIA, GASTROPARESIA Y VÓMITOS

Los trastornos neuromotores gástricos son comunes y causan un deterioro importante de la calidad de vida en los pacientes que los presentan. Para estudiar estas patologías tenemos el gammagrama gástrico, que solo nos da una instantánea del funcionamiento gástrico. El grupo de Rochester⁶ para este estudio utilizó un parche inalámbrico que permite un monitoreo ambulatorio durante seis días. Este parche funciona como un electrocardiograma que permite identificar la actividad eléctrica del estómago, el intestino delgado y el colon. Para realizar este estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años referidos para gammagrama de vaciamiento gástrico de 4 h, no debían tener cirugías del tracto superior, sin consumo de opioides ni procinéticos o hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 10. Se aplicaron cuestionarios: NDI, PAGI-SYM, Mayo Bloating, NRS para dolor y escala visual analógica (EVA) para náuseas. No se restringió comida, se dieron tres alimentos al

día y durante el periodo del estudio se grabaron síntomas y hábitos intestinales. Hasta el momento se han inscrito 23 pacientes (cuatro con dispepsia funcional ROMA IV, siete con náuseas y vómitos crónicos, tres con gastroparesia y ocho con náuseas crónicas). Los patrones de actividad gástrica se pueden dividir por este estudio en débil, moderada y fuerte. Se observó que los pacientes con gastroparesia < 75% de vaciamiento a las 4 h presentaban una actividad gástrica débil, al igual que los pacientes con dispepsia funcional, pero estos últimos en el periodo posprandial. La diferencia estribó en que los pacientes con dispepsia también tenían baja la actividad en intestino delgado y colon. El grupo de pacientes con náuseas y vómitos presentaban una actividad elevada en intestino. Y para finalizar se observó que los pacientes que tienen evacuaciones satisfactorias tienen una actividad mioeléctrica nocturna mayor que aquellos que presentan evacuaciones no satisfactorias.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Che S, Joseph S, Amundson J, et al. Long myotomy may not be necessary for treatment of spastic esophageal motility disorders. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 162.
- Sawada A, Zhang M, Ustaoglu A, et al. Superficial esophageal mucosa afferent nerves in the proximal esophagus may contribute to severity of esophageal symptoms in patients with achalasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 430.
- Lu M, Kahrilas P, Pandolfino J, et al. Impaired esophageal secondary peristalsis in symptomatic post-fundoplication patients: Relationship to clinical outcome. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 432.
- Torres-Villalobos G, Furuzawa-Carballeda J, Icaza Chávez M, et al. Is the SARS-CoV2 virus a trigger agent for the development of achalasia?. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 434.
- Guerrero-López I, Kuo B, Surjanhata B, et al. Small bowel postprandial response in functional dyspepsia compared to blunted gastroparetics and healthy subjects measured by wireless motility capsule. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 1033.
- Lacy B, Navalgund B, Axelrod L, et al. A novel, non-invasive, 6-day Wireless motility patch system demonstrates unique myoelectrical patterns in patients with functional dyspepsia, gastroparesis and vomiting. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. 1037.

CAPÍTULO 2

ECOS del Síndrome de Intestino Irritable (SII) en la *Digestive Disease Week (DDW) 2023*

Max J. Schmulson-Wasserman*, Yumari A. Miranda-Guzmán y Alizon Sujey Morales-Guzmán

INTRODUCCIÓN

La presente es una revisión de los trabajos más importantes sobre el síndrome de intestino irritable (SII) presentados durante la *Digestive Disease Week (DDW) 2023* en Chicago, en mayo de 2023. Hay que destacar que al menos seis trabajos fueron realizados en México, lo cual es importante desde el punto de vista de la aportación a la ciencia, pero también por su impacto en el diagnóstico y tratamiento del SII en nuestro país¹⁻⁶.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CALIDAD DE VIDA

En el reciente Estudio Epidemiológico Global de la Fundación Roma (RFGES) se incluyeron cuatro países de América Latina: Argentina, Brasil, Colombia y México. Por lo tanto, llevamos a cabo un análisis para comparar los aspectos epidemiológicos y dietéticos de los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) entre estos países, encontrando una prevalencia muy similar del SII (3.5, 4.7, 4.3 y 4.5% respectivamente). La distribución por subtipos sí tendió a una variación, siendo el SII con estreñimiento (SII-E) de 1.5 a 2 veces más frecuente en México y en Brasil, mientras que el SII con diarrea (SII-D) fue 1.5 veces más frecuente en Argentina⁴. Estos resultados son consistentes con en el RFGES⁷. Otro aspecto importante es que los trastornos intestinales, incluyendo el SII, fueron más prevalentes en ciudades con más de 50,000 habitantes: 36.78% (IC95%: 35.63-37.94%) vs. 33.22% (30.65-35.89%) en ciudades con 2,500-50,000 vs. 29.41% (20.67-39.98%)

en aquellas con menos de 2,500⁴. En el RFGES la prevalencia global del SII mediante criterios de Roma IV fue del 4.1% en comparación con el 10.1% si se aplican los criterios de Roma III⁷. Con base en lo anterior, con miras a Roma V, llevamos a cabo un estudio solo en los 26 países encuestados por Internet (56,127 sujetos) en el RFGES con diversas definiciones en los criterios de tiempo de los síntomas. Al disminuir el punto de corte en la frecuencia del dolor abdominal y/o malestar desde ≥ 1 vez/semana a $\geq 2-3$ días al mes, se duplicó la prevalencia del SII al 8.0%. En contraste, utilizar criterios de Roma III de dolor y/o malestar, pero manteniendo la frecuencia de Roma IV ≥ 1 vez/semana, no modificó la prevalencia. Y al eliminar la requerida asociación de tiempo entre el dolor y/o malestar abdominal y el cambio en el hábito intestinal, tampoco se modificó la prevalencia del SII. Estos cambios en el marco de tiempo pueden ser importantes en la formulación de los nuevos criterios de Roma V⁶. La edad en SII se estudió en su relación con síntomas gastrointestinales (GI), somáticos y psicológicos en un análisis transversal sobre 355 adultos con SII que habían contestado un diario de 28 síntomas durante un mes. Los pacientes se clasificaron como «jóvenes» (< 45) y «mayores» (> 45 años). Se realizó un análisis en red para conocer los síntomas centrales que determinan las estructuras sintomáticas; en ambos grupos el síntoma central fue la fatiga. La dificultad para concentrarse fue el segundo en los «mayores», y la ansiedad en los «jóvenes»⁸. Por otra parte, un estudio que buscó identificar a pacientes de alto riesgo para prevenir la readmisión hospitalaria, determinó que estos son los que cuentan con seguro médico, enfermedades comórbidas como hipertensión/enfermedad pulmonar obstructiva crónica/obesidad, ingreso menor de 24,000 dólares/año y sexo femenino⁹.

*Correspondencia:

Max J. Schmulson-Wasserman
E-mail: mschmulson@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2023

FISIOPATOLOGÍA

Motilidad y sensibilidad visceral

Como se mencionó previamente en el apartado de aspectos epidemiológicos, el aumento de la edad parece ser un factor protector en el SII^{4,7}, por lo que en un estudio se evaluó la fisiología intestinal en diferentes grupos de edad. Los pacientes se dividieron en tres grupos: «jóvenes» (18-29 años), «edad intermedia» (30-49) y «mayores» (> 50). En los «jóvenes» hubo más síntomas GI severos excepto por la diarrea y el estreñimiento; también niveles elevados de ansiedad y síntomas somáticos más severos. Los «mayores» presentaron mejor calidad de vida, tiempos de tránsito oroanal y colónico más prolongados, y menor presión del esfínter anal en reposo. En contraste, los umbrales rectales de urgencia, malestar y dolor fueron más bajos en los «jóvenes» y «edad intermedia». Los datos confirman la disminución de los síntomas a mayor edad, y que estos son probablemente debidos a cambios en la función sensorio-motora GI¹⁰.

Aspectos inmunológicos

La inflamación de bajo grado ha sido relacionada con el SII y nosotros hemos encontrado un desequilibrio entre especies reactivas de oxígeno y antioxidantes en el SII. El estrés oxidante (EO) dado por altos niveles de malondialdehído (MDA), y bajos niveles de sistemas antioxidantes como glutatión reducido (GSH) y el ratio GSH/GSSG (relación de glutatión reducido/oxidado) provoca alteraciones en la señalización y el metabolismo que aumenta la inflamación. Nosotros llevamos a cabo un estudio en México para determinar si hay correlación entre EO con interleucinas (IL) antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y proinflamatorias (IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]). Además de confirmar bajos niveles de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-4) y niveles elevados de proinflamatorias (IL-6 y TNF- α), encontramos en SII-D una correlación de GSH con IL-4, y en SII-E MDA con IL-4 y TNF- α con IL-10. Los hallazgos sugieren diferencias fisiopatológicas en los subtipos de SII, con un efecto antioxidante que controla la inflamación en SII-D, y un efecto antiinflamatorio mediado por citocinas en el SII-E⁵. Para intentar comprender el papel de la inmunidad adaptativa en el SII, un estudio midió anticuerpos anti-neuronales cerebrales (ACNA) y anti-neuronales entéricos (AENA). El 21.8% fue negativo para ambos anticuerpos, el 64.2% ACNA negativo y AENA positivo, y el 12.6% ambos positivos. No hubo diferencias en los síntomas intestinales entre los tres grupos, pero la cefalea y los desórdenes del sueño fueron más comunes en ACNA y AENA positivos¹¹.

Permeabilidad intestinal

En un ensayo cruzado se buscó comprobar la presencia de factores como el incremento de permeabilidad intestinal en el SII-E, mediante la comparación de un dispositivo a base de xiloglicanos y proteína de chícharo que tienen una función mucoprotectora, además de polvo de semillas de chícharo como laxante. Los pacientes reportaron reducción de la diarrea, estreñimiento, distensión subjetiva y dolor abdominal durante el tratamiento. Así mismo, mejoró la calidad de vida y normalización de las evacuaciones al final del tratamiento. La zonulina en suero (biomarcador de disfunción de la barrera intestinal) se redujo significativamente, indicando una restauración de la permeabilidad intestinal¹².

Microbiota intestinal

En pacientes con SII y pacientes con diagnóstico de sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) con antigliadinas positivas (entidad que presenta una superposición de síntomas con SII), se estudió la microbiota fecal y mucosa del intestino delgado y colon, luego de seis semanas con dieta libre de gluten. En SGNC se encontró disbiosis del intestino delgado y diferencias que podrían servir como biomarcadores entre los dos grupos: en SGNC los géneros *Elusimicrobium* y *Succinivibrio* en todo el intestino, y *Bacillus* y *Alcaligenes* se encontraron más representados en intestino delgado. En contraste, en SII negativos para antigliadinas hubo predominio de *Bifidobacterium*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Prevotella* y *Lactobacillus*. Estas diferencias específicas de sitio sugieren que se requiere muestreos de las diversas áreas del intestino delgado y colon para el estudio adecuado de la microbiota intestinal en investigaciones relacionadas con SII y SGNC¹³.

Ácidos biliares

Aproximadamente en un 25% de los pacientes con SII-D se reporta malabsorción de ácidos biliares (MAB). Estudios de genes candidatos que pueden estar involucrados en la fisiopatología de la MAB y del SII han identificado variantes de nucleótidos únicos relacionados con la síntesis del receptor del factor farsenoide X (NR1H4, MALRD1/DIET1), proteínas relacionadas con la recaptura hepática de ácidos biliares (AB) (KLB, FGFR4), el paso limitante en la síntesis de AB (CYP7A1) y en los receptores de AB (GPBAR1/TGR5). Específicamente el MALRD1 codifica para una proteína involucrada en la circulación enterohepática

regulada por el factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF-19) para la síntesis de AB. En un estudio de la Clínica Mayo sobre 526 pacientes con SII-D y 2,950 controles se encontró mayor impacto genético de alelos homocigotos alternantes de MALRD1 en SII-D vs. controles. Estos datos apoyan la posibilidad de desarrollar análogos del FGF-19 como tratamiento para la MAB¹⁴. El mismo grupo llevó a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo de aldafermina, un análogo del FGF-19, a dosis de 1 mg subcutáneo por 28 días. Los pacientes con SII-D con MAB vs. sin MAB reportaron diarrea más severa, disminución en la calidad de vida, menor FGF-19, regulación negativa de la síntesis de AB e incremento de 7αC4 sérico en ayuno. La aldafermina mostró reducción significativa de 7αC4 y AB fecales y una tendencia a mejorar la consistencia de las heces solo durante el tratamiento, e incremento del colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad¹⁵. En un estudio en la clínica que llevamos a cabo en México, el 7αC4 correlacionó moderadamente con los AB totales en heces, pero no con los AB primarios. Más aún, en una tercera parte de pacientes con diarrea con AB primarios o totales en heces normales encontramos niveles elevados de 7αC4, lo que confirma su utilidad como prueba de tamizaje para MAB³.

Aspectos psicológicos

El SII está asociado con trastornos psiquiátricos, sin embargo poco se sabe del efecto causal de estos trastornos, por lo cual un estudio en China evaluó esta causalidad desde una perspectiva genética utilizando una aleatorización mendeliana (MR) de dos muestras. La MR evidenció un efecto causal genéticamente determinado de depresión amplia, trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno por ansiedad, síndrome de estrés postraumático (SDPT) y esquizofrenia sobre el SII. Además, la reducción en acetato medió un 12.6% de los efectos de la depresión sobre el SII. El insomnio un 16.00, 16.20 y 27.14% de SII inducido por depresión, TDM y SDPT, respectivamente; y el aumento en sangre de β-hidroxibutirato medió el 50.76% del SII inducido por esquizofrenia. Los datos confirman que estos trastornos psiquiátricos son factores de riesgo causales para SII¹⁶.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Las terapias dietéticas han demostrado ser útiles en el manejo del SII, pero se desconoce el impacto de comorbilidades psicológicas en la respuesta de los pacientes a dichas intervenciones. En este sentido, un estudio en México

reportó significativamente mayor frecuencia de trastornos de la alimentación, episodios de apetito desenfrenado, anorexia y ortorexia nerviosa en pacientes con SII-Roma IV vs. controles¹. En otro estudio en pacientes con SII-D se utilizó como primera línea la guía dietética aprobada por BDA/NICE, y en segunda, la dieta baja en FODMAP. El 52 a 71% reportó disminución de la severidad de los síntomas; sin embargo, los pacientes con vs. sin depresión por el HAD mostraron menor probabilidad de responder a la dieta (análisis ITT: 41 vs. 56%, $p = 0.02$; PP: 71 vs. 90%, $p < 0.01$)¹⁷. En cuanto a la comparación de diferentes dietas en SII, un ensayo denominado CARIBS evaluó la efectividad a largo plazo de una dieta baja en FODMAP + dieta tradicional, y una dieta baja en carbohidratos. A los seis meses la disminución en la severidad de los síntomas se mantuvo en el 67% con dieta baja en FODMAP vs. el 60% baja en carbohidratos ($p < 0.001$)¹⁸. Por otra parte, se conoce que la fibra mejora el tiempo de tránsito intestinal y la microbiota, sin embargo provoca un aumento de gas en el colon. Por ello se realizó un ensayo en pacientes con SII-D, SII-E y SII-M, en los cuales se administró una dieta con 15 g al día de fibra a base de inulina/*psyllium* vs. nopal. Hubo mayor disminución en incidencia y severidad del estreñimiento con el primero, mientras que el nopal aumentó las heces sueltas. Además, con inulina/*psyllium* se encontró menor abundancia de *Ruminococcus*, *Dorea* y *Coproccoccus*, y mayor abundancia de *Bifidobacteria*¹⁹. También hay un grupo de pacientes con SII que reportan síntomas GI después de consumir alimentos con gluten/trigo, sin embargo no se sabe a ciencia cierta la causa. Se ha sugerido el gluten como el causante de dichos síntomas, pero otros péptidos inmunogénicos como inhibidores de la tripsina de amilasa (presentes en el trigo), fibra poco digerible o incluso un efecto nocebo, podrían estar relacionados. Para esclarecer lo anterior se realizó un ensayo doble-ciego, aleatorizado, controlado con nocebo, cruzado, en pacientes con SII-Roma IV que previamente habían reportado mejoría con dieta libre de gluten. Se les dio un reto de siete días con trigo integral, gluten purificado o harina libre de gluten (grupo nocebo). Los resultados mostraron similitud en la proporción de pacientes que reaccionaron con los tres grupos, sin embargo la gravedad de síntomas (IBS-SSS) fue mayor luego del reto con trigo, pero no con gluten o nocebo; y una tercera parte de los pacientes presentó síntomas persistentes durante el estudio. Los hallazgos sugieren que probablemente hay mecanismos centrales causantes de los síntomas. Además, se midieron niveles de algunos péptidos inmunogénicos al gluten, los cuales fueron mayores con el trigo, pero en algunos pacientes fueron menores que en los retos con nocebo, lo que sugiere falta de adherencia al protocolo dietético²⁰. Estos estudios muestran el impacto de los síntomas psicológicos en las intolerancias alimentarias en SII y por

ende la complejidad en el establecimiento de tratamientos dietéticos en estos pacientes.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

La disbiosis ha sido un blanco terapéutico que ha demostrado mejorar la sintomatología al mismo tiempo que modifica el perfil microbiano en el SII. Un ensayo evaluó la eficacia de dos infusiones de trasplante de microbiota fecal, reportando mayor alivio sintomático y mejoría en la distensión subjetiva. Respecto a la microbiota, hubo reducción de bacterias patógenas (*Ruminococcus gnavus*) y aumento de benéficas (*Lawsonibacter asaccharolyticus*). La vía de producción de sulfuro de hidrógeno asociada con distensión subjetiva disminuyó significativamente, acompañada de bacterias relacionadas como *Escherichia coli* y *Klebsiella*²¹.

EL EFECTO PLACEBO

Por último, dentro de las limitantes de los ensayos clínicos para SII se encuentran las altas tasas de respuesta al placebo ($\approx 40\%$), lo que dificulta demostrar el verdadero efecto del tratamiento. Por lo tanto, un estudio buscó identificar factores predictores de respuesta a placebo en pacientes con SII moderado a severo antes de ser asignados aleatoriamente en un ensayo a una terapia psicológica vs. placebo (educación). La motivación, menor duración de síntomas, una buena alianza con el médico y la expectativa clínica de alivio sintomático como prioridad en la vida, fueron predictores positivos de la respuesta al placebo²².

CONCLUSIONES

En la DDW 2023 se presentaron múltiples trabajos enfocados en aspectos epidemiológicos y mecanísticos del SII. Sin embargo, hay que destacar la falta de desarrollo de nuevos agentes terapéuticos a pesar de un incremento en los ensayos con modificaciones dietéticas.

FINANCIAMIENTO

División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad nacional Autónoma de México.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de interés con respecto a la presente publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ordaz-Álvarez HR, Priego-Parra BA, Reyes-Díaz SA, et al. Eating disorders and Irritable Bowel Syndrome: A study in a Mexican cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1632.
- Whelan K, Wilson B, Smith L, et al. Fiber co-administration and impact on symptoms, gut transit time and gut microbiome in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1248.
- Schmulson-Wasserman MJ, Mendoza-Domínguez G, Lau C, et al. Real world experience with the diagnosis of bile acid malabsorption (BAM) using 7-A-C4 and bile acids in 48-hour stool. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1359.
- Schmulson-Wasserman M, Puentes-Leal G, Bustos-Fernández L, et al. Epidemiological and diet related differences in disorders of gut-brain interaction (DGBI) in 4 countries of Latin America: Results of the Rome Foundation global epidemiology study (RFGES). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1110.
- Morales-Guzmán A, Alarcón-Aguilar A, Luna-López A, et al. Correlation of oxidative stress (OS) with cytokines in irritable bowel syndrome (IBS): differences according to the IBS subtypes. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1652.
- Tornkvist NT, Palsson O, Hreinsson J, et al. Effects of changes in the diagnostic criteria for irritable bowel syndrome (IBS) on global prevalence rates—results from the Rome Foundation global epidemiology study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1624.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160:99-114.e3.
- Yang P-L, Kamp K, Burr R, et al. Age differences in core symptoms and symptom relationships in patients with irritable bowel syndrome: A network analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1108.
- Rammohan R, Sinha A, Joy M, et al. Impact of insurance and median income on the 30-day readmission rate in irritable bowel syndrome patients – A nationwide analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1026.
- Algera J, Khadija M, Blomsten A, et al. Young versus old gut: Distinct age-related characteristics in irritable bowel syndrome. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, 774.
- Fan W, Fei G, Li X, et al. Sera anti-neuronal antibodies in patients with irritable bowel syndrome and its correlations with clinical symptoms. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP132.
- Etopolska Z. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a therapeutic containing xyloglucan, pea protein and chia seed powder in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP133.
- Dixit K, Ahmed A, Singh A, et al. Site-specific microbial signatures in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1869.
- Dilmaghani S, Frank J, Sicotte H, et al. Increased numbers of single nucleotide variants in genes related to bile acid kinetics are associated with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a whole exome sequencing study of 526 patients and 2950 controls. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 686.
- BouSaba J, Torres M, Busciglio I, et al. Effects of the fgf-19 analog aldafermin on bile acid synthesis and excretion and bowel function in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption: a randomized placebo-control trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 779.
- Zhang T, Chen Y, Li X, et al. The causal effects of psychiatric disorders on irritable bowel syndrome and the potential mechanisms: A mendelian randomization study with mediation analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 778.
- Neary E, Gill S, White S, et al. Dietary interventions for diarrhoea predominant irritable bowel syndrome are less effective in patients with elevated hads depression scores. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1626.
- Nybacka S, Törnblom H, Josefsson A, et al. Long-term effectiveness of two different carbohydrate-restrictive diets in irritable bowel syndrome (IBS): The caribs trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 608.

19. Whelan K, Wilson B, Smith L, et al. Fiber co-administration and impact on symptoms, gut transit time and gut microbiome in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1248.
20. Seiler C, Rueda G, Miranda P, et al. Investigating mechanisms that drive symptoms in patients with irritable bowel syndrome and perceived gluten sensitivity. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 683.
21. Kam Y, Su Q, Lu Z, et al. Fecal microbiota transplantation relieves bloating in patients with irritable bowel syndrome by reducing hydrogen sulfide-producing bacteria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with open label extension. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 103.
22. Lackner J, Quigley B, Zilcha S, et al. Who are the placebo responders in ibs clinical trials?: A prospective study of a placebo-controlled multisite nih trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 684.

CAPÍTULO 3

Estreñimiento y trastornos anorrectales

Enrique Coss-Adame

ESTREÑIMIENTO

Se presentaron trabajos relacionados con el estreñimiento asociado a defecación disinérgica y trastornos anorrectales durante la *Digestive Disease Week (DDW) 2023* y de ellos destaco los más importantes.

Manometría anorrectal y clasificación de Londres

En este estudio del *Brigham and Women's* compararon los desenlaces de síntomas (mediante escalas análogas visuales y cuestionarios validados) tras clasificar los trastornos anorrectales de acuerdo con Londres vs. la clasificación convencional. Evaluaron 384 pacientes, el 80% mujeres, media de edad 53 años. Las mujeres mayores tuvieron mayor incontinencia, pero menor estreñimiento. La presión en reposo correlacionó de manera positiva con el estreñimiento, pero negativa con incontinencia. En cambio, con medidas convencionales, una prueba de expulsión de balón alterada y el patrón de disinergia tipo I y II correlacionaron con peores valores en la escala de estreñimiento y un incremento bajo en la presión de contracción, con peor incontinencia. Al utilizar la clasificación de Londres, los hallazgos mayores (presión anal y contractilidad) se asociaron a incontinencia, mientras que hallazgos menores (de la coordinación anorrectal) predijeron peores escalas de estreñimiento. Al ser sometido esto a un análisis multivariante, la clasificación de Londres predijo peor estreñimiento e incontinencia¹.

Un estudio multicéntrico evaluó la utilidad de la evaluación de la función anorrectal vs. tratamiento empírico

mediante un análisis costo-beneficio. Construyeron un modelo de Markov con cuatro estrategias: 1) tratamiento farmacológico inicial seguido de terapia física de piso pélvico; 2) terapia de piso pélvico inicial seguido de tratamiento farmacológico; 3) evaluación inicial de la función anorrectal y tratamiento dirigido, y 4) repetir/rotar laxantes y consejo de modificaciones de estilo de vida. Analizaron el costo/calidad de vida anual ganada. La estrategia de realizar evaluación anorrectal inicial presentó el mejor desenlace y se estableció como la mejor estrategia².

Un estudio coreano presentó el avance con respecto a la integral presión/volumen (IPV) utilizado un *software* especial con manometría de alta resolución. El objetivo fue realizar un análisis con inteligencia artificial para evaluar la maniobra de pujo en 300 sujetos con estreñimiento. Definieron como expulsión de balón alterada aquella con duración > 1 minuto. Ellos utilizaron el *software* para predecir el cambio de la presión en una serie de tiempo durante la maniobra de pujo. Se observó retraso en la expulsión del balón en el 53% de los hombres y el 28.8% de las mujeres. Evaluando los cambios entre la región de 1 y 3 cm del canal anal, establecieron este desfase de tiempo como el óptimo. Con un área bajo la curva (ABC) de 0.99, perfecta. El modelo fue capaz de predecir la expulsión del balón de manera adecuada por medio de la inteligencia artificial³.

Un estudio multicéntrico evaluó la prevalencia global de trastornos dolorosos anorrectales. Se utilizó la encuesta (Internet) de la fundación Roma y se analizaron pacientes dentro del estudio de epidemiología global de dicha fundación. Al menos el 6.7% (3,635/54,127) cumplieron criterios para algún síndrome doloroso anorrectal. La prevalencia tuvo variabilidad regional, siendo España (10.4%), Italia (9.79%) y Brasil (9.25%) los de mayor tasa, y México

*Correspondencia:

Enrique Coss-Adame
E-mail: enriquecossmd@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

presentó la mayor tasa de sobreposición de otros desórdenes de la interacción cerebro-intestino con los trastornos anorrectales⁴.

Un estudio del grupo de Rao investigó las características fisiopatológicas y clínicas de la sobreposición de estreñimiento (Es) e incontinencia fecal (IF) definidas con base en los criterios de Roma IV. A todos se les realizó manometría anorrectal, prueba de expulsión de balón, estimulación magnética lumbosacra y ultrasonido endoanal (165 pacientes con sobreposición de IF y Es, 144 con IF y 31 sujetos sanos). La maniobra de pujo excesivo, evacuación incompleta, dolor abdominal y maniobras digitales para lograr la evacuación fue mayor en el grupo con sobreposición. La maniobra de contracción fue menor en el grupo de sobreposición y de IF. La prevalencia de disinerxia fue mayor en el grupo de sobreposición. Los niveles sensitivos rectales fueron similares entre grupos y los pacientes con IF presentaron una mayor prevalencia de neuropatía. Los autores proponen que tras un abordaje exhaustivo es posible destacar aspectos de la fisiopatología que pueden tener una implicación en el manejo subsecuente y aconsejan realizar este abordaje de manera sistemática⁵.

Un estudio evaluó el grado de satisfacción tras el uso de tenapanor en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento. Se realizó un subanálisis de la cohorte del estudio T3MPO-2 que incluyó pacientes con SII con menos de tres evacuaciones a la semana y un promedio de dolor ≥ 3 . Recibieron 50 mg de tenapanor por 26 semanas. Se reportó un cambio de 2.97 en síntomas abdominal a la baja en promedio y el porcentaje de satisfacción fue del 69%. Los autores concluyen que con base en este nivel de mejoría es posible definir las expectativas que ofrece este fármaco en su uso clínico habitual⁶.

CONCLUSIONES

En esta DDW hubo avances en el conocimiento de la fisiopatología y la epidemiología de los trastornos

anorrectales. En relación con el tratamiento del estreñimiento, se presentó el avance del estudio con tenapanor, fármaco que luce prometedor en el tratamiento de esta condición.

FINANCIAMIENTO

Se contó con beca para asistencia al congreso por parte del laboratorio Asofarma.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaro ser consejal de laboratorio Asofarma de México, Abbott de México, Grunenthal de México, Medtronic de México y Alfasigma de México. También soy conferencista para Grunenthal de México, Asofarma de México, Medtronic de México, Abbott de México, Ferrer de México y Alfasigma de México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang C, Hiramoto B, Lodhia NA, et al. Comparative analysis of London classification and convectional measures on high-resolution anorectal manometry in predicting Patient-reported hindgut symptom outcomes. Sesión de trabajos orales presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1129.
2. Shah ED, Ahuja NK, Brenner DM, et al. Routine anorectal function testing is more cost-effective than empiric treatment of chronic constipation. Sesión de trabajos orales presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1130
3. Seo M, Yoon K, Jung KW, et al. An artificial intelligence model for time series classification: prediction of delayed balloon expulsion test using high resolution anorectal manometry data and time series integrated pressurized volume. Sesión de trabajos orales presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1131.
4. Luo Y, Camey S, Bangdiwala SI, et al. Global prevalence of functional anorectal pain syndromes. Sesión de carteles presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1668.
5. Inal B, Yan Y, Kudaravalli P, et al. Clinical characteristics and pathophysiology of overlapping fecal incontinence and constipation: an underrecognized problem. Sesión de carteles presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1683.
6. Lembo A, Brenner DM, Lacy B, et al. Analysis of Patient-reported treatment satisfaction and abdominal score in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) treated with tenapanor. Sesión de carteles presentados en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1618.

Otros trastornos motores y los trastornos de la interacción cerebro-intestino (TIIC) (gastroparesia, vómito cíclico, distensión abdominal, etc.)

José Ma. Remes-Troche

INTRODUCCIÓN

Una vez más, al igual que todos los años, fue notable la presencia de numerosos trabajos con respecto a los trastornos de la interacción cerebro-intestino (TIIC) en la Semana de las Enfermedades Digestivas 2023 (DDW, *Digestive Disease Week*) realizada en la ciudad de Chicago del 6 al 9 de mayo de 2023. En este capítulo, se revisarán los trabajos más relevantes presentados en relación con los aspectos clínicos, fisiopatológicos y diagnósticos-terapéuticos de gastroparesia, vómito cíclico y distensión abdominal.

GASTROPARESIA

La gastroparesia es un trastorno crónico caracterizado por síntomas gástricos (saciedad, náuseas, vómito, plenitud, dolor abdominal epigástrico) y un retraso en el vaciamiento gástrico (VG) de alimentos sólidos en ausencia de una obstrucción mecánica. Si bien las etiologías diabéticas, posquirúrgicas e idiopáticas constituyen la mayoría de los casos, también se sabe que las infecciones virales desencadenan la enfermedad. Se ha demostrado en varios estudios que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está asociada con complicaciones neurológicas significativas, especialmente como parte del síndrome de COVID prolongada. El grupo de Parkman et al.¹ evaluaron esta asociación en una gran cohorte en los EE.UU. Los pacientes se separaron en dos: los hospitalizados con diagnóstico de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en los últimos tres años y los hospitalizados sin diagnóstico de COVID-19 en los últimos tres años. Se analizaron un total de 1,977,442 pacientes (edad media de 52.9 ± 19.6 años). Los

resultados mostraron que en la cohorte que tenía COVID-19, el riesgo de desarrollar gastroparesia fue del 0.91%, mientras que en la cohorte sin COVID se encontró que el riesgo era del 0.61%. Se calculó un cociente de riesgos de 1.50 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.45-1.56; $p < 0.0001$) y, por lo tanto, un mayor riesgo estadísticamente significativo de desarrollar gastroparesia después de la COVID-19. Este estudio sugiere que este incremento debe acompañarse de un mejor reconocimiento entre los médicos de la gastroparesia como una complicación de la COVID-19.

La gastroparesia es una afección con necesidades no satisfechas debido a la escasa evidencia y las limitadas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes. El grupo de la Universidad de Temple presentó su experiencia clínica del uso crónico de domperidona en 897 pacientes a lo largo de cinco años². De estos pacientes, 364 interrumpieron el tratamiento: 80 (23%) por efectos secundarios, 57 (16%) por falta de eficacia y 29 (8%) por cambio de medicación. Los efectos secundarios más frecuentes que requirieron la interrupción del tratamiento fueron palpitations (19, 5%), mareos (8, 2.2%) y prolongación del intervalo QTc (8, 2.2%). Doscientos setenta y dos pacientes han continuado con domperidona (225 mujeres; 53 ± 18 años; 188 GP (gastroparesia) idiopáticos, 61 diabéticos, 13 posquirúrgicos, 8 atípicos) durante un promedio de 4.6 ± 4.1 años con una dosis media de 40 ± 19 mg por día. Estos pacientes reportan mejoría en los síntomas de náuseas/vómitos (68%), plenitud/saciedad temprana (30%) y dolor abdominal (13%). Según el perfil de riesgo-beneficio de este estudio, el tratamiento con domperidona a largo plazo es un tratamiento eficaz para un tercio de los pacientes con gastroparesia. Otro trabajo presentó un estudio para tratar de predecir la respuesta a procinéticos y/o

*Correspondencia:

José Ma. Remes-Troche
E-mail: joremes@uv.mx

Fecha de recepción: 20 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2023

neuromoduladores mediante la ayuda de un modelo de inteligencia artificial³. Para esto se incluyeron 150 pacientes a los que seis meses antes de iniciar procinéticos o neuromoduladores se les realizó estudio de VG con gammagrafía y cápsula de motilidad inalámbrica. Los pacientes fueron seguidos y los síntomas fueron monitoreados utilizando el índice de síntomas cardinales de gastroparesia (GCSI) al inicio y a los seis meses. Los datos se analizaron por medio de un modelo matemático. De los 150 pacientes incluidos, 123 recibieron un procinético o un neuromodulador. Hubo 50 pacientes que recibieron solo neuromoduladores, 52 solo procinéticos y 21 ambos. De los 123 pacientes analizados, 52 respondieron y 71 no respondieron. Los predictores más importantes incluyeron VG retrasado, pródromo infeccioso, diabetes *mellitus* y dispepsia funcional (FD).

Se ha descrito que el cannabis medicinal ($\Delta 9$ THC) puede ser útil para aliviar las náuseas y el dolor abdominal. Por ejemplo, se ha descrito que el agonista no selectivo del receptor cannabinoide (CBR), el dronabinol⁴, retrasa el VG y mejora la acomodación gástrica (AG). También se sabe que el cannabidiol (CBD), un agonista selectivo de los receptores cannabinoides (CBR2) con efectos limitados en el sistema nervioso central, puede modular los efectos de los endocannabinoides en CBR1, afectar la sensibilidad como agonista inverso de los receptores acoplados a proteínas G 3, 6 y 12, y desensibilizar de los receptores TRPV1, TRPV2 y TRPA1⁴. Con estos antecedentes, el grupo de la Clínica Mayo presentó un estudio cuyo objetivo fue evaluar los efectos clínicos a cuatro semanas de una formulación oral de CBD purificado aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) (100 mg/ml) en pacientes con gastroparesia no quirúrgica⁵. Incluyeron 41 pacientes con gastroparesia (confirmada mediante retraso en el VG mediante estudio de medicina nuclear) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (proporción 1:1) de cuatro semanas de duración con CBD oral dos veces al día (hasta 10 mg/kg/día siguiendo las pautas de escalada de dosis de la FDA). Los síntomas se evaluaron mediante el GCSI. Del total de casos (41), 19 recibieron CBD y 22 placebo. Cuatro pacientes no toleraron la escalada de dosis completa; tres se retiraron antes de completar las cuatro semanas de tratamiento (dos con placebo, uno con CBD). Sin embargo, el 95% completó al menos dos semanas de tratamiento y registros diarios. El CBD redujo el puntaje total del GCSI en comparación con el placebo y mejoró los síntomas de la incapacidad para terminar una comida de tamaño normal, el número de episodios de vómitos en 24 horas y la gravedad general de los síntomas de la gastroparesia. El CBD retrasó el VG a las dos horas, pero no hubo diferencias en el VG a las cuatro horas ni en la AG. Los eventos adversos más comunes reportados fueron diarrea (n = 13), fatiga (n = 8), dolor de cabeza (n = 8) y

náuseas (n = 7). Con esto los autores concluyen que el CBD de grado farmacéutico proporciona alivio de los síntomas en pacientes con gastroparesia no quirúrgica al mejorar la tolerancia a la ingesta de nutrientes y reducir el número de episodios de vómitos, sin efectos perjudiciales. Este hallazgo debe confirmarse en ensayos más grandes, pero representa una opción muy eficaz para algunos pacientes con gastroparesia.

La G-POEM (*Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy*) es un procedimiento endoscópico mínimamente invasivo utilizado para tratar la gastroparesia. Consiste en realizar una miotomía, que es el corte o sección de los músculos del esfínter pilórico, a través de un endoscopio introducido por la boca del paciente⁶. El objetivo de esta técnica es mejorar el VG y los síntomas. Si bien se ha documentado su eficacia desde hace algunos años, en esta DDW se presentó un estudio con respecto al efecto sobre síntomas y calidad de vida hasta cuatro años después de la intervención⁷. Bunni et al.⁷, de la Universidad de Indiana, presentaron los resultados del seguimiento de una cohorte prospectiva de 96 pacientes (edad promedio 46 años, 89% mujeres) de los cuales 42 fueron idiopáticos, 34 diabéticos y 20 posquirúrgicos. La puntuación del GCSI mejoró significativamente desde el inicio de 3.3 ± 1.0 a 2.4 ± 1.4 a los 24 meses después de G-POEM. A los 12 meses se observó éxito clínico en 22/45 (49%) de los pacientes. A los 24, 36 y 48 meses, se observó éxito clínico en el 38, 42 y 40% respectivamente. Además, se observaron mejoras significativas en varios dominios del cuestionario de calidad de vida SF-36 hasta por 36 meses. A pesar de la disminución de las tasas de éxito clínico (según la definición de GCSI) a lo largo del tiempo, la G-POEM siguió teniendo un impacto positivo en la gravedad de los síntomas y la calidad de vida hasta por tres años. Este estudio quizás es uno de los más grandes y largos que se han publicado al respecto. El mismo grupo de autores analizaron en un subanálisis cuales podrían ser los factores asociados a la respuesta clínica a la G-POEM⁸. Los pacientes con buena respuesta a los seis meses tenían una puntuación GCSI inicial más alta (3.6 ± 0.6 frente a 2.7 ± 1.2 ; $p < 0.001$), una retención gástrica de cuatro horas más baja a los seis meses ($14.9 \pm 13.6\%$ frente a $28.1 \pm 21.2\%$; $p = 0.01$), y una mayor duración del procedimiento G-POEM (66 ± 15 min vs. 57 ± 10 min; $p = 0.025$) en comparación con los no tuvieron buena respuesta. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal (IMC) inicial promedio, la puntuación SF-36 inicial, la retención gástrica de cuatro horas inicial o el índice de distensibilidad pilórica entre los dos grupos. Una conclusión interesante de este trabajo fue que los tiempos de procedimiento más prolongados se asociaron con una mejor respuesta clínica, lo que podría reflejar una miotomía más

extensa o ancha. Sin embargo, se necesitan más ensayos prospectivos para confirmar estos hallazgos.

SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un TIIC caracterizado por episodios estereotípicos recurrentes de vómitos intensos y repetidos, sin una causa subyacente identificable. Este síndrome afecta principalmente a niños, aunque también puede presentarse en adultos. Las características principales del síndrome de vómitos cíclicos son:

- Episodios de vómitos recurrentes: los episodios de vómitos suelen durar varias horas o incluso días. Durante estos episodios, los vómitos pueden ser muy intensos y repetidos, lo que puede llevar a la deshidratación y a la pérdida de peso.
- Patrón cíclico: el síndrome de vómitos cíclicos se caracteriza por presentar periodos de episodios de vómitos seguidos de periodos sin síntomas. Estos ciclos pueden repetirse con una frecuencia variable, desde semanas hasta meses.
- Ausencia de causa orgánica: aunque se realizan pruebas médicas exhaustivas, no se encuentra una causa subyacente estructural o metabólica que explique los episodios de vómitos recurrentes. Sin embargo, se cree que pueden estar involucrados factores genéticos, uso y abuso de cannabinoides, trastornos del sistema nervioso o desequilibrios en los neurotransmisores cerebrales.
- Síntomas asociados: además de los vómitos recurrentes, los pacientes con síndrome de vómitos cíclicos pueden experimentar náuseas, dolor abdominal, malestar general y ansiedad antes o durante los episodios de vómitos.

Debido a los datos limitados sobre la historia natural de SVC, sigue existiendo una falta de claridad y consenso en las definiciones y características de los episodios de SVC, en particular con respecto al inicio y el final de un episodio estereotípico. En ese sentido, un consorcio de investigadores realizó un estudio longitudinal para evaluar la evolución natural del SVC en adultos de EE.UU. que cumplieron con los criterios de Roma IV (≥ 2 episodios de vómitos de inicio agudo en los últimos seis meses, que ocurrieron con ≥ 1 semana de diferencia y persistieron durante < 1 semana)⁹. Los pacientes usaron un diario electrónico para registrar diariamente su experiencia con la enfermedad durante un máximo de seis meses, incluidos los síntomas SVC, su gravedad e impacto (p. ej., uso de recursos de atención médica, interrupciones en las actividades diarias). De 93 pacientes inscritos, 88 se incluyeron; 61 (69.3%) pacientes alcanzaron el umbral para ≥ 1 episodio de SVC (≥ 1 día

con ≥ 5 eventos) y 25 (28.4%) tuvieron episodios entre 1 y 5 días. Se reportaron un total de 191 episodios de SVC (media \pm desviación estándar [DE]: 3.1 ± 2.2 ; mediana: 2) con una duración promedio \pm DE de 7.1 ± 12.0 (media: 3) días en 61 pacientes. Este es el primer estudio longitudinal prospectivo con datos a nivel de paciente recopilados diariamente en pacientes con SVC. Los resultados de este estudio muestran que el SVC es heterogéneo con una gran variación en el número y la duración de los episodios. Se observaron síntomas interepisódicos frecuentes, identificados como días de síntomas SVC fuera de los episodios, en un subconjunto sustancial (28.4%) de pacientes. Este estudio destaca la necesidad de reevaluar la definición de un episodio de SVC y aclarar sus criterios de diagnóstico.

En otro estudio, Kilani et al.¹⁰ contextualizando el aumento del consumo de cannabis desde su legalización en los EE.UU. realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la tasa de reingreso por síntomas a los 30 días de los consumidores de cannabis, así como de pacientes con otros factores de riesgo asociados con SVC. Usando la base de datos de readmisiones a nivel nacional evaluaron las admisiones para SVC para el año 2019. En ese periodo de tiempo se admitieron un total de 5,145 pacientes adultos con un diagnóstico primario de SVC durante el periodo de estudio; 264 pacientes (5.1%) reingresaron dentro de los 30 días. En comparación con las admisiones índice, las readmisiones tuvieron un aumento de gastos de 4,383 dólares estadounidenses (IC95%: 288-8,478; $p = 0.036$). Las causas comunes de ingresos fueron SVC con migraña y vómitos intratables (40%), SVC con migraña y vómitos no intratables (38.5%) y SVC no relacionados con la migraña (21.4%). Los predictores independientes de reingreso fueron el síndrome del intestino irritable (SII) (*hazard ratio* [HR]: 1.76; IC95%: 1.01-3.06; $p = 0.043$), mientras que el cannabis se asoció con una disminución del riesgo de reingresos (HR: 0.46; IC95%: 0.31-0.69; $p = 0.000$). Este estudio mostró que el cannabis se asocia con un menor riesgo de reingresos en pacientes con SVC, y el SII aumenta el riesgo de reingresos en pacientes con SVC. La posibilidad de que el cannabis desempeñe un papel protector en el reingreso debe investigarse más a mayor escala y prospectivamente.

Por otro lado, la legalización de cannabis en EE.UU. ha despertado la preocupación de que exista un incremento en el número de casos de SVC. Un estudio retrospectivo previo realizado en la base de datos *Nationwide Inpatient Sample* (NIS) por Siddiqui et al.¹¹ estableció que la prevalencia de cannabis entre pacientes con SVC había aumentado del 2% (2005) al 21% (2014). Considerando esto, se presentó un estudio cuyo objetivo fue evaluar la tendencia del consumo de cannabis en pacientes con SVC de 2016 a 2020¹². En el periodo de estudio, se identificó un total de 35,055 pacientes adultos con un diagnóstico primario de

SVC durante el periodo de estudio; entre ellos, un total de 17,000 pacientes (48.5%) habían declarado consumo de cannabis. De 2016 a 2020 se reportó una disminución en los casos de SVC de 8,640 a 6,844. Más pacientes ingresaron en los hospitales universitarios, con un aumento del 8.9% durante el periodo de estudio ($p = 0.003$). La prevalencia del consumo de cannabis aumentó un 13% en pacientes ingresados entre 2016 y 2020, con un aumento del consumo de cannabis del 12% entre todos los ingresos de adultos durante el mismo periodo. Este estudio concluye que la prevalencia de cannabis entre pacientes con SVC es más alta que los resultados informados anteriormente. Es probable que estos resultados se correlacionen con el aumento de la prevalencia del cannabis desde su legalización en los EE.UU. y podrían indicar un aumento de las tasas de reingreso en los fumadores de cannabis, así como un aumento de los informes de consumo de cannabis en esta población de pacientes. Se requerirán mayores esfuerzos para regular el consumo de cannabis para reducir la prevalencia de SVC.

DISTENSIÓN ABDOMINAL

La distensión abdominal funcional (DAF) es un término utilizado para describir una sensación de hinchazón o distensión en el abdomen que no está relacionada con ninguna anomalía estructural o enfermedad subyacente, y puede ser objetiva o subjetiva. Es un trastorno común que afecta tanto a hombres como a mujeres y se caracteriza por una sensación de llenura, inflamación o hinchazón en el abdomen, a menudo acompañada de síntomas como flatulencia, eructos, sensación de plenitud temprana después de comer, malestar abdominal y cambios en los hábitos intestinales, como diarrea o estreñimiento.

La prevalencia de DAF varía entre el 11 y el 30% de la población general en los países de habla inglesa. La prevalencia de distensión abdominal en los TIIC solo se ha evaluado en la FD, el estreñimiento funcional y el SII. Se sabe poco sobre la prevalencia mundial de la distensión abdominal como síntoma o sobre las diferencias en la prevalencia de la distensión abdominal entre países, regiones del mundo. Por lo tanto, se presentaron los datos del Estudio de Epidemiología Global de la Fundación Roma (RFGES) con respecto a DAF¹³. De acuerdo con este estudio, el 18% de la población mundial del estudio informó tener síntomas de distensión (que va desde el 11% en el este de Asia hasta el 20% en América Latina). La prevalencia disminuyó con la edad y las mujeres tenían aproximadamente el doble de probabilidades que los hombres de reportar distensión (23.4 frente a 12.2%, respectivamente). La distensión fue más común entre las personas con TIIC, con

una prevalencia que varió del 21% (diarrea funcional) al 74% (FD con subtipo de dolor epigástrico). En la regresión logística, el sexo femenino, los síntomas de estreñimiento, el diagnóstico de Roma IV de FD o síndrome del intestino irritable, un IMC más alto y los síntomas somáticos se asociaron con una mayor probabilidad de distensión abdominal. Los países de Asia oriental, que tenían la menor prevalencia de distensión abdominal, informaron un menor consumo de leche, pan y pasta en comparación con otras regiones del mundo que informaron una mayor prevalencia de distensión abdominal (p. ej., América Latina). Los datos son muy importantes, ya que destaca la variabilidad regional de un síntoma tan común como la distensión abdominal.

Con respecto al diagnóstico, el grupo de la Clínica Mayo de Florida¹⁴ presentó un estudio donde utilizando el Cuestionario de Distensión de la Mayo (una herramienta novedosa diseñada para cuantificar la gravedad subjetiva de la distensión abdominal y evaluar el impacto que estos síntomas tienen en la vida de los pacientes), evaluaron si la gravedad de los síntomas se correlaciona con la positividad de la prueba de aliento. Se evaluaron 92 pacientes consecutivos; 77 completaron la prueba de aliento con lactulosa para el sobrecrecimiento bacteriano, 25 completaron la prueba de intolerancia a la lactosa y 21 completaron la prueba de malabsorción de fructosa. La edad, el sexo, el IMC, la raza o los antecedentes médicos de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), gastroparesia, reflujo gastroesofágico, enfermedad celíaca, dispepsia, intolerancia a la lactosa o malabsorción de fructosa no se correlacionaron con un mayor riesgo de positividad en cualquier prueba de aliento. La gravedad autorreportada de la distensión abdominal en los cuestionarios de distensión previos a la prueba del aliento tampoco fue predictiva de positividad en ninguna prueba del aliento. Los autores concluyen que, entre los pacientes remitidos para pruebas de aliento debido a síntomas de distensión abdominal, antecedentes de trastornos de la motilidad gastrointestinal o antecedentes de mala digestión de carbohidratos no son predictivos de positividad para SIBO.

CONFLICTO DE INTERESES

José María Remes-Troche es ponente para Asofarma, Aflasigma, Astra-Zeneca, Sanofi, Sanfer, Ferrer y Carnot.

FINANCIAMIENTO

El autor declara que no recibió ningún financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deshpande J, Alikhan MM, Malik ZA, et al. Risk of gastroparesis in hospitalized patients after a diagnosis of covid-19. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1619.
2. Barrett AC, Malik ZA, Schey R, et al. Efficacy of domperidone for gastroparesis: long-term results from a large single center cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1653.
3. Takakura W, Surjanhata B, Nguyen LAB, et al. Predicting response to neuromodulators or prokinetics in suspected gastroparesis using machine learning models, results from a multi-center prospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1622.
4. Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, clinical effects, and therapeutic potential of cannabinoids for gastrointestinal and liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:1748-58.e2.
5. Zheng T, Taylor A, Busciglio I, et al. Cannabidiol is efficacious and safe in adult gastroparesis: a randomized, placebo-control trial including pharmacodynamics. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 209.
6. Uemura KL, Chaves D, Bernardo WM, et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy for gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2020;8:E911-E923.
7. Bunni HA, Wo JMH, Stainko SA, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy (g-poem) for the treatment of gastroparesis (gp) is associated with improved quality of life (qol) outcomes up to 48-months follow-up despite declining clinical success. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 210.
8. Bunni HA, Wo JMH, Stainko SA, et al. Predictors of clinical response to gastric per-oral endoscopic myotomy (g-poem) in patients with refractory gastroparesis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1078.
9. Chen YJ, Rodriguez D, Richmond C, et al. Natural history of cyclic vomiting syndrome in adult patients from the united states: results from a 6-month observational longitudinal study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1623.
10. Kilani Y, Egbo OJ, Markson F, et al. Cannabis is associated with a reduced 30-day readmission of patients with cyclical vomiting syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1620.
11. Siddiqui MT, Bilal M, Singh A, et al. Prevalence of cannabis use has significantly increased in patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32:e13806.
12. Kilani Y, Aldiabat M, Vahanyan A, et al. Cannabis prevalence continues to increase in patients with cyclic vomiting syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1621.
13. Ballou S, Singh P, Nee J, et al. Bloating in the global population: results from the Rome foundation global epidemiology study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1627.
14. Travers P, Cangemi D, Lacy BE. Symptoms of bloating are poor predictors of carbohydrate maldigestion. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1639.

CAPÍTULO 5

Dieta, obesidad y microbiota

Ana Teresa Abreu y Abreu

En la reciente Semana de Enfermedades Digestivas, llevada a cabo en la Ciudad de Chicago Illinois, se presentaron trabajos relacionados con obesidad, nutrición y microbiota. En esta revisión mencionaré algunos de los trabajos relevantes en el ámbito.

De la Universidad y Colegio de Medicina Rush en Chicago, Illinois, el grupo de trabajo encabezado por Michael Drees presentó una aproximación multiómica del rol de la microbiota intestinal en la disparidad socioeconómica en el síndrome metabólico (SM), siendo esta una entidad precedida por la adopción de un estilo de vida y un hábito dietético de riesgo. Las personas con un nivel socioeconómico bajo (NSB) tiene un mayor riesgo de desarrollar SM, identificar los vínculos entre la dieta y la enfermedad podría ayudar a establecer estrategias de prevención en este grupo poblacional. Para ello, en 123 sujetos obesos con índice de masa corporal de 30 o mayor ($IMC \geq 30$), de la ciudad de Chicago, como ejemplo de una ciudad metropolitana diversa, con parámetros de NSB, se registraron hábitos dietéticos, antropométricos y perfiles metabólicos completos, así como datos multiómicos de la microbiota fecal, marcadores sistémicos de inflamación, activación inmunitaria, metabolitos y glucanos. En un subgrupo, la permeabilidad intestinal se midió mediante las pruebas de permeabilidad de sucralosa, manitol y lactulosa; mediante un enfoque de biología sistémica se analizaron los datos, resultando en una cohorte que incluía un 72.4% de mujeres y un 62.4 participantes de raza afroamericana. Aquellos que vivían en áreas de un no tan marcado NSB tendían a comer dietas más saludables, mientras que un mayor NSB se correlacionó con dieta de mala calidad y un mayor número de características clínicas de SM: incluyendo 23 metabolitos, 5 glucanos y 7 marcadores

séricos de inflamación, junto con marcadores de componentes microbianos asociados a inflamación, con lo que se logró construir una puntuación metabólica-inflamatoria compuesta (PMIc) que pudo predecir el SM en personas de riesgo. La PMIc se correlacionó con varios marcadores de mala calidad de la dieta, niveles bajos de diversidad bacteriana y anomalías en varias especies de bacterias. Múltiples bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta se correlacionaron inversamente con la PMIc. Mediante pruebas de permeabilidad al azúcar, se encontró que la PMI correlacionó positivamente con mayores niveles de fugas intestinales. El análisis de mediación reveló varios casos en los que la microbiota intestinal mediaba el efecto entre la dieta y la PMIc. Los resultados de este grupo sugieren una desregulación metabólica heterogénea entre las poblaciones obesas que están en riesgo de SM. La inflamación sistémica, relacionada con una dieta deficiente, la disbiosis del microbioma intestinal y la disfunción de la barrera intestinal pueden explicar el desarrollo de SM. Las características de riesgo fueron particularmente comunes entre aquellos con NSB. Si se prueba en cohortes más grandes, estos hallazgos sugieren el acceso a opciones de alimentos saludables como una intervención práctica para disminuir el riesgo de SM en comunidades vulnerables. El papel potencial de la barrera intestinal y la microbiota en este sentido presenta a la microbiota como objetivo novedoso para reducir la carga del SM entre la población en riesgo¹.

En otro destacado estudio del grupo de Mark Pimentel, del Centro Médico Cedars-Sinai, de los Ángeles, California, evaluaron el consumo de edulcorantes no calóricos (ENC), su asociación con alteraciones en las comunidades microbianas y su impacto metabólico desde el intestino delgado, basado en estudios recientes y consistentes que

*Correspondencia:

Ana Teresa Abreu y Abreu
E-mail: aaananbr571@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 13 de junio de 2023

sugieren que el consumo de ENC afecta al microbioma intestinal. Para determinar el impacto, compararon perfiles del microbioma duodenal en sujetos que consumen y no consumen ENC. Todos los sujetos se sometieron a endoscopia superior sin preparación de colon; fueron divididos en no consumidores de aspartamo (NAS), consumidores de aspartamo (Asp) y consumidores mixtos de aspartamo (MAS). Se excluyeron los sujetos con diabetes y/o uso de metformina. Los aspirados duodenales se recolectaron utilizando un catéter de doble luz protegido. Se aislaron los ADN microbianos y se secuenciaron las bibliotecas V3/V4 mediante secuenciador Illumina MiSeq. La agrupación de unidades taxonómicas operativas, el análisis taxonómico y las predicciones de la función en la base de datos MetaCyc se realizaron utilizando módulos de genómica microbiana CLC.

En los resultados encontraron 55 NAS (31 mujeres [F]; edad: 60.3 ± 13.8 años; IMC: 25.9 ± 4.7 kg/m²), 35 MAS (19 F; edad: 59.5 ± 14.4 años; IMC: 26.9 ± 6.5 kg/m²) y se identificaron nueve sujetos Asp (5 F; edad: 59.4 ± 17.6 años; IMC: 26.2 ± 6.5 kg/m², $p = \text{NS}$). Tanto los perfiles taxonómicos como el potencial funcional del microbioma duodenal diferían significativamente en MAS frente a NAS y, en menor medida, en Asp frente a NAS. Las huellas dactilares microbianas fueron significativamente diferentes en MAS frente a NAS (UniFrac adj-p = 0.028), con una diversidad microbiana significativamente menor en MAS frente a NAS ($p = 0.04$). No se encontraron diferencias en Asp ($p = 0.7$). La abundancia relativa (AR) del filo duodenal más predominante fue *Firmicutes*, 2.38 veces mayor en MAS que en NAS (adj-p = $8.05\text{E-}6$), y la AR de los filos *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* pareció ser menor a nivel de género, la AR de 145 características bacterianas difería significativamente en MAS frente a NAS, incluido *Streptococcus* 2.50 veces mayor en AS (adj-p= $2.5\text{E-}7$). Ochenta y seis características bacterianas diferían significativamente en Asp vs. NAS (adj-p < 0.05).

Inesperadamente, la AR de disruptores duodenales conocidos, como *Escherichia* y *Klebsiella*, fue menor tanto en MAS como en Asp que en NAS (MAS vs. NAS: FC: -6.89, adj-p = $4.92\text{E-}14$, FC: -7.03, adj-p = $9.42\text{E-}11$, respectivamente; Asp vs. NAS: FC: -7.81, adj-p = $1.04\text{E-}6$, FC: -7.39, adj-p = $1.15\text{E-}4$, respectivamente). Las funciones del potencial metabólico microbiano duodenal en MAS fueron únicas, con diferencias significativas en 386 vías frente a NAS. En contraste, el potencial funcional microbiano en Asp fue similar al de NAS, con solo una función, la biosíntesis de cilindropermopsina, significativamente enriquecida en Asp. En este primer estudio del grupo, concluyen que en los efectos de los ENC en el microbioma duodenal hubo efectos marcados en los perfiles microbianos y las vías funcionales potenciales. Estos efectos fueron más

pronunciados para los edulcorantes artificiales mixtos que para el aspartamo solo, edulcorante artificial a base de aminoácidos².

El tercer estudio significativo es del grupo de Japón de la Universidad de Yamagata sobre las reducciones del género *Slackia* y sus reductasas productoras de equol (isoflavandiol), asociados al desarrollo de adenoma colorrectal (ACR) relacionado con la presencia de obesidad visceral; esto basado en el aumento en la prevalencia de la obesidad como contribuyente significativo a la carga mundial de cáncer colorrectal (CCR). Al momento no se han establecido las características de la microbiota intestinal en pacientes con ACR relacionada con la obesidad, por lo que este grupo investigó el perfil de microbiota intestinal de pacientes con ACR relacionada con la obesidad, para lo cual incluyeron 197 personas que se sometieron a una colonoscopia durante los controles de salud. Tras excluir a las personas con colonoscopias totales fallidas, antecedentes de resección colorrectal o antecedentes de tomar medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes o para diabetes, quedaron 111 personas elegibles para el análisis final. De estos, 66 individuos sin antecedentes de resección endoscópica de pólipos colorrectales y sin ACR detectable en la endoscopia se asignaron al grupo de control, y 37 individuos con ACR detectada se asignaron al grupo de CCR. La obesidad visceral se definió en función de la circunferencia abdominal (≥ 85 cm para hombres y ≥ 90 cm para mujeres). Se realizaron análisis metagenómicos de 16S, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) digital y PCR utilizando ADN fecal extraído para comparar los datos de los cuatro grupos de individuos obesos y no obesos en los grupos de control y ACR.

En los resultados no encontraron diferencias significativas en el IMC, la presión arterial, las concentraciones séricas de lípidos y glucosa y el índice de HOMA entre los obesos de los grupos. El índice de disimilitud de Bray Curtis, las especies bacterianas y los índices de Chao1 y Shannon para los grupos no fueron significativamente diferentes; sin embargo, la diversidad alfa fue menor para el grupo obeso ACR. Los puntajes Z fueron significativamente más altos para 26 géneros y más bajos para 17 géneros en el grupo ACR. De estos, el grupo ACR obeso tuvo una menor abundancia relativa del género *Slackia* ($p < 0.01$), lo que se replicó en los resultados de la PCR digital de gotas. El análisis multivariante mostró que el *odds ratio* (OR) para ACR fue mayor en el grupo con *Slackia* bajo (3.74; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.24-11.2) cuando los individuos se dividieron por la proporción mediana de *Slackia*. Los OR tendieron a ser más altos para el grupo de *Slackia* del cuartil inferior (p para la tendencia = 0.08). Las proporciones de los positivos para las equol reductasas estrogénicas tdr, ddr o ddr en las heces detectadas por PCR fueron más bajas en

el grupo obeso con ACR ($p = 0.04$), y el OR fue más alto (5.46; IC95%: 1.35-22.0) para individuos que dieron negativo tanto para *Slackia* como para reductasas. Restringido a las personas con *Slackia* positivo, el OR fue significativamente mayor para las personas con reductasa negativa (2.82; IC95%: 1.09-7.29) que para las personas con reductasa positiva, con lo que demostraron por primera vez que la reducción de *Slackia* y la presencia de equol reductasas juegan un papel importante en el desarrollo de la ACR relacionada con la obesidad³.

En un cuarto trabajo donde universidades y centros hospitalarios del Reino Unido, Italia y EE.UU. trabajaron en conjunto para valorar el impacto en la población de una dieta con información metabólica microbiana sobre el cambio de peso y las complicaciones relacionadas con la obesidad. Basado en la estrecha relación entre la ingesta dietética, la ecología microbiana intestinal y las alteraciones a corto plazo en los biomarcadores cardiometabólicos en el estudio ZOE PREDICT-1^{4,5}. Este grupo considera que de momento se desconoce si la adherencia a una dieta informada microbianamente basada en datos derivados de PREDICT-1 está asociada con el cambio de peso a largo plazo y sus complicaciones.

Para ello, evaluaron el impacto de una «Puntuación del microbioma metabólico» (PMM) en el cambio de peso a largo plazo, agrupando datos de tres cohortes prospectivas en curso en los EE.UU. con datos sobre el estilo de vida y la dieta recopilados por medio de cuestionarios bienales y cuestionarios de frecuencia de alimentos validados. La PMM se calculó sumando la ingesta de alimentos informada multiplicada por las puntuaciones de calidad de los alimentos derivadas de PREDICT-1, mientras se normalizaban las porciones de alimentos consumidos. Para validar hallazgos anteriores, evaluamos la asociación entre PMM, grupos de alimentos y características microbianas intestinales mediante correlaciones parciales de Spearman ajustadas por edad, sexo e IMC. Utilizaron un modelo de regresión lineal generalizada multivariante para examinar la asociación entre los cambios de cuatro años en la PMM y el cambio de peso de cuatro años después de ajustar los factores de confusión clínicos y de estilo de vida relevantes. Ajustaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox para examinar las asociaciones entre PMM y la incidencia de diabetes, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Encontrando de 186,661 participantes con más de 20 años de seguimiento que, en comparación con el cuartil más bajo, aquellos en el cuartil más alto de PMM se asociaron con 1.36 kg menos de aumento de peso (IC95%: -1.40 a -1.32). Un aumento de una desviación estándar en PMM se asoció con 0.54 kg menos de aumento de peso en intervalos de estudio de cuatro años (IC95%: -0.55 a -0.52). Hubo

una correlación modesta entre PMM y otros patrones dietéticos establecidos, como el occidental (Spearman rho: -0.43) y las dietas equilibradas de bajo valor glucémico (rho: 0.54). También confirmaron vínculos previamente observados entre PMM, alimentos de mayor calidad y el enriquecimiento relativo de características microbianas intestinales asociadas con la salud, como *Eubacterium eligens*. El vínculo entre PMM y el cambio de peso pareció diferir según la edad, el sexo y el IMC, lo que sugiere que las personas más jóvenes, las mujeres o las personas obesas obtendrían un mayor beneficio al adherirse a una dieta rica en PMM (p para interacciones < 0.05). Además, la adherencia a la dieta PMM se asoció con reducciones estadísticamente significativas en las complicaciones relacionadas con la obesidad, incluida la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad.

Este grupo concluyó que una puntuación dietética basada en datos correspondiente a mejores marcadores cardiometabólicos a corto plazo se asoció con un menor aumento de peso a largo plazo y un menor riesgo de complicaciones relacionadas con la obesidad en tres cohortes independientes⁶.

FINANCIAMIENTO

La autora asistió a la DDW por financiamiento de laboratorios Alfasigma.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno para la publicación actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drees M, Wilkinson PA, Bishehsari F, et al. Role of the gut microbiota in Socio-economic disparity in metabolic Syndrome: a Multi-Omic approach. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. Mo 1873.
2. Hosseini A, Rashid M, Leite G, et al. The consumption of artificial sweeteners is associated with alterations in microbial communities and their metabolic potential in the small bowel. Presentación oral en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. Mo 1868.
3. Sakai T, Sasaki Y, Abe Y, et al. Reductions of genus *Slackia* and it Equol-producing reductases as possible critical actors in visceral obesity-related colorectal adenoma development. Presentación oral en: DDW 2023; mayo 5-9; Chicago, IL. Su 1909.
4. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glyce-mic responses. Cell. 2015;163:1079-94.
5. Asnicar F, Berry S, Valdes AM, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individual. Nat Med. 2021;27(2):321-32.
6. Kim H, Leeming E, Merino J, et al. Population-level impact of a metabolically- and microbially- informed diet on weight change and obesity related complications. Presentación oral en: DDW 2023; mayo 5-9 Chicago, IL. Ma 1244.

CAPÍTULO 6

Disbiosis en enfermedades gastrointestinales y hepáticas

Ma. Eugenia Icaza-Chávez

SOBREPOBLACIÓN BACTERIANA DEL INTESTINO DELGADO

El diagnóstico de sobrepopulación bacteriana del intestino delgado (SIBO) no tiene un estándar de oro universal. Se realiza con pruebas de aliento de H₂, metano y azufre, o por cultivo de líquido de intestino delgado (ID) adquirido por endoscopia¹. En individuos sanos las cuentas bacterianas del ID rara vez superan 10³ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml (cultivo MacConkey)². Para determinar si la microbiota del intestino grueso es un fiel reflejo de la microbiota del ID, se tomó materia fecal y aspirado de ID mediante endoscopia de individuos sanos y de individuos con dolor abdominal y se administró a ratones libres de gérmenes (LG). Cuatro semanas después se comparó la microbiota de los ratones con la de los donadores y se determinó que la microbiota de los ratones convencionalizados con contenido de ID humano reflejaba de manera más fiel la microbiota del donador (80% contra 40% de especies recuperadas). Además, la respuesta visceromotora a la distensión con balón en los ratones era mayor cuando se convencionalizaron con microbiota de ID de humanos con dolor abdominal³. Estudios previos demostraron que individuos con SIBO tuvieron 7-8 veces más *Klebsiella* y *Escherichia/Shigella* en el duodeno en comparación con sujetos sin SIBO⁴. En 483 individuos estudiados con panendoscopia se tomaron muestras de ID y se sembraron en agar de McConkey. De acuerdo con el número de UFC en los cultivos los pacientes se dividieron en SIBO o sin SIBO. Se realizó la secuenciación 16S de las muestras con MiSeq Illumina. La diversidad microbiana tuvo una correlación inversa con el número de UFC; a mayor número de UFC en el cultivo, menor diversidad ($r: -0.184; p < 0.0001$)⁵.

Escherichia y *Klebsiella* formaban el 40.24% de los microbios duodenales en SIBO y solo el 5.6% en no SIBO. *Klebsiella* y un género no identificado de la familia *Enterobacteriaceae* se asociaron con dolor abdominal ($r: 0.248; p = 0.008$) y diarrea ($r: 0.239; p = 0.01$)⁶.

METABOLITOS MICROBIANOS

Son compuestos bioactivos producidos por la microbiota⁷. Incluyen: triptófano, ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos de cadena ramificada, amonio, fenoles, indoles, aminas e hipoxantina. Se han demostrado niveles reducidos de hipoxantina en heces de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento. Para investigar el efecto de la administración de *Enterococcus faecalis* productor de hipoxantina, se administró esta bacteria y su mutante isogénica no productora de hipoxantina a ratones LG y se midió el tiempo de tránsito intestinal. Los ratones colonizados con *E. faecalis* productora de hipoxantina tuvieron significativamente menor tiempo de tránsito intestinal (281.4 ± 18.61 vs. 414.4 ± 27.64 min) y mayor 5 hidroxitriptamina (5-HT) fecal (1.48 ± 0.44 vs. 0.64 ± 0.07). La hipoxantina producida por las bacterias incrementó la liberación de 5-HT de las células enterocromafines que puede activar a las neuronas mioentéricas y la actividad contractil (*ex vivo*)⁸.

La actividad del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) hiperpolariza las neuronas y reduce su actividad, y es capaz de bloquear el dolor fuera del sistema nervioso central. Las bacterias intestinales pueden producir análogos de GABA, como *Lactococcus lactis* NCDO2118, que produce GABA y tiene propiedades antinociceptivas en ratas⁹. Se han demostrado niveles bajos de análogos de GABA en

***Correspondencia:**

Ma. Eugenia Icaza-Chávez
E-mail: maruicaza@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 30 de mayo de 2023

individuos con SII y estos niveles correlacionan con el dolor abdominal y la escala de síntomas¹⁰. *L. lactis* CNCM I-5388 es un alto productor de GABA, pues tiene la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) en el gen *gadB*. A ratones Wistar hembra se administró la bacteria con o sin gen *gadB* por 5 o 10 días. Se midió la sensibilidad visceral a la distensión colorrectal en condiciones basales y después de provocar estrés. Bajo condiciones de estrés la administración de *L. lactis* CNCM I-5388 redujo significativamente la hipersensibilidad visceral a los 5 ($p < 0.01$) o 10 ($p < 0.01$) días de tratamiento, pero la cepa sin gen *gadB* no mostró este efecto¹¹.

BIOFILM

Son comunidades bacterianas altamente concentradas que cubren la mucosa colónica. Muestran una organización tridimensional de bacterias embebidas en una matriz polimérica extracelular¹². En ratones se ha demostrado que algunas cepas de *Clostridioides difficile* se encuentran en estas estructuras tridimensionales que contienen polisacárido PS-II¹³. Para demostrar la implicación del *biofilm* en la infección por *C. difficile* (ICD), se estudiaron biopsias de colon tomadas durante el año previo en 52 pacientes que finalmente desarrollaron ICD y 84 controles. Se determinó la presencia de *biofilm* por medio del análisis del polisacárido II y el 16S ARNr. Tenía *biofilm* el 58.8% de las biopsias de pacientes que desarrollarían posteriormente ICD primaria vs. el 5.6% de los controles¹⁴.

VACUNAS Y MICROBIOTA INTESTINAL

El rotavirus es un virus ARN. La vacuna es de virus vivos y necesita infectar a las células intestinales y reproducirse para provocar inmunidad. Se ha descrito que la efectividad de la vacuna varía de > 85% en países desarrollados a 51-64% en países subdesarrollados. Se sabe que las bacterias filamentosas segmentadas del intestino otorgan protección contra la infección de rotavirus. Para investigar si esto podría explicar la diferencia en la efectividad de la vacuna, se inocularon ratones con bacterias filamentosas segmentadas y controles y se les administró la vacuna de rotavirus. En los primeros ratones, la eliminación de virus en materia fecal, la inmunoglobulina (Ig) A e IgG séricas y la IgA fecal fueron menores que en los ratones no inoculados con la bacteria. Posteriormente se convencionalizaron ratones LG con materia fecal de niños mexicanos vacunados contra rotavirus, seleccionando los que habían tenido una respuesta inmunitaria serológica más alta o más baja y nuevamente demostraron que la eliminación de virus en materia fecal, el IgA e IgG séricos y el IgA fecal fueron

menores en los niños que previamente habían tenido una baja respuesta serológica a la vacuna. Al analizar la microbiota de los niños resistentes se detectó la presencia de *Clostridium perfringens* en ellos. Indican los autores que su estudio comprueba que el efecto a una vacuna entérica puede ser modificado por la microbiota del que la recibe¹⁵.

DIETA

Aditivos como emulsificantes, sal y edulcorantes modifican la microbiota intestinal en animales¹⁶. Se ha detectado un riesgo incrementado de padecer SII en el grupo de individuos con mayor consumo de alimentos ultraprocesados¹⁷. Se analizó el posible efecto de los edulcorantes artificiales en la microbiota del ID. Se comparó el análisis de la secuenciación 16S con MiSeq Illumina de las muestras tomadas por endoscopia con catéter colocado en el duodeno de 55 individuos no consumidores de edulcorantes (NC), nueve consumidores de aspartamo y 35 consumidores de edulcorantes mixtos (CM). Se encontraron diferencias significativas en los perfiles taxonómicos y el potencial funcional entre los NC y los CM, sin diferencias con el aspartamo. Hubo menor diversidad microbiana en CM vs. NC ($p = 0.04$) y abundancia relativa de *Firmicutes* 2.38 veces mayor en CM que en NC ($p = 0.000008$)¹⁸.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

En un metaanálisis de estudios aleatorizados sobre el efecto del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el tratamiento del SII se seleccionaron ocho estudios entre 1,720. No encontraron diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control. No hubo diferencia en el número de pacientes que alcanzaron por lo menos 50 puntos de disminución en la escala de síntomas del SII¹⁹. Este año se presentó un estudio doble ciego controlado con placebo 1:1 en 56 individuos con SII por criterios de Roma III que recibieron TMF vía duodenal al inicio y al mes del inicio del estudio. El objetivo primario fue la reducción de 50 o más puntos en la escala de síntomas de SII a los tres meses y como objetivos secundarios la mejoría de los síntomas, de la distensión subjetiva y de la composición de la microbiota

La respuesta clínica fue del 52.2 vs. 37.5% ($p = 0.31$), la mejoría global del 81.5 vs. 53.6% ($p = 0.027$) y la distensión subjetiva del 75 vs. 30% ($p = 0.0028$) en el grupo TMF vs. controles respectivamente. Con el TMF se redujo la vía de producción de sulfuro de hidrógeno ($p < 0.05$) y las bacterias asociadas como *E. coli* y *Klebsiella* sp.²⁰.

CONCLUSIONES

La microbiota del intestino grueso no es un fiel reflejo de la microbiota del ID en la SIBO. Los individuos con SIBO tienen más *Klebsiella* y *Escherichia/Shigella*. En ratas, *E. faecalis* productor de hipoxantina aceleró el tránsito intestinal y liberó 5-HT de las células enterocromafines. *L. lactis* CNCM I-5388 productor de GABA reduce la hipersensibilidad visceral en ratones. *C. difficile* del *biofilm* puede preceder el desarrollo de la ICD. Algunas bacterias intestinales podrían explicar las diferencias en la respuesta a las vacunas administradas por vía enteral. El uso de edulcorantes mixtos podría modificar la microbiota intestinal. Aún no queda claro el papel del TMF en el SII.

FINANCIAMIENTO

La autora declara no haber recibido financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses para la elaboración de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Bushyhead D, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50:463-74.
- Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:481-9.
- Louwies T, Comba IY, Xiao Y, et al. Small intestinal microbiome dysbiosis may underlie abdominal pain in patients with disorders of gut brain axis interaction. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. 41.
- Leite G, Morales W, Weitsman S, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS One.* 2020;15:e0234906.
- Leite G, Rezaie A, Mathur R, et al. Increased coliforms in the small bowel are a signature of patients with SIBO and profoundly impact the luminal resident microbial community. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. Mo1880.
- Leite G, Germano J, Rezaie A, et al. The first luminal shotgun sequencing of the small intestine identifies specific strains of *Escherichia* and *Klebsiella* in SIBO which are linked to gastrointestinal symptom severity. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. 813.
- Xiao L, Liu Q, Luo M, et al. Gut Microbiota-derived metabolites in irritable bowel syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:729346.
- Xiao Y, Louwies T, Mercado-Pérez A, et al. Bacteria-produced hypoxanthine increases serotonin release and accelerates whole gut transit. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. 460.
- Laroute V, Beaufrand C, Gomes P, et al. *Lactococcus lactis* NCD02118 exerts visceral antinociceptive properties in rat via GABA production in the gastro-intestinal tract. *Elife.* 2022;11:e77100.
- Petitfils C, Maurel S, Payros G, et al. Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut.* 2023;72:939-50.
- Gomes P, Laroute V, Beaufrand C, et al. Antinociceptive properties of GABA-hyperproducer *Lactococcus lactis* CNCM I-5388 In rat: Towards a new treatment against visceral hypersensitivity. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. Tu1874.
- Drewes JL, White JR, Dejea CM, et al. High-resolution bacterial 16S rRNA gene profile meta-analysis and biofilm status reveal common colorectal cancer consortia. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:34.
- Soavelomandroso AP, Gaudin F, Hoys S, et al. Biofilm structures in a mono-associated mouse model of *Clostridium difficile* infection. *Front Microbiol.* 2017;8:2086.
- Schupack D, Pu M, Comba IY, et al. Patients with primary *Clostridioides difficile* infection are more likely to harbor *C. difficile* biofilm in the colonic mucosa. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 696.
- Ngo V, Wang Y, Shi Z, et al. Gut microbiome determines rotavirus vaccine effectiveness. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 459.
- Gultekin F, Oner ME, Savas HB, et al. Food additives and microbiota. *North Clin of Istanbul.* 2020;7:192-200.
- Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: Results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1217-28.
- Hosseini A, Rashid M, Leite G, et al. The consumption of artificial sweeteners is associated with alterations in microbial communities and their metabolic potential in the small bowel. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. Mo1868.
- Abdelghafar YA, AbdelQadir YH, Motawea KR, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant in irritable bowel syndrome: An update based on meta-analysis of randomized control trials. *Health Sci Rep.* 2022;5:e814.
- Yau YK, Su Q, Xu ZL, et al. Fecal microbiota transplantation relieves bloating in patients with irritable bowel syndrome by reducing hydrogen sulfide-producing bacteria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open label extension. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago IL. 123.

CAPÍTULO 7

Prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos, trasplante de microbiota fecal y otras microbiomaterapias

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Los trabajos de investigación sobre prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos, trasplante de microbiota fecal y otras microbiomaterapias continúan siendo uno de los tópicos de mayor interés en el congreso de enfermedades digestivas. A continuación se describen los estudios más relevantes.

LA APROBACIÓN DE LA FDA PAVIMENTA EL CAMINO PARA EL FUTURO DE LAS TERAPIAS MICROBIANAS

En esta presentación la Dra. Kelly presenta los bioterapéuticos vivos que por primera vez son aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en humanos en una indicación específica, la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) recurrente. Los resultados de RBX2660, SER-109, CP101 y VE303 para la prevención de la recurrencia de ICD mostraron una eficacia del 70.4, 87.6, 74.5 y 82.2% para prevenir la recurrencia de ICD, todos con diferencia significativa sobre el placebo¹.

CAMBIOS COMPOSICIONALES SIGNIFICATIVOS Y DURABLES E INJERTO CLONAL DE RBX2660 PARA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE* RECURRENTE

Los productos bioterapéuticos vivos como el RBX2660 han mostrado ser efectivos en la prevención de la recurrencia de la ICD. En un estudio en pacientes con ICD tratados con antibióticos, recibieron el bioterapéutico en forma aleatoria controlada con placebo en dosis única. El

éxito se definió como la ausencia de reinfección a las ocho semanas. Con técnicas moleculares se determinó el injerto clonal de RBX2660. Los resultados mostraron cambio en la diversidad microbiana y un injerto clonal > 10 veces a la semana de tratamiento, el cual persistió hasta seis meses².

IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BLAUTIX®, UNA CEPA TERAPÉUTICA ACTIVA DE *BLAUTIA HYDROGENOTROPHICA* EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

En este trabajo se investigaron los cambios estructurales y funcionales bacterianos en 260 sujetos con síndrome de intestino irritable (SII) tratados con Blautix® en un ensayo fase II. Los resultados mostraron que Blautix® cambió significativamente la estructura microbiana de los pacientes con ambos subtipos de SII, con diarrea y estreñimiento, en comparación con el placebo³.

EFEECTO DE UN PROBIÓTICO DE SIGUIENTE GENERACIÓN *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* EN LA INFLAMACIÓN INTESTINAL Y FUNCIÓN DE BARRERA

En este trabajo, se investigó el papel de *A. muciniphila* en la inflamación y función de barrera intestinal en un modelo experimental de colitis usando sal de sodio de sulfato de dextrano y *Trichuris muris*. Los resultados mostraron beneficios menores en ratones libres de gérmenes, pero sí en los ratones libres de patógenos específicos. *A. muciniphila* aumentó los niveles de Th2 e interleucinas

*Correspondencia:

Miguel Ángel Valdovinos Díaz
E-mail: miguelvaldovinos@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

antiinflamatorias, menor carga de parásitos e incremento de mucina en los ratones infectados con *T. muris*⁴.

CONCLUSIONES

- Por primera vez la FDA aprueba el uso de bioteráuticos vivos en indicaciones específicas como la prevención de la recurrencia de ICD.
- RBX2660, SER-109, CP101 y VE303 fueron significativamente más efectivos que el placebo para prevenir la recurrencia de la ICD.
- RBX2660 produce cambios significativos en la microbiota y un injerto clonal que permanece hasta seis meses después de su administración.
- Los cambios estructurales producidos por Blautix® en la microbiota intestinal sugieren su uso seguro y promisorio en el manejo del SII.
- El efecto antiinflamatorio y sobre la función de barrera intestinal de *A. muciniphila* sugiere un potencial terapéutico de este nuevo probiótico en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

FINANCIAMIENTO

No se recibió ningún tipo de financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colleen K. FD approval paves the way for future microbiome therapies. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 May 5-9, Chicago, IL. Sp280.
2. Huang SE, Lashner B, Sims M, et al. Durability of the clinical response to ser-109, an investigational oral microbiome therapeutic, in a phase 3 open-label trial(ecospor IV) in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 May 5-9, Chicago, IL. 694.
3. Das A, Quigley EM, Stevenson A, et al. Impacts of the administration of Blautix®, a therapeutically active strain of blautia hydrogenotrophica, on gut microbiota structure in irritable bowel syndrome (IBS). Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 May 5-9, Chicago, IL. EP172.
4. Grondin J, Wang H, Haq S, et al. Effects of the next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*, on intestinal inflammation and barrier function. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 May 5-9, Chicago, IL. Tu1887.

CAPÍTULO 8

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Francisco M. Huerta-Iga

FISIOPATOLOGÍA

Varios trabajos investigaron los mecanismos fisiopatológicos y la participación de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En general, se recomienda promover el dormir en decúbito lateral izquierdo. Hay evidencia de que las mujeres con ERGE tienen peor calidad de sueño. Entre los factores que favorecen la ERGE están la menor producción de saliva, así como la debilidad del diafragma y músculos abdominales en personas mayores de 60 años que favorecen una mayor exposición esofágica al ácido (EEA). La participación de los agonistas de los receptores del péptido parecido al glucagón de tipo 1 (GLP-1) de acción corta actúa como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERGE y Barrett en pacientes con diabetes tipo 2¹.

REFLUJO LARÍNGEO-FARÍNGEO

El esfínter esofágico superior (EES) y su respuesta contráctil a la distensión es crucial en la protección de la vía aérea. Cualquier alteración de esta capacidad reguladora puede favorecer la llegada del reflujo del contenido gástrico a la hipofaringe. Recientemente se ha visto un aumento en el interés por investigar más a fondo el verdadero papel del cricofaríngeo en el reflujo que llega hasta la faringe.

Un estudio² realizado en siete voluntarios sanos utilizó un catéter prototipo con 14 sensores de presión circunferenciales, separados 1 cm de distancia entre ellos, y colocados 10 cm desde la faringe distal, a través del EES y hasta el esófago estriado y los últimos cuatro en el esófago

proximal y se inyectó en forma rápida 10, 20 y 30 ml de aire antes y después de instilar ácido clorhídrico 0.1N en el cricofaríngeo durante 15 minutos a razón de 8 ml/min. Se midió la respuesta del EES a la insuflación de aire calificando como relajación completa (cuando se alcanzaba una presión cercana a la esofágica), relajación parcial (con una caída igual o mayor a 10 mmHg con respecto a la basal), contracción (con un aumento igual o mayor a 10 mmHg con respecto a la basal) o sin respuesta (Tabla 1). El EES demostró 37 contracciones antes de la perfusión con ácido y 23 después de esta ($p = 0.015$). Los autores consideran que el EES se sensibiliza con la exposición al ácido del estómago influyendo en su respuesta a la insuflación de aire sobre el músculo. Estos hallazgos contribuyen al conocimiento de los mecanismos patogénicos en la enfermedad por reflujo extraesofágico.

El mismo grupo investigó la respuesta contráctil del EES en 12 voluntarios sanos comparados con 12 pacientes con reflujo faríngeo-laríngeo (RFL) confirmado por impedancia de 24 horas³. Se utilizó el mismo catéter descrito previamente y colocado de la misma manera, aunque ahora se realizó la instilación de ácido a dos diferentes ritmos, denominados lento (0.5 ml/s) y ultralento (0.05 ml/s). Fueron tres ciclos de infusión con duración de un minuto y un minuto de latencia entre ellos. Con los resultados observados, los autores concluyen que la respuesta contráctil del EES a la instilación ultralenta está alterada en los pacientes con RFL. Son incapaces de tener tanto una respuesta con aumento de presión en un evento activo, así como a mantenerla durante el periodo de latencia.

El uso de endoscopia en pacientes con síntomas laríngeos enviados para el estudio de probable RFL puede apoyar el diagnóstico en el 19% de los pacientes al

*Correspondencia:

Francisco M. Huerta-Iga
E-mail: drhuertaiga@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 7 de junio de 2023

Tabla 1. Respuesta del cricofaríngeo a la insuflación de aire antes y después de la instilación de ácido clorhídrico (HCl) 0.1N

No. de voluntarios	Preinfusión de HCl	Postinfusión de HCl
2	Relajación	Relajación
3	Contracción	Relajación
1	Relajación en el 78%	Relajación en el 100%
1	Contracción	Contracción

encontrar erosiones esofágicas en esta⁴. Por otra parte, el reflujo ácido faríngeo (RAF), que se define como una caída de más de 2 unidades de pH con un nadir menor de 5 durante 30 segundos, concomitante a la acidificación esofágica y medido con impedancia con sensor hipofaríngeo permite que, con un punto de corte ≥ 2 episodios en 24 horas, se pueda identificar a los pacientes que pudieran tener buena respuesta al uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁵.

DIAGNÓSTICO

Se acepta que en los pacientes que no responden en forma satisfactoria al uso de IBP se debe realizar la impedancia intraluminal multicanal (IIM) usando supresión del ácido gástrico con medicamentos. Una hipótesis interesante cuestiona si los parámetros del tiempo de exposición esofágica al ácido deben ser ajustados cuando se usa supresión ácida durante el estudio. Se presenta un trabajo⁶ realizado en 349 pacientes (250 mujeres con edad promedio de 52 años) que fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos, el primero sin uso de medicamento, el segundo con uso de IBP a dosis normal, el tercero con IBP a doble dosis y el cuarto con doble dosis de IBP más un antagonista de receptores H₂ por la noche. A todos los pacientes se les realizó un cuestionario de síntomas y una IIM y se analizaron el número de reflujos, el EEA, la impedancia nocturna basal en promedio y el tiempo de pH intragástrico por debajo de 4. Este último fue mayor en el grupo 1 (80.7%), pero de manera sorprendente el tiempo de EEA fue mayor en el grupo 4 (8.1%), seguido del grupo 1 (5.0%), del grupo 3 (4.4%) y terminando con el grupo 2 (3.1%). Los autores concluyen que no hay indicación para cambiar los parámetros tradicionales con respecto al tiempo de EEA independientemente del tipo de supresión ácida utilizada para el estudio.

Con respecto al tipo y duración del monitoreo de pH esofágico, se presenta un trabajo⁷ que compara la capacidad diagnóstica de diversas variantes tecnológicas en el monitoreo del pH esofágico y extraesofágico: IIM con

un sensor distal único, IIM con dos sensores, distal e hipofaríngeo, ambas durante 24 horas y cápsula esofágica inalámbrica durante 96 horas. Se incluyeron un total de 213 pacientes enviados para estudio de posible reflujo extraesofágico. Un total de 93 pacientes (44%) reunieron criterios que apoyaron el diagnóstico de reflujo extraesofágico. La capacidad diagnóstica fue mejor para la técnica de cápsula inalámbrica con un 53%, seguida de la impedancia con dos sensores con un 37% y la impedancia con sensor único distal con un 32%.

Relacionados con la cápsula inalámbrica se presentaron de manera complementaria dos trabajos que valoran su capacidad diagnóstica. El primero⁸ que fue realizado en 168 pacientes en quienes se analizó la eficacia diagnóstica a las 48, 72 y 96 horas de duración del estudio, encontró que 52 pacientes (32%) tuvieron un estudio positivo en todos los días, mientras que 32 pacientes (19%) tuvieron un estudio positivo en los días 1 o 2, pero no en los días 3 o 4, 16 pacientes (10%) tuvieron un estudio negativo en los días 1 o 2, pero positivo en los días 3 o 4. Un total de 66 pacientes (39%) tuvieron un estudio negativo en cualquiera de los días. Los autores concluyen que aumentar la duración del estudio a 72 o 96 horas ofrece una ganancia diagnóstica de alrededor del 20% que clínicamente puede ser no significativa. Sin embargo, en otro trabajo⁹ realizado en 18 pacientes con exposición esofágica al ácido entre 4 y 6% previamente documentada mediante impedancia multicanal de 24 horas sin uso de IBP, considerada como no concluyente para diagnóstico, fueron sometidos a estudio de cápsula inalámbrica durante 96 horas. De ellos, 9 (50%) fueron confirmados como ERGE, 4 (22%) como no ERGE y 5 (28%) continuaron en la zona gris del diagnóstico. Dicho de otra manera, la cápsula inalámbrica permitió categorizar al 72% de los pacientes en zona gris del diagnóstico.

TRATAMIENTO

Sin duda uno de los temas innovadores en el manejo de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico son los nuevos bloqueadores competitivos de los

Tabla 2. Tasas de cicatrización de erosiones esofágicas a las 2, 4 y 8 semanas con el uso de diferentes dosis de IBP y P-CAB

Medicamento	Dosis	Esofagitis (LA)	2 sem (%)	4 sem (%)	8 sem (%)	Observación	p
Vonoprazán	20 mg x 2	C-D	85.0	92.0	95.0	4 EAC	0.06
Lansoprazol	30 mg	A-D	77.0	90.0	92.0	2,213 pacientes	
Tegoprazán	50mg	A-D	87.5	94.2	SD	CYP 2C19	< 0.0011
Lansoprazol	30 mg	A-D	82.6	86.2	SD		
Fexuprazán	40 mg	A-D	SD	84.6	97.3		NS
Esomeprazol	40 mg	A-D	SD	80.8	97.9		

EAC: estudios aleatorizados y controlados; IBP: inhibidores de la bomba de protones; LA: Los Ángeles; NS: no significativo; P-CAB: bloqueadores competitivos de los canales de potasio.

canales de potasio (P-CAB), siendo el vonoprazán el que más tiempo tiene participando en estudios clínicos. En este congreso se presentó una revisión sistemática¹⁰ que agrupó a 864 pacientes en quienes se utilizó vonoprazán a dosis variables de 10 a 40 mg y el efecto sobre el tiempo que este medicamento logró mantener un pH intragástrico por arriba de 4. Los autores reportan que este pH se mantuvo en un 100% del tiempo cuando se utiliza a dosis de 20 mg dos veces al día, en un 97.2% al usar 40 mg en una sola toma o bien en un 85.7% del tiempo cuando se usa a dosis de 20 mg una vez al día. Otra característica de los P-CAB es su consistencia en el control del ácido independientemente de la ingesta de alimentos. Se presenta un trabajo sobre fexuprazán a dosis de 30 mg, multicéntrico y doble ciego, con 89 pacientes que tomaron el medicamento 30 minutos antes de un alimento y comparándolos con 86 pacientes que lo tomaron después de una comida. A las dos semanas la tasa de cicatrización de las erosiones fue del 95.77% para los primeros vs. 97.14% para los segundos; a las cuatro semanas la cicatrización se reportó en el 98.77% para los que tomaron el fexuprazán antes de los alimentos vs. 100.0% de los que lo tomaron después de la comida¹¹. En cuanto a la seguridad del uso de vonoprazán a largo plazo (cinco años), 202 pacientes con esofagitis erosiva tratada y cicatrizada (135 con vonoprazán 20 mg y 67 con lansoprazol 30 mg) entraron a un fase de mantenimiento y fueron valorados con biopsias gástricas en donde intencionadamente se buscó cualquier alteración histológica, encontrando hiperplasia de células parietales y células G, con niveles de gastrina elevados en forma más prevalente en el grupo de vonoprazán, sin encontrar verdaderos cambios neoplásicos en ninguno de los dos brazos del estudio¹².

Cuando se compara la eficacia entre los diferentes P-CAB (vonoprazán, tegoprazán y fexuprazán) con los IBP lansoprazol y esomeprazol a dosis completas tanto en el control de los síntomas como en las tasas de cicatrización de

erosiones esofágicas a las 2, 4 y 8 semanas de tratamiento, los resultados (Tabla 2) parecen apoyar la posibilidad de mayor rapidez de acción de los P-CAB sobre los IBP, aunque a las ocho semanas las tasas de cicatrización son muy semejantes y sin una real significancia estadística¹³⁻¹⁵.

FINANCIAMIENTO

El autor declara haber recibido apoyo por parte de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para asistir a la DDW 2023.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor manifiesta no tener ningún conflicto de interés para la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Liu BD, Lian KL, Udemba SC, et al. Short-acting but not long-acting glucagon-like protein-1 receptor agonists are associated with increased development of GERD and Barrett's esophagus: Results from a global healthcare database. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1271.
- Hassan AJ, Shaker R, Yu ES, et al. Acute esophageal acid exposure sensitizes the upper esophageal sphincter relaxation response to esophageal air distension. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1294.
- Yu ES, Sanvanson P, Mehdi M, et al. Patients with laryngopharyngeal complications of reflux disease (LPR) exhibit impaired UES response to stimulated ultra-slow reflux events. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1268.
- Krause AJ, Greytak M, Kaizer A, et al. High diagnostic yield of erosive reflux disease on upper GI endoscopy in the evaluation of laryngopharyngeal reflux. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1270.
- Lien HC, Wang CC, Chuang CY, et al. Pharyngeal acidic reflux episodes linked to the response to proton pump inhibitors therapy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1273.
- El Halabi M, Kim YD, Malik ZA, et al. Impact of taking proton pump inhibitor on esophageal acid exposure and impedance episodes: Are we over diagnosing? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1292.

7. Krause AJ, Greytak M, Kaizer A, et al. Comparing diagnostic yield of ambulatory reflux monitoring systems for evaluation of extra-esophageal reflux. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1295.
8. Singh Y, Ravi K, Kamboj AK, et al. Increased diagnostic yield of prolonged wireless pH monitoring may be of limited clinical significance. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1300.
9. Hashimoto H, Piskorz M, Wonaga A, et al. Prolonged wireless pH studies improve diagnostic yield in borderline 24-hour impedance pH studies patients with reflux symptoms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1290.
10. Tansel A, Graham DY. Translating the relative potency of Vonoprazan in the management of acid-related disorders: A systematic review. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1315.
11. Sung IK, Lee OY, Chol MG, et al. Randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of DWP14012 /Fexuprazan) according to the timing of dosing in patients with erosive esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1311.
12. Kinoshita Y, Haruma K, Yao T, et al. Final observation results of VISION trial: A randomized, open-label study to evaluate the long-term safety of Vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP54.
13. Shin CM, Chol SC, Cho JW, et al. Comparison of Tegoprazan and Lansoprazole in patients with erosive esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, active-comparator phase 4 trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 941.
14. Chandan S, Deliwala SS, Ramai DD, et al. Safety and efficacy of Vonoprazan versus Lansoprazole in erosive Esophagitis – A systematic review & Meta-analysis of randomized controlled trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1312.
15. Xiao Y. A phase 3 non-inferiority randomized controlled trial with Fexuprazan, a novel potassium-competitive acid blocker vs Esomeprazole in Chinese patients with erosive esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1303.

CAPÍTULO 9

Úlcera péptica, infección por *Helicobacter pylori*

Francisco Esquivel-Ayanegui

Se presentan en este resumen algunos de los trabajos presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023 llevada a cabo en la ciudad de Chicago (IL, EE.UU.) en relación con la úlcera péptica (UP). Seung et al.¹ analizan las bases de datos de siete hospitales en Corea con el fin de actualizar el comportamiento clínico entre los años 2010 y 2019; utilizan la plataforma FEEDER-NET para la concentración igualitaria de datos, protegiendo la información personal. Se incluyen para el análisis 26,785 pacientes, todos con diagnóstico confirmado de UP por estudio endoscópico; se corroboró infección por *Helicobacter pylori* mediante prueba rápida de ureasa y se documentó el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o ácido acetilsalicílico (AAS). Los casos negativos para *H. pylori* y sin consumo de AINE/AAS se consideraron como idiopáticos. Del total de pacientes, el 38.8% eran mayores de 65 años y el 58% del sexo masculino. De 19,601 pacientes, el 41.8% se relacionaron con *H. pylori*, el 36.1% con uso de AINE/AAS y el 22.1% se consideraron idiopáticos. A partir de 2014 se observó una tendencia decreciente de UP asociada a *H. pylori*, mientras que la secundaria a AINE/AAS se incrementó. En pacientes con UP asociada a fármacos hubo asociación con cardiopatía y uso de antiagregantes plaquetarios, mientras que en el grupo de UP idiopática se detectó mayor frecuencia de hepatopatía crónica. Los resultados del estudio sugieren que los cambios en la frecuencia tienen relación con la mayor expectativa de vida, con requerimiento mayor en el consumo de fármacos.

El consumo de AINE puede asociarse a incremento de UP y sus complicaciones. Diab et al.² analizan la frecuencia de UP perforada en una institución de alta concentración en la Universidad de West Virginia (UWV), comparada

con otras instituciones de salud en EE.UU. Se utilizaron como variables para el análisis el uso crónico de AINE y de inhibidores de la bomba de protones (IBP), además de la presencia de dolor crónico. Se comparó el porcentaje global de perforación entre dos periodos, 2010 a 2016 y 2016 a 2022. Se observó un incremento significativo de UP perforada de casi el doble entre 2016 y 2022, comparativamente con el sexenio previo tanto en la UWV como en otras instituciones de salud. Esta complicación también tuvo correlación significativa con el consumo de AINE, IBP y con historia de dolor crónico.

Respecto a la epidemiología de la infección por *H. pylori*, Chen et al.³ realizan una revisión sistemática y metaanálisis de las bases de datos de PubMed y Embase de enero de 1990 a septiembre de 2022, para evaluar las tendencias en la prevalencia de la infección en diferentes latitudes. Se empleó el método de metaanálisis de efectos aleatorios para el cálculo de prevalencia acumulada y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), correspondiente. Entre los años 2015 a 2021, la prevalencia global actualizada fue del 43.7% (41.9-45.4%) en adultos y del 35.3% (30.2-40.7%) en niños y se observó una tendencia a la reducción de la prevalencia global en adultos durante las últimas tres décadas. El análisis de regresión multivariado también mostró descenso significativo de la prevalencia en adultos, pero no en niños y las regiones geográficas en las que hubo mayor descenso fueron el Pacífico Occidental, Sureste de Asia y África. La mayor prevalencia tanto en niños como en adultos se observó en las regiones con menores índices de desarrollo.

El alto índice de fallas a los tratamientos de erradicación de *H. pylori*, principalmente condicionado por el incremento de resistencias bacterianas a los antibióticos

*Correspondencia:

Francisco Esquivel-Ayanegui
E-mail: fcoesquivela@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

habitualmente empleados, ha generado que se sigan investigando y proponiendo esquemas de manejo alternos. Zong et al.⁴ presentan resultados de un estudio aleatorio, doble ciego, fase III, comparando la eficacia y seguridad de la terapia cuádruple con bismuto en 510 pacientes, ya fuera con vonoprazán (VPZ) o esomeprazol (ESO). Se incluyeron sujetos mayores de 18 años, con infección por *H. pylori* confirmada, sorteados 1:1 para recibir tratamiento con VPZ 20 mg (n = 256) o ESO 20 mg (n = 254) + amoxicilina (AMX) 1 g, claritromicina (CLA) 500 mg y subcitrato de bismuto (BIS) 600 mg, todos prescritos dos veces al día por 14 días. Del total, el 97.3% (n = 496) completaron el tratamiento; no hubo diferencias demográficas entre los grupos. El análisis primario de los grupos mostró erradicación exitosa en el 86.8% en el grupo de VPZ y del 86.7% en el de ESO (diferencia: 0.1%; IC95%: -5.95 a 6.17; p = 0.0009 para margen predeterminado 10% de no inferioridad). Los porcentajes de erradicación en el análisis por protocolo fueron del 87.4% para VPZ y el 86.7% para ESO. En general ambos esquemas fueron seguros, pero se presentaron eventos adversos en el 69.1% del grupo de VPZ y el 61.4% en el de ESO, siendo el más frecuente la disgeusia en ambos grupos y en menos del 2.5% se presentaron eventos graves que obligaron a discontinuar el tratamiento.

En otro trabajo, Hsu et al.⁵ presentan los resultados de un trabajo multicéntrico, aleatorizado, abierto, para comparar la eficacia en erradicación de *H. pylori* de la terapia dual a dosis alta (TDDA) con VPZ 20 mg x 2 + AMX 1 g x 3, la terapia triple (TT) con VPZ 20 mg x 2 + AMX 1 g x 2 + CLA 500 mg x 2 y la terapia híbrida inversa con rabeprazol (RAB) 20 mg x 2 + AMX 1 g x 2 x 14 días + CLA 500 mg x 2 + metronidazol (MET) 500 mg x 2 durante los primeros siete días, todos los tratamientos por 14 días. Se incluyeron 330 pacientes, sorteados 1:1:1 de manera secuencial (110 pacientes en cada grupo). Se documentaron el cumplimiento y eventos adversos al final del tratamiento y se corroboró erradicación mediante prueba de aliento con C¹³ a las ocho semanas. Se identificaron cepas de *H. pylori* resistentes a CLA en un 18.7%, a MET en un 26.2% y a AMX en un 1.1%. En el análisis de intención de tratar (ITT) los porcentajes de erradicación fueron del 83.5% para la TDDA, el 90% para la TT y el 90% para la terapia híbrida inversa. En el análisis por protocolo (PP) y en ese mismo orden, los porcentajes fueron del 85.5, 93.3 y 92.5%. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos y apego al tratamiento, por lo que se concluye que los tres esquemas son comparables en eficacia y seguridad como terapias de erradicación de primera línea para la infección por *H. pylori*.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares y de secuenciación, para identificar las mutaciones

genéticas específicas que son responsables de las resistencias de *H. pylori* a los antibióticos comúnmente utilizados de manera empírica en las diferentes terapias de erradicación.

Liou et al.⁶ presentan resultados de dos trabajos multicéntricos, abiertos, aleatorizados y controlados realizados en Taiwán, para comparar eficacia en erradicación utilizando de manera aleatoria 1:1, ya fuera terapia guiada por método molecular con base en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación directa para determinar las mutaciones en los genes 23S ARNr en el caso de CLA y girasa A para LEV, o mediante cultivo por dilución en agar para determinar concentraciones mínimas inhibitorias de CLA y levofloxacino (LEV). Se hizo el análisis de ITT y PP para evaluar la eficacia en erradicación y eventos adversos. Se incluyeron 560 pacientes en el estudio 1 y 320 en el estudio 2, y los participantes en el estudio recibieron terapia cuádruple con bismuto o terapia secuencial con CLA o LEV, con base en las resistencias detectadas por cultivo o pruebas moleculares. En el grupo de tratamiento de primera línea se logró erradicación en el 86.1% (IC95%: 82.0-90.1) del subgrupo de pruebas moleculares y en el 86.8% (IC95%: 82.8-90.8%) del de cultivo (p = 0.735). En el grupo de tratamiento de tercera línea la erradicación se logró en el 88.1% (IC95%: 83.1-93.1%) en el subgrupo de pruebas moleculares y en el 86.9% (IC95%: 81.6-92.1%) en el de cultivo, con una diferencia en los índices de erradicación entre pruebas moleculares y cultivo del -0.7% para el estudio 1 y del 1.3% para el estudio 2, y no hubo diferencia significativa en eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento. Se concluye en este estudio que las pruebas moleculares no son inferiores al cultivo y se apoya su uso para la detección de resistencia a antibióticos y guiar el tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Ante los altos índices de falla a tratamientos de erradicación para *H. pylori* por el incremento gradual de resistencias bacterias se investigan actualmente otras alternativas de tratamiento. Un grupo de investigadores portugueses presentan dos trabajos en los que se propone el potencial uso de nanopartículas de péptidos antimicrobianos (PAM) para el manejo de la infección. Fonseca et al.⁷ describen las características de los PAM, considerados como partículas existentes en la naturaleza y forman parte del sistema inmunitario innato de diversos organismos. Son moléculas catiónicas, ambifílicas (hidrofílicas e hidrofóbicas), pueden interactuar con las membranas bacterianas, desestabilizándolas e induciendo la liberación del contenido citoplasmático. Dentro de los PAM con actividad *in vitro* vs. *H. pylori*, el más prometedor es el MSI-78^a (pexigananA), ya que este péptido, acoplado a la superficie de nanopartículas de quitosán (PAM-NP) usando un innovador sistema de microfluidos, permite la

bioconjugación *in situ*. Este PAM-NP mantiene su integridad en ambiente ácido, lo que valida su aprovechamiento en procesos gástricos; además en concentraciones de 10^{11} NP/ml tiene efecto bactericida rápido, con erradicación a los 30' para cepas CAG- y a las 24 horas para cepas CAG+. La alta afinidad *H. pylori*-chitosán pudiera incidir en el efecto final. Se puede considerar este PAM-NP como un escalón en las alternativas libres de antibiótico contra *H. pylori*. A este respecto, y del mismo grupo, Seabra et al.⁸ presentan resultados de la nanopartícula patentada NanoPyl®, tanto *in vitro* como en modelos animales, demostrando su estabilidad condiciones de acidez gástrica y su adaptación a las condiciones gástricas. Incluso se ha demostrado que la exposición a 14 días de NanoPyl® no indujo resistencia. Pruebas en modelos animales, tratados por 14 días, mostraron reducción en un 90% de la carga gástrica de *H. pylori* y desaparición de la infección en el 50% de lo animales tratados. Comparando el microbioma identificado mediante amplificación del gen 16S ARNr de los ratones tratados, pretratamiento y postratamiento, no sufrió alteraciones, demostrando su desempeño amigable con la microbiota intestinal. Estos resultados sugieren que NanoPyl® puede ser una alternativa de bioingeniería, segura, eficaz y prometedora para el manejo de la infección por *H. pylori*.

De la presente revisión se puede concluir que la epidemiología de la UP ha venido cambiando, con mayor frecuencia de lesiones y complicaciones, en pacientes mayores de 65 años asociadas a consumo de AINE/AAS. La infección por *H. pylori* ha venido disminuyendo en adultos, principalmente en poblaciones con mejores condiciones de desarrollo. El tratamiento de erradicación depende de la eficacia de los antibióticos y del grado y duración de la inhibición de la acidez gástrica. Se siguen probando esquemas de erradicación con el empleo de bloqueadores competitivos con potasio, principalmente VON, con resultados mejores o al menos no inferiores a los esquemas con IBP. En el futuro próximo, la mayor disponibilidad y estandarización de pruebas moleculares para la detección de mutaciones específicas en los genes involucrados en la resistencia antimicrobiana ayudará a incrementar los índices de erradicación, prescindiendo de

la necesidad de cultivos. Finalmente, aparecen ensayos prometedores para el empleo de PAM unidos a nanopartículas de chitosán (NanoPyl®), con aparente buen efecto bactericida contra *H. pylori*, tanto *in vitro* como en modelos animales.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seung IS, Yoon JC, Tae JK, et al. Clinical characteristics of peptic ulcer disease from 2010 to 2019 in Korea: a multicenter study using a common data model. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP69.
2. Diab K, Badawi K, Khan A, et al. Increased rates of perforated peptic ulcer disease at a large center in West Virginia: a multicenter study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1367.
3. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. The updated and secular trend of global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1352.
4. Song Z, Du Q, Zhang G, et al. A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan-based versus esomeprazole-based bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in China. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1365.
5. Hsu PI, Chen CL, Shih CA, et al. Efficacies of potassium-competitive acid blocker-based high-dose dual therapy, potassium-competitive acid blocker-based triple therapy and proton pump inhibitor-based reverse hybrid therapy in the first-line anti-*H. pylori* treatment. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1364.
6. Liou JM, Chen MJ, Chen PY, et al. Genotypic resistance guided therapy versus susceptibility testing guided therapy in the first-line and third-line treatment of *Helicobacter pylori* infection-two multicenter randomized controlled trials. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 267.
7. Fonseca DR, Neto E, Custódio B, et al. A biomaterial approach based on chitosan nanoparticles functionalized with antimicrobial peptides: the last piece in the puzzle against *Helicobacter pylori*. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1369.
8. Seabra C, Pedro N, Nunes C, et al. NANOPYL®: A bioengineered approach for *Helicobacter pylori* management. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1367.

CAPÍTULO 10

Pancreatitis aguda y sus complicaciones

Luis F. Uscanga-Domínguez

La pancreatitis es una enfermedad compleja en la que factores predisponentes facilitan el efecto deletéreo de condiciones ambientales que inician el proceso inflamatorio que produce uno o varios episodios de pancreatitis aguda que, bajo ciertas circunstancias, evolucionan a formas crónicas que finalmente culminan en displasia y cáncer. El ejemplo más claro de este proceso evolutivo lo representa la pancreatitis hereditaria, enfermedad autosómica dominante en la cual mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico provocan la activación intracelular de tripsina, paso esencial para producir pancreatitis. Los enfermos con esta variante rara cursan con cuadros recidivantes de pancreatitis aguda hasta desarrollar, a lo largo de los años, pancreatitis crónica, displasia y con relativa frecuencia adenocarcinoma de páncreas¹. Se propuso este modelo para explicar otras formas más comunes de pancreatitis como son la asociada al alcohol, tabaco o alteraciones estructurales de páncreas, sin embargo la evidencia no ha sido tan contundente como la demostrada en la forma hereditaria. Este hecho ha estimulado la búsqueda de factores de riesgo que pudieran emplearse en la práctica clínica cotidiana para identificar a los enfermos que, después de un cuadro agudo, podrían desarrollar otras enfermedades de páncreas. En un metaanálisis que incluyó 14 estudios con 8,492 enfermos con pancreatitis aguda se encontró que un 22% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 18-26%) desarrollaron pancreatitis recurrente y un 10% (IC95%: 6-15%) pancreatitis crónica. Los principales factores asociados a los desenlaces descritos fueron sexo masculino y consumo de alcohol².

Dos trabajos presentados en la reciente Semana de Enfermedades Digestivas de la Asociación Americana de

Gastroenterología aportan más datos sobre el proceso evolutivo de la pancreatitis.

De Rijk et al. analizaron la historia natural y los factores asociados al desarrollo de otras enfermedades pancreáticas después de un episodio de pancreatitis aguda. Los enfermos seleccionados (n = 1,184) forman parte de una base de datos colectados de manera prospectiva en 17 hospitales de Países Bajos. Excluyeron a aquellos con historia o evidencia de pancreatitis crónica o cáncer de páncreas. La edad promedio de los enfermos fue de 59 años (45-71), 660 fueron hombres (56%). La etiología más frecuente fue litiasis biliar (740, 63%) seguida del consumo de alcohol (156, 13%); el 27% fumaban y el 61% consumían alcohol en forma activa que fue clasificada como abundante o excesiva en el 25% de ellos. La mayoría de los casos presentaron pancreatitis aguda leve (70%), 269 (23%) tuvieron pancreatitis moderada y 82 grave (7%); de estos, 257 (73%) cursaron con necrosis y 305 (87%) con acúmulos de líquido. La mediana de seguimiento fue de 9 años (7-11 años). El desenlace primario fue el desarrollo de pancreatitis recidivante (> 2 cuadros bien demostrados incluyendo el episodio índice), pancreatitis crónica (criterios de Mannheim) o cáncer de páncreas. Los secundarios fueron mortalidad, insuficiencia pancreática (diabetes *mellitus* o niveles bajos de elastasa en materia fecal), intervenciones en páncreas, gravedad de dolor (puntuación de Izbicki), necesidad de analgésicos y calidad de vida (cuestionario SF-12).

El 25% (n = 301) de los enfermos desarrollaron pancreatitis recidivante, el 6% (n = 72) pancreatitis crónica y el 1% (n = 14) cáncer de páncreas en una mediana de 24 meses (4-84 meses) a partir de la pancreatitis aguda. El riesgo acumulativo de pancreatitis recurrente fue mayor para enfermos con pancreatitis alcohólica (40%). Los factores

*Correspondencia:

Luis F. Uscanga-Domínguez
E-mail: luis.uscangad@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

predictivos independientes de pancreatitis recurrente fueron pancreatitis alcohólica (razón de momios [RM]: 2.31; IC95%: 1.33-4.04) o idiopática (RM: 2.06; IC95%: 1.40-3.03) y ausencia de procedimientos instrumentados sobre el páncreas (*odds ratio* [OR]: 1.81; IC95%: 1.10-3.01). En el subgrupo de pacientes con pancreatitis biliar, los factores protectores para pancreatitis recurrente fueron colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (RM: 0.33; IC95%: 0.20-0.55) y colecistectomía (RM: 0.17; IC95%: 0.11-0.25) practicados en los tres meses posteriores al cuadro de pancreatitis.

Sexo masculino (RM: 2.04; IC95%: 1.04-4.02), pancreatitis alcohólica (RM: 5.17; IC95%: 1.94-13.76) o idiopática (RM: 4.46; IC95%: 2.01-9.93), tabaquismo (RM: 2.40; IC95%: 1.18-4.87), intervenciones pancreáticas (RM: 2.97; IC95%: 1.15-7.69) y pancreatitis recurrente (RM: 4.87; IC95%: 2.80-8.46) se asociaron de manera independiente con progresión a pancreatitis crónica. En estos casos el riesgo acumulado fue más alto para pancreatitis alcohólica (22%) o pancreatitis recurrente (15%)³.

Sing y Chawla analizaron los datos clínicos de una base de datos electrónica multicéntrica para conocer la evolución a uno y tres años de los enfermos con pancreatitis necrosante con o sin infección. El desenlace primario, desarrollo de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina y pancreatitis crónica, se comparó entre sujetos con y sin necrosis (curvas de Kaplan-Meier) utilizando como herramienta de selección el emparejamiento por puntaje de propensión. Los resultados se expresaron como el cociente de riesgo (HR, *hazard risk*) e IC95%. Durante el periodo analizado se identificaron 192,946 casos de pancreatitis aguda, de los cuales 4,282 presentaron pancreatitis necrosante y 94,002 pancreatitis intersticial, ambos grupos fueron similares en cuanto a obesidad (11%) o antecedente familiar de diabetes *mellitus* (2%). Entre los pacientes con necrosis pancreática 1,777 (41.5%) tuvieron pancreatitis inducida por alcohol y 1,589 (37%) debida a litiasis biliar.

Los enfermos con pancreatitis necrosante desarrollaron con mayor frecuencia diabetes *mellitus* (4.7 vs. 2.8%; HR: 1.75; IC95%: 1.52-2.02), insuficiencia pancreática exocrina (1.5 vs. 0.3%; HR: 5.0; IC95%: 3.85-6.53) y pancreatitis crónica (11.2 vs. 2.8%; HR: 4.37; IC95%: 3.97-4.82). En seguimiento a tres años, el riesgo para diabetes *mellitus* (HR: 1.74; IC95%: 1.57-1.93), pancreatitis crónica (HR: 3.88; IC95%: 3.57-4.22) e insuficiencia pancreática exocrina (HR: 4.21 IC95%: 3.40-5.22) se mantuvo significativamente mayor en pacientes con pancreatitis necrosante⁴.

Estos dos trabajos subrayan la necesidad de establecer una estrategia de vigilancia en todos los enfermos con pancreatitis aguda y nos muestran los factores que debemos tener presentes para estimar el riesgo de complicaciones a largo plazo, incluyendo la posibilidad de cáncer de páncreas.

La mortalidad en pancreatitis aguda grave la condiciona el tipo, número y secuencia de falla orgánica. Es sensiblemente mayor cuando afecta a dos o más órganos. La insuficiencia respiratoria aparece en los estadios iniciales y predice un curso ominoso⁵. Elhence et al. diseñaron un estudio prospectivo para evaluar en enfermos con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica la utilidad de ventilación mecánica no invasiva. Seleccionaron enfermos consecutivos con insuficiencia respiratoria grado 2-3 (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno [PaO₂/FiO₂]: 100-300). Excluyeron personas con contraindicación para ventilación asistida, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, menores de 18 años o mayores de 70, embarazadas, sujetos con insuficiencia renal en diálisis, personas con derrame pleural extenso o ventilación mecánica. Los pacientes se sortearon con un método de asignación oculta para recibir oxígeno por puntas nasales (tratamiento convencional) o ventilación mecánica no invasiva. El desenlace primario fue la necesidad de intubación endotraqueal y/o desarrollo de neumonía. Como desenlaces secundarios evaluaron la mortalidad a 30 días, los días de estancia hospitalaria y en unidad de cuidados intensivos, así como los días necesarios para superar la insuficiencia respiratoria. Las características demográficas de los enfermos fueron similares entre los dos grupos. La necesidad de intubación endotraqueal y frecuencia de neumonía (desenlace primario mixto) fue menor en personas que recibieron ventilación mecánica no invasiva (18 vs. 32%; riesgo relativo [RR]: 3.59; IC95%: 0.13-0.96), sin embargo no observaron diferencia estadísticamente significativa cuando se analizaron por separado los dos componentes del desenlace primario: neumonía (7.1 vs. 26%; RR: 0.343; IC95%: 0.018-1.03), necesidad de ventilación invasiva (14 vs. 32%; RR: 0.13; IC95%: 0.01-1.01). Los días de estancia intrahospitalaria y en unidad de terapia intensiva fueron menores en los pacientes que recibieron ventilación mecánica no invasiva (18 vs. 27 y 6 vs. 11, respectivamente). La mortalidad a 30 días fue similar entre los grupos (14 vs. 18%)⁶.

Kostenko et al. presentaron en la sesión de carteles distinguidos un estudio diseñado para averiguar si los ácidos grasos no esterificados producidos por la acción de la lipasa pancreática son responsables de la transición de un proceso que inicialmente es estéril (pancreatitis aguda) a uno infectado (pancreatitis aguda infectada). El razonamiento detrás de este concepto se basó en trabajos realizados por el mismo grupo de investigadores en los que mostraron que la lipólisis de la grasa peripancreática produce ácidos grasos no esterificados que pasan a la circulación general ejerciendo efectos deletéreos sobre la capacidad fagocítica de macrófagos. Por otro lado,

Tabla 1. Diferencias estadísticamente significativas entre grupo control y enfermos con pancreatitis aguda (PA)

	Control (n = 53)	PA (total) (n = 199)	PA (n = 62)
Lipasa (U/l)	24 ± 17	1,249 ± 1,156	1,162 ± 1,063
Ácidos grasos no esterificados séricos (mM)	297 ± 15	832 ± 540	830 ± 578
Ácidos grasos no esterificados no saturados (%)	55.6 ± 5.7	60.6 ± 5.4	59.7 ± 5.7
Ácidos grasos no esterificados no saturados	171 ± 99	514 ± 358	519 ± 405
Ácidos grasos no esterificados libres	1.1 ± 0.6	3.6 ± 5.1	4.8 ± 8.2

de la evidencia de que la bacteriemia es relativamente frecuente después de procedimientos simples que en condiciones normales se controla de manera muy eficiente en pocos minutos, y de que enfermos con pancreatitis presentan compromiso inmunitario durante el curso de la enfermedad grave^{7,8}.

El ensayo se hizo en personas con pancreatitis aguda y en animales de experimentación con la idea de confirmar causalidad. Incluyeron 199 enfermos atendidos en el servicio de emergencias de la Clínica Mayo en Scottsdale, Arizona. Se excluyeron personas con 90 o más años, los que recibían quimioterapia o medicamentos inmunosupresores o los que tenían cáncer activo. De estos, 21 cursaron con infección pancreática documentada. En cada caso se analizó en muestras de sangre tomadas al ingreso el microbioma y ácidos grasos no esterificados. La viabilidad de mononucleares (CD14 +) y linfocitos T (CD3 +) se evaluó mediante tinciones especiales (anexina V). Utilizaron como grupo control 52 sujetos similares en edad, sexo e índice de masa corporal. Para la fase mecanicista emplearon un modelo de pancreatitis aguda en ratones (IL-12, IL-18) dividido en seis grupos: dos control (uno sin intervención y otro con triglicéridos de ácido linoleico) y cuatro con pancreatitis aguda y diferentes intervenciones (con triglicéridos de ácido linoleico, orlistat, triglicéridos con ácido palmitoleico).

Los niveles de ácidos grasos no esterificados, tanto libres como unidos a albúmina, fueron notablemente mayores en los enfermos con pancreatitis aguda (Tabla 1). Los enfermos con infección pancreática tuvieron mayor cantidad de ácidos grasos no esterificados que los pacientes sin infección pancreática (Tabla 2). Todos los pacientes con pancreatitis aguda, infectada o no infectada, mostraron mayor biodiversidad microbiana en comparación con los sujetos control. En análisis nivel 4, tanto infectados o como no infectados mostraron riqueza en pseudomonales.

Los enfermos con infección pancreática tuvieron niveles más altos de ácido oleico (C18:1) y linoleico (C18:2) que el grupo control y pancreatitis no infectada y, mayor cantidad de células CD14 y CD3 que expresaban anexina V (muerte celular).

Tabla 2. Diferencias estadísticamente significativas entre enfermos con y sin infección pancreática

	Sin infección (n = 41)	Infectados (n = 21)
Albúmina	4.4 ± 05	3.7 ± 0.9
Ácidos grasos no esterificados séricos (mM)	670 ± 282	1,196 ± 784
Ácidos grasos no esterificados (%)	55.6 ± 5.7	60.6 ± 5.4
Días de estancia hospitalaria	3.4 ± 3	18.3 ± 20
Sitios de infección		Sangre (6) Pulmón (6) Abdomen (5) Orina (2)

De manera elegante mostraron que tanto el ácido oleico como el linoleico disminuían la capacidad fagocítica de los macrófagos. Los cambios que encontraron en las personas con pancreatitis aguda se reprodujeron en los ratones con pancreatitis expuestos a ácido linoleico y mostraron que los cambios inducidos por los ácidos grasos se revertían o atenuaban con la administración de orlistat⁹.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitcomb DC. Central role of the sentinel acute pancreatitis event (SAPE) model in understanding recurrent acute pancreatitis (RAP): Implications for precision medicine. *Front Pediatr.* 2022;10:941852.

2. Sankaran SJ, Xiao AM, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 149:1490-500.
3. de Rijk FEM, Sissingh NJ, Boel TT, et al. Development of pancreatic diseases during long-term follow-up of patients with acute pancreatitis in a prospective nationwide multicenter cohort. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 607.
4. Singh RR, Chawla S. Long-term complications following acute necrotizing pancreatitis: a multicenter electronic health research network study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1401.
5. Machicado JD, Gougol A, Tan X, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected. *United European Gastroenterol J*. 2021;9: 139-49.
6. Elhence A, Gupta A, Mahapatra S, et al. Non-invasive ventilation decreases the need for invasive mechanical ventilation and hospital acquired pneumonia in acute hypoxemic respiratory failure due to acute pancreatitis (BIPAP trial): a randomized controlled trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago IL. Tu1401.
7. Kylänpää M-L, Repo H, Poulakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2867-72.
8. Rawla P, Sunkara T, Thandra, KC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11:441-8.
9. Kostenko S, Khatua B, McFayden B, et al. Unsaturated unbound-non esterified fatty acids (NEFA) may cause immune cell injury and impair bacterial clearance in acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1424.

Quistes y cáncer de páncreas

Carlos Chan-Núñez*, Pablo Ávila-Sánchez, Amparo Mier-Prado y Javier Ramos-Aranda

CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más letales por su alta complejidad biológica y molecular. Estudios de secuenciación genómica han identificado una amplia heterogeneidad genómica, con mutaciones de tipo somático en los genes *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* y *CDKN2A* presentes en el 90% de adenocarcinomas de páncreas (AP). Existen factores de riesgo que han demostrado su asociación directa con el desarrollo de AP, como tabaquismo, obesidad y factores hereditarios como mutación en el gen de la pancreatitis crónica hereditaria. Por otro lado, ciertas enfermedades crónicas afectan de manera negativa la sobrevida de los pacientes mediante mecanismos poco conocidos. Un ejemplo es la vía de la kisspeptina, marcador sérico elevado en los pacientes con AP. Se trata de un producto de la metástasis del gen supresor *Kiss-1* que actúa a través del receptor de la kisspeptina. Por otro lado, la hipertensión, obesidad e inflamación sistémica se han asociado a una elevación de micro-ARN (miARN) tipo HSA-mir-1-3p, HSA-mir-125b-2-3p y HSA-mir-205-3p, respectivamente, los cuales se asocian a peor pronóstico y sobrevida en pacientes con AP. Un análisis presentado en la última reunión de la *Digestive Disease Week* (DDW) del 2023 demostró que unos subtipos especiales de miARN circulante (HSA-mir-1-3p, HSA-mir-125b-2-3p, HSA-mir-205-3p) presentaban una fuerte unión en sitios del receptor de la kisspeptina, así como una fuerte asociación de este receptor con comorbilidades, por lo que se concluyó que la presencia de estos miARN que se encuentran sobreexpresados en comorbilidades como hipertensión, obesidad e inflamación crónica pueden suprimir el receptor de kisspeptina

y por lo tanto elevar los niveles de kisspeptina asociado a una disminución en la sobrevida de pacientes con AP al promover la metástasis¹.

Por otra parte, biomarcadores en el jugo pancreático pudieran detectar lesiones precursoras de alto grado y AP en etapas tempranas al existir una exfoliación «teórica» de las células malignas en este. Un estudio presentado en la DDW 2023 reportó una sensibilidad del 80% y especificidad del 85% para la identificación de lesiones con alto grado de displasia y AP en etapas tempranas mediante el análisis de biomarcadores de ADN metilado en el jugo pancreático. Esto parece ser una herramienta prometedora para la detección oportuna del AP, sin embargo se requieren estudios prospectivos que validen su utilidad y posiblemente en combinación con las técnicas modernas de imagen lograr un cambio en el paradigma de la detección temprana del cáncer de páncreas².

Hasta un 70% del AP se presenta en cabeza y proceso uncinado del páncreas, lo que puede ocasionar obstrucción biliar y en ocasiones colangitis aguda. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la piedra angular en el manejo de obstrucción biliar para la colocación de prótesis y toma de biopsia, siendo la CPRE temprana la mejor opción en casos de colangitis aguda. Sin embargo existe poca información relacionada con el tiempo de CPRE en obstrucción biliar sin colangitis. Un estudio comparó 14,030 pacientes con AP y obstrucción biliar hospitalizados sometidos a CPRE temprana (día 0 y 1 del ingreso) y CPRE tardía (tras el 1.º día de admisión). Se reportó menor mortalidad posprocedimiento en aquellos que recibieron CPRE temprana (1.8 vs. 2.7%; *odds ratio* [OR]: 0.69; *p* = 0.003), menor estancia hospitalaria (4.3 vs. 7.0 días; *p* = 0.001) y menores costos

*Correspondencia:

Carlos Chan-Núñez
E-mail: chancarlos@me.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 13 de junio de 2023

($p = 0.001$) en comparación al grupo de CPRE tardía. Parece que el estatus socioeconómico y la edad también tiene un rol en el beneficio de recibir una CPRE temprana, ya que se vio mayor probabilidad de someterse a CPRE temprana en pacientes jóvenes y con seguro de gastos médicos privado³.

Uno de los factores que más evidencia ha demostrado en mejorar la sobrevida es la quimioterapia adyuvante. El ensayo clínico PRODIGE-24 demostró que la terapia con mFOLFIRINOX (leucovorina, fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) fue superior a la monoterapia con gemcitabina en todos los grupos, por lo que actualmente es el esquema recomendado en pacientes con adecuado estado funcional, además los resultados a largo plazo (cinco años) del estudio PRODIGE-24 confirmaron que la terapia con mFOLFIRINOX sigue siendo superior a gemcitabina con beneficios en sobrevida global (53.5 vs. 35.5 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.68; $p < 0.001$) y sobrevida libre de enfermedad (21.4 vs. 12.8 meses; HR: 0.66; $p < 0.001$), siendo este esquema un factor pronóstico independiente de sobrevida global⁴.

Las mutaciones del gen *KRAS* p.G12C se encuentran en el 1-2% de los cánceres de páncreas, por lo que nuevas terapias biológicas con inhibidores de dicha mutación se han propuesto para el tratamiento de cáncer de páncreas metastásico. Un ensayo clínico fase I y II de 38 pacientes con cáncer de páncreas metastásico que habían recibido quimioterapia, demostró adecuado perfil de seguridad con el uso de sotorasib, un inhibidor de *KRAS* p.G12C, además de una respuesta objetiva confirmada del 21% con sobrevida global 6.9 meses. Por lo que se han planteado futuros ensayos en fase III para confirmar la eficacia y seguridad de esta nueva terapia⁵.

QUISTES PANCREÁTICOS

Los retos clínicos en el abordaje de los quistes pancreáticos actualmente son la confusión en el tratamiento, implicaciones en el costo de los diferentes servicios de salud para estudios y procedimientos y el elevado número de cirugías innecesarias con alta morbilidad. Adicionalmente, el paradigma actual de que la vigilancia no es sostenible y no tiene impacto significativo en la supervivencia global, ya que no se conoce con precisión la tasa de progresión, los predictores de riesgo y si la transformación maligna proviene exactamente de grados bajos de displasia. Las neoplasias quísticas mucinosas del páncreas son lesiones premalignas con un riesgo descrito del 10% de malignidad aproximadamente, por lo que diversas guías clínicas sugieren la resección quirúrgica en todos los casos. Por otro lado, las guías europeas 2018 solo recomiendan la resección en lesiones con predictores

malignos. Una revisión sistemática y metaanálisis de 40 estudios y 3,292 pacientes con lesiones mucinosas reseçadas demostró una tasa de malignidad del 16%, donde se reportó una mayor tasa de malignidad (21%) en estudios previos al 2012 en comparación a una menor tasa de malignidad (14%) en estudios posteriores a la publicación de las guías más recientes, lo que implica que la vigilancia tiene un rol importante en su manejo y que es urgente definir con mayor claridad los criterios de selección quirúrgica. Parece que la presencia de nódulos murales (OR: 4.3; $p = 0.001$) y el tamaño de la lesión (> 65 mm) son los principales predictores de malignidad para ofrecer un tratamiento quirúrgico, y lesiones pequeñas y sin nódulos murales se pueden considerar para vigilancia⁶.

Existen tres guías clínicas universalmente aceptadas para el manejo de lesiones quísticas del páncreas, la más recientes son las guías europeas 2018. Por otro lado, la *International Association of Pancreatology* (IAP) publicó sus últimas guías para el diagnóstico y manejo de las neoplasias papilares intraductales mucinosas (NPIM) en el 2017 en Fukuoka, Japón. Recientemente se realizó la última reunión de la IAP y la *Japan Pancreas Society* (JPS) en Kyoto en el año 2022, donde se desarrollaron nuevos lineamientos para las próximas guías sobre el diagnóstico y tratamiento de las NPIM. Algunos de los puntos que se analizaron y en los que se otorgan recomendaciones son la revisión de los estigmas de alto riesgo y características preocupantes, actualización de patología, análisis del líquido quístico, rol de la vigilancia tras la resección y un algoritmo para la vigilancia en las lesiones no reseçadas.

Un aspecto importante en el abordaje de estas lesiones es diferenciar aquellas mucinosas de las no mucinosas, sobre todo por el riesgo incrementado de malignidad de las mucinosas y, por otro lado, el muy bajo o nulo riesgo de las no mucinosas. Algunos marcadores moleculares han surgido para la diferenciación de estas lesiones. Un estudio presentado en la DDW 2023 reportó que la presencia de mutaciones/fusiones genéticas en *GNAS*, *KRAS* y/o *BRAF* tiene un 90% de sensibilidad y un 100% de especificidad para el diagnóstico de lesión mucinosa, aunque es importante mencionar que no son útiles en relación con la estimación del grado o riesgo de malignidad. En cambio, la combinación de los genes *TP53*, *SMAD4*, *CTNNB1* y/o *mTOR* se asocian con la presencia de neoplasia avanzada en el contexto de NPIM con una sensibilidad y especificidad del 89 y 98% respectivamente⁷.

Por otro lado, el análisis del líquido por secuenciación genómica ha mejorado también la identificación de lesiones mucinosas y sus grados de displasia, pero la reciente identificación de nuevos marcadores genéticos requiere la creación de un panel y el desarrollo de una clasificación genómica que integre los resultados moleculares. Se

creó un panel por secuenciación genómica de próxima generación de 74 genes ADN/ARN (*PancreasSeq Genomic Classifier*) para evaluar cinco clases de alteraciones genómicas que incluyen fusiones de genes y expresiones génicas. Se encontró una sensibilidad del 95% y especificidad del 100% para encontrar una lesión precursora neoplásica, y la sensibilidad y especificidad para encontrar neoplasia avanzada fue del 82 y 100% respectivamente. Adicionalmente, se reportó un incremento en la sensibilidad de las guías de IAP 2017 del 10%; sin embargo, la presencia de síntomas, un incremento en el tamaño del quiste, la presencia de nódulos murales y la dilatación del conducto pancreático se asociaban a una menor sensibilidad (41-59%) y especificidad (56-96%) para neoplasia avanzada. Por lo que este tipo de herramientas parecen ser cada vez más útiles en el abordaje diagnóstico de las lesiones quísticas precursoras de malignidad⁸.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta Y, Parasher G, Rawat M. Pancreatic cancer survival is affected by comorbidities like obesity, hypertension, and inflammation via miRNA-mediated suppression of the kisspeptin receptor. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1426.
2. Majumder S, Raimondo M, Taylor WR, et al. Methylated DNA in pancreatic juice distinguishes patients with pancreatic cancer from controls. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:676-83.
3. Wong V, Ahmed A, Manoharan A, et al. Early vs. late ERCP in patients with pancreatic cancer and biliary duct obstruction. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1479.
4. Conroy T, Castan F, López A, et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs. gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8:1571-8.
5. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in *KRAS* p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:33-43.
6. Pollini T, Marchegiani G, Facciorusso A, et al. It is not necessary to resect all mucinous cystic neoplasms of the pancreas: current guidelines do not reflect the actual risk of malignancy. *HPB (Oxford).* 2023;25(7):747-57.
7. Paniccia A, Polanco PM, Boone BA, et al. Prospective, multi-institutional, real-time next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid reveals diverse genomic alterations that improve the clinical management of pancreatic cysts. *Gastroenterol.* 2023;164:117-33.
8. Nikiforova MN, Wald AI, Spagnolo DM, et al. A combined DNA/RNA-based next-generation sequencing platform to improve the classification of pancreatic cysts and early detection of pancreatic cancer arising from pancreatic cysts. *Ann Surg.* 2023 May 22. doi: 10.1097/SLA.0000000000005904. Online ahead of print.

CAPÍTULO 12

Lesiones benignas y malignas de las vías biliares

Miguel Ángel Mercado*, Paulina Elizabeth Huchim-Servin, Andrea Escamilla-López, Aída Yolanda Pérez-Córdoba Fernández y Eduardo García-Ochoa

Xu et al.¹ analizan la colangiografía por fluorescencia con verde de indocianina. Los múltiples usos de esta herramienta (detección de ganglios, circulación visceral y su uso para la visualización de las vías biliares) se han incrementado paulatinamente. Estudiaron 624 pacientes, 218 con verde de indocianina y 218 sin. En casos «simples» (208) no hubo impacto en los resultados de la cirugía, en casos complejos (228) sí tuvo repercusiones en el desarrollo de la cirugía (disminución de tiempo operativo, estancia y pérdida sanguínea y uso de drenajes). Cinco conversiones a cirugía abierta y dos fistulas biliares. No hubo lesión de vía biliar. Concluyen que el uso de esta herramienta en casos complejos (infección aguda, adherencias y variantes anatómicas) es de utilidad en la prevención de lesiones de vías biliares.

Nogueiro et al.² revisaron la incidencia de colelitiasis sintomática después de cirugía bariátrica. Señalan que la pérdida ponderal acelerada produce litiasis vesicular (bien conocido) y que, sin embargo, se desconoce el riesgo de desarrollar síntomas. Fueron analizados 505 pacientes (*bypass* y manga): el 15.6% tenían colecistectomía previa o transoperatoria; del 84.4% restante, solo el 1.9% tuvieron síntomas. De acuerdo con estos hallazgos, solo indican colecistectomía concomitante en pacientes con historia de síntomas.

Kattih y Velanovich³ estudiaron el manejo de coledocolitiasis sintomática (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE] preoperatoria, CPRE intraoperatoria y exploración laparoscópica de la vía biliar, colecistectomía laparoscópica con CPRE). La CPRE transoperatoria tuvo éxito en el 95.5% de los casos, morbilidad del 6.35 y mortalidad del 0.2%. La CPRE preoperatoria, éxito del 85.5%, morbilidad del 13.3% y mortalidad del 0.8%. La colecistectomía laparoscópica con exploración, un 88.3% de éxito,

morbilidad del 12.9% y mortalidad del 0.3%. Concluyen que la colecistectomía laparoscópica con CPRE intraoperatoria es la mejor opción.

Munir et al.⁴ analizaron si la terapia adyuvante es de beneficio en pacientes con colangiocarcinoma reseccable de bajo riesgo. Analizan las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que recomiendan adyuvancia. La definición de bajo riesgo es R-0 y ganglios regionales relativos.

Encuentran en la base 4,519 pacientes (55% intrahepáticos, 15% perihiliares y 29.4% distales). La adherencia a las guías se asoció con mejora de supervivencia. Existen diferencias geográficas en la utilización de guías.

Munir et al.⁵ analizan el valor de una calificación de colangiocarcinoma intrahepático. La calificación correlaciona los valores de albúmina y bilirrubina. Estudiaron la base de datos de 724 pacientes. La calificación baja está asociada con mejor pronóstico, la calificación alta con estancia hospitalaria mayor, transfusiones perioperatorias y mayor mortalidad en 90 días y morbilidad. Concluye que la morfología tumoral y el grado albúmina-bilirrubina son buenos predictores para los candidatos a resección.

Balakrishnan et al.⁶ analizan el resultado quirúrgico terapéutico del carcinoma de vesícula biliar (estudio OMEGA). Es un estudio retrospectivo y multicéntrico. Señalan que los lineamientos quirúrgicos no son homogéneos, con extensiones variables de las estrategias quirúrgicas (desde colecistectomía simple hasta resecciones hepáticas extensas y de órganos adyacentes), analizan los factores asociados con supervivencia libre de enfermedad, así como morbilidad. Incluyen 133 centros. La resección en cuña y de segmentos IV b y V no mejora la supervivencia libre de recurrencia y la hepatectomía mayor se asoció con peor

*Correspondencia:

Miguel Ángel Mercado
E-mail: mercadiazma@yahoo.com

Fecha de recepción: 15 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2023

Tabla 1. Resultados quirúrgicos y postoperatorios que comparan pacientes con CR-BF con pacientes sin fístula

Resultado	Pacientes sin CR-BF n (%)	Pacientes con CR-BF n (%)	p
Hepaticoyeyunostomía de Roux-en-Y	666 (86.9)	31 (86.1)	0.780
Portoenteroanastomosis	37 (4.8)	5 (13.9)	0.251
Colangitis	144 (33.5)	11 (30.5)	0.959
Estenosis BEA	69 (16.1)	6 (16.6)	0.813
Bilioma	48 (6.3)	26 (72.2)	0.001*
Colocación del drenaje transanastómico	0 (0)	16 (44.4)	0.001*
Reoperación	129 (17)	17 (47.2)	0.001*
Mortalidad postoperatoria	6 (0.8)	2 (5.5)	0.046*

*Significación estadística.

BEA: anastomosis bilioentérica; CR-BF: fístula biliar clínicamente relevante.

sobrevida. La resección de la vía biliar extrahepática y de órganos adyacentes estuvo asociada con incrementos en morbimortalidad. Concluyen que la resección hepática no impacta en supervivencia, así como las resecciones extendidas.

Breuer et al.⁷ proponen el trasplante hepático como modelo terapéutico para pacientes con colangiocarcinoma perihiliar. Inician discutiendo que no es una medida universalmente aceptada. Se analizan 17 centros de referencia. Los mejores resultados se obtienen en centros de alto volumen (> 50 trasplantes/año), quimioterapia neoadyuvante, tumor menor a 3 cm, ganglios negativos y ausencia de comorbilidades. Mortalidad a 90 días menor al 5%. La supervivencia a cinco años fue altamente superior en comparación con pacientes resecados (hepatectomía) y ganglios negativos (62 vs. 32%). Se propone el trasplante hepático como tratamiento de elección incluso en candidatos a cirugía.

Del Ángel et al.⁸ hacen un análisis retrospectivo para reportar la frecuencia, manejo y resultados a largo plazo de las fístulas biliares asociadas a la reconstrucción quirúrgica postiatrogenia de vía biliar. Se realizó un análisis de pacientes operados entre 1996 y 2022.

Definición de fístula: gasto mayor a 100 ml en el día 7 postoperatorio del drenaje abdominal. Se compararon con pacientes que no tuvieron fístula de acuerdo con nuestra definición. Además de los datos generales de los pacientes, se evaluó el tratamiento y resultado, fueron evaluados indicadores inflamatorios y nutricionales, incluida albúmina preoperatoria, la proporción de neutrófilos y linfocitos, índice de masa corporal y el índice pronóstico nutricional.

Se analizaron 806 pacientes (Tabla 1); en 36 casos (4.48%) se reunieron los criterios de la definición. Mayor edad, comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes) fueron factores predisponentes. En 11 de los 36 casos (30.6%) tuvieron colangitis transitoria y 6 casos (16.67%) estenosis de la derivación. En el 44.4% de los casos se colocó un drenaje y reoperación (42%).

Se concluye que las fístulas de gasto elevado (mayor a 100 ml) son de baja frecuencia, pero cuando después de siete días persisten, se requiere colocación de drenaje percutáneo transanastomosis y/o reoperación.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento para la escritura de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu C, Yin M, Wang H, et al. Indocyanine green fluorescent cholangiography improves the clinical effects of difficult laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2023 Apr 17. doi: 10.1007/s00464-023-10035-8. Online ahead of print.
- Nogueiro J, Santos-Sousa H, Ribeiro M, et al. Incidence of symptomatic gallstones after bariatric surgery: the impact of expectant management. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408:160.
- Kattih O, Velanovich V. Comparing one-stage vs two stage approaches for the management of choledocholithiasis. *J Gastrointest Surg.* 2023;27:534-43.
- Munir MM, Ruff SM, Endo Y, et al. Does adjuvant therapy benefit low-risk resectable cholangiocarcinoma? An evaluation of the NCCN guidelines. *J Gastrointest Surg.* 2023;27:511-20.
- Munir MM, Endo Y, Lima HA, et al. Albumin-bilirubin grade and tumor burden score predict outcomes among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023;27:544-54.
- Balakrishnan A, Barmounakis P, Demiris N, et al. Surgical outcomes of gallbladder cancer: the OMEGA retrospective, multicentre, international cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;59:101951.
- Breuer E, Mueller M, Doyle MB, et al. Liver transplantation as a new standard of care in patients with perihilar cholangiocarcinoma? Results from an international benchmark study. *Ann Surg.* 2022;276:846-53.
- Del Ángel-Millán G, Ramírez-Figueroa MA, Pérez-Córdova AY, et al. Definition and outcomes of postoperative biliary fistula after bile duct injury repair surgery. Sesión de orales presentada en: AHPBA; 2023 marzo 9-12; Loews Miami Beach Hotel, FL. 41

CAPÍTULO 13

Guías en enfermedades gastrointestinales

Ramón Isaías Carmona-Sánchez* y Daniel Isaías Carmona-Guerrero

Las guías de práctica clínica son documentos de gran valor para el especialista, ya que actualizan los temas más comunes de la práctica diaria, revisan la evidencia en forma crítica y emiten recomendaciones de valor. Durante la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023 se presentaron algunas de las guías más recientes elaboradas por la *American Gastroenterological Association* (AGA) en forma independiente y en conjunto con el *American College of Gastroenterology* (ACG).

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) es un padecimiento que requiere control eficiente de la inflamación mediante un tratamiento adecuado y seguimiento estrecho, pero utilizando los recursos de manera optimizada para reducir molestias, costos y riesgos para los enfermos. Se sabe que los síntomas son insuficientes para la toma de decisiones en la CUCI, ya que se ha encontrado inflamación leve a moderada por endoscopia en el 15% de los sujetos asintomáticos, en el 50% de aquellos con síntomas leves y en el 85% de los pacientes con síntomas moderados o graves. Los biomarcadores son poco sensibles para detectar la cicatrización endoscópica e histológica en la CUCI, por lo que se han utilizado como criterio para decidir cuándo realizar estudios endoscópicos, mas no para reemplazarlos. En la guía de práctica clínica sobre el papel de los biomarcadores en el manejo de la CUCI¹, el panel de expertos de la AGA sugiere una estrategia de seguimiento que combina biomarcadores y síntomas, en lugar de solo síntomas. Recomienda utilizar calprotectina fecal ($< 150 \mu\text{g/g}$), lactoferrina fecal normal o proteína C reactiva (PCR) normal para descartar inflamación activa y evitar la evaluación endoscópica sistemática de la actividad de la enfermedad. En aquellos pacientes con remisión sintomática que muestran elevación de los marcadores de inflamación séricos o

en heces (calprotectina fecal $> 150 \mu\text{g/g}$, lactoferrina fecal o PCR elevadas), se sugiere una evaluación endoscópica de la actividad de la enfermedad en lugar del ajuste empírico del tratamiento. En pacientes con CUCI sintomáticamente activa, la AGA sugiere una estrategia de evaluación que combina biomarcadores y síntomas, en lugar de síntomas solos, para ajustar el tratamiento. En aquellos con síntomas leves, con heces o marcadores séricos de inflamación normales (calprotectina fecal $< 150 \mu\text{g/g}$, lactoferrina fecal o PCR normales), pero también en aquellos con marcadores elevados, se recomienda una evaluación endoscópica de la actividad de la enfermedad en lugar de un ajuste del tratamiento empírico. En aquellos con síntomas moderados a graves que sugieran brote o reactivación, se sugiere usar los biomarcadores (calprotectina fecal $> 150 \mu\text{g/g}$, lactoferrina fecal o PCR elevadas) para descartar inflamación activa, ajustar el tratamiento y evitar la evaluación endoscópica sistemática únicamente para establecer presencia de enfermedad activa. En pacientes con CUCI, la AGA no hace ninguna recomendación a favor o en contra de una estrategia de monitorización basada en biomarcadores sobre una estrategia de monitorización basada en endoscopia para mejorar los resultados a largo plazo. El documento finaliza estableciendo las futuras direcciones de investigación con respecto al significado pronóstico de los biomarcadores y su utilidad en poblaciones especiales como CUCI leve, CUCI aguda grave y poblaciones diversas.

El estreñimiento crónico idiopático (ECI) es un padecimiento común que afecta a un grupo importante de la población, deteriorando la calidad de vida y generando elevados costos. La AGA y el ACG presentaron en forma conjunta la guía de práctica clínica en farmacoterapia del ECI². En el documento se hace una revisión detallada de

*Correspondencia:

Ramón Isaías Carmona-Sánchez

E-mail: rcarmonas1@prodigy.net.mx y rcarmonas1@icloud.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023

Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

los agentes prosecretorios (lubiproston, linaclotida, plecanatida) y procinéticos (prucaloprida), así como otras de uso común y libre venta. En resumen, la AGA y el ACG recomiendan usar el tratamiento con polietilenglicol (PEG), bisacodilo, picosulfato de sodio, linaclotida, plecanatida y prucaloprida y sugieren usar fibra, óxido de magnesio, lactulosa, senósidos y lubiproston, ya que todas estas opciones resultan ser mejores que no usar tratamiento alguno. Proponen un algoritmo de manejo donde, después de descartar la presencia de datos de alarma, sugieren comenzar con incremento de fibra en la dieta y, en caso de no respuesta o respuesta no satisfactoria, iniciar con laxantes osmóticos. En el segundo nivel terapéutico están los laxantes estimulantes a manera de rescate o tratamientos cortos. El tercer nivel de tratamiento son los secretagogos o procinéticos que se reservan para aquellos pacientes que no responden a medidas previas y deben ser referidos a centros apropiados para el diagnóstico. Destacan algunos puntos relevantes como la sugerencia de iniciar con fibra, continuar con PEG para casos de estreñimiento leve que no responden y usar los senósidos, el bisacodilo y el picosulfato como alternativas de rescate.

Durante la DDW 2023 también se presentó la guía de práctica clínica sobre trasplante de microbiota intestinal (TMI)³. En la última década ha habido un importante desarrollo de investigación sobre este tema, en gran parte impulsado por la crisis de salud originada por la infección por *Clostridioides difficile* (ICD). Esta es una enfermedad que se caracteriza por recaídas frecuentes y que puede ser fatal en sus formas severas o fulminantes. El panel de expertos concluyó que esta disbiosis puede ser tratada con heces de donador sano estudiado en forma adecuada, con RBX2660 (el filtrado de una suspensión de heces de donador sano), con CP101 (un liofilizado derivado de heces de donador sano que contiene el microbioma completo) y con SER-109 (un producto de heces de donante tratado con etanol para eliminar virus, hongos, parásitos y bacterias vegetativas, enriquecido con esporas de *Firmicutes*). En adultos inmunocompetentes y con inmunocompromiso leve-moderado e ICD recurrente, se sugiere el uso de TMI o SER-109 una vez completado el tratamiento estándar con antibióticos. Por el contrario, en adultos gravemente inmunocomprometidos, la AGA se pronuncia contra el uso de estas opciones. El documento destaca que el TMI debe aplicarse después de que el tratamiento estándar con antibióticos se haya completado, sugieren administrar vancomicina como tratamiento «puente» hasta el TMI, realizar limpieza intestinal previa y suspender los antibióticos 24-72 horas antes del trasplante. También reconocen como terapias alternativas a la vancomicina en dosis decrecientes o el bezlotoxumab. Con respecto a los pacientes con ICD severa o fulminante se recomienda implementar el TMI si no responden al

uso estándar de antibióticos, reconociendo que los estudios que han demostrado reducción de la mortalidad son observacionales y de calidad baja. En estos casos se sugiere aplicarlo mediante colonoscopia, considerando que la limpieza intestinal muchas veces no es factible ni segura, y se recomienda repetir el procedimiento cada uno a cinco días dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de pseudomembranas. Finalmente, el grupo de trabajo se pronunció contra el uso del trasplante en pacientes con colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, pouchitis o síndrome intestino irritable y fuera de protocolos de investigación diseñados *exprofeso*.

El ACG publicó en febrero del 2023 la actualización de la guía sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad celíaca (EC)⁴. El documento establece que la EC se define como una respuesta permanente inmunomediada al gluten presente en el trigo, la cebada y el centeno. Debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas debe considerarse un trastorno multisistémico más que una enfermedad intestinal aislada y se caracteriza por lesión del intestino delgado y la presencia de anticuerpos específicos. Los pacientes con síntomas, signos o exámenes de laboratorio que sugieran malabsorción (p. ej., diarrea crónica con pérdida de peso, esteatorrea, dolor abdominal y meteorismo) deben someterse a pruebas de EC. Aquellos con un familiar de primer grado con un diagnóstico confirmado de EC deben ser evaluados si muestran signos, síntomas o evidencia de laboratorio de posible EC. Se recomienda realizar endoscopia alta con toma de múltiples biopsias duodenales para la confirmación del diagnóstico tanto en niños como en adultos con sospecha de EC y sugirieron una combinación de niveles altos (más de 10 veces por arriba del límite superior) de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA y anticuerpos anti-endomisio positivos como pruebas confiables para el diagnóstico de EC en niños. En adultos sintomáticos que no desean o no pueden someterse a una endoscopia digestiva alta, se pueden considerar estos mismos criterios serológicos para establecer el diagnóstico de EC probable. En esta guía actualizada se resalta que son necesarias múltiples biopsias de duodeno (una o dos de bulbo y cuatro de duodeno distal) para el diagnóstico de EC, que las biopsias duodenales también pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial de otros trastornos de malabsorción o enteropatías y que la duodenitis linfocítica (> 25 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales) en ausencia de atrofia de las vellosidades no es específica de la EC y deben considerarse otras causas. Reafirman que el tratamiento actual para la EC requiere una estricta adherencia a una dieta libre de gluten (DLG) y un seguimiento médico de por vida. Se establece que la endoscopia digestiva alta con biopsias intestinales es útil para el seguimiento en casos con falta de

respuesta clínica o recaída sintomática a pesar de una DLG. Establecen que se podría considerar una biopsia de seguimiento para la evaluación de la curación de la mucosa en adultos en ausencia de síntomas después de dos años de comenzar una DLG. La EC que no responde se define por síntomas persistentes o recurrentes a pesar de una DLG. Estos pacientes requieren un estudio sistemático para descartar condiciones específicas que puedan causar síntomas persistentes o recurrentes, especialmente la contaminación por gluten no intencional. Finalmente, aunque la disbiosis es una característica de la EC, su papel en la patogenia y la sintomatología de la enfermedad es incierto y no se ha establecido un beneficio en el manejo de la EC con el uso de probióticos a pesar de su uso generalizado.

El uso de la telemedicina aumentó abruptamente a mediados de 2020. Aunque con el control de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), su uso ha disminuido y las visitas presenciales han aumentado gradualmente, la telemedicina permanece como una alternativa importante para la atención ambulatoria y es probable que permanezca por mucho tiempo. La atención por medio de la telemedicina debe equilibrar las necesidades médicas, la calidad de la atención, las preferencias del paciente y del proveedor, y debe cumplir con los requisitos reglamentarios de la atención brindada. Dadas las variaciones en el formato, la estructura y la documentación de la telemedicina, la AGA publicó una guía sobre las mejores prácticas para la telemedicina⁵. En el documento describe el alto nivel de aceptación y satisfacción de pacientes y gastroenterólogos con esta forma de atención, pero reconoce que hay gran variabilidad de acuerdo con edad, raza y condiciones socioeconómicas. Se aclara que la telemedicina es mejor aceptada para la atención de padecimientos crónicos estables que para enfermedades de inicio agudo. Se establece que las variantes de telemedicina abarcan las videoconferencias individuales, las conferencias telefónicas individuales, las videoconferencias grupales y las consultas por correo electrónico y se mencionan los requisitos para el uso apropiado de cada una de estas variantes. Dentro de

las buenas prácticas de la telemedicina se incluyen verificar que el paciente y el médico se encuentren en un ambiente privado, asegurar la calidad de la conexión audiovisual, establecer un método de respaldo para concluir las visitas si falla el método inicial y documentar la calidad de la visita. Finalmente, esta guía reconoce que la evidencia, aunque es limitada, sugiere que la telemedicina no proporciona resultados inferiores para los pacientes en comparación con la atención presencial, pero puede ser más adecuada para el tratamiento de enfermedades crónicas. Se necesitan más estudios para conocer los resultados a largo plazo asociados con esta modalidad de atención y, mientras tanto, adherirnos a las mejores prácticas para garantizar una atención virtual de alta calidad.

FINANCIAMIENTO

Se contó con patrocinio parcial de Laboratorios Schwabe Pharma México para acudir a la DDW 2023.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164:344-72.
2. Chang L, Chey WD, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 2023;164:1086-106.
3. Altayar O, Peery AF. AGA Guideline: intestinal microbiota transplantation (IMT). AGA clinical symposium. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 3-6; Chicago, IL. Sp1048.
4. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. Update: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:59-76.
5. Gellad ZF, Diamond S, Crockett SD, et al. AGA clinical practice update on telemedicine in gastroenterology: commentary. *Gastroenterology*. 2023;164:690-5.

CAPÍTULO 14

Guías en enfermedades hepáticas

Nayelli C. Flores-García* y A. Ramos-Pineda

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD) PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA Y EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO¹

Introducción

Los avances más importantes en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) están en relación con los biomarcadores y pruebas no invasivas para la identificación de pacientes con esteatohepatitis por hígado graso no alcohólico (NASH) de alto riesgo que se define como NASH confirmada por biopsia con fibrosis grado 2 o superior.

Definiciones y epidemiología

La NAFLD incluye pacientes con esteatosis macrovesicular (en el 5% o más de hepatocitos) en ausencia de factores adicionales de esteatosis y con bajo o nulo consumo de alcohol. El espectro de la enfermedad abarca distintas etapas: esteatosis hepática, esteatohepatitis por hígado graso y cirrosis.

Se estima que la prevalencia de NAFLD es del 25-30% en la población general, pero tiene variaciones de acuerdo con la subpoblación estudiada. En cambio, se ha identificado NASH en el 14% de la población asintomática. Tanto la fibrosis clínicamente significativa (grado 2 o mayor) como la fibrosis avanzada (grado 3 o 4) han aumentado de forma rápida, por lo que se espera que la incidencia de complicaciones asociadas a la hepatopatía crónica aumente de dos a tres veces en el año 2030.

Historia natural de la progresión de la enfermedad

La fibrosis y la presencia de inflamación son los principales predictores de la enfermedad, aunque existe morbilidad y mortalidad por causas hepáticas y neoplasias extrahepáticas incluso en la ausencia de fibrosis en la biopsia inicial. El grado de fibrosis identificado se ha asociado fuertemente al pronóstico de los pacientes. Es importante enfatizar que la enfermedad cardiovascular y neoplasias no hepáticas son las principales causas de muerte en pacientes con NAFLD sin fibrosis avanzada.

Fisiopatología molecular y celular

Cuando existe un excedente de aporte de energía que contribuya a la expansión del tejido adiposo, existe un riesgo de resistencia a la insulina (elemento casi universal en NAFLD). De forma paralela existen diversos factores genéticos que contribuyen a la fisiopatología de NAFLD y NASH: polimorfismo I148M de PNPLA3, polimorfismos en TM6SF2 y MBPOAT7, variantes de HSD17B13 y CIDEB.

Comorbilidades asociadas a la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Existen diferentes factores asociados al desarrollo de NAFLD que a su vez pueden preceder el desarrollo de otras enfermedades, lo cual puede contribuir a un mayor riesgo de progresión histológica de NASH y mortalidad por cualquier causa. La presencia y gravedad de la obesidad

*Correspondencia:

Nayelli C. Flores-García
E-mail: ncointa@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 7 de junio de 2023

se asocia al grado de progresión de NAFLD. La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es el factor de mayor impacto para el desarrollo de NAFLD, progresión de fibrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). La hipertensión arterial es común en pacientes con NAFLD, pero a diferencia de la asociación con obesidad y DMT2, no se ha establecido si es un factor de desarrollo de NAFLD/NASH o la consecuencia de procesos metabólicos subyacentes comunes.

La enfermedad cardiovascular (ECV) tiene una fuerte asociación con la NAFLD. Además, hay una fuerte asociación entre NAFLD y la presencia de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca y arritmias. Optimizar el manejo de factores de riesgo es crucial para reducir la morbilidad y mortalidad por ambas causas. La presencia de NAFLD se asocia a un riesgo dos veces mayor de enfermedad renal crónica.

Evaluación inicial de un paciente con la enfermedad por hígado graso no alcohólico

La mayoría de los pacientes con NAFLD se detectan de forma incidental en estudios de imagen o con alteración de química hepática. Se debe realizar un tamizaje de comorbilidades metabólicas, consumo de alcohol y exclusión de otras causas de hepatopatía. Además, se deben identificar datos de resistencia a la insulina y hepatopatía avanzada. Es importante considerar causas atípicas de esteatosis cuando existe un perfil clínico no asociado a comorbilidades metabólicas.

Se debe cuantificar el consumo de alcohol como cofactor de progresión de hígado graso. El consumo moderado-intenso de alcohol (> 21 g/día en mujeres, > 31 g/día en hombres) aumenta la probabilidad de fibrosis avanzada, particularmente en pacientes con obesidad o DMT2. En pacientes con fibrosis grado 2 o mayor se debe indicar la abstinencia completa de alcohol.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico en individuos delgados

Se puede identificar NAFLD en personas que no presenten sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] < 25 kg/m² o < 23 kg/m² en individuos asiáticos). La prevalencia va del 4.1 al 19%. Factores que contribuyen a la fisiopatología son: comorbilidades metabólicas, aumento de adiposidad visceral, disminución de masa muscular, uso de alcohol y alteraciones en el microbioma intestinal. Se han identificado factores genéticos específicos de esta población.

Tamizaje para la presencia de fibrosis clínicamente significativa

Se recomienda el tamizaje de fibrosis clínicamente significativa en poblaciones selectas: DMT2, obesidad con complicaciones metabólicas, historia familiar de cirrosis o uso significativo de alcohol.

Biomarcadores/pruebas no invasivas para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Aunque la biopsia es el estándar de referencia para la estadificación de la NASH, tiene limitaciones importantes y solo se debe reservar para casos selectos (biomarcadores/pruebas no invasivas [NIT] indeterminados, incertidumbre diagnóstica, alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST] persistentemente elevadas).

Identificación y cuantificación no invasiva de esteatosis hepática

Si bien el ultrasonido hepático se usa frecuentemente, carece de sensibilidad para la detección de grados menores de esteatosis y solo da una medida subjetiva. No puede descartar la presencia de NASH o fibrosis, por lo que no se recomienda como tamizaje de esteatosis hepática. El parámetro de atenuación controlada (CAP) medido en conjunto con la elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE) provee una medida semicuantitativa de la esteatosis hepática, pero no es tan útil para la medición de cambios en el porcentaje de grasa hepática. La fracción grasa de densidad de protones por resonancia magnética (PDFF) es un biomarcador reproducible y preciso para la cuantificación de grasa hepática.

Estimación de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico probable o confirmada

Los NIT derivados de variables clínicas pueden estimar la presencia de fibrosis avanzada. El más comúnmente utilizado es FIB-4 (edad, ALT, AST y plaquetas). Supera otros *scores* para identificar pacientes con una baja probabilidad de fibrosis avanzada, además de que un cambio de categoría puede valorar la progresión clínica (< 1.3 leve, 1.3-2.67 moderado, > 2.67 grave). El panel ELF es una prueba sérica

patentada de tres elementos (ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 y el péptido N-terminal procolágeno III). Un puntaje > 9.8 detecta de forma confiable pacientes con NAFLD con riesgo de progresión a cirrosis y eventos clínicos relacionados con el hígado.

La rigidez hepática es una característica física del hígado que aumenta con la fibrosis, pero también con otros procesos como congestión pasiva, inflamación y enfermedades infiltrativas. La VCTE (p. ej., Fibroscan®) es el método más comúnmente utilizado. Una medición de rigidez hepática (LSM) < 8 kPa se usa para descartar fibrosis avanzada. Valores entre 8-12 kPa se pueden asociar con fibrosis en NASH y > 12 kPa se asocian a una alta probabilidad de fibrosis avanzada. Un abordaje secuencial con FIB-4 > 3.48 y LSM > 20 kPa tiene una especificidad del 90% para identificar pacientes con cirrosis, pero con una baja sensibilidad. En cambio, la elastografía por resonancia magnética (MRE) es más sensible para la detección de fibrosis grado 2 o superior, se considera el biomarcador no invasivo más sensible para detección de fibrosis en NAFLD. Una medición ≥ 5 kPa es sugerente de cirrosis y del 9% de riesgo de descompensación, mientras que 8 kPa con un riesgo del 20% de descompensación o muerte. Es importante notar que, aunque los valores de VCTE y MRE son en kPa, sus escalas son diferentes.

Existen varios biomarcadores séricos y de imagen en estudio para la detección de NASH. NIS-4 (micro-RNA-34a, alfa-2 microglobulina, YKL-40 y hemoglobina glucosilada) se utiliza para la detección de pacientes con NASH de alto riesgo. La cT1 es una técnica de imagen para la detección de NASH de alto riesgo. No se han establecido puntos de corte validados. FibroScan-AST (FAST) es un *score* compuesto de rigidez hepática, CAP y AST sérica para detección de NASH de riesgo. Aun así, la MRE combinada con FIB-4 (MEFIB) ha demostrado superioridad para detectar riesgo de descompensación hepática.

Tratamiento

Una pérdida de peso del 3-5% mejora la esteatosis, pero generalmente se requiere > 10% de pérdida de peso para mejorar NASH y fibrosis. El consumo de tres o más tazas de café se asocia a reducción del riesgo de NAFLD y fibrosis hepática. Se ha recomendado realizar ejercicio al menos cinco veces por semana por un total de 150 minutos por semana o un aumento de > 60 minutos por semana para mejorar NAFLD. También se ha sugerido que el ejercicio más vigoroso, así como su combinación con dieta, mejora la histología de la NASH; a mayor intensidad del ejercicio, mayor impacto en reducción de la fibrosis.

Cirugía bariátrica

Generalmente los criterios para considerar tratamiento con cirugía bariátrica son IMC ≥ 40 kg/m² sin importar las comorbilidades o IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades (DMT2, pre-DM, hipertensión descontrolada, osteoartritis de cadera o rodilla, incontinencia urinaria). La NAFLD y la NASH son condiciones cada vez más aceptadas como comorbilidades con beneficio de cirugía bariátrica, sin embargo se han excluido de muchas series. Se ha demostrado que la cirugía bariátrica puede mejorar la NASH, la fibrosis hepática e inducir una pérdida de peso de hasta el 30%, curar diabetes y disminuir la morbimortalidad asociada. Los procedimientos restrictivos resultan en una pérdida de peso menor a la de procedimientos malabsortivos. Existen opciones bariátricas y metabólicas vía endoscópica prometedoras.

Uso de medicamentos disponibles

El uso de vitamina E (Estudio PIVENS) 800 UI al día por 96 semanas mejoró la histología (Score NAS) en comparación con placebo. También se ha demostrado reducción en aminotransferasas con una posible traducción en parámetros histológicos de esteatosis e inflamación. No se ha demostrado reducción en fibrosis, pero sí menores tasas de descompensación hepática.

Las tiazolidinedionas son ligandos del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma aprobados para el tratamiento de DMT2. En pacientes con NASH, el tratamiento mejora la histología y resistencia a la insulina. Los efectos adversos asociados incluyen: ganancia de peso, osteoporosis, así como el riesgo potencial de deterioro en insuficiencia cardíaca en pacientes en riesgo.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1Ra) tienen efectos biológicos múltiples sobre el metabolismo de lípidos y glucosa, además de efectos de pérdida de peso y beneficios cardiovasculares. A pesar del uso para DMT2 y obesidad, aún no han sido aprobados para el tratamiento de la NASH. Se ha demostrado el beneficio de liraglutida en la NASH para mejoría de la esteatosis, resolución y reducción de fibrosis. La semaglutida ha mostrado beneficios de resolución de NASH sin deterioro en fibrosis en pacientes con fibrosis grado 1-3. La tirzepatida es un agonista de GLP-1/polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) para el tratamiento de DMT2 que ha mostrado utilidad para pérdida de peso, así como una reducción del contenido de grasa hepática, sugiriendo un posible beneficio en la NASH. Los inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa tipo

2 (SGLT-2) están aprobados para el tratamiento de DMT2. Pueden inducir una pérdida de peso del 2-3% y tienen efectos cardioprotectores. Existe evidencia limitada para mejoría de la esteatosis hepática, pero no se ha definido su impacto en la histología hepática.

Marcadores subrogados de respuesta histológica al tratamiento

Los datos sobre el uso de biomarcadores en un contexto dinámico todavía están en desarrollo. La reducción de ALT (≥ 17 UI/l) correlaciona con la mejoría histológica y su normalización puede predecir resolución de la NASH. Aún no se ha identificado el punto de corte ideal asociado a mejoría en la fibrosis o si se requieren diferentes puntos de corte en diferentes mecanismos. También se ha demostrado que el uso de FIB-4, FAST, ELF, VCTE y otros marcadores se correlaciona con reducción de la fibrosis histológica. Por otro lado, la reducción $\geq 30\%$ de PDFF se asocia a una probabilidad mayor de resolución de la NASH, pero no se han establecido los puntos de corte en LSM que correlacionen con mejoría en fibrosis. Asimismo, la combinación de diferentes parámetros requiere validación en estudios multicéntricos grandes. Y finalmente se requerirá validar si el cambio en NTI es específico de cada mecanismo o para el tratamiento en general.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL)-INTERNATIONAL LIVER CANCER ASSOCIATION (ILCA) PARA EL MANEJO DEL COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO²

Este documento se formuló con el objetivo de guiar a los médicos para un abordaje basado en evidencia en el diagnóstico, pronóstico y retos terapéuticos del colangiocarcinoma intrahepático (iCCA). Este tipo de colangiocarcinoma representa la segunda neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente después del CHC.

Clasificación

La clasificación anatómica actual del CCA incluye los siguientes subtipos: colangiocarcinoma intrahepático (iCCA), colangiocarcinoma perihiliar y colangiocarcinoma distal.

Por otra parte, tal como ha propuesto la 5.ª clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se puede

subclasificar al iCCA en subtipo de conductos grandes y conductos pequeños, pues esto tiene utilidad clínica, con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Clínicamente, el subtipo de conductos grandes ocurre en colangitis crónica asociada con colangitis esclerosante primaria (CEP), hepatolitiasis y fascioliasis hepática, mientras que la variedad de conductos pequeños se relaciona con hepatopatías crónicas no biliares como hepatitis virales y síndrome metabólico; los resultados a largo plazo son mejores en este subtipo en comparación con el de conductos grandes. La distinción entre el subtipo formador de masa (FM) o FM+ IP (infiltrante periductal) es importante, dado que determina la decisión del tipo de cirugía; el subtipo FM+ IP tiene peor pronóstico que el FM debido a que se presenta con invasión linfática y perineural con mayor frecuencia.

Factores de riesgo

Según diversos estudios, no hay factores de riesgo identificables en aproximadamente el 60 a 70% de los iCCA. En relación con la CEP, se sugiere vigilancia anual para CCA con herramientas radiológicas no invasivas, particularmente con colangiopancreatografía por resonancia magnética y puede agregarse determinación de Ca19-9 anual. En Occidente, la CEP es el principal factor de riesgo para CCA, con una incidencia entre el 0.6 al 1.5% por año y prevalencia del 6 al 13%. Aproximadamente el 50% de los CCA se identifican dentro del primer año de presentación de la CEP. Tanto en personas que viven con cirrosis como en aquellas que tienen infección hepática por fasciola, se recomienda un ultrasonido semestral. La fascioliasis hepática es el principal factor de riesgo para iCCA en Asia.

Prevención de colangiocarcinoma intrahepático en poblaciones específicas

Para prevenir infección y reinfección por fasciola, es importante realizar campañas educativas como el modelo Lawa, que consiste en tratamiento antihelmíntico, aplicación de métodos de educación intensiva en salud, monitorización del ecosistema y participación comunitaria activa. En cuanto a la hepatolitiasis, no es posible dar una recomendación de hepatectomía para prevenir el iCCA.

Diagnóstico y estadificación

Aunque aún es debatible en pacientes con enfermedad potencialmente resecable, se recomienda la biopsia del tumor para establecer el diagnóstico definitivo de iCCA. Estudios de inmunohistoquímica pueden ser útiles para

conformar o diagnosticar iCCA y sus subtipos, en especial el panel K7(+), K19(+), K20(-).

Para pacientes con alto riesgo de recurrencia (ganglios o márgenes positivos, invasión vascular o enfermedad intrahepática multifocal), se sugiere hacer un perfil molecular completo al momento del diagnóstico. Para la estadificación del iCCA, se debe usar RM en vez de tomografía computarizada (TC). La utilidad de la TC por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa es de utilidad para las metástasis a ganglios linfáticos.

Tratamiento

El único tratamiento curativo del iCCA es la resección con márgenes negativos, que puede lograrse con hemihepatectomía, hepatectomía extendida y segmentectomía, entre otros. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes son irresecables debido al diagnóstico tardío. Se recomienda la resección quirúrgica R0, pues se asocia con mejores resultados. En pacientes con hepatopatía crónica, la presencia de hipertensión portal usualmente representa una contraindicación para la resección hepática.

En pacientes con hígado normal, del 25 al 30% de volumen hepático remanente (VHR) es suficiente para prevenir la insuficiencia hepática en la fase posquirúrgica, mientras que se requiere más del 40% de VHR en quienes tienen enfermedad hepática crónica. También se puede considerar embolización de la vena porta para buscar hipertrofia del parénquima en quienes no tienen suficiente VHR.

No hay evidencia suficiente para recomendar resección en vez de terapia locorregional o sistémica en personas con iCCA e involucro vascular macroscópico de la vena cava inferior, vena porta o vena hepática.

La quimioterapia sistémica neoadyuvante puede considerarse en pacientes con enfermedad técnicamente compleja pero resecable si una resección R1 es probable.

El trasplante hepático (TH) para iCCA en etapa temprana (≤ 3 cm) que surge en el escenario de cirrosis hepática puede considerarse, preferiblemente bajo protocolos de estudio. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que en muchos centros el iCCA aún representa una contraindicación para el TH debido a las tasas altas de recurrencia, siendo la invasión microvascular y pobre diferenciación tumoral factores para dicha recurrencia.

Tratamiento de la enfermedad irresecable

Los pacientes con iCCA irresecable y buen estado funcional deben tratarse con GemCis (como quimioterapia de primera línea), con la adición de durvalumab cuando esté disponible. Procedimientos como radioterapia interna selectiva, quimioembolización y quimioterapia intraarterial son una alternativa viable y segura en pacientes seleccionados con enfermedad irresecable. En pacientes irresecables o inoperables con iCCA < 2 cm se puede considerar la ablación térmica como una buena alternativa cuando sea segura y posible.

Terapia dirigida e inmunoterapia

Algunas anomalías de los genes *FGFR2* e *IDH1/2* se han vuelto clínicamente relevantes, por lo que es importante mencionar la aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) de pemigatinib, un inhibidor selectivo de FGFR2, para CCA localmente avanzado o metastásico con fusión o rearrreglos de FGFR2, y también se puede mencionar la aprobación de infigratinib y futibatnib.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-835.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical practice guidelines on intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;79(1):181-208.

CAPÍTULO 15

Guías en endoscopia

Omar Edel Trujillo-Benavides

INTRODUCCIÓN

La información médica continúa aumentando a un ritmo acelerado y existen desafíos para mantenerse al día con esta información que a veces puede ser contradictoria. Las guías clínicas pueden ser útiles en este contexto y pueden ayudar en la toma de decisiones, reducir la variación en la atención y apoyar las actividades de mejora de la calidad. Aunque no reemplazan el juicio clínico y su aplicación debe ser individualizada para cada paciente¹.

En este capítulo se presenta una selección de las guías clínicas sobre endoscopia que se presentaron o discutieron en los foros internacionales *United European Gastroenterology Week* (UEGW) 2022 y *Digestive Disease Week* (DDW) 2023.

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR VÁRICES ESOFAGOGÁSTRICAS: GUÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

En esta guía, ampliamente discutida tanto en la UEGW 2022 como en la DDW 2023, se enfatiza la importancia de utilizar una estrategia de transfusión restrictiva, a partir de un nivel de hemoglobina < 7 g/dl, con el objetivo de mantener el nivel entre 7 y 9 g/dl (recomendación fuerte con evidencia de alta calidad). De igual manera se destaca la necesidad de iniciar agentes vasoactivos como terlipresina, octreótida o somatostatina al momento de presentación de todos los pacientes con sospecha de hemorragia

varicosa; también es una recomendación fuerte y con evidencia de alta calidad².

Por otro lado, en estas guías se sugiere realizar la evaluación endoscópica dentro de las primeras 12 horas de presentación del paciente una vez que haya sido hemodinámicamente resucitado (recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada). El tratamiento endoscópico de elección para las várices esofágicas es la ligadura y para las várices gástricas la inyección de cianoacrilato.

Finalmente, la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) no recomienda la transfusión de plasma fresco congelado como parte del manejo inicial, ni la transfusión de plaquetas de manera sistemática o un número específico de plaquetas para indicar su transfusión. Los agentes antitrombóticos se deben suspender temporalmente y su reinicio dependerá del riesgo de trombosis y recurrencia de hemorragia de cada paciente².

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA AGUDA: GUÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

En esta guía clínica una de las primeras recomendaciones es utilizar el índice de Oakland³ en pacientes que se presentan con hemorragia de tubo digestivo bajo para decidir si el paciente requiere ingreso hospitalario o puede continuar su manejo como paciente externo. De igual manera que en la hemorragia de tubo digestivo alto, también se recomienda utilizar una estrategia de transfusión restrictiva indicando la transfusión cuando el nivel de

*Correspondencia:

Omar Edel Trujillo-Benavides
E-mail: omaredel@hotmail.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

hemoglobina es < 7 g/dl para lograr un nivel postranfusión entre 7 y 9 g/dl⁴.

Uno de los cambios que reporta esta guía es que se recomienda que la colonoscopia se realice en algún momento durante la estancia hospitalaria, ya que no existe evidencia de alta calidad de que la colonoscopia temprana (dentro de las primeras 24 horas) influya sobre el pronóstico del paciente. Esta recomendación es fuerte, aunque para la fecha en la que fue publicada esta guía la calidad de la evidencia era baja⁴.

Esta guía sugiere que los pacientes con hemorragia de tubo digestivo bajo que se encuentran hemodinámicamente inestables sean sometidos inicialmente a una angiografía computarizada para localizar el sitio de la hemorragia y poder ofrecer tratamiento endoscópico o radiológico⁴.

MANEJO DE PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA AGUDA: UNA GUÍA DEL COLEGIO AMERICANO DE GASTROENTEROLOGÍA ACTUALIZADA

La actualización de las guías del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) publicadas este año 2023 hacen énfasis en utilizar una estrategia de transfusión restrictiva, al igual que las guías europeas; por otro lado, recomiendan la reversión del tratamiento antitrombótico en aquellos pacientes que toman antagonistas de la vitamina K y que presentan un evento de hemorragia de tubo digestivo bajo que amenaza la vida y tienen un INR (*International Normalized Ratio*) que substancialmente excede el rango terapéutico. De igual forma esta recomendación se extiende a pacientes que toman anticoagulantes orales directos que se presentan con la misma condición clínica. También recomienda utilizar el índice de Oakland para decidir si el paciente debe ser ingresado a hospital o puede continuar su evaluación como paciente externo⁵.

En relación con el momento de realizar la colonoscopia, el ACG, al igual que la ESGE, recomienda realizar el procedimiento durante la hospitalización del paciente, ya que la colonoscopia urgente (dentro de las primeras 24 horas) no ha mostrado un impacto benéfico en el pronóstico del paciente. En esta guía la recomendación también es fuerte y, a diferencia de las guías de la ESGE sobre este tema, la calidad de la evidencia es moderada⁵.

Para el tratamiento endoscópico recomienda tomar la decisión con base en la causa de la hemorragia. Si la causa es diverticular se puede emplear ligadura endoscópica, clips hemostáticos o coagulación térmica; en el caso de angioectasias colónicas se sugiere emplear coagulación

con plasma de Argón, mientras que cuando la causa sea una hemorragia pospolipectomía se sugiere utilizar clips hemostáticos. Otras modalidades terapéuticas como los polvos hemostáticos inertes, los clips montados sobre el endoscopio y la inyección de adrenalina diluida se pueden utilizar como tratamientos complementarios⁵.

GUÍA DE LA SOCIEDAD ESTADOUNIDENSE DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL SOBRE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA PANCREATITIS POSTERIOR A COLAGIOPANCREATOGRFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA: RESUMEN Y RECOMENDACIONES

Esta guía aborda el papel de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) rectales, la canulación guiada por contraste vs. la asistida por alambre, la colocación profiláctica de prótesis pancreáticas y la hidratación agresiva vs. moderada en pacientes no seleccionados, aquellos sin factores de riesgo, para disminuir el riesgo de pancreatitis post- colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (PEP)⁶.

Antes de iniciar una CPRE, la Sociedad Estadounidense de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) recomienda utilizar AINE rectales en todos los pacientes (no seleccionados y de alto riesgo), esta es una recomendación fuerte con una calidad de la evidencia moderada⁶.

Durante una CPRE, se sugiere la canulación asistida por guía en lugar de guiarse por inyección de contraste en pacientes no seleccionados; y en pacientes de alto riesgo de pancreatitis se recomienda colocar prótesis pancreáticas profilácticas cuando se canula de manera repetida o profunda el conducto pancreático, o cuando se realiza ampulectomía. El grupo de pacientes de alto riesgo para pancreatitis incluye: pacientes con canulación difícil, antecedente de PEP y esfinterotomía con precorte sin técnica de fistulotomía⁶.

En el periodo periprocedimiento y después de la CPRE, se sugiere una hidratación agresiva en pacientes no seleccionados. Esta recomendación es condicional y la calidad de la evidencia es moderada⁶.

Se pueden tomar varias medidas antes, durante y después del procedimiento para reducir el riesgo de PEP. Los AINE rectales antes o durante el procedimiento reducen la PEP en pacientes no seleccionados y en aquellos con alto riesgo. Intraprocedimiento, la canulación guiada por alambre disminuye la PEP en comparación con la canulación asistida por contraste, y en pacientes de alto riesgo, el uso de profilácticos, los *stents* pancreáticos, reducen la

PEP general, así como la PEP moderada y grave. Después del procedimiento, la hidratación intensiva reduce la PEP en pacientes no seleccionados que se someten a CPRE⁶.

ACTUALIZACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA SOBRE NUEVAS TECNOLOGÍAS E INNOVACIÓN PARA LA VIGILANCIA Y LA DETECCIÓN EN EL ESÓFAGO DE BARRETT: REVISIÓN DE EXPERTOS

Con el objetivo de proporcionar una actualización sobre los avances e innovación con respecto a la detección y vigilancia de esófago de Barrett (EB), la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publica esta guía basada en una revisión de expertos⁷.

La primera recomendación es considerar una evaluación endoscópica estándar en individuos con al menos tres factores de riesgo establecidos para EB y adenocarcinoma esofágico (ACE), incluidas las personas que son hombres, no hispanos, edad > 50 años, con antecedentes de tabaquismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica, obesidad o antecedentes familiares de EB o ACE⁷.

La detección y vigilancia endoscópica de pacientes con EB debe realizarse con endoscopia de luz blanca de alta definición y cromoendoscopia virtual, y con un tiempo adecuado inspeccionando el segmento de Barrett⁷.

Los exámenes endoscópicos de detección y vigilancia deberían definir la extensión del EB utilizando un sistema de clasificación estandarizado que documente la extensión circunferencial y máxima del esófago con epitelio columnar (clasificación de la Praga) con una descripción clara de puntos de referencia, ubicación y características de lesiones visibles cuando estén presentes⁷.

La toma de biopsias durante los exámenes endoscópicos de detección y vigilancia debe realizarse utilizando el protocolo de biopsia de Seattle (biopsias de cuatro cantidades cada 1-2 cm y biopsias objetivo de cualquier lesión visible)⁷.

Los pacientes con neoplasia relacionada deben ser enviados a endoscopistas con experiencia en imágenes avanzadas, resección y ablación. Los pacientes con EB sin displasia deben someterse a una endoscopia de vigilancia en tres a cinco años⁷.

CONCLUSIÓN

El objetivo de realizar guías para la práctica clínica es sugerir abordajes de manejo para problemas médicos particulares, y se realizan con la recopilación e interpretación de la investigación científica válida, que se deriva de una revisión extensa de la literatura publicada. Al ejercer el juicio clínico, los proveedores de atención médica deben incorporar esta guía junto con las necesidades, los deseos y los valores de los pacientes para atender plena y adecuadamente a estos. Estas guías están destinadas a ser flexibles, y no necesariamente indican el único enfoque aceptable.

FINANCIAMIENTO

El autor declara haber recibido financiamiento de los laboratorios Chinoin y Medix para la UEGW 2022 y la DDW 2023.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor es conferencista para Laboratorios Chinoin, Laboratorios Carnot y Laboratorio Grünenthal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manski-Nankervis JA. Guidelines: innovation needed to overcome barriers to use. *Austr Prescr.* 2022;45:72-3.
2. Gralnek IM, Camus-Duboc M, Garcia-Pagan JC, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54:1094-20.
3. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:635-43.
4. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53:850-68.
5. Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, et al. Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:208-31.
6. Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2023;97:153-62.
7. Muthusamy VR, Wani S, Gyawali CP, et al. AGA clinical practice update on new technology and innovation for surveillance and screening in Barrett's esophagus: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:2696-706.

ENFERMEDAD DIVERTICULAR DEL COLON

Las sociedades alemanas de gastroenterología y de cirugía visceral publicaron conjuntamente en la revista *United European Gastroenterology* en diciembre de 2022^{1,2} las guías alemanas de manejo de la enfermedad diverticular/diverticulitis, donde se analizan aspectos médicos y quirúrgicos de la enfermedad, en este resumen nos centraremos en los aspectos quirúrgicos, que fueron publicados en la segunda parte de las guías².

La evaluación de la literatura se condujo de acuerdo con los criterios de 2011 del Centro Oxford para medicina basada en evidencia, cuando los estudios fueron de cohortes o caso-control, con la escala Newcastle-Ottawa. Las recomendaciones se emiten por los grupos de trabajo basados en la evidencia: A, recomendación robusta, debe seguirse; B, recomendación que debe seguirse, y 0, abierta a criterio, puede seguirse. Finalmente, clasifican el grado de consenso en > 95%, entre el 75 y el 95%, entre el 50 y el 75%, y sin consenso (< 50%).

Tratamiento conservador vs. quirúrgico

- Después de un ataque agudo de diverticulitis no complicada, no hay indicación para realizar una resección sigmoidea electiva independientemente de la historia médica del enfermo. Nivel de evidencia 2, recomendación B, consenso > 95%.
- En pacientes con diverticulitis aguda no complicada con síntomas persistentes la resección sigmoidea electiva puede llevar a una mejoría en la calidad de

vida del paciente. Nivel de evidencia 2, recomendación 0, consenso > 95%.

- Los pacientes con diverticulitis aguda con microabscesos deben ser hospitalizados y tratados con antibióticos. La cirugía electiva no está indicada si tiene éxito la terapia conservadora. Nivel de evidencia 3, recomendación B, consenso > 95%.
- Los abscesos retroperitoneales o paracólicos > 3 cm pueden ser drenados por radiología intervencionista. Nivel de evidencia 3, recomendación 0, consenso > 95%.
- Los pacientes con diverticulitis aguda con macroabscesos deben ser hospitalizados para antibioticoterapia y referidos al cirujano para su opinión. Nivel de evidencia 2, recomendación A, consenso > 95%.
- Los pacientes con diverticulitis complicada con macroabscesos que han sido tratados con éxito de forma conservadora pueden ser candidatos a cirugía electiva una vez que ceda la inflamación. Nivel de evidencia 2, recomendación 0, consenso > 95%.
- La cirugía electiva después de una diverticulitis complicada con macroabscesos debe efectuarse seis semanas después de terminado el tratamiento conservador. Nivel de evidencia 2, recomendación B, consenso > 95%.
- Los pacientes con perforación evidente y peritonitis deben ser operados dentro de las primeras 6 h después del diagnóstico (cirugía de emergencia). Nivel de evidencia 3, recomendación B, consenso > 95%.
- La diverticulitis crónica recurrente con evidencia de fístulas o estenosis debe ser tratada quirúrgicamente. Nivel de evidencia 3, recomendación B, consenso > 95%.

*Correspondencia:

Fernando José Ignacio Quijano-Orvañanos
E-mail: fequor@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 13 de junio de 2023

Técnica quirúrgica

- Si es técnicamente posible, la resección de sigmoides por invasión mínima debe ser favorecida sobre la cirugía abierta. Nivel de evidencia 2, recomendación B, consenso > 95%.
- La cirugía puramente laparoscópica, laparoscopia asistida, robótica o mano-asistida son procedimientos aceptados y seguros. Nivel de evidencia 3, consenso > 95%.
- En diverticulitis perforada con peritonitis generalizada, la resección de sigmoides con anastomosis primaria e ileostomía protectora debe ser la cirugía de elección, en pacientes inestables o con sepsis debe realizarse el procedimiento de Hartmann. Nivel de evidencia 2, recomendación B, consenso > 95%.
- Aceptando que la anastomosis está bien realizada técnicamente, las suturas manuales o con engrapadora son equivalentes. Nivel de evidencia 1, consenso > 95%.
- La falla de anastomosis después de la resección sigmoidea debe ser tratada de acuerdo con la severidad clínica, si ocurre una peritonitis difusa debe efectuarse la reintervención con creación de un estoma (protector o terminal). Nivel de evidencia 4, recomendación B, consenso > 95%.

Comentario

Conforme el conocimiento de la enfermedad diverticular del colon y sus complicaciones ha ido mejorando, los conceptos de diagnóstico, evolución y tratamiento han cambiado en forma drástica y el manejo de estos pacientes es cada vez más conservador y centrado en el caso clínico en particular.

Cada vez es más evidente que la cirugía para la enfermedad diverticular del colon no está indicada después del primer episodio de diverticulitis no complicada; de hecho, las guías son muy enfáticas en este enunciado y el nivel de evidencia y consenso es alto. Históricamente la cirugía se indicaba después de uno o dos ataques para prevenir una complicación catastrófica, estas y otras guías ya no recomiendan cirugía electiva para dichos pacientes. La indicación quirúrgica en pacientes con síntomas persistentes después de ataques repetidos bien documentados debe individualizarse, y las guías alemanas que revisamos sugieren que los síntomas pueden mejorar con cirugía.

Las indicaciones para cirugía en pacientes con diverticulitis complicada son más francas, sobre todo en casos de diverticulitis grado III o IV; en casos de diverticulitis con abscesos mayores a 4 cm, si clínicamente es factible debe iniciarse con el drenaje percutáneo y dependiendo de la evolución pueden operarse seis semanas después

de dicha intervención. Otras complicaciones como fistula y estenosis son indicaciones claras de cirugía. Respecto a la técnica quirúrgica, hay un consenso robusto en cuanto a que la cirugía de invasión mínima tiene ventajas sobre la cirugía abierta; habría que comentar que dichas ventajas siempre son dependientes de que existan las facilidades y que el equipo quirúrgico tenga experiencia en dicho procedimiento. Finalmente, rechazan la técnica de lavado y drenaje para diverticulitis complicada grado III y sugieren que siempre se elimine el foco séptico resecaando el segmento inflamado del colon, no es necesario reseca todos los segmentos que tengan divertículos, la anastomosis debe hacerse al recto y en caso de duda o de enfermedad severa realizar una oostomía derivativa.

COLECISTITIS LITIÁSICA Y COLEDOCOLITIASIS

La Sociedad Danesa de Cirugía publica en la revista escandinava de cirugía las guías nacionales para el tratamiento de la colelitiasis sintomática³. Usan la metodología GRADE, que separa tanto el análisis de la calidad de la evidencia como la fuerza de la recomendación. Analizan un total de 56 trabajos prospectivos, comparativos al azar, que encuentran en una búsqueda exhaustiva de la literatura. Plantean siete preguntas de importancia clínica y emiten recomendaciones que califican como robustas o débiles, calidad de la evidencia y preferencia de los pacientes.

¿Los pacientes con colecistitis litiásica sintomática no complicada deben ser operados o se les debe ofrecer solo observación?

Sugieren que a estos pacientes se les puede ofrecer solamente observación como una alternativa a la colecistectomía por laparoscopia, en particular en pacientes con síntomas leves, con intervalos muy largos entre síntomas, pacientes geriátricos y con varias morbilidades, así mismo sugieren que debemos involucrar al paciente en la decisión.

Esta sugerencia es una recomendación débil y la calidad de la evidencia es muy baja.

¿Debe ofrecerse una colecistectomía temprana o electiva en casos de colecistitis aguda?

Para contestar esta pregunta evaluaron 16 trabajos originales. La cirugía electiva se realizó de seis a ocho semanas

posterior al evento de colecistitis aguda, la urgente en la misma hospitalización, no encontraron diferencias en cuanto a morbimortalidad postoperatoria, la cirugía temprana tuvo ventajas en cuanto a días de hospitalización, costo y readmisiones hospitalarias. En cuanto a cirugía temprana recomiendan que se haga tan pronto como un cirujano competente esté disponible y realizarla de día.

La cirugía temprana se recomienda para pacientes con colecistitis aguda. Esta sugerencia es una recomendación robusta y con calidad de evidencia moderada.

En pacientes con colecistitis aguda, ¿debe ofrecerse drenaje de la vesícula antes de la colecistectomía laparoscópica?

Recomiendan considerar el drenaje como procedimiento inicial y realizar la colecistectomía de seis a ocho semanas después en pacientes de alto riesgo con contraindicaciones temporales para cirugía. Recomendación débil con calidad de evidencia muy baja.

En pacientes de alto riesgo con colecistitis aguda, ¿el drenaje percutáneo debe ofrecerse en lugar de la colecistectomía laparoscópica?

Para contestar esta pregunta analizaron un estudio prospectivo, comparativo al azar, y uno de cohortes. En el grupo de drenaje la necesidad de intervenciones subsiguientes y morbilidad fue mayor, por lo que recomiendan favorecer la colecistectomía laparoscópica si no hay contraindicaciones formales para cirugía. Calidad de evidencia baja, recomendación débil.

¿A los pacientes con coledocolitiasis se les debe ofrecer colecistectomía laparoscópica y CPRE en un solo procedimiento o estas deben realizarse en dos etapas?

Incluyen 22 estudios originales, de ellos en 14 la coledocolitiasis estaba confirmada por colangiografía retrógrada (CRM), colangiopancreatografía retrógrada o ultrasonido endoscópico (UE), la colecistectomía con eliminación de la coledocolitiasis en un solo procedimiento tuvo menor morbilidad y la necesidad de procedimientos subsiguientes fue menor. Recomendación débil en un solo procedimiento, ya sea la exploración de vías biliares laparoscópica, la

técnica de *rendezvous* con CPRE transoperatoria, o la CPRE transoperatoria sin *rendezvous* de acuerdo con las facilidades del hospital en el que se trabaja. Recomendación robusta, calidad de evidencia moderada.

¿Los pacientes de alto riesgo con coledocolitiasis deben ser tratados con extracción de los litos del colédoco con o sin colecistectomía concomitante?

No se encontraron diferencias en morbimortalidad en los trabajos analizados, con mortalidades del 20% sin colecistectomía vs. 14% con colecistectomía. Cuando no se realizó colecistectomía concomitante el número de readmisiones fue mayor, así como la necesidad de nuevas intervenciones. Recomendación robusta, calidad de evidencia baja.

Los pacientes con enfermedad vesicular aguda y sospecha de coledocolitiasis ¿deben tener colangiografía transoperatoria o CPRE?

El análisis de ocho estudios favorece el uso de la CRM o UE sobre la CPRE o la colangiografía transoperatoria, sugieren que la CPRE no debe usarse como procedimiento diagnóstico y que la colangiografía transoperatoria se use de acuerdo con la decisión del cirujano. Recomendación robusta, calidad de evidencia baja.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La AGA publicó dos trabajos de la opinión de expertos en cuanto al manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)^{4,5}. La opinión se genera por el trabajo y consenso de un grupo de expertos de la AGA, revisando los trabajos publicados por los líderes en el campo de la ERGE y no necesariamente en una revisión sistemática de la literatura, por lo que no ofrece niveles de evidencia, las recomendaciones se emiten como mejor práctica clínica, y fueron revisadas por un comité interno de la AGA de actualizaciones de práctica clínica y un comité externo encargado de los procedimientos de la revista *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Las recomendaciones de importancia quirúrgica son las siguientes.

- En pacientes con ERGE comprobada, la funduplicatura y el aumento magnético del esfínter son opciones quirúrgicas eficaces. La funduplicatura transoral sin incisión es una opción endoscópica eficaz en pacientes altamente seleccionados
- En pacientes con ERGE comprobada, el *bypass* gástrico en Y de Roux es una opción eficaz en pacientes con obesidad y una opción de salvamento en pacientes sin obesidad. La manga gástrica tiene el potencial de empeorar el reflujo gastroesofágico.
- Para ser candidato a un procedimiento antirreflujo invasivo, hay que tener evidencia confirmatoria de ERGE, excluir acalasia y estudiar la motilidad esofágica.
- Debe existir un consenso compartido antes de referir a un paciente para cirugía antirreflujo por síntomas extraesofágicos de reflujo, el paciente debe tener evidencia objetiva y clara de reflujo patológico. Sin embargo, la falta de respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP) predice la falla al tratamiento quirúrgico y debe ser incluida en el proceso de decisión terapéutica.

Comentario

La búsqueda de un procedimiento antirreflujo ideal continúa, y si bien el día de hoy el estándar de oro es la funduplicatura quirúrgica (ya sea Nissen o Toupet), los procedimientos de aumento magnético del esfínter y la fundoplastia transoral son ejemplos de dicha investigación. Sin embargo, ambos procedimientos se recomiendan en pacientes con hernias pequeñas y ERGE menos severa, lo cual cuestiona a mi parecer la propia indicación, a menos

que el paciente no pueda tomar IBP. En cuanto a síntomas extraesofágicos, es claro que el paciente debe ser estudiado exhaustivamente y haber tenido respuesta al tratamiento médico antes de considerar una solución quirúrgica. Solamente en pacientes con pirosis y regurgitación concomitante, con buena respuesta a IBP y una pH-metría con reflujo ácido severo se puede contemplar la cirugía antirreflujo, y aun así los resultados no son del todo previsibles.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kruis W, Germer CT, Böhm S, et al. German guideline diverticular disease/diverticulitis. Part I. United European Gastroenterol J. 2022;10:923-39.
2. Kruis W, Germer CT, Böhm S, et al. German guideline diverticular disease/diverticulitis. Part II. United European Gastroenterol J. 2022;10:940-57.
3. Shabanzadeh DM, Christensen DW, Ewertsen C, et al. National clinical practice guidelines for the treatment of symptomatic gallstone disease: 2021 recommendations from the Danish Surgical Society. Scand J Surg. 2022;111:11-30.
4. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:984-94.
5. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, et al. AGA Clinical Practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease; expert review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21:1414-21.

CAPÍTULO 17

Enfermedad gastrointestinal eosinofílica

Alejandra Noble-Lugo

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos (TGI-Eo) son enfermedades alérgicas-inflamatorias causados por infiltración eosinofílica, con datos de disfunción del segmento gastrointestinal afectado. Los TGI-Eo puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal, siendo la esofagitis eosinofílica (EoE) el más frecuente. A continuación se presenta una revisión analítica de las novedades sobre TGI-Eo presentadas en congresos internacionales este año.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La EoE presenta síntomas de disfunción esofágica en presencia de infiltración eosinofílica esofágica ≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento (eos/CGA); frecuentemente se acompaña por hallazgos endoscópicos.

Diagnóstico y seguimiento de la esofagitis eosinofílica

La infiltración eosinofílica de la mucosa en EoE es en parches, por lo que se requieren 6-8 biopsias en 2-3 segmentos (proximal/medio y distal) para un adecuado muestreo. Todos los pacientes con clínica sugestiva de EoE, como disfagia, requieren biopsias porque una esofagogastroduodenoscopia (EGD) de aspecto normal no descarta EoE.

Subdiagnóstico de esofagitis eosinofílica

Un estudio mexicano evaluó los hallazgos endoscópicos, toma de biopsias y diagnóstico de EoE en pacientes

sometidos a EGD por disfagia (n = 186). Al momento de la EGD el 45.7% tomaban inhibidores de bomba de protones (IBP) y el 7% esteroides. Solo el 23.7% de los pacientes fueron biopsiados. Se diagnosticó EoE en el 2.6% de los pacientes, con una prevalencia del 11.4% en el subgrupo que fue biopsiado. Los autores concluyen que el uso de IBP y la baja tasa de biopsias en pacientes con disfagia sometidos a EGD podrían llevar a un subdiagnóstico¹.

Protocolo de toma de biopsias

Un estudio multicéntrico retrospectivo (n = 746) buscó determinar el rendimiento diagnóstico del protocolo de biopsias actualmente recomendado para EoE, evaluando el número de sitios biopsiados y la distribución de la eosinofilia. Las biopsias fueron de un sitio en el 30.3%, dos sitios en el 62.3% y tres sitios en el 8.4%. Las biopsias distales detectan el 92% de los casos de EoE; las biopsias de esófago medio y proximal no son intercambiables, ya que tienen un 31.7% de discordancia, lo que sugiere que tomar biopsias de tres sitios mejora el rendimiento diagnóstico².

Endoscopia de imagen mejorada

El puntaje de severidad endoscópica de EoE conocido como EREFS califica, entre otros parámetros, la gravedad del edema mucoso por medio de la presencia o ausencia del patrón vascular. La tecnología de imagen dicromática roja (RDlo) para EGD podría mejorar la precisión diagnóstica. Un estudio prospectivo (n = 31) mostró que en comparación con la EGD con luz blanca, la RDlo puede estratificar con mayor

*Correspondencia:

Alejandra Noble-Lugo
E-mail: alenoblel@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

precisión el edema en grados 0, 1 y 2 según la visualización de vasculatura normal, borramiento de vasos pequeños o de vasos pequeños y grandes respectivamente, permitiendo dirigir la toma de biopsias de manera más apropiada³.

Prueba de integridad mucosa

Esta prueba se realiza con un aparato que mide las alteraciones del epitelio esofágico. Freer et al. estudiaron una cohorte de voluntarios sanos, sin enfermedad por reflujo gastroesofágico ni otras alteraciones esofágicas y los compararon con pacientes con EoE confirmada histológicamente. En ambos grupos se realizó EGD y prueba de integridad mucosa (PIM) tomando medidas en los 10 cm distales del esófago. La PIM mostró alta precisión diagnóstica para EoE, así como buena correlación con la gravedad histológica; además, puede monitorizar la integridad de la barrera epitelial en segmentos más largos en tiempo real y podría reducir los costos derivados de biopsias repetidas para el seguimiento de los pacientes⁴.

Tratamientos de primera línea

Dietas de eliminación

La alergia a productos alimentarios podría ser mediada por inmunoglobulinas (Ig) específicas IgG4 para alimentos específicos (IgG4-AE) y no por IgE. Un trabajo prospectivo comparó los niveles de IgG4-AE (Immunocap®; punto de corte 10 mgA/I) en pacientes con EoE vs. controles sanos. Se realizaron: cuestionario de disfagia, pruebas cutáneas por punción para alergias, EDG y biopsias (basales y a las seis semanas). Se encontró que los niveles de IgG4-AE fueron mayores para EoE vs. controles para alimentos de los seis grupos inmunogénicos relacionados con EoE, por lo que se deberá valorar la utilidad de medir IgG4 en estos pacientes⁵. Otro estudio demostró que el control de EoE con dietas de eliminación en pacientes con alergias al polen, pasto y abedul (corroboradas por pruebas cutáneas por punción) es similar a los que no tienen dichas alergias en las temporadas sin exposición a aeroalergenos; sin embargo, la respuesta a la dieta es menor en las temporadas de mayor exposición a aeroalergenos aunque mantengan buen apego dietético⁶.

Esteroides tópicos

Un estudio sobre tabletas orodispersables de budesonida (BUDE) con seguimiento total a tres años demostró que es una opción segura y altamente efectiva en la prevención de recurrencia clínica, endoscópica e histológica de EoE en adultos, sin incremento en eventos adversos relevantes⁷. Por

otra parte, el estudio EoE CONNECT demostró que la dosis ideal para remisión es 750-880 µg/d para fluticasona (FLU) y 2 mg/d para BUDE, sin ventajas con dosis mayores. La tasa de mantenimiento con dosis reducidas fue del 75% para BUDE y del 60% para FLU⁸. Finalmente, revisión sistemática y metaanálisis demostró mejor respuesta histológica a BUDE vs. FLU⁹.

- IBP: el 67% de los pacientes que reciben un segundo tratamiento con IBP posterior a falla inicial y rescate/remisión con esteroides tópicos (Et), mantienen respuesta histológica en seguimiento a tres meses¹⁰.
- Patrones de tratamiento: hay gran variabilidad en las pautas de tratamiento de EoE por especialistas. Los IBP son generalmente la primera línea de tratamiento (32.2%), seguidos por Et (20.3%) e IBP+Et (14.7%). Los intercambios de terapia fueron constantes, siendo más frecuentes en el grupo Et o IBP-Et que en el de IBP¹¹.

Tratamiento con biológicos

En adultos con EoE resistente recientemente se han realizado estudios respecto a inmunoterapia dirigida a interleucinas (IL): IL-4, IL-5 e IL-13. Una revisión sistemática y metaanálisis (cuatro estudios clínicos aleatorizados, n = 151) mostró reducción en síntomas, cuenta de eosinófilos y puntaje de severidad endoscópica, sugiriendo que son una opción efectiva y segura¹².

Dupilumab, anticuerpo monoclonal anti-IL-4, anti-IL-13

Previamente, el estudio fase III LIBERTY EOE TREET (doble ciego, controlado con placebo), que constó de tres partes (parte A 300 mg semanal dupilumab [DUPI-Mab] por 24 semanas, parte C respuesta sostenida a la semana 52, y parte B 300 mg DUPI-Mab semanal vs. quincenal hasta la semana 24), mostró la efectividad y seguridad de este tratamiento. Este año se presentaron nuevos subanálisis de este estudio, los cuales demostraron que DUPI-Mab mejoró la frecuencia y gravedad de la disfagia, el dolor asociado y las maniobras compensatorias para reducir disfagia¹³ y se asoció con mejoría endoscópica objetiva (médica por puntaje EREFS) a 24 semanas¹⁴. Al analizar subgrupos específicos de pacientes del estudio LIBERTY EOE TREET, se determinó que la mejoría clínica e histológica (partes A y B) no se modificó al comparar pacientes con o sin dilatación previa¹⁵; no hubo diferencias respecto a la mejoría sostenida tanto clínica, como histológica y endoscópica en pacientes con uso previo de esteroides, falla terapéutica a ellos ni en intolerancia o contraindicación para su uso¹⁶.

Un estudio de DUPI-Mab semanal o quincenal en pacientes (n = 16) con EoE severa, fibroestenótica y

refractaria a tratamiento convencional reportó un 80% de mejoría histológica (mediana: 6 meses), con mejoría sintomática y endoscópica. No desaparecieron las estenosis en este periodo, pero sí mejoraron su diámetro¹⁷.

En población pediátrica (1-11 años) con EoE activa (≥ 15 eos/CGA en ≥ 2 segmentos) sin respuesta a IBP, el estudio EoE KIDS (n = 102) demostró remisión histológica a 16 semanas con dosis alta o baja de DUPI-Mab vs. placebo (68 y 58 vs. 3%; $p < 0.00001$), sin diferencia en eventos adversos. La dosis alta se asoció también con mejoría clínica y endoscópica¹⁸.

Benralizumab, anti-IL-5R α

El estudio MESSINA (fase III, n = 210, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego) de benralizumab 30 mg subcutáneos cada cuatro semanas redujo la eosinofilia, manteniendo mejoría a las 24 semanas, pero sin mejora significativa de síntomas¹⁹.

Mepolizumab, anti-IL-5

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de mepolizumab 300 mg mensual por tres meses en pacientes con EoE activa y disfagia (n = 66) mejoró la gravedad endoscópica y cuenta de eosinófilos, sin mejoría significativa de síntomas²⁰.

Costo-efectividad de los tratamientos de esofagitis eosinofílica

Un análisis basado en un modelo de simulación para costo-efectividad demostró que la dieta de eliminación (seis alimentos) es la estrategia más costo-efectiva a cinco años, mientras que los IBP tienen mejor costo-efectividad a dos años. El DUPI-Mab no demostró ser una estrategia costo-efectiva a menos de que disminuya su precio²¹.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EOSINOFÍLICOS NO ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Características de los diversos trastornos gastrointestinales eosinofílicos

Gastritis eosinofílica

Un trabajo retrospectivo, multicéntrico (10 instituciones) incluyó pacientes con gastritis eosinofílica (G-Eo)

confirmados por histología (n = 25) para caracterizarlos de forma clínica y endoscópica. El hallazgo endoscópico más común fue el eritema mucoso (76%), sin mostrar predominio por cuerpo o antro, seguido por lesiones ulcerativas incluyendo erosiones, úlceras o cicatrices²².

Enteritis eosinofílica

Una revisión de los estudios de cápsula endoscópica de pacientes con enteritis eosinofílica demostró que el eritema mucoso fue el hallazgo más frecuente (55.5%), seguido por erosiones (33.3%), atrofia de vellosidades (22.2%), úlceras lineales en íleon terminal (22.2%) y edema (1.1%). El 66.6% de los pacientes con úlceras presentan estenosis y el 50% de ellos tuvieron retención de la cápsula, por lo que debe tenerse precaución en estos casos²³.

Colitis eosinofílica

Un estudio analizó las características clínicas, fenotipos y respuesta terapéutica de 14 pacientes con colitis eosinofílica. Fue más frecuente en mujeres adultas y el 43% presentaban atopía, así como EoE concomitante en 36%. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron dolor abdominal (93%), diarrea (79%), vómitos (50%) y náuseas (43%). La colonoscopia mostró anomalías en el 64% destacando lesiones polipoides (36%), edema (21%), eritema (14%) y friabilidad (14%); la histología reportó en promedio 96.8 ± 64.8 eos/CGA. La mitad de los pacientes presentan curso continuo, mientras que los demás presentan curso con exacerbaciones únicas o múltiples. La terapia más común fue con esteroides (43%), logrando mejoría sintomática en el 57%; la mitad requiere tratamiento crónico (50% mejoría)²⁴.

Curso clínico de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos

Los pacientes con TGI-Eo pueden presentar mayor frecuencia de trastornos del tejido conectivo, así como síntomas extraintestinales. Jensen et al. aplicaron encuestas a 94 pacientes con EoE y a 24 con TGI-Eo sin EoE. Encontraron que ambos grupos presentan frecuentemente dolor de piernas (60 y 63%), artralgias (61 y 67%) y cefalea (9 y 17%), siendo todos más frecuentes en pacientes con TGI-Eo sin EoE ($p < 0.01$)²⁵. En otro trabajo, Quinn et al. describieron la historia natural y complicaciones de la G-Eo y duodenitis eosinofílica, definidas como ≥ 30 eos/CGA y ≥ 50 eos/CGA respectivamente. De 24 pacientes incluidos (12 con ambas condiciones), el 13% tuvieron recurrencias. Los factores de

riesgo de recurrencia fueron anemia basal (*odds ratio* [OR]: 6.4) y duodenopatía (OR: 6.4). La frecuencia de complicaciones fue del 19%²⁶.

Un estudio retrospectivo (n = 98) analizó si la presencia de EoE en pacientes con TGI-EoE modifica su curso clínico. Un 45% tenía EoE concomitante. Clínicamente, los pacientes TGI-Eo con EoE presentan con más frecuencia atopia, disfagia e impacto alimentario, eosinofilia gástrica, mayor retraso para su diagnóstico y tienen curso más progresivo que aquellos sin EoE. Los pacientes con TGI-Eo sin EoE tienen mayor eosinofilia en colon²⁷.

Tratamiento de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos

No existe hasta el momento un tratamiento aprobado para TGI-Eo no esofágico. Las series de casos han reportado el uso de esteroides sistémicos o BUDE. Un estudio retrospectivo valoró el efecto de la BUDE tópica entérica para lograr la remisión histológica en 13 pacientes con TGI-Eo. El 69% eran mujeres, el 69% tenían alguna condición alérgica y el 54% tenían afección de al menos dos segmentos, no EoE. La BUDE logró remisión en al menos un segmento en el 54% de los pacientes, aunque requirieron dosis altas (media 8.8 mg/d); la presentación habitual fue BUDE triturada o disuelta²⁸.

CONCLUSIONES

El reconocimiento de TGI-Eo más allá de la EoE plantea la necesidad de un mayor índice de sospecha por el especialista, así como contar con estudios que sirvan de base para la elaboración de guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. En cuanto a la EoE, es necesario evaluar nuevas de manejo costo-efectivas y la prevención de complicaciones, así como una mejor calidad de vida para los pacientes.

FINANCIAMIENTO

No hubo incentivo económico para la elaboración de este manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERESES

La autora declara participar en actividades de educación médica continua para Laboratorios Asofarma, AstraZeneca y Chinoín.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas-Martínez JAS, Dellon ES, Jasso-Baltazar EA, et al. Low esophageal biopsy rates and concomitant PPI use during endoscopy may contribute to underdiagnosis of eosinophilic esophagitis in Mexico. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1299.
2. Muftah M, Hiramoto B, Leung R, et al. Biopsy pattern and yield of esophageal biopsies in the diagnosis of eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1346.
3. Kuribayashi S, Hosaka H, Itoi Y, et al. A new endoscopic grading assessment using red dichromatic imaging in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1345.
4. Freer K, Elgazzar R, De Witte AJ, et al. Mucosal integrity testing can obviate the need for biopsies in eosinophilic esophagitis: A prospective cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1272.
5. Lim AHW, Ngoi B, Hissaria P, et al. Serum Food-specific IgG4-led targeted elimination diet in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 466.
6. Visaggi P, Savarino EV, Del Corso G, et al. Six-food elimination diet is less effective during pollen season in adult patients with eosinophilic esophagitis sensitized to pollens. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1268.
7. Biedermann L, Straumann A, Lucendo AJ, et al. Budesonide orodispersable tablets are able to maintain clinical, histological and endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: results from the 96-weeks open-label extension phase following the 1-year double-blind EOS-2 TRIAL [abstract]. United European Gastroenterol J. 2022;10(Suppl. 8):OP077.
8. Laserna-Mendieta EJ, Navarro-Sánchez MO, Casabona-Francés S, et al. Efficacy of swallowed topical corticosteroids for eosinophilic esophagitis in real-world practice: Results from the EoE CONNECT Registry [abstract]. United European Gastroenterol J. 2022;10(Suppl. 8):OP078.
9. Khazaaleh S, Al Momani L, Alomari M, et al. Efficacy of topical corticosteroids in eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1301.
10. Visaggi P, Venturini A, Donati SD, et al. Eosinophilic esophagitis: Most non-responders to first course of PPIs achieve sustained histological remission following sequential treatment with topical steroids and second course of PPIs monotherapy [abstract]. United European Gastroenterol J. 2022;10(Suppl. 8):P0058.
11. Xia O, Graham C, Craver C, et al. Differences in treatment patterns among patients diagnosed with eosinophilic oesophagitis in the United States [abstract]. United European Gastroenterol J. 2022;10(Suppl. 8):MP461.
12. Dhoop SM, Sayeh W, Farrow D, et al. The efficacy and safety of targeted immunotherapy preparations in the management of treatment resistant eosinophilic esophagitis in adults: A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1306.
13. Dellon ES, Hirano I, Chehade M, et al. Dupilumab treatment reduces the frequency of dysphagia days and actions to relieve dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis: Results from the phase 3 LIBERTY-EoE-TREET Study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1294.
14. Hirano I, Collins MH, Dellon ES, et al. Dupilumab improves inflammatory and remodeling aspects of endoscopic disease activity in eosinophilic esophagitis: Results from the phase 3 LIBERTY-EoE-TREET Study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1270.
15. Bredenoord A, Dellon ES, Hirano I, et al. Dupilumab improves histologic, symptomatic, and endoscopic aspects of eosinophilic esophagitis, regardless of prior history of esophageal dilation. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 467.
16. Bredenoord A, Dellon E, Hirano I, et al. Dupilumab is efficacious in eosinophilic esophagitis regardless of prior use or prior inadequate response, intolerance, or contraindication to swallowed topical corticosteroids: Results from part C of the LIBERTY-EoE-TREET Study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 913f.
17. Lee CJ, Dellon ES. Real-World efficacy of Dupilumab in severe treatment-refractory, and fibrostenotic patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1269.
18. Chehade M, Dellon ES, Spergel J, et al. Dupilumab improves histologic and endoscopic aspects of eosinophilic esophagitis in children aged 1-11 years in the phase 3 EoE KIDS trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 605.

19. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, et al. Efficacy and safety of benralizumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results from the 24-week double blind period of the phase 3 MESSINA trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 610.
20. Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, et al. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 463.
21. Hiramoto B, Muftah M, Flanagan R, et al. Cost-effectiveness analysis of current treatment options for eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1275.
22. Mizumoto N, Abe Y, Sasaki Y, et al. Distinctive gastric endoscopic features of eosinophilic gastroenteritis: A multicenter retrospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1386.
23. Sasaki Y, Abe Y, Mizumoto N, et al. Small bowel endoscopic findings for eosinophilic gastroenteritis: A multicenter retrospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1379.
24. Ketchem CJ, Reed CC, Dellon ES. The natural history of eosinophilic colitis is one of continuous disease and relapsing symptoms with requirement for chronic treatment. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1283.
25. Jensen ET, Dai X, Andeson C, et al. Extraintestinal symptoms of pain in eosinophilic gastrointestinal diseases. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1277.
26. Quinn LA, Burger C, Pan Z, et al. Temporal disease patterns and disease complications in a large cohort of children with gastric or duodenal eosinophilia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1290.
27. Ketchem CJ, Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic gastrointestinal diseases with and without esophageal involvement differ in sites of eosinophil infiltration and disease course. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1282.
28. Khalid MMB, Howard A, Klion A, et al. Budesonide in eosinophilic gastrointestinal diseases beyond the esophagus: a single center experience. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1293.

CAPÍTULO 18

Enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

INTRODUCCIÓN

Se describen los trabajos más relevantes del área de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que presentaron en la *Digestive Disease Week* (DDW) llevada a cabo de manera híbrida del 6 al 9 de mayo del 2023, enfocada a desenlaces por objetivos de tratamiento, diagnóstico, monitorización, tratamiento y nuevas terapias en EII.

DESENLACES POR OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

En un estudio transversal mexicano en donde se evaluó el perfil transcriptómico realizado en biopsias colónicas de 40 pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), 20 activos, 20 en remisión y 20 controles, se encontró la expresión génica de los genes *ATF2*, *ATF7*, *SIRT2* y *ECM1* disminuida de manera significativa ($p < 0.01$) en los pacientes con CUCI activa en comparación con CUCI en remisión y controles. Por otro lado, otros genes (*PRAP1*, *CDH1* y *LAMB1*) estuvieron incrementados de manera significativa ($p < 0.003$), lo cual sugiere que los mecanismos de reparación epitelial se iniciaron para cicatrizar la mucosa¹.

Estudio de cohorte prospectiva y multicéntrica que incluyó 52 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) que fueron tratados con infliximab y a quienes se les realizó ultrasonido intestinal a las semanas 0, 14, 30 y 54, así como ileocolonoscopia a las semanas 0 y 54. Los resultados reportaron que aquellos pacientes que alcanzaron cicatrización mucosa a la semana 54 tuvieron remisión radiológica o transmural temprana a la semana 14 vs. los que no correspondieron, cuyos parámetros fueron menor engrosamiento

de la pared intestinal (3.3 vs. 4.6 mm; $p = 0.01$), menor estratificación y grasa inflamatoria (15 vs. 61; $p < 0.01$) y menor calprotectina fecal (44 vs. 239 $\mu\text{g/g}$; $p < 0.01$). Ambos, tanto la remisión radiológica con razón de momios (RM) de 11.3 e intervalo de confianza del 95% (IC95%): 2.1-61.4 ($p < 0.01$) como la calprotectina fecal normal ($< 150 \text{ mcg/g}$) con RM: 7.4 e IC95%: 1.8-30.7 ($p < 0.01$) a la semana 14 fueron predictores de cicatrización mucosa a la semana 54².

En un subanálisis de los estudios fase III LUCENT 1 y 2, los cuales evaluaron la eficacia y seguridad de mirikizumab en pacientes con CUCI moderada a grave, se observó que en aquellos pacientes que alcanzaron remisión endoscópica a la semana 12 se asoció de manera significativa la remisión clínica, remisión libre de esteroides, remisión histológica y remisión histoendoscópica a la semana 40 de tratamiento con este inhibidor selectivo de la interleucina 23³.

DIAGNÓSTICO

Utilizando la información de la expresión génica de diversos genes de biopsias colónicas provenientes de 193 pacientes con CUCI, mediante un programa de inteligencia artificial se identificaron 102 genes expresados de manera diferencial, de los cuales 64 se encontraron sobreexpresados y 38 con baja expresión. De todos ellos, el programa pudo identificar cinco genes (*DUOX2*, *DMBT1*, *CYP2B7P*, *PITX2* y *DEFB1*) asociados al diagnóstico de CUCI, dichos genes correlacionaron con células T reguladoras, células T CD4, CD8, NK, mastocitos, neutrófilos, células dendríticas y macrófagos⁴.

El ultrasonido intestinal se ha convertido en una herramienta cada vez más utilizada al no ser invasivo y

*Correspondencia:

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho
E-mail: kazuofurusho@hotmail.com

Fecha de recepción: 8 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 10 de mayo de 2023

accesible en muchos hospitales, con la desventaja de ser dependiente del operador. En un estudio se evaluó el rendimiento diagnóstico del ultrasonido intestinal en 127 pacientes con EII (102 EC y 25 CUCI) en donde todos los pacientes tuvieron ileocolonoscopía y ultrasonido intestinal al mismo tiempo, encontrándose que el ultrasonido mostró sensibilidad del 95%, especificidad del 72%, valor predictivo positivo del 97% y valor predictivo negativo del 57%, con un rendimiento diagnóstico del 92% para evaluar actividad y extensión de la enfermedad⁵.

MONITORIZACIÓN

En un estudio retrospectivo de 362 pacientes con CUCI con colonoscopia y calprotectina fecal (CF) con diferencia entre ambos estudios no mayor a un mes, con seguimiento promedio de 13 meses, se evaluó la CF como factor predictor de recaída. Durante el seguimiento, 49 pacientes (13.5%) presentaron recaída, encontrándose que un nivel de CF ≥ 150 mcg/g estuvo asociado a mayor recaída con razón de riesgo (HR) 3.15 (IC: 1.72-5.75; $p < 0.001$), mientras que un valor de CF < 150 mcg/g se asoció a menor recaída, comparado con Mayo 0 o CF ≥ 150 mcg/g (HR: 3.16; IC: 1.08-9.27; $p = 0.035$) o en comparación con los pacientes que tenían Mayo 1 y CF > 150 (HR: 4.01; IC: 1.84-8.96; $p = 0.001$), concluyéndose que un valor mayor a 150 mcg/g de CF es predictor de recaída en pacientes con CUCI⁶.

En un estudio mexicano se evaluó la correlación entre la CF y la prueba inmunofecal (FIT) para evaluar la actividad en pacientes con EII. Se incluyeron un total de 206 (148 CUCI y 58 EC), a quienes se les solicitó de manera simultánea ambos estudios. Existió alta correlación entre el FIT con un valor de corte de 20 mg/g y CF con valor de corte de 250 mg/g ($r: 0.71$; $p < 0.01$), así como también buena correlación entre el FIT y los índices de actividad para CUCI (Truelove-Witts, $r: 0.629$, $p < 0.01$; índice Yamamoto-Furusho, $r: 0.774$, $p < 0.01$). En contraste con los pacientes de EC, la correlación fue baja entre FIT y los índices clínicos de actividad como el índice de actividad de la EC (CDAI) ($r: 0.370$; $p < 0.01$) y el índice de Harvey-Bradshaw ($r: 0.201$; $p = 0.130$). En conclusión, la FIT presentó alta correlación con la CF para evaluar actividad en pacientes con CUCI, pero la correlación fue baja en pacientes con EC⁷.

TRATAMIENTO

Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra de la $\alpha\beta7$ de las integrinas. En un estudio multicéntrico.

ochenta pacientes con EC que habían tenido una resección ileoanal fueron asignados aleatoriamente a recibir vedolizumab 300 mg por vía intravenosa (IV) a las semanas 0, 8, 16 y 24 o placebo. Los resultados mostraron que el vedolizumab evitó en el 77.8% la recurrencia posquirúrgica grave de manera significativa comparado con el grupo placebo ($p < 0.0001$), lo cual sugiere que el iniciar vedolizumab inmediatamente (cuatro semanas) posterior a la resección ileocolónica fue efectivo para prevenir la recurrencia⁸.

Infliximab subcutáneo biocomparable

En este estudio se incluyeron 396 pacientes con EC con actividad moderada a grave a quienes se les administró infliximab subcutáneo biocomparable (CT-P13) 5 mg/kg IV como terapia de inducción a las semanas 0, 2 y 6 posteriormente se asignaron aleatoriamente a continuar CT-P13 a dosis de 120 mg subcutáneo o placebo cada dos semanas. La remisión clínica fue mayor en el 62.3% en el grupo CT-P13 comparado con el 32.1% del placebo ($p < 0.0001$), así como la respuesta endoscópica fue mayor en el 51.1 vs. 17.9%, respectivamente ($p < 0.0001$). Por lo anterior, se concluye que el CT-P13 subcutáneo fue más efectivo que el placebo⁹.

Ustekinumab

El ensayo clínico fase IIIb POWER es el primer ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab IV como reinducción en pacientes con pérdida de respuesta durante la terapia de mantenimiento con ustekinumab. El estudio incluyó un total de 215 pacientes con EC moderada a grave en donde existieron dos grupos: uno al que se rescató con una dosis IV de ustekinumab a dosis de 6 mg/kg y otro grupo que mantenía ustekinumab subcutáneo. A la semana 16, al 49.1% a los que se administró la dosis de rescate IV y los que mantuvieron la dosis subcutánea presentaron respuesta clínica en el 49.1 vs. 37.4% respectivamente, con tendencia a la significancia estadística ($p = 0.089$)¹⁰.

NUEVAS TERAPIAS

Upadacitinib

Es un inhibidor selectivo de la enzima Janus cinasa tipo 1. Se realizó un análisis de los ensayos fase 3 en EC en donde se reclutaron 1,021 pacientes, de los cuales 143 tuvieron fístulas (86.7% perianales y 13.3% enterocutáneas) y 54 fisuras anales. Existió completa resolución del drenaje en el 47.7% del grupo de upadacitinib a dosis de

30 mg vs. 9.1% del placebo ($p = 0.002$) y cierre de fisuras en el 54.3% en upadacitinib vs. 26.3% del placebo ($p = 0.04$) a la semana 12. Sin embargo, solo el 9.1% mantuvo completa resolución del drenaje con upadacitinib a dosis de 30 mg, mientras que hubo aumento en el 75% que resolvió de manera completa las fisuras a la semana 52¹¹.

En otro estudio en pacientes con EC se reportaron tasas elevadas de respuesta endoscópica con upadacitinib a dosis de 45 mg al día comparado con placebo (35.7 vs. 16.2%, respectivamente) a la semana 12, la cual se mantuvo en el 36 vs. 4% respectivamente a la semana 52, independientemente de si habían sido expuestos previamente a terapia biológica, lo cual confirma que es una terapia eficaz y segura en pacientes con EC que ya fallaron a terapia biológica de diferentes mecanismos de acción¹².

PRA023

Es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra del factor de necrosis tumoral tipo citocina 1A (TL1A). En este estudio fase II incluyeron 135 pacientes con CUCI moderada a grave que fueron asignados aleatoriamente a recibir PRA023 por vía IV (1,000 mg en el día 1 y 500 mg a las semanas 2, 6 y 10) o placebo. La remisión clínica fue significativamente superior en el grupo de PRA023 vs. placebo (26.5 vs. 1.5%, respectivamente; $p < 0.0001$) y la cicatrización mucosa (30.8 vs. 3.5%, respectivamente; $p < 0.0001$) a la semana 12. Esta terapia fue efectiva en pacientes con CUCI y se iniciarán ensayos fase II para confirmar su eficacia y seguridad¹³.

Etrasimod

Es un modulador oral de esfingosina selectivo 1, 4, 5. En un estudio fase II, doble ciego y aleatorizado que incluyó 83 pacientes con EC actividad moderada a grave, estos fueron seleccionados a recibir etrasimod 2 o 3 mg. La remisión clínica se alcanzó en el 43.9% con etrasimod 3 mg y en el 31% con etrasimod de 2 mg, mientras que la remisión endoscópica fue del 7.3 vs. 14.3%, respectivamente, por lo que se concluye que el etrasimod mostró remisión clínica y endoscópica en EC, pero hay que incrementar el tamaño de muestra y compararlo con placebo en estudio fase IIb¹⁴.

En otro estudio presentado de seguridad del etrasimod a 2.5 años en pacientes con CUCI de los ensayos a nivel global, se encontró que en 956 pacientes con CUCI con 769.3 pacientes/año de exposición, las tasas de eventos adversos, adversos serios e infecciones (que incluyeron infecciones oportunistas y herpes zóster) fueron similares entre los grupos de etrasimod y placebo. Solo 11 pacientes (1.8%) reportaron bradicardia, sin otros eventos como hipertensión y edema de la mácula¹⁵.

Ozanimod

Se reportaron los datos de seguridad de ozanimod a un plazo de tres años en pacientes con CUCI moderada a grave provenientes del estudio fase II True North, en el cual el tiempo total pacientes-año fue de 2,219 pacientes-año, la gran mayoría de los eventos adversos no fueron serios. La bradicardia se reportó en tres pacientes (0.4%), edema macular en dos pacientes (0.2%) y la frecuencia de cáncer fue del 1.6% (seis carcinomas basocelulares y tres cánceres colorrectales), por lo que se concluye que el ozanimod es una terapia segura a largo plazo en pacientes con CUCI¹⁶.

En conclusión, se presentaron numerosos trabajos en EII enfocados principalmente en alcanzar los tratamientos por objetivos actuales y futuros como la remisión histológica en CUCI y radiológica en EC, monitorización, aspectos diagnósticos, terapéuticos principalmente en terapia biológica y los nuevos tratamientos que vienen en caminos de aprobación, como son el etrasimod en CUCI, el upadacitinib en EC y el PRA023 para pacientes con CUCI. Sin dejar de mencionar la nueva tecnología enfocada a inteligencia artificial que servirá poder predecir los diversos desenlaces clínicos en pacientes con EII.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es conferencista, líder de opinión y miembro de los *Advisory Board* de los laboratorios Abbvie, Ferring, Hospira, Janssen, Pfizer, Schering Plough y Takeda a nivel nacional e internacional. Ha sido o es conferencista para los laboratorios Alfa Sigma, Almirall, Astra Zeneca, Danone, Farmasa, Grunenthal, MSD y UCB. Ha sido o es investigador principal en proyectos a nivel mundial con los laboratorios Abbvie, Bristol, Celgene, Ferring, Gilead, Pfizer, Roche, Shire y Takeda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Transcriptional analysis of intestinal wound healing in patients with ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1751.
2. Reves J, Morao B, Nascimento C, et al. Early intestinal ultrasound remission is associated with endoscopic healing after one year of infliximab therapy in Crohn's disease: A multicentre prospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1724.

3. Magro F, Pai RK, Kobayashi T, et al. Early histo-endoscopic response at week 12 predicts clinical outcomes at week 52 with mirikizumab in ulcerative colitis LUCENT trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1735.
4. Wang G, Huang J, Wang F, et al. Identifying biomarkers associated with the diagnosis of ulcerative colitis via bioinformatics and machine learning. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP150.
5. Nagarajan KV, Mallappa RB, Yelsangikar A, et al. Diagnostic accuracy of point of care bowel ultrasound in inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1738.
6. Buisson A, Doublet A, Carpentier C, et al. Fecal calprotectin to predict the risk of relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission and endoscopic mayo 0 or 1: Results of the calproduct. UC study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1732.
7. Yamamoto-Furusho JK, Torres-Díaz JA. High correlation between fecal immunochemical test and fecal calprotectin in the evaluation of activity in patients with inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1763.
8. D'Haens GD, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, et al. Vedolizumab prevents post-operative recurrence in Crohn's disease: Results of the REPREVIO trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL.603.
9. Hanauer SB, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Suncutaneous infliximab (CT-P13) as maintenance therapy for Crohn's disease: A phase 3, randomized, placebo-controlled study (LIBERTY-CD). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1028.
10. Lee SD, Schreiber S, van der Woude CJ, et al. Efficacy and safety of intravenous ustekinumab re-induction therapy in Crohn's disease patients with secondary loss of response to ustekinumab maintenance therapy: Week 16 results from the Power trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1027.
11. Colombel JF, Irving P, Rieder F, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of fistulas and fissures in patients with Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 947.
12. Feagan BG, Horst S, Dryden GW, et al. Upadacitinib improves endoscopic outcomes in patients with moderate to severely active Crohn's disease irrespective of previous failure to respond to biologics or conventional therapies. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1031.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. A phase 2 randomized double-blind, placebo-controlled trial of PRA023 as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: ARTEMIS-UC, cohort 1. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 477a
14. D'Haens G, Dubinsky M, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod induction therapy in moderately to severely active Crohn's disease: Results from a phase 2, randomized, double-blind substudy. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1032.
15. Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Panes J, et al. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: Up to 2.5 years of pooled safety data from global clinical trials. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 948.
16. Abreu MT, Danese S, Wolf DC et al. Long-term safety of 3 years of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: An interim analysis of the True North Open Label Extension. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 950.

CAPÍTULO 19

Colitis microscópicas y por inmunoterapia: *Digestive Disease Week 2023*

Octavio Gómez-Escudero

INTRODUCCIÓN

Las colitis microscópicas (CM) son un grupo de padecimientos que incluyen a la colitis linfocítica (CL) y colagenosa (CM), manifestadas por diarrea crónica en ausencia de daño macroscópico por colonoscopia, pero con evidencia de inflamación histológica. Las colitis eosinofílicas, aunque técnicamente tienen daño microscópico, se incluyen en el grupo de trastornos eosinofílicos gastrointestinales y no en el de colitis microscópicas. La enterocolitis por inmunoterapia (ECI) agrupa las manifestaciones de daño gastrointestinal (GI) entero-colónico por los llamados inhibidores de los puntos de control (IPC), un grupo de anticuerpos monoclonales que bloquean una de cuatro proteínas (PD-1, PDL-1, PDL-2 o CTLA-4) encargadas del control inmunitario e inflamación controlada, que al ser bloqueadas aumentan la respuesta inmunitaria contra células tumorales, pero en forma cruzada puede dañar el tubo digestivo, particularmente el intestino delgado y colon, ocasionando diferentes grados de daño que puede ir desde erosiones y ulceraciones hasta necrosis y perforación. En el presente capítulo se incluyen trabajos libres presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023.

COLITIS MICROSCÓPICAS

La tasa de hospitalización por CM es 2.0 por 10,000 hospitalizaciones, de acuerdo con un estudio poblacional realizado entre 2012 y 2020¹. Se han descrito diferentes factores de riesgo, como uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales, según un análisis

de regresión multivariada en más de 360 hospitales y 78 millones de individuos, confieren un riesgo mayor de CM en forma general (*odds ratio* [OR]: 4.47), pero también de CL (OR: 4.03) y CC (OR: 3.57)². Se ha propuesto una asociación entre enfermedad celíaca (EC) y CM: un trabajo sueco comparó pacientes con las dos entidades y controles sanos y observó un riesgo ajustado mayor de CM en EC: 11.6 en general, 12.4 para CL y 10.2 para CC, con OR 35.2 al primer año de diagnóstico y 8.1 a 10 años³. Varios factores dietéticos se han asociado a CM, incluyendo dietas proinflamatorias. Un trabajo propuso un patrón inflamatorio de dieta empírica (EDIP por sus siglas en inglés) derivado de frecuencia de ciertas dietas asociadas a biomarcadores de inflamación. De acuerdo con este estudio, los consumos de café (OR: 1.19), vino (OR: 1.55) y bebidas de dieta (OR 1.15) se asociaron con un mayor riesgo de CM⁴. El diagnóstico de CM se realiza mediante confirmación histológica de CL o CC. Se ha sugerido que puede haber un patrón de daño heterogéneo con predominio de hemicolon derecho; sin embargo un estudio retrospectivo en 393 pacientes con 8.6 biopsias en promedio demostró que las biopsias de sigmoides tenían una sensibilidad (S) similar a las de segmentos proximales (> 97%) y mayor que las de recto (S: 81.9%)⁵. Un estudio evaluó el desempeño diagnóstico de un grupo de 13 biomarcadores no invasivos de inflamación celular y metaloproteinasas de matriz (MMP) en 27 pacientes con CM y controles sanos, y reportó S entre el 85 y 88% para diagnóstico de CM con la presencia de al menos un marcador, y S del 32-64% con especificidad (E) > 95 para la combinación de elevación de proteína C reactiva (PCR) y/o amiloide A1 (AA) junto con MMP 1 o 2⁶. El tratamiento de inducción y mantenimiento de primera

*Correspondencia:

Octavio Gómez-Escudero

E-mail: octavio_gomezmd@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 10 de mayo de 2023

Fecha de aceptación: 7 de junio de 2023

línea en CM es budesonida, un esteroide de acción local. Cuando existe falla a tratamiento se pueden utilizar otros inmunosupresores, o incluso agentes biológicos. Una revisión sistemática con metaanálisis (23 estudios, n = 1,042) comparó la efectividad: respuesta clínica (RC) y remisión (R) de las diferentes modalidades de tratamiento: budesonida (RC y R 79%), subsalicilato de bismuto (RC 75%, R 50%), secuestradores de ácidos biliares (RC 60%, R 29%), tiopurinas (RC 49%, R 38%), y biológico (RC 76%, R 44%)⁷. Otro trabajo comparó RC (< 3 evacuaciones/día o mejoría > 50% frecuencia) y R (RC + suspensión esteroides) de diferentes biológicos: infliximab (RC 71%, R 57%), adalimumab (RC 69%, R N/A), vedolizumab (RC 64%, R 55%) y evidencia parcial para ustekimumab⁸. Finalmente, dos estudios del mismo grupo compararon 11,293 pacientes con CM con 53,213 controles, y reportaron un mayor riesgo en CM para desarrollo posterior de artritis reumatoide (ORa: 1.92, incidencia 143 vs. 74 por 100,000 personas-año)⁹, y de eventos cardiovasculares mayores (ORa: 1.27), incluyendo enfermedad coronaria (ORa: 1.38) o vascular cerebral (ORa: 1.12), insuficiencia cardíaca (ORa: 1.32) y mortalidad cardiovascular (ORa: 1.07)¹⁰.

COLITIS POR INMUNOTERAPIA

La ECI es la forma de daño GI por IPC más común, y suele comportarse en forma muy parecida a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos parecidos a colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Una cohorte retrospectiva multicéntrica en 1,302,840 pacientes con malignidad, 67,454 de los cuales recibieron IPC, encontró una incidencia mayor de colitis (*hazard ratio* [HR]: 1.77), perforación (HR: 2.23), abscesos intraabdominales (HR: 1.14) y fístulas anorrectales (HR: 1.29) en usuarios de IPC comparados con pacientes que recibieron solo quimioterapia¹¹. La frecuencia de daño varía de acuerdo con el régimen de inmunoterapia empleado, así como al tipo de tumor tratado. Los agentes anti-CTLA4 se han asociado a mayor frecuencia e intensidad de daño entero-colónico. Un trabajo del hospital MD Anderson (n = 353) observó un inicio más temprano de ECI, mayor frecuencia de dolor abdominal, diarrea con sangre, así como una presentación clínica más severa medida por el puntaje CTCAE (terminología común de eventos adversos) en usuarios de agentes anti-CTLA4 comparado con anti-PD-1/PDL-1. El mismo grupo también presentó mayor grado de inflamación endoscópica e histológica, así como uso más frecuente de esteroides sistémicos¹². La estirpe histológica del cáncer tratado con IPC puede influir en la prevalencia de ECI: por ejemplo, en carcinoma hepatocelular el riesgo

de efectos secundarios inmunomediados en general es de 3.18 (HR), mientras que el daño colónico varía entre 1.79 y 2.38¹³. En cáncer colorrectal la incidencia de eventos adversos inmunomediados es HR 2.75, y la de daño enterocolónico varía entre HR 1.45 y 1.97¹⁴. Al ser pacientes inmunocomprometidos, el diagnóstico diferencial incluye diarrea por infecciones oportunistas, por lo que se recomienda realizar una prueba fecal para detección de agentes patógenos por reacción de la polimerasa en cadena. Una cohorte retrospectiva en 105 pacientes oncológicos en tratamiento con ICP que desarrollaron diarrea identificó 23 pacientes con causa infecciosa, la cual se asoció a diarrea más severa, pero sin diferencia endoscópica o histológica al compararlos con pacientes con ECI¹⁵. El tratamiento inicial de la ECI depende del grado del puntaje CTCAE: en formas leves pueden utilizarse antidiarreicos, en formas moderadas se debe suspender el IPC, descartar causa infecciosa y administrar esteroides sistémicos orales, y en formas severas se deben usar esteroides intravenosos o en casos refractarios, agentes biológicos. La severidad de daño endoscópico e histológico son fuertes predictores de uso de esteroides (OR: 4.0 y 2.69 respectivamente)¹⁵. La persistencia y severidad de daño colónico una vez que el paciente inicia esteroides predice resistencia a estos y la necesidad de uso de agentes biológicos¹⁵. La mayoría de las guías en oncología recomiendan en caso de falla a esteroides usar el agente anti-factor de necrosis tumoral infliximab, o el agente anti-integrinas vedolizumab. Las tasas de respuesta en general son altas⁸, pero hay poca información de estudios comparativos entre ambos. Un estudio comparó la tasa de R a dos semanas definida como retorno a grado 1 de CTCAE en 13 pacientes con ECI refractarios a esteroides a los cuales se les administró infliximab 5 mg/k o vedolizumab 300 mg a 0, 2 y 6 semanas, en esquema de inducción similar al de EEI¹⁶. Las tasas de remisión a dos semanas fueron del 100% en infliximab y del 83% en vedolizumab, y retiro total de esteroides a un mes del 7.4 y 50% respectivamente. El perfil de seguridad fue similar en ambos medicamentos. Este estudio continuará hasta alcanzar una meta de 50 pacientes en cada brazo de tratamiento¹⁷.

FINANCIAMIENTO

Patrocinio para DDW por Asociación Mexicana de Gastroenterología.

CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giza R, Byerly AR, Atieh J, et al. Estimated trends of inpatient colitis from 2012-2020 using regression discontinuity: a cross-sectional analysis of population-representative hospitalizations in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Sa1109.
2. Onwuzo S, Boustany A, Abi Saleh SP, et al. Prevalence and risk of lymphocytic and collagenous microscopic colitis in proton-pump inhibitors users: a population-based study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Tu1236.
3. Bergman D, Khalili H, Lebwohl B, et al. Coeliac disease and risk of microscopic colitis: a nationwide population-based matched cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Tu1353.
4. Burke KE, Ananthakrishna A, Walsh-Lopes E, et al. Empiric dietary inflammatory pattern (EDIP) is inversely associated with risk of microscopic colitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. 637.
5. Akram ST, Ermolovich J, Tompkins B, et al. Microscopic colitis: optimizing an approach to diagnosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Su1353.
6. Yen EF, Dervieux T, Everts-van der Wind A, et al. Diagnostic performance of serum biomarkers for microscopic colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Su1764.
7. Nielsen OH, Rehde A, Hendel SK, et al. Effectiveness of second-line therapies in management of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Sa1148.
8. Santiago P, Pardi R, Braga-Neto MB, et al. Use of biologic therapies in patients with refractory microscopic colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Su1355.
9. Bergman D, Khalil H, Ebrahimi F, et al. Microscopic colitis and future risk of rheumatoid arthritis: a nationwide matched cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Sa1783.
10. Forss A, Bergman D, Roelstraete B, et al. Patients with microscopic colitis are at increased risk of incident major adverse cardiovascular events: a nationwide histopathology matched cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Sa1778.
11. Zhu K, Niu C, Liu H, et al. Gastrointestinal and hepatic toxic effects of immune checkpoint inhibitors: a multicenter cohort study. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. EP16.
12. Eshaghi F, Pizuorno-Machado A, Mathew A, et al. Comparative gastrointestinal toxicity profile of different immune checkpoint inhibitor regimens. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Tu1257.
13. Zhu K, Niu C, Liu H, et al. Immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. EP104.
14. Niu C, Zhu K, Boppana H, et al. Immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer: a multicenter cohort study. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. EP23.
15. Magahis PT, Satish D, Laszowska M, et al. Impact of gastrointestinal pathogens on management of cancer patients with diarrhea on immune checkpoint inhibitors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Tu1883.
16. Saito M, Takamaru H, Fukushi G. Association between prednisolone resistance and endoscopic findings in ICI-related colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Su1672.
17. Wang Y, Varatharajulu K, Shatila M, et al. Randomized clinical trial of infliximab versus vedolizumab for immune checkpoint inhibitor related colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9, Chicago, IL. Tu1734.

CAPÍTULO
20

Enfermedades gastrointestinales relacionadas a inmunoglobulinas G subclase 4 (IgG4)

Mario Peláez-Luna

La enfermedad sistémica asociada a inmunoglobulinas G subclase 4 (IgG4) es una entidad fibroinflamatoria que afecta a diversos órganos y aunque el páncreas es el más frecuentemente afectado, se ha descrito involucro de tiroides, glándulas salivales, hígado, vía biliar, pulmón, retroperitoneo y páncreas, entre otros. La enfermedad se caracteriza a nivel tisular por un infiltrado linfoplasmocitario, depósitos de IgG4 (> 10 células positivas por campo fuerte), fibrosis estoriforme, obliteración o esclerosis vascular y en plasma en el 85-90% de los casos ocurre elevación de las concentraciones de IgG4.

Clínicamente la enfermedad suele manifestarse con incremento de volumen, inflamación y síntomas relacionados con el o los órganos afectados, simulando crecimientos neoplásicos. El involucro a otros órganos es uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad. En lo concerniente a patología gastrointestinal, especialmente en el abordaje diagnóstico de masas pancreáticas con presentación atípica, el involucro de otros órganos es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial.

Durante la semana de enfermedades digestivas de la Asociación Americana de Gastroenterología realizada en mayo del presente año en la ciudad de Chicago se presentaron escasos trabajos relacionados con la enfermedad sistémica asociada a IgG4 y/o pancreatitis autoinmune. Se presentan y comentan los resúmenes que a consideración del autor son los más relevantes, incluyendo algunos relacionados con la sección del programa del Curso ECOS Internacionales que corresponde a enfermedades gastrointestinales inmunomediadas.

A pesar de que se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad asociada a IgG4, se desconocen sus bases genéticas. Se presentó un cartel¹ informado sobre el caso

de dos hermanos (un hombre de 60 años y una mujer de 68 años) a quienes se les realizó procedimiento de Whipple por sospecha de cáncer de páncreas con reporte histopatológico en ambos casos de enfermedad sistémica asociada IgG4 o pancreatitis autoinmune tipo 1.

Este reporte parece ser el primero que sugiere una posible base genética y hereditaria. Este caso abre posibles líneas de investigación en busca de patrones de herencia e incluso alteraciones genéticas que puedan explicar mejor los diversos fenómenos patológicos que ocurren en la enfermedad, pero no justifica el escrutinio o búsqueda activa de la enfermedad en familiares de personas afectadas.

No es infrecuente que la enfermedad asociada a IgG4 simule la presentación clínica de cáncer de páncreas. Una revisión sistemática y metaanálisis reportó sobre la capacidad de la tomografía computarizada en la diferenciación de pancreatitis autoinmune y adenocarcinoma de páncreas². Se incluyeron 15 estudios que incorporaron 562 casos de pancreatitis autoinmune y 869 de adenocarcinoma de páncreas. Se recolectaron todos hallazgos de tomografía y se homolizaron entre los diversos estudios con la finalidad que cada descripción se refiriera a una característica específica de imagen. Se calcularon razones de momio diagnósticas (DOR) acumuladas de 145 características de imagen. Se seleccionaron 16 de ellas y se clasificaron como aquellas que sugerían pancreatitis autoinmune, adenocarcinoma de páncreas y aquellas que resultaron no informativas. Las características que sugieren pancreatitis son el crecimiento difuso de la glándula (DOR: 48), captación retrasada del medio de contraste (DOR: 46), anillo o cápsula peripancreática (DOR: 34), múltiples masas pancreáticas (DOR: 16), involucro renal (DOR: 15), fibrosis retroperitoneal (DOR: 13) e involucro de conductos biliares (DOR: 8).

***Correspondencia:**

Mario Peláez-Luna
E-mail: mariopl@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 24 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 25 de mayo de 2023

La captación retrasada de medio de contraste tuvo sensibilidad del 83% y especificidad del 85%. Las otras características tuvieron sensibilidad entre el 12-63% y especificidad entre el 93-99%.

Las características que sugieren adenocarcinoma de páncreas son una masa pancreática incipiente (DOR: 23), corte abrupto del conducto pancreático principal (DOR: 16), dilatación del conducto pancreático principal hacia la cola (DOR: 8) y atrofia del parénquima hacia la cola (DOR: 7).

La combinación y búsqueda de estas características puede ayudar a distinguir entre pancreatitis autoinmune y adenocarcinoma de páncreas, especialmente en casos con presentación atípica y diagnóstico incierto.

Además de las formas más conocidas de pancreatitis autoinmune (tipo 1/IgG4 y tipo 2) se han descrito otras entidades inflamatorias del páncreas que también requieren y responden al tratamiento con esteroides³, como las observadas en enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico y aquellas asociadas a la administración de inhibidores de puntos de control inmunitario o *immune checkpoint inhibitors*, utilizados en el tratamiento de diversas neoplasias (p. ej., melanoma, cáncer de pulmón).

En las enfermedades autoinmunes los procesos inflamatorios agudos del páncreas son resultado de la actividad y/o del tratamiento de la enfermedad autoinmune de base o bien consecuencia del incremento de la respuesta inmunitaria ocasionada por la administración de inhibidores de puntos de control inmunitario.

Entre los efectos adversos gastrointestinales más comunes de estos últimos fármacos se encuentran la colitis y la pancreatitis agudas; a esta última se ha propuesto nombrarla pancreatitis autoinmune tipo 3.

Investigadores del centro médico MD Anderson evaluaron retrospectivamente las características clínicas y radiológicas de 248 pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda posterior a recibir tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario⁴. Esta cifra representa una incidencia de pancreatitis aguda del 2.2% sobre un total de 11,165 casos que recibieron dicha terapia.

La mayoría de los casos fueron mujeres caucásicas en la séptima década de la vida. El cáncer más frecuente fue el genitourinario.

Durante la vigilancia clínica, se monitorizaron niveles de enzimas pancreáticas. De los 248 casos de pancreatitis aguda, 154 (62%) se encontraban asintomáticos y 94 (38%) presentaron dolor abdominal al momento de presentar elevación de las enzimas pancreáticas. La tomografía mostró un páncreas «normal» en 110 casos al inicio de la pancreatitis (elevación de lipasa). En 27 (24%) la tomografía mostró cambios de pancreatitis aguda intersticial y todos

estos presentaron dolor abdominal; solo el 8% de los casos con pancreatitis intersticial no tuvieron dolor ($p = 0.01$).

Se seleccionaron 48 pacientes que contaban con volumetría pancreática antes y después del inicio de la pancreatitis y se analizó el impacto del tratamiento de esteroides en el dolor y curso de la enfermedad.

Un año después de la pancreatitis, ambos grupos presentaron disminución del volumen pancreático, incluyendo aquellos con una tomografía inicial el páncreas reportado como normal. De 44 casos a quienes se les administró esteroide como manejo de la pancreatitis aguda y que presentaban dolor, en el 80% el dolor tuvo una duración menor a 14 días.

Sin importar si se administraba o no esteroide, la intensidad del dolor de acuerdo con una escala visual analógica fue leve en el 62%, con un puntaje menor de 3/10.

Una minoría de casos alcanzó resolución bioquímica completa y sostenida, lo cual fue más frecuente cuando el tratamiento de inhibidores de punto de control inmunitario fue suspendido, comparado con aquellos en los que se continuó ($p = 0.003$) o en aquellos en que se administró prednisona ($p = 0.01$). No hubo diferencias en la tasa de recurrencia de acuerdo con la intervención realizada.

Estos hallazgos sugieren que los esteroides no tuvieron impacto en conservar o prevenir el deterioro del volumen pancreático ni en el desarrollo de insuficiencia pancreática o de calcificaciones. Este tipo de pancreatitis aguda y sus desenlaces a corto y largo plazo es incierto y requiere de estudio detallado.

La familia de IgG consta de cuatro subclases que se categorizan de acuerdo con la secuencia de los dominios constantes de la cadena pesada. La subclase 4 (IgG4) tienen la capacidad de formar «anticuerpos parciales», que son asimétricos y les permite reconocer dos antígenos diferentes. Esta virtud se acompaña de la incapacidad de formar complejos inmunitarios, confiriéndoles una función antiinflamatoria, lo que genera varias interrogantes, si consideramos los procesos inflamatorios y fibróticos a los que se asocia. Su elevación sérica e infiltrado tisular en estas enfermedades puede ser un factor desencadenante o bien una respuesta antiinflamatoria exagerada.

Además de la enfermedad sistémica asociada a IgG4, elevaciones de esta subclase de Ig se han documentado en pacientes con cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, colangitis esclerosante y cirrosis biliar primaria, entre otras.

Se sabe que los alérgenos alimenticios tienen un papel importante en el desarrollo de esofagitis eosinofílica y que del 52 al 81% de los casos responden a una dieta de eliminación. Además de los fenómenos inflamatorios asociados a IgE en la esofagitis eosinofílica se ha identificado la participación de IgG4, pues se ha detectado la presencia de

IgG4 específica para alimentos alérgicos gatillo como lácteos, trigo, soya, huevo, semillas y mariscos.

Un estudio prospectivo⁵ comparó los niveles séricos de IgG4 específicos a ciertos alimentos (IgG4-AE) y de IgE en pacientes con esofagitis eosinofílica (n = 21; > 15 eosinófilos por campo fuerte) y en controles sanos (n = 7). Se evaluó la respuesta clínica, histológica y serológica a una dieta de eliminación.

En todos los pacientes se realizó endoscopia alta y se obtuvieron ocho biopsias esofágicas en las que se cuantificó el número de eosinófilos y se realizó tinción para IgG4. Todos respondieron un cuestionario de disfagia y se sometieron a pruebas cutáneas de alergia. Aquellos pacientes con niveles elevados de IgG4-AE (10 mgA/l) iniciaron una dieta de eliminación por seis semanas y al término de esta se hizo seguimiento serológico, endoscópico e histológico. Los niveles de IgG4 AE (leche, soya, trigo, nueces y mariscos) fueron significativamente mayores en pacientes con esofagitis eosinofílica comparado con controles. La tinción IgG4 fue negativa en 5/5 controles y positiva en 12/12 casos de esofagitis eosinofílica y se detectaron niveles elevados de IgG4-AE a uno o más alimentos (promedio: dos alimentos) en 20/21 pacientes con esofagitis eosinofílica (lácteos 17, trigo 11, clara huevo 7, soya 1, nueces 1).

Solo 16 pacientes completaron la dieta de eliminación. La reducción media de síntomas de disfagia en el cuestionario fue de 12 (p = 0.023). La mediana de disminución del puntaje endoscópico de referencia en esofagitis eosinofílica fue de 1 (p < 0.001). En ocho pacientes (50%) se observó resolución histológica (< 15 Eo por campo fuerte) y en dos se observó una reducción en el conteo de eosinófilos. Posterior a la dieta de eliminación no se observó una reducción significativamente diferente de los niveles séricos de IgG4-AE en respondedores y no respondedores.

Estos hallazgos indican que existen niveles elevados de IgG4-AE (leche, trigo, soya y nueces) en pacientes con esofagitis eosinofílica comparado con controles. La dieta de eliminación dirigida, basada en los niveles de IgG4-AE, se asoció a remisión histológica en el 50% de los casos. Según lo observado en los casos exitosos, la dieta de eliminación dirigida por IgG4-AE puede evitar el uso de medicamentos.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh A, Rathi S. IgG4-related disease mimicking malignancy in siblings: a familial facet? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 Mayo 6-9. Chicago IL. Su1032.
2. Yoon SB, Jeon TY, Moon S-H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma using ct characteristics: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en : DDW; 2023 Mayo 6-9. Chicago IL. Sa1141.
3. Peláez-Luna M, Soriano-Rios A, Lira-Treviño AC, et al. Steroid-responsive pancreatitis. World J Clin Cases 2020; 8:3411-30. doi: 10.12998/wjcc. v8.i16.3411.
4. Thomas AS, Abreo M, Sayed-Ahmed A, et al. Type 3 autoimmune pancreatitis: clinical profile and response to steroids. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 Mayo 6-9. Chicago IL. 419.
5. Lim A, Ngoi B, Hissaria P, et al. Serum food-specific igg4-led targeted elimination diet in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 Mayo 6-9. Chicago IL. 466.

CAPÍTULO 21

Lo mejor de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*

Rafael Barreto-Zúñiga

ESÓFAGO

En EE.UU. los cursos de entrenamiento para adquirir habilidades en miotomía peroral endoscópica (POEM, *peroral endoscopy myotomy*) se limita a un currículo no tan bien estructurado. El entrenamiento para obtener competencia en POEM es crítico, ya que los médicos entrenados en dicha técnica deberían de adquirir múltiples habilidades prácticas y cognitivas para adquirir competencia. Wagh et al.¹ utilizaron un protocolo inicial de entrenamiento en modelo porcino *ex vivo* seguido por casos en humanos, supervisado por un endoscopista experto en POEM que evaluó de forma prospectiva los distintos pasos de la técnica en una escala de 5 puntos. Las habilidades se dividieron en cognitivas y técnicas. Calificar con un puntaje mayor o igual a 4 sería considerado como un nivel aceptable. Un total de tres médicos en total completaron el entrenamiento con un total de 18 casos (8 casos de modelos *ex vivo* y 10 casos en humanos). Ingresar el endoscopio dentro del espacio submucoso además de la tunelización fueron los pasos más difíciles considerados durante el procedimiento. Lo más importante de este estudio es que introduce herramientas de evaluación en habilidades para entrenamiento y competencia, además de recomendar estudios multicéntricos para evaluar dichas habilidades. Por tal motivo este estudio multicéntrico presentado en la Semana de enfermedades digestivas (DDW) y la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) de 2023 presentaron un videoanálisis como una estrategia que potencialmente mejora el estado de evolución en técnicas especiales adonde los expertos locales y supervisores médicos se encuentra limitado. El objetivo de este estudio fue desarrollar una evaluación basada en vídeos como herramienta específica para POEM. Como métodos utilizaron vídeos analizados por expertos, los

cuales fueron fragmentados para desarrollar las habilidades básicas en miotomía. Posteriormente se realizaron un panel Delphi modificado y dos ejercicios de validación con la meta interactiva de «redefinir y mejorar» la herramienta de enseñanza. Doce asesores utilizaron la versión final de vídeos de POEM para aplicar 10 vídeos de miotomía efectuados por dos endoscopistas experimentados. Se evaluaron con un coeficiente de análisis la contribución de los asesores, su estado de rendimiento y elementos técnicos para realizar miotomía. Un coeficiente mayor o igual a 0.7 se aceptó como confiable para evaluación formativa en la técnica de entrenamiento. Se realizó un estudio de decisión para identificar al número de asesores requeridos para lograr un *score* confiable de evaluación (un puntaje mayor o igual a 70 sobre elementos técnicos) de la POEM mayor o igual como instrumentos de enseñanza (entrada submucosa, túnel submucoso, miotomía, cierre mucoso y hemostasia). La versión final de los elementos técnicos de miotomía fue de nueve elementos. Diferencias en rendimiento entre endoscopistas tabulados de 0.8-24.9% fue la variabilidad observada por medio de diferentes categorías. La varianza del análisis se atribuye a la múltiple interacción entre rendimiento de endoscopistas y el asesor o supervisor (rango: 63.2-90.1%), lo cual indica un bajo nivel de acuerdo entre los asesores mediante vídeos. En conclusión, los autores en este estudio desarrollan el primer instrumento para evaluar habilidades para efectuar miotomía².

COLON

En colonoscopia de escrutinio, la tasa en detección de adenomas es todavía el principal indicador de calidad, pero muchos de los estudios realizados incluyen indicaciones

*Correspondencia:

Rafael Barreto-Zúñiga
E-mail: barretozu@yahoo.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

mixtas y la tasa en la detección de adenomas es variable. En este estudio clínico con revisión sistemática, controlado y aleatorizado, se utilizó imagen avanzada o métodos mecánicos para valorar cuál es el factor que influye en aumentar los niveles de detección de adenomas. El grupo control utilizó equipos de endoscopia con luz blanca de alta definición, entre un periodo de tiempo de 2008 a 2021. Un análisis de acuerdo con los siguientes parámetros: clínica (indicación y demografía), tipo de estudio (tándem/paralelo, tamaño de muestra) y técnico (tipo de intervención, tiempo de retirada). Se revisaron los resultados de 80 estudios con inclusión de acuerdo con su respectivo grupo, un total de 25,304 pacientes. Los brazos con tasa de detección de adenomas como grupo control variaron entre el 8.2 y el 68.1%, con un alto grado de heterogeneidad (12-95.1%; como base de efecto aleatorio: 37.5% [34.6-40.5]). No existió diferencia en las tasas de detección de adenomas entre una colonoscopia primaria de escrutinio (12 estudios clínicos controlados, 15%) o casos con indicaciones mixtas incluyendo escrutinio/vigilancia y colonoscopia diagnóstica; sin embargo, el test inmunoquímico fecal (FIT) como indicación para colonoscopia fue un predictor independiente de tasa de detección de adenomas (*odds ratio* [OR]: 1.6; 1.1-2.4). Otros parámetros bien conocidos fueron confirmados por el análisis, tales como edad (OR :1.038; 1.004-1.074), sexo (sexo masculino, OR: 1.02; 1.01-1.03), así como también tiempo de retirada (OR: 1.1; 1.0-1.1). El tipo de intervención (imagen vs. mecánico) no tuvo influencia, pero la metodología sí; años recientes de publicación y muestras con tamaño pequeñas se asociaron con alta tasa de detección de adenomas. Se encontró un alto nivel de variabilidad en la tasa de detección de adenomas. Con dependencia a indicaciones, únicamente en las colonoscopias justificadas con estudio de FIT influyeron en la tasa de detección de adenomas básica, el escrutinio de colonoscopia primaria pareció ser similar a otras indicaciones³.

La polipectomía endoscópica es el método más efectivo para la prevención de cáncer colorrectal. Se han desarrollado muchas técnicas para polipectomía, incluyendo con asa fría y asa caliente. Sin embargo, la comparación de eficacia y seguridad de ambas continúa en discusión. Este estudio de revisión sistemática y metaanálisis se desarrolló con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de resección de pólipos colorrectales. Se efectuó una revisión sistemática y metaanálisis resumiendo estudios clínicos controlados en PubMed, EMBASE, Web Science, Scopus y Cochrane desde julio de 2021 a julio de 2022. Para el análisis de los datos se utilizó un *software* RevMan versión 5.4 para la base de variables dicotómicas utilizando (*risk ratio* [RR], porcentaje de riesgo, tasa de riesgo) y variables continuas utilizando diferencia promedio presentada con el correspondiente coeficiente de

intervalo. Este protocolo se publica de manera prospectiva en PROSPERO (ID: CRD42022347496). Se revisaron 18 estudios clínicos controlados y se incluyeron un total de 4,317 pacientes y 7,509 pólipos. La polipectomía con asa caliente se relacionó con una mejor resección histológica completa (tasa de riesgo: 0.96; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.95-1; $p = 0.03$), con una tendencia a disminuir en pólipos grandes e incremento de recurrencia local. Sin embargo, la técnica con asa fría se asocia con un tiempo de polipectomía menor (MD: -57.36; IC95%: -81.74 a -32.98; $p = 0.00001$). La técnica de asa caliente presenta una tasa mayor de resección completa y menor recurrencia, sin embargo presenta una tasa mayor de efectos adversos (dolor abdominal, sangrado tardío). El asa fría es más segura, menor tiempo, con menor tasa de resección⁴. Pero ¿cuál es el mejor método en lesiones mayores de 10 mm? y ¿el uso de asa fría es mejor que caliente? Se llevó a cabo una investigación en Medline y Embase desde noviembre de 2022 para identificar estudios clínicos controlados y aleatorizados que comparasen ambos, asa caliente vs. fría, en pólipos mayores de 10 mm. Se revisaron un total de 17 estudios, con 4,450 pacientes y 7,548 pólipos. Las técnicas con asa caliente son superiores a las de asa fría en tratar pólipos mayores de 10 mm por porcentajes de resección completa. Al comparar los subtipos, ningún método fue superior⁵.

Durante la colonoscopia, diversas técnicas de cromoesndoscopia virtual con imagen mejorada han mostrado resultados controvertidos en el incremento en la tasa de detección de adenomas. Una modalidad nueva de imagen, textura e imagen mejorada en color (TXI, Exera X1, Olympus, Japón) ha sido recientemente propuesta como sustituto para colonoscopia con los equipos de luz blanca estándar con alta definición. Este estudio prospectivo, multicéntrico internacional se realizó para evaluar la eficacia de TXI en la detección de neoplasia de colon y recto. En el estudio se incluyeron pacientes mayores de 40 años, recolectados de manera consecutiva, los cuales serían sometidos a escrutinio, vigilancia o colonoscopias diagnósticas en cinco centros de Italia, Alemania y Japón de septiembre de 2021 a mayo de 2022. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a grupos sometidos a estudio de colonoscopia con TXI o luz blanca con alta definición como controles. El objetivo primario fue la tasa de detección de adenoma. El objetivo secundario fueron los adenomas detectados por colonoscopia al momento de retirada. Se calcularon OR ajustada para edad, sexo e indicación de colonoscopia. Total de 747 pacientes, 11 colonoscopistas expertos (media de edad: 62.9 ± 9.08 años). La tasa de detección de adenomas fue superior de forma estadísticamente significativa en el grupo TXI (221/375, 58.9%) en comparación con el grupo control

con luz blanca (159/372, 42.7%, riesgo relativo ajustado: 1.35; IC95%:1.17-1.56). No hubo diferencia en el tiempo de retirada. En este estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado se encontró un incremento de tasa de detección de adenomas con TXI en población no seleccionada sometidos a colonoscopia por múltiples indicaciones. La TXI se asoció con incremento en la detección de pólipos < 10 mm en tamaño, en colon proximal y distal. El uso de TXI durante la colonoscopia podría ser de beneficio para aumento en indicadores de calidad durante colonoscopia⁶.

BARIÁTRICA

La obesidad es un problema mundial y ha mostrado ser un factor de riesgo para múltiples comorbilidades, incluyendo hipertensión, tipo II de diabetes, dislipidemias y enfermedades psiquiátricas. La gastroplastia endoscópica es reversible, segura y preserva la anatomía; es un procedimiento endoscópico que ha mostrado reducir un 15% de peso de 6-12 meses posteriores al procedimiento. En este estudio se evalúan los cambios en las comorbilidades metabólicas antes y después de la gastroplastia endoscópica desde el punto de vista clínico comparando estudios de laboratorio basales y de seguimiento. Método: un estudio retrospectivo de la base de datos de expedientes de pacientes sometidos a gastroplastia endoscópica entre 2013 a 2022. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a gastroplastia por lo menos seis meses de seguimiento en pérdida de peso y parámetros metabólicos. Se registraron datos demográficos, antropométricos, comorbilidades y parámetros de laboratorio de base de 6-12 meses. Las variables continuas se reportaron en forma de promedios y desviación estándar, mientras que variables categóricas fueron reportadas como frecuencias (%). Para comparar promedios de variables continuas se usó la prueba t-test para datos apareados. Se incluyeron un total de 139 pacientes (80% sexo femenino; 88% blancos; media de 50 ± 12 años; índice de masa corporal [IMC]: 37.2 ± 6.2 kg/m²) y se compararon las diferencias en promedios relacionados con laboratorios. Hubo una disminución de glucosa en ayuno de manera significativa (-11.5 ± 31.6; p = 0.05), hemoglobina glucosilada (-0.3 ± 0.6; p < 0.05), colesterol total (-12.4 ± 26.6; p < 0.001), lípidos (-9.78 ± 24.6; p < 0.001), triglicéridos (-23.1 ± 40.6; p < 0.001). La progresión en laboratorios fue también paralela, con mejoría significativa en porcentaje de pérdida de peso corporal total a los seis meses (14.67 ± 6.9%; p < 0.001) y 12 meses (14.35 ± 9.9%; p < 0.001). El IMC también disminuyó en promedio de 37.1 ± 5.1 kg/m² en basal a 31.6 ± 4.6 kg/m² y 31.3 ± 5.1 kg/m² a los 6 y 12 meses respectivamente. En el «mundo real» de parámetros clínicos, la gastroplastia endoscópica

resulta en una mejoría significativa en parámetros metabólicos asociados con comorbilidades asociadas a obesidad, sobre un corto periodo de seguimiento⁷.

La enfermedad de hígado graso no alcohólica está en aumento, con una prevalencia estimada mundial en adulto del 25%. Se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis y cáncer hepatocelular en occidente. En este estudio se evalúa el impacto de la gastroplastia endoscópica sobre la enfermedad de hígado graso, así como comorbilidades asociadas a obesidad. Se trata de un estudio de revisión en medios electrónicos (Medline, Embase) de pacientes con hígado graso y obesidad que fueron sometidos a gastroplastia endoscópica 12 meses antes del procedimiento. Este estudio siguió las revisiones sistemáticas de Cochrane y las guías PRISMA. Los parámetros evaluados fueron: índice de esteatosis hepática, score de fibrosis, peso total corporal, alanina aminotransferasa, hemoglobina glucosilada, prevalencia de diabetes y dislipidemia. Resultados: tres estudios observacionales incluyeron 159 pacientes. Basado en estos pacientes, hubo una disminución significativa en esteatosis hepática posgastroplastia endoscópica, representada por reducciones de 4.52 en el índice de esteatosis (IC95%: 5.75 a -3.29; 12-14%; p < 0.01) y de 0.50 en el score de fibrosis (IC95%: -0.80 a -0.19; 12-12%; p < 0.01). No se encontraron diferencias en alanina aminotransferasa, hemoglobina glucosilada ni prevalencia de diabetes. Hubo una reducción del 17.10% en peso total corporal posgastroplastia endoscópica (IC95%: -18.82 a -15.38%; 12-60%; p < 0.01). Hubo una disminución del 27% en prevalencia de dislipidemia posterior a la gastroplastia endoscópica. En conclusión, la gastroplastia endoscópica es una técnica mínimamente invasiva que impacta de manera significativa en parámetros indirectos para hígado graso y síndrome metabólico. Aunque no se encontró mejoría en diabetes, los parámetros involucrados directamente fueron el índice hepático de esteatosis y el score de fibrosis hepática, resultado de la consecuencia de reducción en el total de peso corporal, y mejoría de la dislipidemia. Por lo tanto, la gastroplastia ha probado ser una alternativa interesante para tratar el hígado graso relacionado con obesidad no alcohólico⁸.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlatterman A, Aziz A, Alajlan B, et al. Per-oral endoscopic myotomy (POEM) training and skills evaluation tool: a pilot study. *Endoscopy International Open*. 2020;8:E1826- E1831.
2. Yang D, Draganov PV, Pohl H, et al. A video-based peroral endoscopic myotomy assessment tool (POEMAT)-development and initial validation. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. 793.
3. Spadaccini M, Hassan C, De Marco A, et al. Variability in adenoma detection rate in control groups of randomized colonoscopy trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. Mo1669.
4. Abuelazm M, Mohamed I, Jaber F, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for colorectal polyps resection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. Mo1675.
5. Cavassola PR, Hirsch BS, Moraes-Bestetti A, et al. Hot versus cold snare for colorectal polypectomies sized up to 10 mm. a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. Mo1659.
6. Antonelli G, Bevivino G, Pecere S, et al. Texture and color enhancing imaging (TXI) versus high-definition white light endoscopy for detection of colorectal neoplasia: an international multicenter randomized trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. 55.
7. Annan KA, Sayegh LN, Gala K, et al. Weight-loss, and metabolic outcomes of endoscopic sleeve gastroplasty (ESG) in the clinical setting. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. Mo1896.
8. Medeiros-Nunes BC, De Moura D TH, Oliveira CP, et al. Impact of endoscopic sleeve gastroplasty in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Sesión de cartels e-poster presentada en: DDW; 2023 Chicago, IL. EP174.

CAPÍTULO 22

Lo mejor de la Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) 2023

Gonzalo Torres-Villalobos

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La funduplicatura laparoscópica es un tratamiento muy efectivo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), sin embargo existe un porcentaje de falla. Entre los elementos que se utilizan para ver si una funduplicatura es funcional está la manometría de alta resolución (MAR). Provenzano et al.¹ realizaron un estudio en 123 pacientes para analizar los parámetros de MAR que son de utilidad para ver si una funduplicatura está apretada o disfuncional. Además, se analizaron los síntomas y la presencia de reflujo mediante pH-metría. Encontraron que, en caso de disfagia, el presión integrada de relajación (IRP) tiene una buena correlación con la presencia de esta. Para la valoración de reflujo mediante MAR, aunque algunos parámetros dan información, la pH-metría sigue siendo el estudio que diagnostica si hay reflujo o no.

La duración de la efectividad de la funduplicatura ha sido un tema de debate y pocos estudios han analizado su efectividad a más de 15 años. Vittori et al.² realizaron un estudio para evaluar la efectividad de la funduplicatura con seguimiento de por lo menos 20 años. Se analizaron 137 pacientes que fueron seguidos mediante scores de síntomas, endoscopia, esofagograma, manometría esofágica y pH-metría. Con una media de seguimiento de 22 años, la evolución fue positiva en el 84.1% de los pacientes con funduplicatura sin antecedente de hernia hiatal, y en el 63.3% de los pacientes con funduplicatura y antecedente de hernia hiatal. La cirugía de revisión fue necesaria en el 6.5% de los casos. El 88.8% de los pacientes con funduplicatura y el 86.7% de los de funduplicatura con hernia hiatal estaban satisfechos con el procedimiento. Los autores concluyen que esta es una de las series más grandes reportadas con seguimiento mayor a 20 años y que la efectividad de la

funduplicatura es duradera, un poco menos cuando hay antecedente de hernia hiatal, sin embargo la satisfacción de los pacientes es cercana al 90%.

CIRUGÍA BARIÁTRICA

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para diversos tipos de cánceres. La cirugía bariátrica es sin duda el tratamiento más efectivo para la obesidad severa y hay reportes del efecto protector de la cirugía para diversos tipos de neoplasias. Chittajallu et al.³ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo utilizando una base de datos multinstitucional de más de 107 millones de pacientes. De estos, se seleccionaron los que tuvieran un índice de masa corporal (IMC) > 35 con antecedente de manga gástrica, *bypass* gástrico o banda gástrica. Fueron excluidos pacientes con cánceres previos. Los cánceres evaluados fueron: adenocarcinoma de esófago, mieloma múltiple, y cánceres de riñón, colon, recto, estómago, hígado, vesícula, páncreas, ovario, endometrio, mama y tiroides. Todos los pacientes debían haber desarrollado el cáncer por lo menos un año o más posterior a la cirugía para descartar pacientes con cáncer previo. Se identificaron 60,285 pacientes en el grupo quirúrgico y 1,570,440 en el grupo control no quirúrgico. La incidencia acumulada de cáncer a 10 años fue del 4% en el grupo quirúrgico y del 8.9% en el grupo no quirúrgico ($p < 0.001$). El grupo quirúrgico tuvo una prevalencia de cáncer *de novo* menor para cáncer de mama, colon, hígado, páncreas, ovario y endometrio (todos $p < 0.05$). Concluyen que la cirugía bariátrica tiene un efecto protector con una incidencia acumulada menor de cánceres asociados a obesidad a 10 años y aunado a esto menor prevalencia de los cánceres *de novo* ya mencionados.

*Correspondencia:

Gonzalo Torres-Villalobos
E-mail: torresvgm@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 15 de junio de 2023

La cirugía bariátrica ha demostrado ser el tratamiento más afectivo no solo para bajar de peso, sino también para controlar y mejorar la diabetes *mellitus* (DM). Ghush et al.⁴ realizaron un estudio para analizar el efecto del *bypass* gástrico y la manga gástrica en la remisión de la DM en pacientes con IMC ≥ 50 kg/m². La remisión de la DM se definió como hemoglobina glucosilada (HbA1c) $< 6.5\%$ sin tomar medicamentos. Se analizaron 329 pacientes, el 63% con *bypass* y el 37% con manga gástrica, con una media de seguimiento de 5.7 ± 3.5 años. La remisión completa de la DM se demostró en el 53.9% de los pacientes. Hubo una diferencia significativa ($p < 0.05$) en HbA1c, glucosa en ayuno, número de medicamentos y pérdida de peso comparado con antes de la cirugía. Los únicos factores que fueron predictores de la remisión de la DM antes de la cirugía fueron la duración de la DM ($p \leq 0.001$) y el número de medicamentos utilizados ($p = 0.02$). No hubo diferencia significativa entre *bypass* y manga gástrica. Este estudio confirma la importante efectividad de la cirugía bariátrica para mejorar y remitir la DM.

ACALASIA

El éxito de la miotomía de Heller laparoscópica (MHL) realizada junto con una funduplicatura parcial es superior al 90% cuando se realiza por cirujanos expertos en este procedimiento. Los pacientes con esófago sigmoideo tienen una forma avanzada de la enfermedad y son considerados los más difíciles de tratar, teniendo tasas de éxito menores. Nezi et al.⁵ realizaron un estudio que analizó la MHL con funduplicatura tipo Dor, junto con la liberación extensa del esófago en el mediastino para rectificar el esófago en pacientes con esófago sigmoideo. A esta técnica le llamaron *pull-down* y la compararon con la MHL tradicional sin liberación del esófago. Incluyeron 94 pacientes, 34 con la técnica *pull-down* y 60 con la MHL tradicional. Encontraron que los pacientes con la técnica *pull-down* tuvieron un porcentaje de falla del 6% comparado con un 27% del otro grupo. Los autores concluyen que la técnica con *pull-down* es el mejor tratamiento para estos pacientes.

MICROBIOTA Y CIRUGÍA

Las fugas en el tracto gastrointestinal son complicaciones que pueden ser devastadoras y sobre todo cuando son en el tracto digestivo superior. Se ha sugerido que la causa de las fugas podía estar influenciada directamente por la microbiota de la región. Fair et al.⁶ evaluaron la

composición de la microbiota en pacientes que presentaban fugas del tracto gastrointestinal superior. Se incluyeron 196 muestras de 16 pacientes con fugas. Las muestras para evaluar la microbiota se tomaron tanto por endoscopia como durante la cirugía de reintervención. El análisis de la microbiota se realizó mediante secuenciación utilizando el protocolo Nextera. Se encontró que *Firmicutes* eran consistentemente el grupo más abundante de bacterias presente. Para los pacientes que requirieron múltiples intervenciones, la composición de los microorganismos fue cambiando en el trascurso del tratamiento. Inicialmente *Firmicutes* y *Actinobacteria* fueron los más frecuentes. Para el fin del tratamiento, *Firmicutes* fueron los dominantes, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* aumentaron, mientras que *Actinobacteria* disminuyeron. Notablemente hubo una reducción en el ratio *Firmicutes:Bacteroidetes* hacia el final del tratamiento. Los autores concluyen que el ratio *Firmicutes:Bacteroidetes* de la microbiota presente cambia significativamente a lo largo del tratamiento de las fugas y que un mejor entendimiento de esto podría ayudar a prevenir dichas fugas.

FINANCIAMIENTO

El autor declara haber recibido financiamiento de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Provenzano L, Santangelo M, Capovilla G, et al. Manometric identikit of a functioning and effective fundoplication in the high-resolution manometry era. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 808.
2. Vittori A, Salvador R, Capovilla G, et al. Antireflux surgery's lifespan: 20 years after laparoscopic fundoplication. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1099.
3. Chittajallu V, Mansoor E, Perez J, et al. Bariatric surgery decreases the risk of developing cancer: a multicenter population-based study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 443.
4. Ghush W, Ikemiya K, Annan KAI, et al. Real-world type 2 diabetes mellitus remission after 14 years of bariatric surgeries in patients with BMI 50 kg/m²: a multi-centered study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1104.
5. Nezi G, Forattini F, Provenzano L, et al. Esophageal pull-down technique improves the final outcome of laparoscopic Heller-Dor for end-stage achalasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1100.
6. Fair L, Leeds S, Buckmaster B, et al. The role of the gastrointestinal microbiome in foregut leaks. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1102.

CAPÍTULO 23

Lo mejor de la *American Association for the Study of Liver Diseases*

Graciela Elia Castro-Narro*, Valeria Ailyn Cortés-Mollinedo y Píndaro Sebastián Martínez-Delfín

EVALUACIÓN ACTUALIZADA DEL PROGRESO GLOBAL HACIA LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS B (VHB) Y VIRUS DE HEPATITIS C (VHC), DATOS PRELIMINARES HASTA 2021

Objetivos: Evaluar datos (2020-2021) por país sobre el progreso hacia la eliminación del virus de la hepatitis B y el de la hepatitis C (VHB/VHC) e informar sobre políticas. **Métodos:** Los años de eliminación se extrajeron de modelos mantenidos por la *Childhood Defense Alliance Foundation*; los resultados de una encuesta de evaluación de políticas se utilizaron para puntuar las políticas nacionales de eliminación. **Resultados:** Alto compromiso político en 17 países (30%) para VHB y 25 (42%) para VHC. Puntuaciones altas en «financiamiento del programa nacional» en 30 países (51%) para VHB y 33 (54%) VHC. Once países en camino de lograr objetivos absolutos o relativos para VHC; no hay países en lograr todos los objetivos de VHB a 2030. Más de 80 países en camino de lograr reducción de la prevalencia de antígeno de superficie de la hepatitis B < 1% en población infantil. **Conclusiones:** A medida que se avanza hacia la eliminación del VHC/VHB se necesita más trabajo, fortalecer el compromiso, financiamiento de programas de eliminación y ampliar la detección y el tratamiento del VHB¹.

REINFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO EXITOSO CON TERAPIA ANTIVIRAL DE ACCIÓN DIRECTA EN CANADÁ

Objetivos: Estimar tasas de reinfección en personas tratadas con antivirales de acción directa. Estudio de cohorte

poblacional en Canadá. **Métodos:** Se analizó una cohorte de personas con respuesta viral sostenida (RVS) y medición posterior de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en seis años. Reinfección se definió como medición positiva de ARN después de RVS. El uso de sustancias intravenosas (USI) se categorizó como ninguno, reciente (últimos tres años) y pasado. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores asociados con reinfección. **Resultados:** 8,423 lograron RVS, un 20% USI reciente (n = 1,658) y un 17% USI pasada (n = 1,437). Las tasas de reinfección fueron más altas entre USI reciente (n = 115, 4.39/100 años-persona) que entre USI pasada (n = 24, 1.04/100 años-persona) y personas sin USI (n = 37, 0.54/100 años-persona). **Conclusiones:** Las tasas de reinfección por VHC fueron más altas entre USI reciente. El tratamiento con medicamentos antipsicóticos se asoció con un menor riesgo de reinfección².

ELASTICIDAD HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN PARA PREDECIR EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 995 CASOS CON BIOPSIA

Objetivos: Examinar la utilidad de medición de elasticidad hepática (LSM) para predecir eventos clínicos en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). **Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico para identificar eventos clínicos a largo plazo en 995 pacientes con NAFLD todos con biopsia y LSM mediante elastografía de transición (ET) (FibroScan®). **Resultados:** ≥ 10 Kpa fue un factor independiente que contribuyó al desarrollo

***Correspondencia:**

Graciela Elia Castro-Narro
E-mail: gracastron@yahoo.com

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

de carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiencia hepática, pero no a enfermedad cardiovascular ni mortalidad por cualquier causa. La incidencia anual de CHC e insuficiencia hepática fue significativamente mayor en pacientes con LSM más elevada. Conclusiones: la LSM es útil para estratificar el riesgo de eventos relacionados con el hígado en pacientes con NAFLD³.

TASA DE PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS EN PACIENTES DIABÉTICOS VS. NO DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO COMPROBADA MEDIANTE BIOPSIA: ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Objetivos: Evaluar la tasa de progresión de fibrosis en diabéticos vs. no diabéticos con NAFLD con biopsias pareadas. Métodos: Se incluyeron 447 sujetos (64% mujeres). Se definió tasa de progresión de fibrosis como aumento en estadio a lo largo del tiempo entre biopsias (años) y se comparó utilizando regresión lineal entre diabéticos y no diabéticos. Resultados: La tasa anual de progresión de la fibrosis fue significativamente mayor en diabéticos (n = 208) en comparación con no diabéticos (n = 239) (0.17 estadios/año vs. 0.13 estadios/año; p = 0.02). La tasa de regresión de fibrosis entre ambos fue similar. Conclusiones: Los diabéticos con NAFLD presentan una tasa de progresión de fibrosis significativamente mayor⁴.

EL TRATAMIENTO PRETRASPLANTE CON TERLIPRESINA PARA EL SÍNDROME HEPATORRENAL REDUCE LA NECESIDAD DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE: ANÁLISIS DE SEGUIMIENTO DE 12 MESES DEL ENSAYO CONFIRM

Objetivos: Evaluar incidencia de la terapia de reemplazo renal (TRR) durante 12 meses de seguimiento en el subgrupo de receptores de trasplante de hígado (TH) del estudio CONFIRM1, el estudio de fase III más grande, aleatorizado y controlado con placebo sobre el uso de terlipresina en el tratamiento de pacientes con síndrome hepatorenal (SHR)-lesión renal aguda (AKI). Métodos: Se comparó la incidencia de TRR (antes y después de TH) entre los grupos de tratamiento en receptores de TH del ensayo CONFIRM, que estaban vivos en el día 90 y el mes 12 de seguimiento (terlipresina, n = 43; placebo, n = 27). Resultados: En comparación con placebo, el tratamiento

con terlipresina condujo a una menor incidencia de TRR antes del TH y 12 meses después del TH en pacientes con SHR-AKI. Conclusión: La terlipresina redujo la incidencia de TRR antes y hasta un año después del TH, en comparación con placebo, asociándose con mejores resultados clínicos, una mayor tasa de recuperación renal y pronóstico a largo plazo mejorado para pacientes con SHR-AKI⁵.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS CON LA SUPERVIVENCIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE HÍGADO EN PACIENTES DE 70 AÑOS Y MAYORES

Objetivos: Identificar características previas al TH en adultos mayores que se asocian con la supervivencia posterior al TH. Métodos: Se examinaron covariables clínicas asociadas con la mortalidad post-TH entre receptores de donantes fallecidos en el registro de UNOS. Resultados: Los adultos mayores tuvieron una peor supervivencia post-TH que los adultos jóvenes (1 año: 88 vs. 92%, 3 años: 77 vs. 86%). Un estado funcional deficiente (Karnofsky < 40) (*hazard ratio* [HR]: 1.52; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.03-2.23) y la diálisis (HR: 1.44; IC95%: 0.62-3.36) se asociaron de manera independiente con aumento de mortalidad post-TH en adultos mayores. Los efectos del estado funcional deficiente junto con diálisis (HR: 2.67; IC95%: 1.77-4.01) en la supervivencia post-TH fueron peores que cuando se presentaban de forma individual. Conclusión: Un estado funcional deficiente y la necesidad de diálisis al momento del TH identifican mayor riesgo en adultos mayores⁶.

RECAÍDA DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE HÍGADO TEMPRANO EN PACIENTES CON HEPATITIS GRAVE RELACIONADA CON EL ALCOHOL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Objetivos: Evaluar la tasa de recaída en pacientes con hepatitis grave relacionada con el alcohol (sAH) que fueron a TH con o sin periodo de abstinencia. Métodos: Se realizaron búsquedas en Medline y Scopus de ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales prospectivos o retrospectivos y estudios de casos y controles. Incluyeron estudios que evaluaban resultados post-TH (recaída en pacientes con TH estándar frente a temprano). Resultados: La duración promedio de abstinencia pre-TH fue de 225 ± 44 días para el grupo de TH temprano en comparación con 550 ± 12 días en el grupo estándar. El análisis conjunto demuestra que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la recaída entre los grupos (*odds*

ratio [OR]: 1.24; IC95%: 0.75-2.06; p = 0.40). Conclusiones: El TH temprano en pacientes con sAH no se asoció con mayor riesgo de recaída después del TH en comparación con pacientes con un periodo prolongado de abstinencia⁷.

EL USO DE ESTATINAS SE ASOCIA CON UNA REDUCCIÓN EN LA MORTALIDAD A CORTO PLAZO RELACIONADA CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

Objetivos: Determinar la asociación entre exposición a estatinas y mortalidad a corto plazo en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) de grado alto. Métodos: Cohorte retrospectivo (2008-2018) de pacientes del sistema de salud de veteranos con ACLF grado 2-3 según criterios de Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Se dividieron en dos grupos, con exposición continua a estatinas (10-40, 80 y 160 mg) y sin exposición. Se crearon modelos de regresión logística multivariante para determinar la asociación entre exposición a estatinas y mortalidad a 28 y 90 días. Resultados: 11,731 pacientes incluidos, el 26% con estatinas. Las estatinas redujeron la mortalidad a los 28 días en un 13% y en un 18% a los 90 días. El aumento de dosis se asoció con menor probabilidad de mortalidad a los 90 días (OR: 0.88 para 10-40 mg, en comparación con OR: 0.77 para 80 mg, en comparación con OR: 0.76 para 160 mg). Conclusiones: La exposición a estatinas se asoció con una reducción de mortalidad a los 28 y 90 días en pacientes con ACLF de grado alto (OR: 0.83 a 28 días, OR: 0.78 a 90 días)⁸.

ACTUALIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA: INTRODUCCIÓN DE UNA NUEVA NOMENCLATURA PARA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Objetivos: Determinar si se utilizará un nombre literal o subdivisión numérica, si incluir «metabólico» en el nombre, acrónimos preferidos y determinar si la definición se mantendrá o se modificará para incluir parámetros metabólicos. Métodos: Se utilizó el proceso Delphi, en el cual se votó anónimamente y se reportaron los resultados, con un total de cuatro rondas, combinadas con discusiones para facilitar la construcción del consenso, y considerar las diversas opiniones. Se tuvieron 264 participantes de Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), Asociación Latinoamericana para el Estudio del

Hígado (ALEH) y otras asociaciones regionales, nacionales y asociaciones de defensa del paciente representando a 56 países. Resultados: el 68% prefiere un nombre literal, en cuanto acrónimos para referirse a *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease* los top 3 fueron: MASLD (55%), MSLD (48%) y MetSLD (51%); el 53% está a favor de revisar la definición. Conclusiones: Se utilizó un proceso Delphi sólido, representativo y centrado en el paciente para identificar sistemáticamente el nuevo nombre y definición para NAFLD. El término propuesto de «enfermedad hepática esteatótica» (*steatotic liver disease*) y el término más específico de «enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica» (*metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*) proporcionan una descripción afirmativa y no estigmatizante⁹.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Blach S, Razavi-Shearer D, Mooneyhan E, et al. Updated evaluation of global progress towards HBV and HCV elimination, preliminary data through 2021 [abstract 45]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S42-S43.
- Janjua N, Wong S, Jeong D, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in Canada [abstract 47]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S44.
- Nakatsuka T, Tateishi R, Takahashi H, et al. Liver stiffness by transient elastography to predict clinical events in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter study of 995 biopsy-proven cases [abstract 91]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S81-S82.
- Huang D, Wilson LA, Behling C, et al. Fibrosis progression rate among diabetic versus non-diabetic patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study [abstract 10]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S10-S11.
- Weinberg EM, Wong F, Vargas HE, et al. Pretransplant terlipressin treatment for hepatorenal syndrome decreases the need for renal replacement therapy both pre- and posttransplant: A 12-month follow-up analysis of the CONFIRM trial [abstract 164]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S145-S146.
- Wang M, Ge J, Ha NB, et al. Clinical characteristics associated with post-transplant survival among adults ≥ 70 years undergoing liver transplantation (LT) [abstract 1568]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S506.
- Zafar Y, Siddiqi AK, Javaid SS, et al. Alcohol relapse after early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis [abstract 1572]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S508.
- Chapin S, Kaplan DE, Taddei TH, et al. The association of statin exposure with acute on chronic liver failure related short-term mortality [abstract 119]. *Hepatology*. 2022;74(S1):S107.
- Rinella M, Kanwal F, Newsome P. AASLD Pan Society Nomenclature Update: Introducing New Nomenclature. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago. IL. 2465.

CAPÍTULO
24

Lo mejor de la *United European Gastroenterology Week*

Francisco Bosques-Padilla* y Jaqueline Paola Bran-Alvarado

Este año me correspondió revisar los trabajos presentados el pasado mes de octubre en la Semana Europea de Enfermedades Digestivas en la ciudad de Viena y escogí los siguientes trabajos.

MOTA REYES C, ZWICK T, CIFICIBASI K, ET AL. SYNERGIC CROSSTALK BETWEEN INTRATUMORAL NERVES AND MYELOID DERIVED SUPPRESSOR CELLS IN PANCREATIC CANCER VIA NEURONAL-DERIVED EXPRESSION OF CXCL8¹

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es una neoplasia maligna con mal pronóstico y bajas tasas de supervivencia. Varios mecanismos celulares se relacionan con la carcinogénesis pancreática, estos, a su vez, están implicados en la inducción de resistencia tumoral a regímenes terapéuticos conocidos. Entre ellos, las células supresoras derivadas mieloides (MDSC) se han estudiado ampliamente y se ha demostrado que están implicados en el desarrollo de PDAC y obstaculizan la respuesta inmunitaria antitumoral provocada por los agentes terapéuticos^{2,3}. Los nuevos enfoques buscan dirigirse a las MDSC, a fin de limitar sus efectos. El objetivo de este estudio fue descubrir nuevas señales inmuno-neuronales en la patogénesis de la invasión neural (NI) en el PDAC. Los MDSC se caracterizaron dentro del microambiente tumoral (TME) y el nicho perineural de 40 pacientes con PDAC utilizando inmunofluorescencia doble. Se utilizaron ensayos de migración *in vitro* y matrices de secretomas para el análisis funcional del potencial invasivo de las células tumorales pancreáticas hacia las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en presencia de MDSC. Los pacientes con PDCA con NI

grave presentaron una mayor densidad de MDSC intratumoral, también se demostró un aumento de la infiltración de MDSC en el nicho perineural de los nervios invadidos en comparación con los no invadidos. Mecánicamente, el comportamiento migratorio de las células PDCA hacia las neuronas se mejoró significativamente por la interacción con las MDSC y condujo a una mayor proliferación de MDSC y una secreción significativamente mayor de CXCL8 y CCL5. La expresión de CXCL8, un quimioatrayente conocido de las MDSC, fue notablemente mayor en los nervios invadidos por células tumorales y su expresión en las células tumorales se mantuvo constante. En este estudio alemán los investigadores concluyeron que el CXCL8 derivado de los nervios intrapancreáticos contribuye al reclutamiento y proliferación de MDSC en el TME, por lo que es un objetivo atractivo para la inmunoterapia dirigida a disminuir la propagación del PDCA perineural.

HAWKEY CJ, AVERY T, COUPLAND C, ET AL. HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ASPIRIN TRIAL (HEAT): PRIMARY PREVENTION OF UPPER GASTROINTESTINAL ULCER BLEEDING EVALUATED IN A LARGE-SCALE TRIAL IN UK PRIMARY CARE⁴

El estudio HEAT investigó si la erradicación de *Helicobacter pylori* podría reducir el sangrado de la úlcera a nivel poblacional durante periodos más largos. Se analizaron datos de 1,208 centros del Reino Unido de los años 2012 a 2017, evaluando a pacientes mayores de 60 años que estaban utilizando aspirina, mediante un análisis doble ciego en el cual se dio a un grupo tratamiento de

***Correspondencia:**

Francisco Bosques-Padilla
E-mail: fbosques58@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 13 de junio de 2023

erradicación con lansoprazol dos veces al día 30 mg, claritromicina 500 mg y metronidazol 400 mg (n = 2,677) y al grupo control placebo (n = 2,676). En los resultados se observó que el 90.7% que recibió tratamiento fue *H. pylori* negativo, en comparación con el 24.0% de los controles (p < 0.001). Se observaron 18 episodios de hemorragia por úlcera en los pacientes que recibieron erradicación activa, frente a 27 en el grupo control. Un análisis de Schoenfeld preespecificado mostró una desviación significativa y dependiente del tiempo de los supuestos de riesgos proporcionales (p = 0.0027), con diferencias tempranas relacionadas con el tratamiento en las tasas de sangrado por úlcera. Durante los primeros 2.5 años, hubo seis episodios de hemorragia en el grupo de erradicación vs. 17 en los controles. Durante los primeros 2.5 años, el uso de medicamentos antiplaquetarios disminuyó tanto en los grupos de erradicación como en los de control, 12.7 y 12.3% respectivamente, mientras que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentó un 9.7 y 10.1%, respectivamente. Para las 22 hemorragias ulcerosas ocurridas después de los primeros 2.5 años, no hubo ventaja para el grupo de erradicación (p = 0.70). Se puede concluir que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo específico de sangrado por úlcera durante 2-3 años, en un seguimiento más prolongado, esta ventaja puede perderse.

VERMEIRE S, DANESE S, ZHOU W, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 U-ACHIEVE MAINTENANCE STUDY⁵

El inhibidor selectivo y reversible de Janus cinasa de presentación oral upadacitinib (UPA) ha demostrado eficacia superior al placebo (PBO) en pacientes con colitis ulcerosa (CU) de moderada a grave en los estudios U-ACHIEVE Induction y U-ACCOMPLISH^{6,7}. Los pacientes que demostraron una respuesta clínica (*Mayo Score*) UPA 45 mg una vez al día después de ocho semanas de terapia de inducción se inscribieron en el U-ACHIEVE Maintenance. Un análisis primario de 451 pacientes demostró que UPA tenía una mayor eficacia frente a PBO después de 52 semanas de terapia de mantenimiento. Este análisis presenta los datos de eficacia de U-ACHIEVE Maintenance de la población completa por intención de tratar (ITT), 681 pacientes, que lograron respuesta clínica después de ocho semanas de terapia de inducción y fueron asignados de forma aleatoria nuevamente a UPA 15 mg (UPA15; n = 225), UPA 30 mg (UPA30; n = 233) o terapia de mantenimiento PBO (n = 223).

En la semana 52, una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó el criterio de remisión clínica (*Mayo score* ≤ 2) con UPA 15 y 30 mg, 40.4 y 53.6%, en comparación con PBO, 10.8% (p < 0.001). Así mismo, los pacientes que recibieron UPA tuvieron más probabilidad de alcanzar mejoría endoscópica y la remisión, el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión clínica sin esteroides y la mejoría histológica y endoscópica (p < 0.001 frente a PBO). En cuanto a la seguridad, el 8.4% de los pacientes experimentaron un evento adverso (EA) grave con UPA 15 mg, el 8.4% con UPA 30 mg y el 9.4% con PBO. De estos, el 4.0, 7.2 y 10.2% experimentaron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento, respectivamente. El EA más común fue el empeoramiento de la CU, siendo para UPA 15 mg (11.6%) y PBO (30.2%), y la nasofaringitis para UPA 30 mg (10.4%). Se notificaron un 3.6% de infecciones graves en UPA 15 mg, un 2.8% en UPA 30 mg y un 3.3% con PBO. Siendo herpes zóster en UPA 15 mg el 4.8% y en UPA 30 mg, 5.6%. En conclusión, los pacientes con CU respondieron a la terapia de inducción, tanto UPA 15 mg como UPA 30 mg fueron significativamente más eficaces que el PBO como terapia de mantenimiento. Ambas dosis de UPA fueron bien toleradas, y no hubo nuevas señales de seguridad con una población de pacientes más grande que la informada anteriormente.

BOLTE LA, LEE KA, BJÖRK JR, ET AL. DIETARY INTAKE INFLUENCES THE RESPONSE TO CANCER IMMUNOTHERAPY⁸

El bloqueo del punto de control inmunitario (ICB) ha revolucionado el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en etapa avanzada, ha mostrado beneficios en melanoma y cada vez más en cánceres de tracto gastrointestinal. Tienen desventajas, como falta de respuesta en algunos pacientes y algunos EA relacionados con el sistema inmunitario (irEA), incluida la colitis. La influencia del microbioma intestinal en la respuesta al ICB se ha demostrado en numerosos estudios⁹⁻¹². Se ha propuesto que el microbioma intestinal tiene asociaciones con la dieta, lo que ha llevado a la hipótesis de que una ingesta alta de fibra podría mejorar la eficacia del ICB. En este estudio, el objetivo fue evaluar la influencia de la dieta habitual en la respuesta y toxicidad de la inmunoterapia de bloqueo del ICB. Se investigó el vínculo entre la dieta habitual y los resultados de ICB en 91 pacientes con melanoma avanzado en el estudio PRIMMstudy. Los pacientes fueron tratados con monoterapia anti-PD-1 y anti-CTLA4 o terapia combinada en centros oncológicos en el Reino Unido y los Países Bajos, y se sometieron a una evaluación regular de la respuesta radiográfica. Se utilizaron RECIST v1.1 y CTCAE v5.0 para clasificar la respuesta y

los irEA inducidos por los fármacos. Los criterios de valoración se definieron como la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia libre de progresión a los 12 meses (SLP12) y la aparición de irEA \geq grado 2. La ingesta dietética se evaluó por medio de cuestionarios de frecuencia de alimentos antes del tratamiento. En total, probaron la significación de cuatro puntuaciones dietéticas publicadas, cinco componentes principales, 26 grupos de alimentos y 30 nutrientes en tres criterios de valoración binarios (objective response rate [ORR], SLP12, irAE), ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y cohorte. Se observó que la dieta mediterránea y una mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados mostraron asociaciones lineales significativas con la TRG y la SLP12. Un análisis de patrones basado en datos por país reveló una asociación positiva entre la ORR y una dieta alta en pan integral, verduras y papas en la cohorte neerlandesa. Así mismo, una mejor probabilidad de respuesta a mayor ingesta de nutrientes derivados de plantas. A nivel de grupos de alimentos, se identificaron asociaciones positivas entre la respuesta y el consumo de pescado, nueces, granos integrales, verduras y frutas. La toxicidad inducida por fármacos se asoció negativamente con el consumo de granos enteros y legumbres; y positivamente con la alta ingesta de carne roja y procesada. Se concluye que la respuesta al ICB se asoció significativamente con la dieta mediterránea, que es alta en ácidos grasos monoinsaturados, polifenoles y fibra; estos han ganado recientemente interés relacionado con sus actividades inmunomoduladoras y antitumorales.

ESHRAIGHIAN A, TAGHAVI SA, NIKEGHBALIAN S. EFFICACY OF ORAL VANCOMYCIN FOR TREATMENT OF PRURITUS IN PATIENTS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL¹³

El prurito es un síntoma molesto, debilitante y desafiante en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) y no hay un tratamiento aprobado. Se ha observado que algunos antibióticos podrían tener efectos beneficiosos en los pacientes con CEP^{14,15}. Se realizó un ensayo prospectivo y controlado de pacientes con CEP que sufrían de prurito y fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir vancomicina oral (250 mg tres veces al día) más terapia médica estándar (TME) durante 21 días o TME solo. La TME incluyó el ácido ursodesoxicólico 300 mg tres veces al día. Los objetivos primarios fueron cambios en las puntuaciones de prurito medidas por las puntuaciones de la escala visual analógica (EVA) y las puntuaciones de la escala 5D de prurito. Los objetivos

Tabla 1. Cambio en escalas VAS (visual analog scale), 5D pruritus y Alanino aminotransferasa posterior a tratamiento con vancomicina oral + terapia médica estándar (SMT) vs terapia medica estándar sola.

	Vancomicina oral + SMT	SMT	p
Edad (años)	39.48 \pm 7.40	37.62 \pm 6.28	0.327
VAS score	4.18 \pm 1.68	7.29 \pm 1.58	< 0.001
5D pruritus score	12.25 \pm 3.68	17.88 \pm 3.91	< 0.001
Alanino aminotransferasa (IU/L)	48.88 \pm 18.70	54.07 \pm 22.49	0.361

secundarios fueron cambios en la fosfatasa alcalina sérica y la bilirrubina total. Se incluyeron en el estudio 54 pacientes diagnosticados con CEP, de los cuales 27 fueron asignados para recibir vancomicina oral más TME y 27 pacientes fueron a TME solamente. No se informaron EA graves en los pacientes tratados con vancomicina oral. Después de tres semanas de tratamiento, las puntuaciones de EVA y de la escala 5D se redujeron significativamente en el grupo de vancomicina oral (Tabla 1). La fosfatasa alcalina sérica se redujo significativamente después de tres semanas de tratamiento en pacientes que recibieron vancomicina oral, sin embargo la bilirrubina sérica total no fue diferente.

En conclusión, en pacientes con CEP que sufren de prurito moderado a severo, un tratamiento de tres semanas con vancomicina oral agregada a TME fue bien tolerada, sin EA, y mostró eficacia en la reducción de la gravedad del prurito y fue superior a la TME.

GACESA R, VAN HECK JIP, STIENSTRA R, ET AL. LONG-TERM TYPE 1 DIABETES AND ITS COMPLICATIONS ARE ASSOCIATED TO CHANGES IN GUT MICROBIOTA¹⁶

Un estudio de los Países Bajos reveló que la composición y función de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) difiere de la de la población general. Se realizó la secuenciación metagenómica de muestras de heces para determinar las características de la microbiota intestinal en 239 pacientes con DT1 de larga data, en comparación con una cohorte de 2,937 sujetos apareados con IMC, edad y sexo, y que no informaron de ninguna enfermedad grave o crónica. Se observó abundancia relativa de 82 taxones bacterianos que se alteró significativamente en los pacientes con DT1. De estos, 37 taxones se enriquecieron y 43 se depletaron. Un análisis multivariante permutacional de varianza y regresión logística multivariante reveló que múltiples fenotipos relacionados con la diabetes se asociaron con

la composición de la microbiota, especies microbianas individuales y funciones bioquímicas. Se observaron resultados comparables, pero con tamaños de efecto más bajos, con hemoglobina glucosilada, retinopatía diabética y otras complicaciones microvasculares y macrovasculares.

MARASCO G, CREMON C, BARBARO MR, ET AL.; GI-COVID19 STUDY GROUP. PREVALENCE OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 INFECTION: RESULTS OF THE PROSPECTIVE CONTROLLED MULTINATIONAL GI-COVID-19 STUDY¹⁷

El estudio prospectivo longitudinal GI-COVID19 (NCT04691895) investigó la prevalencia de síntomas gastrointestinales y trastornos postinfecciosos de la interacción intestino-cerebro (DGBI) hasta 12 meses después de la hospitalización por COVID-19, y los factores asociados con su presencia. Los pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19 fueron evaluados al ingreso hospitalario y después de 1, 6 y 12 meses para evaluar sus síntomas gastrointestinales utilizando la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales, el Cuestionario de Diagnóstico Roma IV para Trastornos Gastrointestinales Funcionales en Adultos y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. Se incluyeron 883 pacientes, 614 con COVID-19 y 269 controles. Los síntomas gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 que en el grupo control, 59.3 vs. 39.7%, respectivamente. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron náuseas, diarrea, heces blandas y urgencia. En el seguimiento de un mes, las náuseas y la regurgitación ácida fueron significativamente más prevalentes; a los seis meses, los pacientes con COVID-19 informaron tasas más bajas de flatos, estreñimiento y heces duras. A los 12 meses, el estreñimiento y las heces duras fueron significativamente menos prevalentes en pacientes con COVID-19. Los pacientes con COVID-19 informaron tasas más altas de DGBI. Las tasas de pacientes con COVID-19 con depresión a los seis meses y aquellos con ansiedad a los 12 meses fueron más altas. Los factores significativamente asociados con el diagnóstico de síndrome de intestino irritable fueron las alergias, ingesta crónica de IBP y disnea.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mota Reyes C, Zwick T, Cifcibasi K, et al. Synergic crosstalk between intratumoral nerves and myeloid derived suppressor cells in pancreatic cancer via neuronal-derived expression of CXCL8. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022; 60(08):447.
2. Thyagarajan A, Alshehri MSA, Miller KLR, et al. Myeloid-derived suppressor cells and pancreatic cancer: Implications in novel therapeutic approaches. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1627.
3. Veglia, F, Sansevierio E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:485-98.
4. Hawkey CJ, Avery T, Coupland C, et al. Helicobacter pylori Eradication Aspirin Trial (HEAT): primary prevention of upper gastrointestinal ulcer bleeding evaluated in a large-scale trial in UK primary care. *Lancet*. 2022;400(10363):1597-606.
5. Vermeire S, Danese S, Zhou W, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from a randomized phase 3 study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(Suppl1):18-9.
6. Vermeire S, Levine A, Scaldaferrri F, et al. Comparison of fecal transplantation, fecal transplantation with the novel UC diet or the UC diet alone for refractory mild to moderate active ulcerative colitis: The CRAFT UC randomized controlled trial [abstract OP01]. *J Crohns Colitis*. 2021;15(Suppl 1):S021.
7. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the phase 3 U-ACHIEVE study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(Suppl 1):S022-4.
8. Bolte LA, Lee, Björk JR, et al. Dietary intake influences the response to cancer immunotherapy [abstract OP021]. *United European Gastroenterol J*. 2022; 10:24-5.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:127-37.
10. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359(6371):91-7.
11. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021;374(6575):1632-40.
12. Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med*. 2022;28:535-44.
13. Eshraghian A, Taghavi SA, Nikeghbalian S. Efficacy of oral vancomycin for treatment of pruritus in patients with primary sclerosing cholangitis: a randomized controlled clinical trial [abstract OP021]. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:14-5.
14. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Netherlands Association for the Study of the Liver-Cholestasis Working Group. Fibrates for Itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2021;160:734-43.e6.
15. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet*. 2017; 389(10074):1114-23.
16. Gacesa R, van Heck JJP, Stienstra R, et al. Long-term type 1 diabetes and its complications are associated to changes in gut microbiota [abstract OP019]. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:22-3.
17. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al.; GI-COVID19 Study Group. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:147-57.

Endoscopia en patología biliopancreática

Enrique Murcio-Pérez

ENDOSCOPIA EN PATOLOGÍA BILIAR

Pruebas de secuenciación en estenosis biliares

Las técnicas de secuenciación mejoran la identificación de estenosis biliares malignas. A pesar de ello, la mayoría de la información proviene de estudios de corte retrospectivos o prospectivos de un solo centro. Das et al. presentaron los resultados de un estudio multicéntrico norteamericano en el cual incluyeron 754 pacientes en quienes se procesaron dos diferentes paneles de secuenciación: un panel de 28 genes (218 pacientes) y otro de 167 genes (536 pacientes). El estándar de oro fue la demostración de malignidad en la patología o la evolución clínica del paciente a los 12 meses. La sensibilidad y especificidad de las técnicas de secuenciación fue del 82 y 96% respectivamente. Cuando estas pruebas se agregaron a la evaluación citológica obtenida por cepillado incrementó su sensibilidad del 36 al 85% y el de biopsias biliares del 47 al 88%. La sensibilidad de un panel limitado (28 genes) fue del 73%, mientras que la de un panel mas extenso (167 genes) fue del 85%. En ambos paneles la especificidad fue mayor al 95%. Los autores concluyeron que la combinación de técnicas de secuenciación asociada a herramientas sencillas (cepillado y biopsia) incrementa la detección de estenosis biliares malignas. Además, resaltaron un costo accesible de la secuenciación (alrededor de 1,050 dólares)¹.

Radiofrecuencia en estenosis biliares malignas

La ablación por radiofrecuencia (ARF) ha mostrado incrementar la supervivencia y la permeabilidad del *stent* en pacientes con estenosis biliares malignas. Sin embargo, la evidencia es escasa y proviene mayormente de estudios de corte retrospectivo o no aleatorizados.

Jarosova et al. presentaron un estudio aleatorizado multicéntrico que evaluó el impacto de la ARF en la supervivencia y permeabilidad del *stent* en pacientes con colangiocarcinoma y cáncer de páncreas. Incluyeron un total de 161 pacientes (85 con colangiocarcinoma y 76 con cáncer de páncreas), de los cuales 81 fueron asignados aleatoriamente al grupo ARF + *stent*, mientras que 80 al grupo de *stent* sin ARF. Utilizaron una sonda bipolar de 8 french y se aplicó una corriente de 10 watts durante 120 segundos. Si la estenosis era bilateral o de más de 2.5 cm de longitud se requería de ablaciones adicionales. Se colocaron *stents* plásticos en el 11% y metálicos en el resto. El cálculo de muestra inicial fue de 280 participantes. Sin embargo, el estudio fue concluido prematuramente debido a futilidad en el análisis interino realizado por los autores. No hubo diferencia en la supervivencia entre los grupos ni tampoco en la permeabilidad del *stent*. Tampoco hubo diferencia en las complicaciones. Los autores del trabajo concluyen que la ARF adicional a la colocación de un *stent* biliar no incrementa la supervivencia ni la permeabilidad del *stent*².

*Correspondencia:

Enrique Murcio-Pérez
E-mail: murcio@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

Los resultados anteriores contrastan con los de uno de los pocos estudios aleatorizados publicados previamente por Yang et al., quienes sí reportaron incremento en la supervivencia y en la permeabilidad del *stent*. Una de las diferencias más importantes es que el trabajo de Jarosova incluyó pacientes con estenosis hiliares Bismuth III y IV, mientras que Yang et al. solo incluyeron pacientes con colangiocarcinoma extrahepático³.

Drenaje vesicular ecoguiado

En pacientes con colecistitis aguda y alto riesgo quirúrgico, el drenaje vesicular ecoguiado (DV-USE) tiene menor disfunción en comparación con el drenaje percutáneo. Sin embargo, no se sabe si el DV-USE con posterior retiro de litos es equivalente a colecistectomía en pacientes con colecistitis aguda que son candidatos a cirugía. Chan et al. presentaron un trabajo prospectivo que incluyó 30 pacientes en quienes se realizó DV-USE seguida de intervenciones endoscópicas cada cuatro a seis semanas para el retiro de los litos hasta lograr limpieza completa de litos seguido de retiro del *stent*. Como grupo comparativo incluyeron paciente con diagnóstico de colecistitis aguda en quienes se realizó colecistectomía laparoscópica de urgencia (79 pacientes). Diferentes desenlaces fueron evaluados en el seguimiento a un año. El éxito técnico y clínico se logró en ambos grupos. La estancia hospitalaria y eventos adversos a los 30 días no fueron diferentes. Hubo un menor tiempo de procedimiento, menor tiempo para reinicio de dieta y menor requerimiento de analgésicos para el grupo de DV-USE. Sin embargo, la recurrencia de litos o sintomatología de colecistitis aguda ocurrió en el 10% del grupo de DV-USE. Las reintervenciones no fueron diferentes entre los grupos⁴.

ENDOSCOPIA EN PATOLOGÍA PANCREÁTICA

Tratamiento endoscópico de la necrosis pancreática

Actualmente se recomienda retrasar las intervenciones invasivas en paciente con pancreatitis necrotizante por al menos cuatro semanas. Sin embargo, dado que la pancreatitis necrotizante infectada puede potencialmente causar deterioro o falla orgánica múltiple, puede requerir de una intervención temprana. Niu et al. presentaron los resultados de una búsqueda dentro de una base de datos nacional norteamericana evaluando los desenlaces entre pacientes con pancreatitis necrotizante infectada que recibieron una intervención temprana (< 28 días) y

aquellos que recibieron una intervención tardía (> 28 días). Incluyeron 15,240 pacientes, de los cuales 4,680 (30.7%) fueron intervenidos tempranamente, mientras que 10,560 (69.3%) fueron intervenidos tardíamente. No hubo diferencia en la mortalidad (temprana 7.5% vs. tardía 7.9%) ni en el desarrollo de insuficiencia renal (temprana 11.8% vs. tardía 9.4%) o respiratoria (temprana 29.3% vs. tardía 29.3%). Sin embargo, hubo diferencia a favor del grupo de intervención tardía en una menor estancia hospitalaria (temprana 22 días vs. tardía 16.3 días; $p < 0.01$) y menos costos totales (temprana 287,658 dólares vs. tardía 213,200 dólares $p < 0.01$). Interesantemente observaron que hospitales rurales, con un menor número de camas y centros no académicos, practicaban una intervención tardía con más frecuencia⁵. Los resultados de este estudio refuerzan el mensaje de que una intervención tardía es preferible incluso en el escenario de pancreatitis necrotizante infectada, como ha sido descrito previamente en un estudio multicéntrico aleatorizado de Países Bajos⁶.

Relacionado con las intervenciones en pancreatitis necrotizante infectada, Bang et al. presentaron los resultados de un estudio aleatorizado multicéntrico que comparó la necrosectomía endoscópica directa (drenaje con necrosectomía inmediata) con abordaje escalonado ascendente (drenaje seguido de necrosectomía posteriormente). Incluyeron 70 pacientes (37 necrosectomía directa vs. 33 abordaje escalonado ascendente). Observaron que la media de intervenciones fue menor en el grupo de necrosectomía directa (0.9; desviación estándar [DE]: ± 0.9) en comparación con el grupo escalonado ascendente (2.5; DE: ± 2.6). Así mismo, hubo una menor estancia hospitalaria en el grupo de necrosectomía directa (9 días; intervalo intercuartílico [RIC]: 7-20 vs. 19 días RIC: 9-33; $p = 0.048$). No hubo diferencia en el éxito, mortalidad ni eventos adversos entre los grupos⁷.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Das R, Kubiliun N, Singh H, et al. Prospective, multi-institutional, real-time targeted next-generation sequencing of biliary specimens improves the detection

- of neoplastic bile duct strictures. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. 893.
2. Jarosova J, Zarivnijova L, Cibulkova I, et al. Lack of effect of endoluminal radiofrequency ablation on survival and stent patency in patients with cholangiocarcinoma and pancreatic cancer: randomised controlled trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. 850.
 3. Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50:751-60.
 4. Chan S, Kong FY, Kwok YH, et al. Endoscopic gallbladder drainage (EGBD) is non-inferior to laparoscopic cholecystectomy (LC) for the treatment of acute cholecystitis in surgical patients at 1-year follow-up. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. 648.
 5. Niu C, Zhu K, Bapaye J, et al. Early versus late intervention in infected necrotizing pancreatitis: a national inpatient sample-based analysis. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. EP79.
 6. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, et al. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1372-81.
 7. Bang JY, Lakhtakia S, Thakkar S, et al. Direct endoscopic versus step-up transluminal interventions in necrotizing pancreatitis (DESTIN): results of a randomized trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. 913c.

CAPÍTULO 26

Manejo endoscópico de la hemorragia gastrointestinal

Juan Miguel Abdo-Francis

Anualmente se realizan más de un millón de procedimientos de hemostasia endoscópica para tratar hemorragia gastrointestinal (HGI). A pesar de esto, aproximadamente 20,000 muertes secundarias a HGI ocurren cada año en los EE.UU. y Europa. El tratamiento con métodos tópicos mediante el uso de polvos hemostáticos ha sido la alternativa con mayor desarrollo, demostrando ser eficaz, generalmente segura y bien tolerada. En la actualidad Hemospray® (HS), Endoclot® (EC) y NexPowder® (NP) están aprobados para su uso en EE.UU. Un grupo de trabajo de las Universidades de Utah y Texas encabezados por el Dr. Adler presentaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia comparativa de los polvos hemostáticos en el manejo de HGI; 37 estudios fueron incluidos en el análisis final (HS: 24, EC: 8 y NP: 5). Un total de 992 pacientes fueron tratados con HS, 142 con EC y 240 con NP. El promedio de edad fue 67 años, con predominio masculino (70 vs.30%), sin diferencia entre grupos. Las tasas acumuladas de hemostasia inmediata fueron HS 91.2%, EC 89.9% y NP 88.8%. Las tasas de éxito a largo plazo con HS, EC y NP fueron 70.6, 81 y 92% respectivamente. NP demostró una tasa significativamente mayor de éxito a largo plazo ($p < 0.001$). La tasa combinada de resangrado con HS fue del 22.8%, significativamente mayor que la de EC (18.1%) y la de NP (10.1%). Además, EC demostró una tasa significativamente mayor de resangrado en la HGI inferior (39.7%; $p = 0.001$). La tasa combinada de fracaso del tratamiento (o necesidad de necesidad de cirugía) con HS fue de 11.7%, significativamente mayor que EC (5%) y NP (2%). Los autores concluyen sobre la base de este metaanálisis que las tasas agrupadas acumuladas de hemostasia inmediata con estos polvos hemostáticos parecen comparables. NP parece mejor que otros a largo plazo, especialmente en el sangrado GI superior. HS demostró

tasas significativamente mayores de resangrado y fracaso del tratamiento, en comparación con otros. La HGI inferior fue significativamente mayor con EC. Los resultados están limitados por estudios retrospectivos y comparaciones indirectas con grupos desbalanceados sin análisis de costo. Deberán realizarse futuros estudios de comparación directa para validar estos hallazgos¹.

La utilidad clínica y los resultados de HS como terapia primaria vs. de rescate para hemostasia endoscópica fue evaluada mediante un estudio retrospectivo de cohorte en el Centro de Ciencias de la Salud de la *Texas Tech University* de El Paso, EE.UU. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica y los resultados relacionados con el paciente cuando se utiliza HS como herramienta de hemostasia primaria vs. como intervención endoscópica de rescate en pacientes que presentan HGI. Estudio de cohorte retrospectivo de adultos que presentaron HGI y recibieron HS como modalidad primaria o de rescate para la hemostasia endoscópica a partir del 1 de enero de 2019 hasta el 22 de agosto de 2022 en un solo centro de tercer nivel de atención. El resultado primario fue la hemostasia inmediata. Los resultados secundarios fueron tasa de nuevas hemorragias, necesidad de transfusiones de sangre, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. Se incluyeron un total de 55 pacientes. La mediana de edad fue de 57.0, 37 pacientes (67%) fueron hombres y 48 pacientes (87%) eran hispanos. La frecuencia de HGI superior fue 85% y la inferior 10%. La frecuencia de HGI superior/inferior combinada fue del 5%. Se utilizó HS como modalidad primaria logrando el 100% de hemostasia en 22 pacientes en comparación con 33 pacientes tratados con HS como terapia de rescate, logrando hemostasia inmediata en el 97%. HS como modalidad primaria se utilizó principalmente para tumores sangrantes (36%) y esofagitis erosiva (23%). HS

*Correspondencia:

Juan Miguel Abdo-Francis
E-mail: drjuanmiguelabdo@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

como terapia de rescate se usó principalmente para úlceras gástricas (33%) y úlceras duodenales (21%). El número de transfusiones de sangre antes del procedimiento no fue significativamente diferente entre los dos grupos; sin embargo, los pacientes en el grupo de terapia de rescate requirieron más transfusiones posprocedimiento (0.0 vs. 1.0; $p = 0.008$). La tasa de recidiva de hemorragia no fue significativamente diferente y no se informaron complicaciones inmediatas en ambos grupos. La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo de HS como modalidad primaria frente al tratamiento de rescate (6.5 días frente a 11 días; $p = 0.009$), sin embargo la mortalidad no fue estadísticamente diferente entre estas dos cohortes. La conclusión de este estudio de cohorte retrospectivo fue que la utilización de HS es efectiva para lograr hemostasia inmediata en pacientes con hemorragia digestiva aguda y que no hubo diferencia significativa en la tasa de resangrado o mortalidad entre los pacientes tratados con HS como modalidad de hemostasia primaria vs. terapia de rescate².

El grupo de Medicina Interna de la Universidad del Suroeste de Texas presentó un trabajo sobre el papel de un nuevo gel hemostático en el control y prevención de sangrado gastrointestinal. Es una solución sintética bioabsorbible que forma una barrera adherente transparente cuando se aplica a un punto de sangrado y se encuentra disponible comercialmente en los EE.UU. (PuraStat®, 3D Matrix Medical Technology, Medtronic). Se realizó una revisión sistemática de la literatura y los resúmenes de las reuniones nacionales de 2011 a 2021. Se identificaron estudios que usaron este gel hemostático para monoterapia o terapia de rescate para controlar HGI no variceal y para la prevención del sangrado posterior a la resección submucosa. El resultado primario fue evaluar la eficacia del gel hemostático para lograr la hemostasia inmediata (según la definición del estudio) y en la prevención de nuevas hemorragias a los 30 días en pacientes con HGI (prevención secundaria) y en pacientes con resección mucosa (prevención primaria). El resultado secundario fue realizar un análisis de subgrupos para evaluar la eficacia en pacientes con HGI y en terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se incluyeron 10 estudios con un total de 674 pacientes en los cuales se utilizó el gel hemostático para controlar la HGI o prevenir el sangrado después de la resección de la mucosa. El uso del gel logró hemostasia inmediata en el 94% de los pacientes tratados con cualquier HGI, con una tasa de resangrado del 4% a los 30 días. El análisis de subgrupos reveló una eficacia del 99% en pacientes con hemorragia digestiva alta y del 90% en hemorragia digestiva baja. Cuando se utilizó el gel hemostático para prevenir el sangrado tras la resección mucosa en 343 pacientes, la tasa de sangrado postintervención a los 30 días fue del

3%. El análisis de subgrupos reveló una tasa de sangrado tras resección del 7% en pacientes con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios alrededor del momento de la intervención. La conclusión del artículo es que este nuevo gel hemostático es un eficaz agente para lograr hemostasia inmediata y a largo plazo en pacientes con HGI no variceal. Las tasas de sangrado posteriores a la resección son del 3% cuando este gel se aplica profilácticamente después de la resección endoscópica. Este estudio incluyó solo los pacientes tratados con este gel hemostático, por lo que se requiere una comparación de la eficacia con el estándar actual de tratamiento³.

Este producto novedoso también fue evaluado por un grupo multinacional que incluyó hospitales de varios países, realizando una búsqueda sistemática en varias bases de datos para identificar estudios que evaluaban la utilización de PuraStat® administrado por vía endoscópica como agente hemostático primario o de rescate para HGI superior e inferior. Los criterios de valoración evaluados incluyeron el éxito técnico, definido como la cobertura completa de la lesión por el gel, hemostasia inicial, definida como confirmación visual del cese del sangrado después de la aplicación y las tasas acumulativas de resangrado de 7 y 30 días. Un total de siete estudios con 404 pacientes (256 hombres y 148 mujeres) se incluyeron en el análisis final. La edad media/mediana osciló entre 66.9 y 76 años. Se incluyeron una variedad de lesiones y etiologías de hemorragia con calificación de alto riesgo (Forrest Ia y Ib), incluyendo la enfermedad ulceropéptica, lesiones vasculares, angiectasias, Mallory-Weiss, proctitis refractaria a la radiación, así como sangrado posterior a la resección endoscópica de la mucosa (EMR), entre otros. La tasa global agrupada de éxito técnico fue del 100%. La tasa agrupada de hemostasia inicial como tratamiento primario y de rescate fue del 92.98 y 86.12% respectivamente. La cantidad de PuraStat® necesaria para alcanzar la hemostasia osciló entre 1 y 6 ml y el tiempo de aplicación promedio fue de 2 minutos. Las proporciones agrupadas de los datos acumulados de 7 y 30 días de las tasas de resangrado fueron 11.39 y 10.46% respectivamente. No se registraron eventos adversos después de la aplicación de PuraStat®. La conclusión del estudio es que la aplicación de PuraStat® en lesiones gastrointestinales causantes de sangrado es segura, técnicamente factible y altamente eficaz para lograr la hemostasia, tanto primaria como en terapia de rescate. Se puede aplicar rápidamente y reduce significativamente el riesgo de sangrado retardado. Es importante considerar que se requieren más estudios para validar estos hallazgos⁴.

La complicación más frecuente tras la EMR por pólipos grandes planos es el sangrado tardío, especialmente en el colon proximal. Estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECA) en centros de alto volumen sugieren que

el cierre profiláctico del defecto de resección mediante el uso de clips reduce esta complicación. Las guías actuales recomiendan también colocar un clip proximal previo a la polipectomía a pesar de ser técnicamente difícil y costoso.

Un grupo de trabajo multicéntrico de 19 hospitales de Países Bajos presenta sus resultados con la premisa de que la colocación del clip no evita hemorragia tardía (HT) después de resección mucosa endoscópica para pólipos grandes planos en colon proximal. Llevan a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado teniendo como objetivo evaluar el valor de los hemoclips para reducir la HT en la práctica clínica diaria en pólipos sésiles del colon proximal mayores a 20 mm con extensión lateral. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a grupos tratados con clips (grupo de intervención) o sin clips (grupo de control). El uso del clip se estandarizó en reuniones de tutoría previas enfocándose en aproximar los márgenes de resección con clips de alineación con una separación de 5-10 mm. El punto final primario fue HT clínicamente significativa, definida como hematoquecia que requiere acudir al departamento de emergencias, hospitalización o reintervención dentro de los 30 días posteriores a la EMR. El análisis de intento de tratar se aplicó en todos los casos. Entre mayo de 2018 y diciembre de 2021, se incluyeron 356 pacientes con una mediana de tamaño de pólipo de 30 mm; 179 fueron asignados aleatoriamente al grupo de control y 177 al grupo de intervención. La HT ocurrió en 11 (6.1%) pacientes del grupo control y en 16 (9.0%) pacientes del grupo de intervención. Los endoscopistas informaron cierre completo del defecto en el 70.6% de los casos. No hubo diferencias entre los grupos de control e intervención en eventos adversos graves, incluida la perforación (dos vs. uno), síndrome pospolipectomía (cero vs. tres) y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (uno vs. uno). No se reportaron muertes. La conclusión de este estudio es que el uso de clips no redujo la HT en pacientes sometidos a EMR por pólipos grandes sésiles con extensión lateral localizados en el colon proximal. De acuerdo con los resultados de este estudio, y dado el costo y lo laborioso del uso de los clips, no se justifica su uso en la práctica clínica diaria de este tipo de pacientes⁵.

Una revisión sistemática con metaanálisis llevada a cabo por la Universidad de Missouri, Kansas, con el Colegio de Medicina de Baylor y la Universidad de Texas para

evaluar el uso de clips en la profilaxis de HT después de la resección colorrectal de pólipos incluyó 30 estudios; 16 ECA, diez cohortes retrospectivas, dos cohortes prospectivas y dos estudios de casos y controles. Analizó 27,939 pacientes en ECA y 33.589 en estudios observacionales. El clipaje profiláctico fue eficaz para prevenir HT (*odds ratio* [OR]: 0.69) y la fiebre (OR: 0.34). Además, el clipaje profiláctico no se asoció con dolor abdominal (OR: 0.89) ni perforación (OR: 0.91). Los autores concluyen que el clipaje profiláctico previene eficazmente la presencia de HT después de la resección de pólipos colorrectales con un perfil de seguridad aceptable⁶.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suresh-Kumar VC, Suhail FK, Mohan BP, et al. Comparative efficacy of hemostatic powders in the management of gastrointestinal bleeding: a systematic review and metaanalysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1375.
2. Chávez LO, Faundo-Taclob JA, Scott-Tatro E, et al. The clinical utility and outcomes of hemospray as primary vs salvage therapy for endoscopic hemostasis: a retrospective cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1386.
3. Nathani P, Singh RR, Patel HK, et al. Role of novel hemostatic gel in the control and prevention of gastro-intestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1949.
4. Dahiya DS, Chandan S, Bapaye J, et al. Efficacy and safety of Purastat for hemostasis in gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 1271.
5. Kemper G, Turan AS, Schreuder R-M, et al. Clip placement does not prevent delayed bleeding after endoscopic mucosal resection (clipper) for large polyps in the proximal colon: a multicenter, randomized controlled trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 103.
6. Abuelazm M, Mohamed I, Elzeftawy MA, et al. Prophylactic clipping to prevent delayed post-polypectomy bleeding after colorectal polyps resection: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1671.

CAPÍTULO 27

Inteligencia artificial y nuevas tecnologías en endoscopia digestiva. Endoscopia, ¿qué sigue?

Miguel Ángel Herrera-Servín

INTRODUCCIÓN

La evolución va de la mano del desarrollo de nuevas tecnologías. Siempre que algo nuevo nace, nacen nuevas formas de aplicarlo, se abren nuevas posibilidades, se integra lo nuevo con lo existente, nacen los nuevos expertos y nacen nuevas preguntas con nuevos retos, esto con el objetivo de mejorar nuestro actuar, nuestro diagnóstico y tratamiento.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL

En un trabajo presentado por Chang¹ se evaluó el desempeño de un sistema de inteligencia artificial (IA) para la detección y diagnóstico de lesiones gástricas, se obtuvieron 22,100 imágenes (cáncer gástrico [CG], displasia y lesiones benignas) de 8,974 pacientes de tres hospitales. En primera fase se desarrolló el sistema llamado EndoAI, se crearon tres módulos (benigno, displasia y cáncer), con el sistema EfficientNetV2 se analizó el desempeño del EndoAI, se evaluó en dos fases (prospectivo) el desempeño del sistema. En la primera fase el sistema detectó CG con una precisión del 93.04% y *recall* del 71.33%, la tercera versión del EndoAI tuvo una precisión del 77.05%. El set2 identificó adenomas y cáncer con una precisión del 85.11% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 79.23-90.99), las biopsias iniciales resultaron tener una precisión del 60.28% (IC95%: 52.21-68.36), el sistema diagnosticó correctamente el 87.23% de los adenomas y el 85.10% de los cánceres. En la tercera fase, el sistema clasificó correctamente CG en el 98.41%, displasia en el 64.10% y lesiones benignas en el 51.28%, con una precisión del 70.56% (IC95%: 63.90-77.22).

Aunque se necesita seguir desarrollando el sistema, este tipo de tecnologías son prometedoras al momento de la detección y tratamiento.

Con respecto al diagnóstico de esófago de Barrett (EB), Jong et al.² desarrollaron un sistema de IA CADe que asiste en la detección de neoplasia-EB, para ello se incluyeron más de cinco millones de imágenes endoscópicas del sistema GastroNet. El sistema fue entrenado con un grupo heterogéneo de imágenes de EB de 15 centros endoscópicos internacionales incluyendo 6,237 neoplasias (1,304 pacientes) y 7,595 imágenes sin displasia (1,103 pacientes). Las imágenes fueron revisadas por 14 expertos. El sistema fue validado de forma interna en una nueva base de datos de 58 pacientes con lesiones (100 imágenes y 68 vídeos) y 36 pacientes sin displasia (100 imágenes de 58 vídeos), para la validación externa se aplicó el sistema en 15 centros. Los resultados fueron que la sensibilidad y especificidad del CADe fue del 97 y 85% para el test 1, y el 91 y 82% para el test 2. La sensibilidad general de los endoscopistas incrementó del 67 al 79% con CADe. La especificidad cambió del 96 al 94%. Los endoscopistas generales sin el apoyo del CADe fueron superados por CADe (*odds ratio* [OR]: 11.68; IC95%: 3.85-47.53; $p < 0.001$) y por aquellos con asistencia del CADe (OR: 2.35; IC95%: 1.90-2.94; $p < 0.001$). La sensibilidad y especificidad de expertos fue del 86 y 90% respectivamente. Se demostró no inferioridad del CADe con expertos para la detección de neoplasias (OR: 2.94; IC95%: 0.99-11.40). Concluyendo que el sistema puede mejorar el desempeño de los endoscopistas, sin ser inferior a los expertos.

En otro trabajo presentado por Yamaguchi et al.³ el objetivo era demostrar la utilidad del sistema CAD-EYE en programa de detección durante colonoscopias realizadas

*Correspondencia:

Miguel Ángel Herrera-Servín
E-mail: miguel_herrerass@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

por endoscopistas jóvenes (3-4 años posgraduación), estudio multicéntrico, aleatorizado con 231 casos (grupo A, CAD-EYE, 113; grupo B, colonoscopia estándar, 118), los resultados fueron que no hubo diferencias significativas entre grupos para la tasa de detección de adenomas (TDA) (58.4 vs. 61.0%; $p = 0.690$), con disminución en la tasa de lesiones perdidas para grupo A (26.6 vs. 39.7%; $p = 0.036$) y una disminución de adenomas perdidos por paciente (0.5 vs. 0.9; $p = 0.004$), demostrando que el sistema de CAD-EYE es útil para disminuir el número de lesiones perdidas en las colonoscopias realizadas por endoscopistas jóvenes.

En un estudio multicéntrico aleatorizado Spadaccini et al.⁴ analizaron la mejora en la detección de adenomas al combinar CADE+Endocuff. Se incluyeron 1,316 pacientes asignados al azar en dos grupos: 660 CADE+E y 656 CADE sola, teniendo como resultado que la TDA fue del 49.6 vs. 44% (riesgo relativo: 1.12; IC95%: 1.00-1.26; $p = 0.04$), para grupo CADE+E y CADE respectivamente sin afectar los tiempos de salida, demostrando que este dispositivo capaz de mejorar la detección en colonoscopias estándar puede mejorar la detección en combinación de humano + IA.

DISPOSITIVOS Y PROCEDIMIENTOS NOVEDOSOS

Los procedimientos de resección de espesor total cada vez son más frecuentes, ya sea laparoendoscópicos, disección endoscópica de la submucosa + sutura (DES+sutura) o bien clips especiales, y su eficacia está demostrada. En un metaanálisis presentado por Nabi et al.⁵ estos analizaron el éxito y la seguridad de los dispositivos de resección de espesor total en colon y recto. Se incluyeron 30 estudios, con un total de 3,475 pacientes con 3,495 lesiones. En 213 (6.1%) pacientes las lesiones fueron subepiteliales. La media del tamaño de las lesiones fue de 16.9 mm (IC95%: 15.2-18.2; I^2 : 98%). El éxito técnico se logró en el 87.1% (IC95%: 85.1-88.9%, I^2 : 39%). La resección en bloque fue del 87.9% (IC95%: 85.1-88.9%; I^2 : 50%) y R0 en el 81.6% (IC95%: 78.8-84.2%; I^2 : 57%); con respecto a las lesiones subepiteliales, el R0 se logró en el 94.3% (IC95%: 89.7-96.9%; I^2 : 0%), el acumulado de eventos adversos fue del 12.1% (IC95%: 10.3-14.1%; I^2 : 44%), solo en el 2.5% fue necesaria cirugía para su manejo. Se concluye que este tipo de manejo es seguro y eficaz para el manejo de adenomas-lesiones subepiteliales. Se requieren estudios que comparen entre dispositivos y técnicas.

El manejo de la apendicitis aguda es quirúrgico, siendo el abordaje laparoscópico el estándar actual, pero en el caso de apendicitis aguda no complicada el abordaje endoscópico, ¿es factible? Para poder responder a esto, Liu et al.⁶ realizaron un trabajo donde se analizó la eficacia de la apendicetomía

endoscópica retrógrada (ERAT). Se incluyeron 4,502 ERAT de 124 centros en China y se reportaron tasas de éxito clínico, drenaje de apéndice, intubación de apendicular, con mejora clínica de los síntomas en hasta el 99%, apendicitis aguda no complicada (AUA) de manejo inmediato del dolor en el 100%; de igual manera se demostró que del 93.8 al 95% (AUA de pacientes) no tuvieron recurrencia posterior al manejo, con una tasa de complicaciones (perforación del apéndice) del 1-2%, sobre todo en pacientes con apendicitis supurativa. Esto demuestra que es una alternativa segura para el manejo de esta patología, siendo la perforación la principal complicación, pero que permite conservar el órgano.

En esta misma línea, Keihanian et al.⁷ presentaron una serie de casos donde el objetivo era describir una técnica para extirpar pólipos complejos en el orificio apendicular vía apendicectomía transcecal, de 2 cm de tamaño y que se extienden dentro del apéndice. Se incluyeron cinco pacientes. Mediante la inyección de la circunferencia (base apendicular), disección de espesor total, control con coagrasper de la arteria apendicular, tracción contralateral intraluminal del apéndice y cierre del defecto con clips, se logró éxito técnico en el 100%, la duración de procedimiento fue de 98.6 ± 36.22 minutos, para el cierre del defecto se utilizaron 5.8 ± 1.7 clips, resección R0 en el 100%. Los pacientes fueron vigilados por 3 ± 1.3 días (1-5), solo se presentó dolor abdominal leve ($n = 4$) y leucocitosis ($n = 3$), y solo un paciente presentó una colección, que fue manejada con antibióticos, con resolución completa en el seguimiento a 17 días. Aunque se necesitan más estudios, esta técnica es segura y factible.

Posterior a la resección o disección de una lesión, surge la pregunta ¿cómo puedo cerrar el defecto? Se han propuesto múltiples técnicas como clips, sutura o sutura-clips. Kamba et al.⁸ proponen una opción más de técnica, como lo demuestran en su trabajo, donde utilizaron el accesorio desarrollado por Boston Scientific Multi-loop traction device (MLTD). Haciendo uso de este dispositivo desarrollaron la técnica de cierre asistida con dispositivo de tracción (TACT), que facilita el cierre de defectos largos de la mucosa con clips, en DES de lesiones gástricas y de colon. Se trata de un estudio retrospectivo. Se incluyeron 18 pacientes, de los cuales 11 fueron lesiones gástricas y siete colónicas, la media del tamaño de los defectos gástricos fue de 30 mm (20-55 mm) y en colon fue de 40 mm (25-60 mm), el cierre completo de los defectos se realizó utilizando TACT, el tiempo de cierre fue de 23.1 ± 11.5 min en el estómago y de 15.4 ± 9.8 min en colon. El número de clips utilizados fue de 8.3 ± 1.8 en el estómago y de 6.7 ± 2.2 en el colon. Posterior al cierre el sistema de tracción MLTD fue retirado sin complicaciones con pinza. Se concluye que esta técnica de cierre asistida con tracción es eficaz para el cierre de defectos, tanto en

estómago como en colon. No menciona este trabajo los costos de emplear esta técnica, algo que deberá ser valorado más adelante.

En otro trabajo presentado por Fernández-Esparrach et al.⁹ se desarrolló un sistema a base de microondas (coloscopia asistida con microondas) para el diagnóstico de pólipos. Fue un estudio de un solo centro, prospectivo observacional. El dispositivo viene con antenas que son fijadas a la punta del endoscopio. Se incluyeron 15 pacientes, se llegó al ciego en el 100% de los casos, el tiempo de intubación fue de 12.7 ± 4.9 min (4-22), con una duración total de estudio de 26.6 ± 6.7 min (16-40), la tasa de detección de adenomas fue del 87% (13/15), con un total de 44 pólipos; no se presentaron eventos adversos, no se encontraron problemas asociados al dispositivo, con una maniobrabilidad del dispositivo < 2 (0-4) en el 86% de los endoscopistas. Las conclusiones fueron que este dispositivo era seguro y efectivo y con el potencial para la detección de pólipos.

REALIDAD VIRTUAL

En un trabajo presentado por Siripongsaporn et al.¹⁰ se investigó el uso de la realidad virtual (RV) para disminuir la ansiedad en un programa de educación para pacientes a quienes se les indicó endoscopia. Fue un estudio aleatorizado, controlado, consecutivo, que incluyó pacientes con indicación de endoscopia sin sedación (anestesia tópica). Los pacientes se asignaron al azar entre el grupo Oculus GO (3D, VR) y el grupo de educación oral tradicional. Se aplicó el cuestionario STAI Form X-1 para evaluar la ansiedad. Se incluyeron 107 pacientes, 58 para VR (GVR) y 49 en el grupo control (GC). Durante la endoscopia no se reportaron complicaciones, antes del procedimiento el nivel de ansiedad fue de 41.4 ± 9.6 para el GVR y 41.9 ± 7.7 para el GC, posterior al procedimiento el nivel de ansiedad para el GVR fue de 38.9 ± 8.07 , para el GC 37.1 ± 10.8 ($p = 0.354$). No hubo diferencias significativas en el dolor ni en el nivel de ansiedad, pero lo que llamó la atención es que los endoscopistas se sintieron más satisfechos con el GVR que con el GC (67.2 vs. 49%). Las conclusiones fueron que si bien no hubo diferencias en el nivel de ansiedad, sí se generó

más memoria y entendimiento sobre el procedimiento en pacientes sin sedación. Se requieren más estudios.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang YH, Shin CM, Lee HD, et al. Clinical evaluation of an artificial intelligence system for upper gastrointestinal endoscopy on detecting and diagnosing gastric lesions pathologically pre-diagnosed with atypia and gastric dysplasia: a pilot study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1954.
2. Jong MR, Fockens K, Jukema J, et al. Video-based computer aided detection system improves Barrett's neoplasia detection of general endoscopists in a multi-step benchmarking study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1943.
3. Yamaguchi D, Miyahara K, Yukimoto T, et al. Evaluation of the impact of an AI-aided endoscopic diagnosis system on improving endoscopy quality and increasing the learning curve for beginning colonoscopy trainees: a prospective randomized multi-center study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 717.
4. Spadaccini M, Hassan C, De Marco A, et al. Combination of mucosa-exposure device and computer-aided detection for adenoma detection during colonoscopy: a randomized trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1948.
5. Nabi Z, Dhar J, Samanta J, et al. Device assisted endoscopic full thickness resection in colorectum: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1942.
6. Liu BR, Ullah S. Update on the development of endoscopic retrograde appendicitis therapy (ERAT): a preliminary nationwide survey in China. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1933.
7. Keihanian T, Zamil DH, Aloor FZ, et al. Transcecal endoscopic appendectomy for management of complex appendiceal polyp: a single-center case series. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1944.
8. Kamba S, Futakuchi T, Horiuchi H, et al. Traction-assisted closure technique for post-ESD mucosal defects. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1944.
9. Fernández-Esparrach G, Ortiz O, Sendino O, et al. New concept of colonoscopy assisted by a microwave-based accessory device: first clinical experience. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1930.
10. Siripongsaporn S, Chirapongsathorn S. The use of virtual reality in patient education program to reduce anxiety in upper gastrointestinal endoscopy: a randomized trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1951.

Enfermedad del hígado graso, disfunción metabólica asociada a la enfermedad del hígado graso (MAFLD)

Rosalba Moreno-Alcántar

La enfermedad del hígado graso es una de las principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en todo el mundo. Esta enfermedad es un problema de salud pública creciente y se ha vuelto cada vez más frecuente en paralelo con la obesidad y la diabetes.

Los términos de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD versión en inglés, EHGNA versión en español) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH versión en inglés, EHNA versión en español) describen condiciones comunes. Sin embargo, el uso de los términos «no alcohólico» y «graso» son percibidos como estigmatizantes por una proporción importante de pacientes y ello puede jugar un papel importante en cómo una enfermedad se percibe a nivel personal y social. Por ello un panel internacional de expertos justificó una actualización de la nomenclatura y propuso el acrónimo MAFLD para sustituir y describir a la disfunción metabólica asociada a la enfermedad del hígado graso, como un término más apropiado para describir la enfermedad hepática asociada con trastornos metabólicos conocidos. MAFLD, al igual que el término anterior NAFLD, representa la manifestación hepática de un trastorno multisistémico, que es heterogéneo en sus causas subyacentes, presentación, curso y resultados.

Con el tiempo surgieron varias críticas a estos términos, dado que la mayoría de los pacientes tienen uno o más factores de riesgo cardiometabólico, por lo que se lanzó una iniciativa de revisión por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), en conjunto con la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) junto con varias sociedades de hepatología, entre ellas la Asociación Mexicana de Hepatología (AMH) y organizaciones de defensa de pacientes, para revisar la nomenclatura, realizar una evaluación

cuidadosa de las áreas que necesitaban una transformación, y la consideración de las consecuencias de cualquier variación potencial.

En total participaron un grupo de 225 panelistas, conformado por un grupo diverso de expertos en contenido, profesionales, así como un subcomité externo. Utilizaron el método Delphi modificado desde abril de 2022 a enero de 2023, para incorporar aportes de la literatura. Seleccionando de estas tres opciones principales de acrónimos:

- Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) para reemplazar NAFLD.
- Esteatohepatitis metabólica (MASH) en sustitución de NASH.
- MetALD, para aquellos con MASLD que consumen mayores cantidades de alcohol (30-60 g/día).

La definición revisada conserva los límites actuales de exclusión de alcohol, pero requerirá la presencia de un factor de riesgo cardiometabólico en el contexto de la esteatosis.

Los pacientes con esteatosis sin factores de riesgo cardiometabólico manifiestos u otra causa discernible son etiquetados como criptogénicos, aunque dependiendo del juicio clínico también podría considerarse que tienen posible MASLD y se beneficiarían de una reevaluación periódica caso por caso. Esta información es muy reciente y se emitió en sesión oral en la pasada Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) 2023 celebrada en Chicago, IL, por lo que hace falta la difusión oficial¹.

En relación con la actualización sobre el diagnóstico y tratamiento, se han emitido documentos para proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, por lo que la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), copatrocinada por la AASLD, reunió un grupo de trabajo

*Correspondencia:

Rosalba Moreno-Alcántar
E-mail: rosalba_moreno@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

de expertos médicos y desarrolló recomendaciones y directrices basadas en la revisión de la evidencia clínica, la experiencia y el consenso informal, de acuerdo con el protocolo establecido de la AACE para el desarrollo de directrices, e incluyó 34 recomendaciones de práctica clínica. Estas se dirigen a endocrinólogos, médicos de atención primaria y profesionales de la salud, ya que están en una buena situación oportuna para dirigir medidas preventivas.

Se reconoce que la enfermedad por hígado graso se asocia con trastornos cardiometabólicos: obesidad, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, presión arterial alta y dislipidemia aterogénica, todos los cuales aumentan el riesgo de un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, la causa más común de muerte. El tratamiento primario es la pérdida de peso con una dieta baja en calorías; restricción de grasas saturadas, almidón y azúcar; mejora de los patrones de alimentación (p. ej., dieta mediterránea y alimentos integrales mínimamente procesados), y hacer ejercicio. El beneficio cardiometabólico y la reducción de la grasa hepática se pueden observar con una pérdida de peso > 5%. Más pérdida de peso proporciona mayores beneficios y puede revertir la esteatohepatitis o la fibrosis hepática ($\geq 10\%$ de pérdida de peso). Actualmente no hay medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento; sin embargo, algunos medicamentos para tratar la diabetes y la obesidad pueden ser beneficiosos. Además, la cirugía bariátrica también es eficaz para perder peso y reducir la grasa hepática en personas con obesidad severa².

Otro documento relevante en cuanto a directrices clínicas es la Guía práctica de la AASLD sobre la evaluación clínica y el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en donde se reflejan muchos avances en el campo pertinentes para cualquier médico que atienda a pacientes con esta patología y enfatiza los avances en la estratificación de riesgo y la terapéutica no invasiva.

Los avances más relevantes para la práctica clínica se encuentran en los biomarcadores y la terapéutica. Los biomarcadores y las pruebas no invasivas se pueden usar clínicamente para excluir enfermedades avanzadas o identificar aquellas con una alta probabilidad de cirrosis. Las propuestas están destinadas a ayudar en la toma de decisiones en la clínica y no deben interpretarse de forma aislada. La identificación de pacientes «en riesgo» (comprobada por biopsia con fibrosis en estadio 2 o superior) es un área de interés reciente. Aunque el diagnóstico definitivo y la estadificación siguen estando vinculados a la histología, ahora se pueden usar herramientas no invasivas para evaluar la probabilidad de fibrosis significativa, predecir el riesgo de progresión y descompensación de la enfermedad, tomar decisiones de manejo y, hasta cierto punto, evaluar la respuesta al tratamiento³.

Dentro del marco de la DDW 2023 se presentó un trabajo mexicano que comparaba la dieta mediterránea con dieta regional mexicana. Se observaron los resultados a 12 y 24 semanas en 41 pacientes en el tratamiento de paciente con hígado graso, ya que la modificación de la alimentación junto con la pérdida de peso y la actividad física son el pilar del tratamiento actual en esta patología. En ambos casos se utilizó la elastografía de transición para su evaluación, encontrando que la dieta mediterránea fue mejor que la regional mexicana en la disminución del peso, de la grasa visceral y en el índice de masa corporal, sin diferencias entre ambas dietas en la reducción del CAP (*coeficient attenuated parameter*), que es el parámetro de atenuación controlado y sirve para cuantificar el porcentaje de infiltración grasa del hígado (esteatosis hepática) a las 12 y 24 semanas⁴.

En el mismo congreso, en relación con el tratamiento, se presentaron los resultados sobre el ácido obeticólico, un agonista del receptor X farnesoide primero en su clase, que demostró eficacia como agente antifibrótico en el ensayo de fase III REGENERATE. El objetivo del nuevo análisis era confirmar los resultados originales de eficacia de la biopsia de 18 meses y proporcionar datos de seguridad adicionales de más de 8,000 sujetos-año en total, con casi 1,000 sujetos que recibieron el ácido obeticólico durante ≥ 4 años en el estudio REGENERATE. Se trató de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los sujetos se asignaron al azar 1:1:1 para recibir placebo oral una vez al día o 10 mg o 25 mg de ácido obeticólico. Se empleó un método de consenso que utilizó un panel de tres patólogos para la evaluación histológica de las biopsias hepáticas según los criterios de la Red de Investigación Clínica NASH. El prurito fue el efecto secundario más común en los grupos de tratamiento; su incidencia fue mayor en ambos grupos de ácido obeticólico en comparación con el placebo, la incidencia de pancreatitis y trastornos hepáticos fue similar entre los grupos, mientras que la incidencia de efectos adversos relacionados con la vesícula biliar y los cálculos biliares (incluidos los eventos graves) fue mayor en ambos grupos de ácido obeticólico en comparación con el placebo, aunque la mayoría fue de gravedad leve a moderada y se manejó con la interrupción temporal del fármaco y la atención clínica habitual. En el nuevo análisis de la población por intención de tratar ($n = 931$) utilizando un método de lectura de consenso, el 22.4% de los sujetos que recibieron ácido obeticólico 25 mg experimentaron una mejoría ≥ 1 etapa de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis no alcohólica en el mes 18 frente al 9.6% de los sujetos que recibieron placebo. El efecto antifibrótico confirmado en la histología del hígado, junto con la exposición prolongada dentro de la base de datos de seguridad más grande

en NASH hasta la fecha, demuestra que el ácido obeticolico 25 mg fue generalmente seguro y bien tolerado, lo que respalda el uso a largo plazo para tratar la fibrosis precirrótica debido a esteatohepatitis no alcohólica⁵.

FINANCIAMIENTO

El autor declara haber recibido financiamiento de AMG.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. AASLD Pan Society Nomenclature Update: Introducing new nomenclature. Presentación oral presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 2465
2. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. *Endocr Pract.* 2022;28:528-62.
3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77:1797-835.
4. Cano-Contreras AD, García-Carvajal M, Martínez PG, et al. Regional Mexican diet or Mediterranean diet for patients with MAFLD, which one is better? Results at 12 and 24 weeks. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa 1601.
5. Rinella M, Sanyal AJ, Loomba R, et al. New safety and efficacy analyses from the regenerate trial of obeticholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 451.

CAPÍTULO 29

Hepatitis virales

María de Fátima Higuera de la Tijera

INTRODUCCIÓN

A raíz de la existencia de agentes antivirales de acción directa, en los últimos años se ha presentado un creciente interés en investigar más en todos los aspectos de la hepatitis C crónica; sin embargo, este año en la *Digestive Disease Week 2023* se presentaron notables avances en materia de otras infecciones virales que afectan al hígado, tales como: virus de la hepatitis B (VHB)¹, virus de la hepatitis D (VHD)^{2,3} y virus de la hepatitis E (VHE)⁴.

HEPATITIS B

La reactivación del VHB es una consideración clínica relevante. La terapia con agentes anti-CD20, como el rituximab, se considera factor de alto riesgo de reactivación (> 10%) del VHB. Poola et al. realizaron una revisión sistemática para evaluar los estudios que han evaluado el rol de los títulos de anticuerpo anti-virus de hepatitis B (anti-HBs) y el riesgo de reactivación con rituximab. De nueve estudios de cohortes, hubo un total de 963 pacientes con un riesgo general de reactivación del VHB para todos los pacientes (anti-HBs positivos o negativos) del 11% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 8.8-13%). El subgrupo con el menor riesgo de reactivación del VHB fue aquel con títulos altos, > 100 UI/l, en comparación con aquellos con títulos < 100 UI/l (1.9% [IC95%: 0.51-3.3%] vs. 16% [IC95%: 13-19%]). En cinco estudios en los que los autores lograron definir el título de anti-HBs categóricamente como negativo, 10-100 UI/l, o > 100 UI/l, los pacientes que fueron anti-HBs negativos tuvieron un alto riesgo de reactivación en comparación con aquellos que tuvieron título positivo, ya sea 10-100 UI/l o > 100 UI/l (26% [IC: 19-33%] vs. 12% [IC: 8.2-16%] y 2.6%

[IC: 0.54-4.5%]). Lo más novedoso de este trabajo es que sugiere que aquellos con títulos de anti-HBs > 100 UI/l pueden considerarse de menor riesgo de reactivación del VHB y podrían ser candidatos para un seguimiento estrecho en lugar de para inicio inmediato de profilaxis¹.

HEPATITIS D

La infección por VHD, asociada siempre a VHB, conduce a una de las formas clínicas más severas de hepatitis, de ahí que conocer su prevalencia y características principales resulta relevante. Gish et al. indicaron que previo a este estudio la prevalencia de hepatitis D en EE.UU. no se conocía con precisión, así que presentaron un estudio analizando la base de datos de reclamaciones de todos los pagadores en EE.UU. en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2020. Encontraron 194,573 adultos con VHB, de ellos 9,376 (4.8%) tenían coinfección con VHD, de este subgrupo lograron identificar datos completos en 6,719 sujetos, cuyas principales características se resumen en la tabla 1. Las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes fueron la diabetes (50.5%), seguido de hipertensión (49.8%), y otras comorbilidades se muestran en la figura 1. El 31.7% de estos pacientes tenían historia de alguna manifestación hepática tardía (Fig. 2). Si bien son limitantes de este estudio su naturaleza retrospectiva y la carencia de una estandarización de búsqueda en la práctica clínica de potenciales casos de hepatitis D, esta investigación es valiosa, ya que demuestra que en una gran base de datos que captura aproximadamente el 80% de la población asegurada de EE.UU., la prevalencia de hepatitis D fue considerable; además estos pacientes tuvieron altas tasas de comorbilidades basales y complicaciones

*Correspondencia:

María de Fátima Higuera de la Tijera
E-mail: fatimahiguera@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 21 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 24 de mayo de 2023

Tabla 1. Características de los pacientes con hepatitis D

Edad, media ± DE		51.9±15.1
Sexo femenino, n (%)		3,391 (50.5)
Raza*, n (%)	Blanco	1,500 (48.8)
	Negro	1,127 (36.6)
	Asiático	420 (13.7)
	Otro	29 (0.9)
Etnicidad*, n (%)	Hispano	581 (21.4)
	No hispano	2,140 (78.6)
Nivel educativo*, n (%)	Preparatoria o menor	1,279 (67.2)
	Universidad o mayor	625 (32.8)
Seguro, n (%)	Comercial	2,871 (42.7)
	Medicare	1,338 (19.9)
	Medicaid	2,295 (34.2)
	Otro	215 (3.2)
CCI score, media ± DE		1.7 ± 2.3

*Datos no disponibles en todos los casos.
CCI: índice de comorbilidad de Charlson; DE: desviación estándar.
Adaptada de Gish et al., 2023².

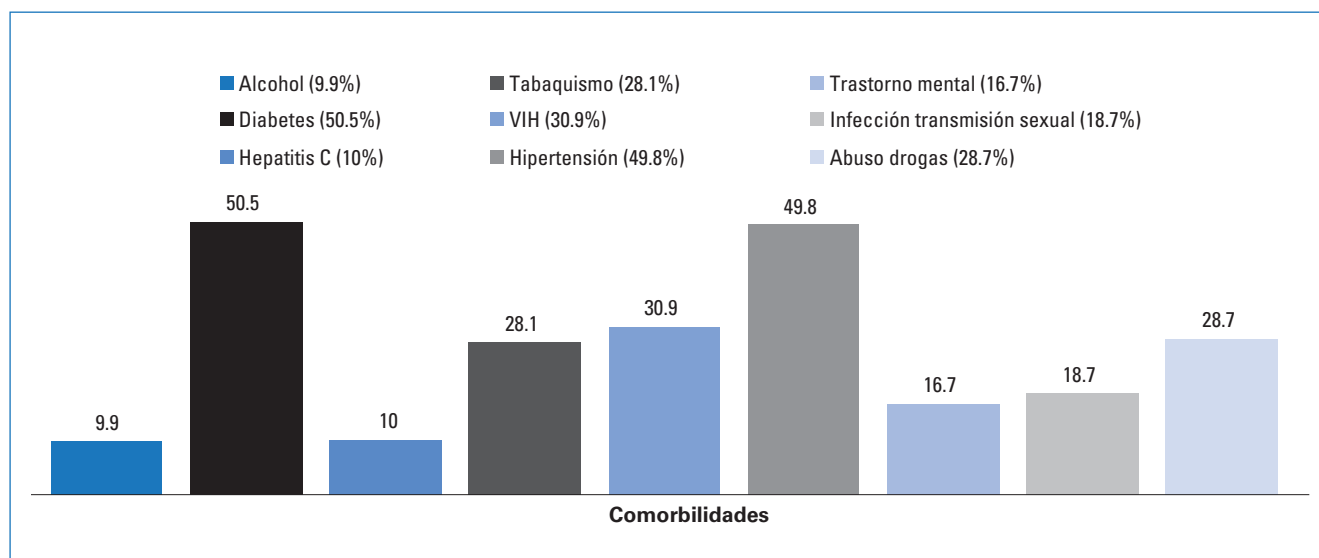


Figura 1. Comorbilidades reportadas en pacientes con hepatitis D (adaptada de Gish et al., 2023²).

hepáticas. La identificación oportuna de estos casos puede reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado².

Las guías europeas recomiendan realizar escrutinio de VHD en todos los sujetos infectados con VHB, mientras que las americanas sugieren realizar escrutinio de VHD solo en aquellos sujetos portadores de hepatitis B con características de alto riesgo. Bhagwat et al. presentaron un trabajo para conocer las características de los pacientes que fueron sometidos a escrutinio de VHD y evaluaron si este escrutinio ha mejorado comparando dos periodos de tiempo: 2014-2019 vs. 2019-2022, en el Centro Médico Universitario Rush (Chicago, IL). Dentro de los resultados más relevantes de este trabajo destaca que en el periodo

de tiempo más reciente se ha mejorado significativamente el escrutinio de VHD ($p < 0.001$) (Fig. 3). Sin embargo, las frecuencias de detección variaron del 31 al 78% entre cinco médicos (media del 55%; $p < 0.001$). Los pacientes con cirrosis tuvieron menor oportunidad de recibir escrutinio para VHD (escrutinio 24% vs. sin escrutinio 76%; $p < 0.001$). La atención en una clínica de hígado representa mayor oportunidad de recibir acceso a escrutinio de VHD vs. la atención en clínica de enfermedades infecciosas (66.7 vs. 31.6%; $p < 0.001$). Si bien ha mejorado en años recientes la detección de VHD, todos estos hallazgos aún ponen de evidencia heterogeneidad de criterios para determinar realizar escrutinio de VHD y falta de apego a guías clínicas. Se requiere por tanto estandarizar criterios³.

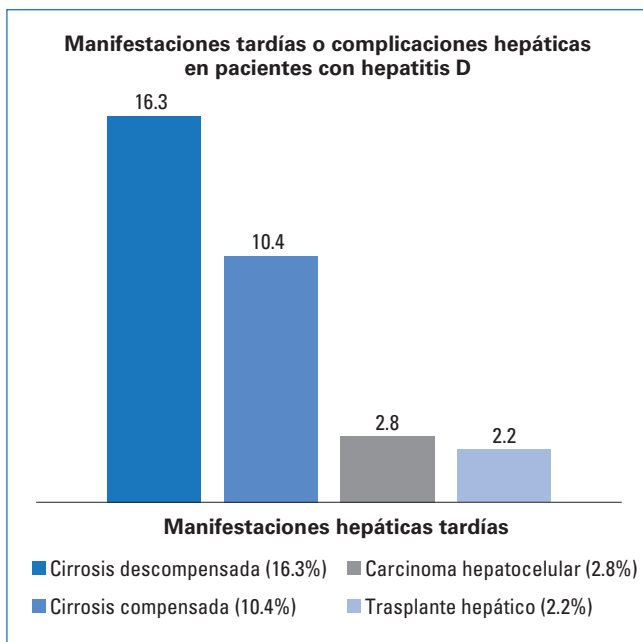


Figura 2. Manifestaciones tardías o complicaciones hepáticas en pacientes con hepatitis D (adaptada de Gish et al., 2023²).

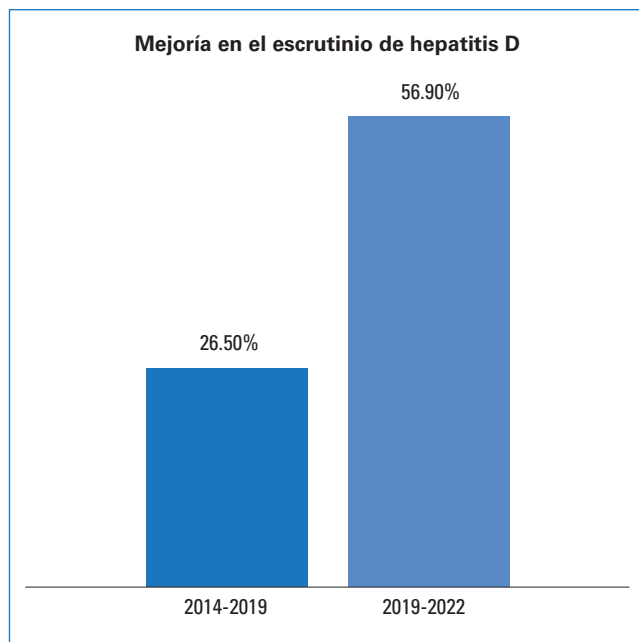


Figura 3. Mejoría en el escrutinio de hepatitis D (adaptada de Bhagwat et al., 2023³).

HEPATITIS E

La infección por VHE es una de las causas de infección hepática aguda más común. México se considera un área endémica, sin embargo no cuenta con un sistema especial de vigilancia epidemiológica. La principal vía de transmisión es fecal-oral, pero se ha reportado la posibilidad de a través de transfusiones de sangre, especialmente con mayor riesgo en pacientes inmunodeprimidos. Copado-Villagrana et al. presentaron un estudio para determinar la seroprevalencia del VHE en donantes sanos del Banco de Sangre de un hospital Regional del Occidente de México y la relación de la interleucina (IL) 18 sérica que pudiera servir como marcador de la presencia de la enfermedad en el protocolo de tamizaje en el país. De un total de donadores (691) evaluados, el 9.4% fueron positivos para inmunoglobulinas (Ig) anti-VHE; de ellos, el 75.4% fueron positivos solo para IgG y el 24.6% fueron positivos para IgM/IgG. En análisis univariante se identificó que los participantes con mascotas en su domicilio fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) para positividad de anti-VHE. La detección de ARN del VHE se confirmó en uno de los grupos positivos para anti-VHE analizados. Las muestras seropositivas mostraron una concentración de IL-18 significativamente alta en relación con las muestras de donantes seronegativos. Los valores de IL-18 fueron similares cuando se compararon muestras seropositivas para VHE con muestras de pacientes con VHE clínicamente agudo confirmado ($p < 0.0001$). Estos hallazgos alertan sobre la necesidad

imperiosa de seguimiento del VHE en bancos de sangre en regiones endémicas y subrayan que la identificación de la IL-18 podría representar un biomarcador de contacto/infección de VHE.⁴

FINANCIAMIENTO

La autora recibió el patrocinio de Laboratorio Medix para asistir a la *Digestive Disease Week 2023*.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poola S, Sewell K, Tillmann HL. Role of hepatitis B surface antibody titer on HBV reactivation in patients on rituximab. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1529.
2. Gish RG, Jacobson I, Lim JK, et al. Evaluating hepatitis delta virus disease prevalence and patient characteristics among adults in the United States: an analysis of all-payer claims database. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1545.
3. Bhagwat M, Strzepka J, Sansom SE, et al. Improvement of hepatitis D virus (HDV) screening rates: who are we screening and is it sufficient? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1542.
4. Copado-Villagrana E, Pizuorno-Machado A, García-Suárez A, et al. IL-18 as a potential biomarker for positive hepatitis E virus boold donor in Mexico. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1541.

CAPÍTULO 30

Cirrosis hepática y complicaciones

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es consecuencia del estímulo de inflamación hepática crónica que conduce a fibrosis hepática difusa, dando como resultado que la arquitectura hepática normal se sustituya por nódulos hepáticos regenerativos, lo que finalmente conduce a insuficiencia hepática. La cirrosis hepática (CH) tiene diversas etiologías, dentro de las cuales el origen secundario a consumo de alcohol, origen metabólico y los virus (B y C) son las más frecuentes. El aumento de la presión portal se correlaciona con diversas complicaciones secundarias como aparición de ascitis, várices esofágicas y encefalopatía hepática (EH). En la progresión fisiopatológica de la CH adicionalmente aparece disfunción inmunitaria, situación que predispone a riesgo de infecciones, lesión renal y malnutrición. En la pasada edición de la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023 se presentaron varios trabajos sobre este eje temático, de los cuales analizaremos los más relevantes.

ASCITIS, COMPLICACIONES RENALES Y CARDIORRESPIRATORIAS

El síndrome hepatorenal (HRS) es una forma rápidamente progresiva de insuficiencia renal que tiene la particularidad de que es una entidad con pobre pronóstico. La terlipresina es un tratamiento farmacológico para pacientes con HRS, cuyos eventos adversos asociados incluyen bradicardia, la cual está relacionada con el mecanismo de acción. En este sentido, Bajaj et al. presentaron un estudio aleatorizado controlado con placebo, fase III,

donde el objetivo fue determinar la incidencia de bradicardia y arritmias en pacientes con HRS tratados con terlipresina. Se incluyeron 598 pacientes, de los cuales 349 recibieron terlipresina y 249 recibieron placebo. La incidencia de bradicardia fue mayor en los pacientes tratados con terlipresina (6.3%) en comparación con el placebo (0.8%; $p < 0.001$). Ninguno de los episodios de bradicardia fue grave. La incidencia de varios tipos de arritmias fue baja y no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento. La fibrilación auricular fue la arritmia más reportada¹. Los pacientes hospitalizados con CH son propensos a fallas multiorgánicas, incluida la insuficiencia respiratoria (RD). El uso de albúmina puede aumentar la sobrecarga de líquidos y la RD. En un estudio previo (CONFIRM) la terlipresina + albúmina aumentó la RD. Por lo anterior, Bajaj et al. tuvieron el objetivo de determinar los factores predisponentes, incluidos lesión renal aguda (LRA) y el uso de albúmina para RD en una cohorte de pacientes hospitalizados con cirrosis en un estudio multicéntrico. Se incluyeron un total de 511 pacientes (58% hombres) con una mediana de MELD de 23, donde el 64% con hospitalizaciones previas, el 77% ascitis, el 43% con EH y el 26% con hemorragia por várices. El 46% desarrolló LRA (53% estadio ≥ 2). El 29% requirió cuidados intensivos, con un 4% de mortalidad. La RD se presentó en el 19%. El desarrollo de LRA (*odds ratio* [OR]: 2.18; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.33-3.59; $p = 0.002$) y la albúmina IV (OR: 2.58; IC: 1.43-4.66; $p = 0.001$) fueron predictivos independientes y significativos de RD. Lo interesante es que en casi la mitad de usuarios de albúmina, su empleo fue para indicaciones no basadas en evidencia y tuvo una relación dosis-respuesta con desarrollo de dificultad respiratoria².

*Correspondencia:

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco
E-mail: velardemd@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 22 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La EH es una complicación de la cirrosis que aumenta la mortalidad, la hospitalización, el riesgo de caídas y los accidentes automovilísticos. Una cohorte retrospectiva de Twohig et al. tuvo como objetivo evaluar las tendencias en el tratamiento, los predictores para recibir tratamiento, las comorbilidades médicas y la etiología de la CH. Se incluyeron 1,683 pacientes y el 71.5% tenía algún tratamiento para EH (lactulosa 36%, combinación 61%). Los predictores de tratamiento con cualquier fármaco incluyeron: edad de 40-60 años, cirrosis alcohólica, seguro *Medicaid* y presencia de LRA y/o hemorragia gastrointestinal durante la hospitalización (todos $p < 0.0001$). La edad > 65 , la etiología autoinmune, bajo puntaje MELD-Na e infección intrahospitalaria se asociaron a baja necesidad de tratamiento³. Por otro lado, sabemos que medicamentos anticolinérgicos pueden causar eventos adversos cognitivos y estos hallazgos no se han explorado en personas con CH. Los pacientes con EH pueden ser susceptibles a dichos efectos adversos. En el estudio de cohorte retrospectiva de Allen et al., estos examinaron el uso de anticolinérgicos en CH y la asociación con la EH manifiesta. La exposición a los anticolinérgicos se verificó por medio de la revisión de registros médicos electrónicos y se identificaron con base en la Escala de carga cognitiva anticolinérgica. Se incluyeron 1,039 pacientes con CH, donde el 21% estaban tomando medicamentos anticolinérgicos. Los anticolinérgicos más frecuentes fueron: hidroxizina (26%), ciclobenzaprina (20%), difenhidramina (14%), prometazina (13%) y diciclomina (7%). La edad media de la cohorte era de 59 años y el 47% eran mujeres. La etiología más común de la CH fue esteatohepatitis no alcohólica (37%) y el 56% tenía cirrosis Child-Pugh B o C. El 37% tenía antecedentes de EH al inicio del estudio. Los que tomaban anticolinérgicos tenían más probabilidades de ser mujeres, con una tendencia hacia más enfermedad hepática grasa no alcohólica. Hubo una tendencia hacia un aumento de EH en los que tomaban anticolinérgicos (cociente de riesgo [HR]: 1.52; IC95%: 0.99-2.35). Los medicamentos anticolinérgicos se asociaron con una tendencia a un mayor riesgo de hospitalización por EH⁴. Se ha reportado que la EH manifiesta se asocia a ingresos hospitalarios frecuentes. La rifaximina 550 mg dos veces al día está indicada para la reducción del riesgo de recurrencia de EH manifiesta y se ha descrito que la ascitis es un factor de riesgo para el desarrollo de esta. Un análisis *post hoc* de Kowdley et al. evaluó la eficacia-seguridad de rifaximina + lactulosa frente a lactulosa sola en pacientes subgrupados por presencia/ausencia de ascitis basal. En los resultados, 135 pacientes tenían ascitis al inicio del estudio (rifaximina + lactulosa [n = 84]; lactulosa sola [n = 51]), y 246 no tenían ascitis (rifaximina + lactulosa [n = 152]; lactulosa sola [n = 94]). Menos pacientes con ascitis basal tratados con

rifaximina + lactulosa tuvieron un episodio de EH manifiesta frente a lactulosa sola (27.4 frente a 58.8%; $p < 0.001$), lo que demuestra una reducción del 63% en el riesgo de EH manifiesta durante seis meses de rifaximina + lactulosa frente a lactulosa sola con un HR 0.37 (IC95%: 0.21-0.63) y número necesario que tratar (NNT) de 3. Para los pacientes sin ascitis, un número significativamente menor de pacientes tratados con rifaximina + lactulosa frente a lactulosa sola tuvieron un episodio de EH manifiesta (14.5 frente a 43.6%; $p < 0.0001$), lo que indica una reducción del riesgo del 72% durante seis meses de tratamiento (HR: 0.28; IC95%: 0.17-0.47; NNT: 3). Además, los pacientes con ascitis basal tratados con rifaximina + lactulosa tuvieron una incidencia significativamente menor de primera hospitalización relacionada con EH frente a lactulosa sola (14.3 frente a 35.3%; $p < 0.001$), lo que demuestra una reducción del riesgo del 70% durante seis meses (HR: 0.30; IC95%: 0.14-0.62; $p < 0.001$; NNT: 5). En general, la rifaximina + lactulosa fue bien tolerada, independientemente del estado inicial de ascitis⁵.

IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN CIRROSIS

Las várices esofágicas ocurren como una complicación de la CH secundaria a hipertensión portal y la hemorragia variceal es un evento descompensante asociado a altas tasas de mortalidad. La ligadura endoscópica de várices esofágicas (EVL) es la modalidad endoscópica recomendada para lograr hemostasia. Es frecuente el retraso de la alimentación hasta 48-72 horas después de la EVL debido a la preocupación de que la realimentación temprana pueda precipitar un nuevo episodio de hemorragia. Kottapalli et al. presentaron resultados de un metaanálisis y revisión sistemática con un total de 271 pacientes incluidos para el análisis. El grupo de realimentación temprana tuvo una estancia hospitalaria significativamente más corta, aproximadamente 1.59 días menos, en comparación con el grupo de alimentación tardía (IC95%: -2.06 a -1.11; $p < 0.0001$). En conclusión, la alimentación temprana es segura y se asocia con una disminución de la estancia hospitalaria en pacientes después de someterse a EVL por várices esofágicas⁶.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

Un estudio prospectivo de Cruz-Rodríguez et al. evaluó el rendimiento del sistema de puntuación ABC preendoscópico para predecir la mortalidad hospitalaria en comparación con las puntuaciones de riesgo clásicas en pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA). Se incluyeron 232 pacientes con HDA donde la etiología más frecuente fue la no variceal (65.9%). La mortalidad intrahospitalaria ocurrió en 29

pacientes (12.5%). El puntaje ABC fue superior para predecir la mortalidad hospitalaria (AUROC: 0.927; $p < 0.0001$) y tuvo correlación positiva con los días de estancia hospitalaria ($r: 0.290$; $p < 0.0001$), escala de coma de Glasgow ($r: -0.518$; $p < 0.0001$), Child-Pugh score ($r: 0.589$; $p < 0.0001$) y Escala de West Haven ($r: 0.442$; $p = 0.007$). Aquellos sujetos con infección (OR: 8.08; IC: 3.4-19; $p \leq 0.0001$), estigmas endoscópicos de alto riesgo (OR: 7.2; IC: 1.56-34.41; $p = 0.004$), cirrosis (OR: 6.96; IC: 2.3-20.7; $p \leq 0.0001$), la EH (OR: 6.7; IC: 2.6-17.5; $p < 0.0001$) y la insuficiencia renal aguda (OR: 6.4; IC: 2.83-14.7; $p < 0.0001$) tenían mayor probabilidad de mortalidad. Por lo anterior, parece ser que el puntaje ABC es un puntaje novedoso, simple y aplicable en HDA de todas las causas, que predice el riesgo de mortalidad con mayor precisión que los puntajes de riesgo convencionales e indica que la CH es una comorbilidad de alto riesgo de muerte⁷.

INFECCIONES

La molécula específica de células endoteliales-1 (endocan) es un biomarcador potencial para la disfunción endotelial con propiedades inflamatorias. Wejnaruemarn et al. evaluaron el rendimiento del endocan sérico en la identificación de fallas orgánicas y la predicción de la mortalidad a los 28 y 90 días en 91 pacientes cirróticos hospitalizados. El 56% de pacientes presentaron insuficiencia orgánica en el momento del ingreso, el 20.9% fallecieron dentro de los 28 días y el 26.4% fallecieron dentro de los 90 días. La infección bacteriana (34.1%) fue la principal causa de hospitalización. Los pacientes con falla orgánica o muerte durante la hospitalización tenían niveles séricos de endocan, procalcitonina e interleucina (IL) 6 más altos al inicio y al día 3 que aquellos sin falla orgánica o muerte. El endocan sérico ≥ 14.10 ng/ml en el día 3 tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.70 (IC95%: 0.56-0.84), con una sensibilidad del 81.3% y una especificidad del 58% para predecir la mortalidad a los 28 días. El análisis multivariante mostró que el nivel de endocan ≥ 14.10 ng/ml en el día 3 fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días (HR ajustado: 17.9; IC95%: 1.6-20.47) y mortalidad a los 90 días (HR ajustado: 7.0; IC95%: 1.4-34.7). El endocan sérico, la procalcitonina y la IL-6 tuvieron una eficacia comparable en la predicción de la mortalidad a los 90 días⁸.

FINANCIAMIENTO

Se recibió beca para asistir a la DDW por parte de AMG y AlfaSigma.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de interés para este trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

N/A - Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

N/A - Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

N/A - Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos

No - Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bajaj JS, Wong F, Kwo P, et al. Low incidence of clinically significant bradycardia and arrhythmia in patients with hepatorenal syndrome following terlipressin treatment: a pooled analysis of 3 north american phase III clinical studies. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1535.
- Bajaj JS, Kamath PS, Reddy R, et al. Albumin use and AKI are independently associated with respiratory distress development in a multi-center cohort of inpatients with cirrhosis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 652.
- Twoohig P, Peeraphatdit TB, Samson K, et al. Trends, predictors, and outcomes of hepatic encephalopathy treatment among hospitalized patients at a quaternary liver transplant center from 2012-2022 Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1562.
- Montrose J, Campbell N, Desai A, et al. Anticholinergic medications may increase the risk of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1501.
- Kowdley KV, Reau NS, Pysopoulos NT, et al. Rifaximin plus lactulose is more efficacious than lactulose alone for the prevention of overt hepatic encephalopathy (ohe) in patients with or without ascites. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1548.
- Hassan M, Badal J, Arif SF, et al. Early vs delayed feeding after endoscopic esophageal variceal ligation: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1335.
- Cruz-Rodriguez LM, Priego-Parra BA, Escobar-montes MA, et al. Predictive analysis of in-hospital mortality using the ABC pre-endoscopic scoring system in mexican patients with upper gastrointestinal bleeding. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1362.
- Wejnaruemarn S, Thanapirom K, Suksawatamnuay S, et al. Serum endocan as a novel biomarker for detecting organ failures and predicting mortality in hospitalized cirrhotic patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1559.

CAPÍTULO 31

Hepatocarcinoma

Eira Cerda-Reyes

Los mejores trabajos presentados fueron los siguientes.

INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

Fue un estudio retrospectivo en donde se valoró la asociación de uso de inmunoterapia y los eventos adversos mediante el uso de la base de datos TriNetX, red de bases de datos mundial. Estudio del 2010 al 2022, con pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, se incluyeron los siguientes tratamientos: nivolumab, ipilimumab, durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab y avelumab. Se valoró la asociación en tratamiento y los efectos adversos mediante la regresión de Cox con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Fueron un total de 505,291 pacientes, 8,582 (1.7%) recibieron inmunoterapia y 496,709 (98.3%) no recibieron inmunoterapia. El seguimiento fue a un año. Los pacientes que recibieron inmunoterapia se asociaron con un aumento de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario de nueva aparición, incluido el hipopituitarismo (*hazard ratio* [HR]: 7.31; IC95%: 4.49-11.92; $p < 0.05$), hipotiroidismo (HR: 6.18; IC95%: 5.65-6.76; $p < 0.05$), hipertiroidismo (HR: 5.55; IC95%: 4.56-6.75; $p < 0.05$), síndrome de Cushing (HR: 2.81; IC95%: 1.39-5.72; $p < 0.05$), miocarditis (HR: 4.68; IC95%: 3.11-7.03; $p < 0.05$), neumonitis (HR: 2.16; IC95%: 1.83-2.55; $p < 0.05$), placa pleural (HR: 6.19; IC95%: 4.92-7.79; $p < 0.05$), derrame pleural (HR: 3.60; IC95%: 3.10-4.19; $p < 0.05$), colitis ulcerosa

(HR: 2.38; IC95%: 1.66-3.41; $p < 0.05$), enfermedad de Crohn (HR: 1.79; IC95%: 1.25-2.56; $p < 0.05$), gastroenteritis (HR: 3.50; IC95%: 3.17-3.86; $p < 0.05$), vitíligo (HR: 3.90; IC95%: 2.62- 5.80; $p < 0.05$) e insuficiencia suprarrenal primaria (HR: 7.61; IC95%: 5.21-1.12; $p < 0.05$). Existe una mayor probabilidad de efectos secundarios relacionados con la inmunidad total en pacientes que recibieron inmunoterapia (HR: 3.18; IC95%: 2.95-3.42; $p < 0.05$). Concluyendo que el tratamiento inmediato de los efectos secundarios puede maximizar la duración del tratamiento con inmunoterapia y así aumentar las posibilidades de supervivencia del paciente¹.

DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA Y CARCINOMA HEPATOCELULAR ENTRE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Otro estudio que se presentó fue una revisión sistemática para examinar el riesgo de descompensación hepática y CHC entre pacientes con DM2 (diabetes *mellitus* 2) y sin DM2 con enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA).

El resultado primario fue la descompensación hepática, definida como ascitis, encefalopatía hepática o várices que requerían tratamiento, en comparación entre pacientes con DM2 comparado con pacientes sin DM2.

Resultados: se incluyeron 2,016 pacientes (1,280 con DM2, 736 sin DM2). La edad media y el índice de masa

*Correspondencia:

Eira Cerda Reyes
E-mail: arieirace@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 30 de marzo de 2023
Fecha de aceptación: 14 de junio de 2023

corporal (IMC) fueron 57.8 (\pm 14) años y 31.32 (7.43) kg/m², respectivamente. Un total de 1,732 pacientes no tenían descompensación hepática al inicio del estudio. En total de 112 pacientes desarrollaron descompensación hepática. Los pacientes con DM2 tuvieron una incidencia acumulada significativamente mayor de descompensación hepática al año (3.3 frente al 1.0%), a los tres años (6.9 frente al 2.3%) y a los cinco años (9.7 frente al 2.7%) ($p < 0.001$), en comparación con aquellos sin DM2.

Utilizando el modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad, sexo, IMC y raza/etnicidad, la presencia de DM2 se asoció con un mayor riesgo estadística y clínicamente significativo de descompensación hepática (HR ajustado: 2.10; IC95%: 1.38-3.20; $p = 0.0006$). Los pacientes con DM2 tuvieron una incidencia acumulada significativamente mayor de CHC al año (1.3 frente a 0.1%), a los tres años (2.0 frente a 0.2%) y a los cinco años (2.7 frente a 0.3%) ($p < 0.001$), en comparación con pacientes sin DM2. Utilizando el modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad, sexo, IMC y raza/etnicidad, la presencia de DM2 se asoció con un mayor riesgo de CHC (HR ajustado: 5.10; IC: 1.67-15.67; $p = 0.004$)².

ASOCIACIONES ENTRE LAS CONDICIONES METABÓLICAS Y EL DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PERSONAS CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA

Las alteraciones metabólicas pueden ser la base de la progresión de EHGNA a CHC. En este estudio se investigaron las asociaciones entre las condiciones metabólicas y el desarrollo de CHC en personas con antecedentes de EHGNA.

El estudio incluyó a 11,245 participantes en la base de datos SEER-Medicare, que comprendió 1,310 casos de CHC relacionados con EHGNA y 9,835 controles de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). Se evaluaron las siguientes condiciones metabólicas preexistentes al inicio del estudio: diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidad, hipertensión, hipotiroidismo y síndrome metabólico. Se utilizó la regresión logística ajustada multivariante para calcular las razones de probabilidad (OR) y los IC95%. Como resultados se obtuvieron los siguientes: diabetes *mellitus* (OR: 2.39; IC95%: 2.04-2.79), síndrome metabólico (OR: 1.73; IC95%: 1.49-2.01) y obesidad (OR: 1.62; IC95%: 1.43-1.85) fueron asociados con un mayor riesgo de CHC en personas con EHGNA. Se concluye que los principales factores predisponentes para CHC en personas con EHGNA son la diabetes *mellitus*, el síndrome metabólico y la obesidad³.

UTILIDAD DE LA PUNTUACIÓN AMAP PARA PREDECIR LA APARICIÓN DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA AVANZADA

Otro estudio valoró la utilidad de la puntuación aMAP que tiene como variables: la edad, el sexo masculino, la albúmina-bilirrubina y las plaquetas para predecir la aparición de CHC en pacientes con EHGNA avanzada. Fue un estudio retrospectivo de pacientes con EHGNA diagnosticados por biopsia entre enero de 2010 y marzo de 2019 de dos grandes centros terciarios en Canadá. Las puntuaciones se calcularon para aMAP y Fibrosis-4 (FIB-4). Se utilizaron ANOVA y chi cuadrada para evaluar las diferencias de grupo. Incluyeron a 472 pacientes con EHGNA con (media \pm desviación estándar [DE]) edad 49 \pm 13 años, 213/472 (45%) mujeres, índice de masa corporal 32.7 \pm 7.2 kg/m², puntuación MELD 7.9 \pm 3.3, prevalencia de cirrosis 120/472 (25.4%), puntuación ALBI -2.89 \pm 0.46, puntuación aMAP 49 \pm 10, puntuación FIB-4 2.03 \pm 2.19, prevalencia de diabetes *mellitus* 157/488 (32%), hipertensión 39/488 (8%) y dislipidemia 129/488 (29%). El seguimiento medio del estudio fue de 172.7 \pm 108.5 meses. Se observó CHC en 19 pacientes, que tenían más probabilidades de ser cirróticos que no cirróticos (13 frente a 6; $p < 0.001$); 10 pacientes desarrollaron CHC durante el seguimiento estándar (CHC-FU) de 112.3 \pm 97.6 meses después del diagnóstico histológico de EHGNA, y nueve tenían CHC en la presentación inicial y la biopsia (CHC-PR). En comparación con los pacientes sin CHC (No CHC), CHC-FU y CHC-PR eran mayores y tenían puntajes aMAP más altos. En comparación con los no CHC, la puntuación FIB-4 fue mayor para CHC-PR, pero no para CHC-FU. No se observaron diferencias significativas entre los grupos CH y no CHC para las puntuaciones de IMC, MELD-Na y ALBI. Se concluye que la puntuación aMAP simple se asoció con el desarrollo futuro de CHC en pacientes con EHGNA avanzada⁴.

ELASTICIDAD HEPÁTICA MEDIDA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO PARA PREDECIR LA INCIDENCIA ANUAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LA CIRROSIS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C DESPUÉS DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS)

Otro estudio valoró si existe alguna referencia de cohorte en la elasticidad hepática (LSM) medida por elastografía transitoria (Fibroscan) para la estratificación del

riesgo a fin de predecir la incidencia anual de CHC en la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) después de la RVS. Fue un estudio de cohorte retrospectivo. Solo se incluyeron en el estudio los participantes con evidencia de hipertensión portal (definida como recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/\text{ml}$, ascitis o várices), LSM en Fibroscan > 12.5 kPa o una puntuación FIB-4 > 3.25 en cualquier momento antes o después de la RVS. Los pacientes fueron seguidos hasta el diagnóstico de CHC, la muerte o el final del periodo de estudio (28/02/2022). Se identificaron 1,609 pacientes que tenían cirrosis por VHC, alcanzaron la RVS y se sometieron a Fibroscan después de la RVS, con un seguimiento total de 4,440.6 años-persona. En los pacientes que tenían Fibroscan antes y después de la RVS, la mediana de LSM se redujo de 15.6 kPa (índice intercuartílico [IQR]: 13.6) a 11.4 (IQR: 10,2). La LSM posterior a la RVS fue < 10 kPa en 819 participantes, 10-14.9 kPa en 335, 15-19.9 kPa en 161, 20-24.9 kPa en 108 y ≥ 25 kPa en 182 participantes. Las tasas de CHC fueron más bajas en los participantes con LSM < 10 kPa, con una tasa de eventos del 1.43% por año, y del 2.52% entre aquellos con LSM de 10-14.9, el 2.15% con LSM de 15-19.9, el 3.43% con LSM de 20-24.9 y el 4.14% entre aquellos con LSM ≥ 25 kPa.

En comparación con el grupo de referencia con LSM < 10 KPa, el índice de riesgo ajustado para el desarrollo de CHC fue progresivamente mayor entre los participantes con LSM de 10-14.9 (HRa: 1.83; IC95%: 1.06-3.18; $p = 0.03$), LSM de 20-24.9 (HRa: 2.51; IC95%: 1.24-5.07; $p = 0.01$) y LSM ≥ 25 kPa (HRa: 3.20; IC95%: 1.84-5.56; $p < 0.0001$). La tasa de CHC entre los participantes con LSM de 15-19.9 no fue estadísticamente más alta que el grupo de referencia (HRa: 1.56; IC95%: 0.76-3.21; $p = 0.22$). Se concluye que los criterios de Baveno VII pueden estratificar el riesgo de CHC en la cirrosis por VHC después de la RVS⁵.

RADIOEMBOLIZACIÓN EN COMPARACIÓN CON LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN COMO PRIMER TRATAMIENTO LOCALREGIONAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU IMPACTO EN LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Otro estudio analizó el uso de la radioembolización en comparación con la quimioembolización como primer tratamiento localregional en pacientes con CHC y su impacto en la lista de espera de trasplante hepático. Dado que los cambios en las políticas han alargado los tiempos de espera del trasplante para los pacientes con CHC, los tratamientos localregionales (LRT) se han utilizado cada vez más para llegar al trasplante. Aunque la quimioembolización sigue

siendo el LRT más común, la radioembolización ha tenido un papel cada vez más importante. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de la lista de espera para la radioembolización vs. la quimioembolización como primera LRT para CHC.

Los datos se analizaron de la base de datos de la *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/United Network for Organ Sharing (UNOS)* para pacientes adultos con CHC incluidos en la lista para trasplante de hígado después de la implementación de la política MELD media en el trasplante menos 3 puntos (MMaT-3) en mayo de 2019. Se incluyeron pacientes que tuvieron radioembolización o quimioembolización como su primera LRT, y se excluyeron pacientes que tenían ambas modalidades de tratamiento. Se utilizaron análisis multivariantes de riesgos competitivos para evaluar la asociación entre el tipo de LRT y el abandono de la lista de espera, así como la asociación entre el primer tipo de LRT y el tiempo hasta el segundo tratamiento. Se obtuvieron los siguientes resultados: fueron 4,254 pacientes que recibieron LRT, el primer LRT fue quimioembolización y radioembolización para 1,591 (37.4%) y 1,177 (27.7%) pacientes, respectivamente, con una mediana general de tiempo en lista de espera de 244 días. El grupo de radioembolización se sometió a menos LRT (un tratamiento: 80.6 frente a 57.8%; dos tratamientos: 17.2 frente a 32.3%). Comenzar la LRT de la radioembolización se asoció a menor progresión del CHC y que pudieran estar en la lista de trasplante hepático (HR de subdistribución: 0.79; IC95%: 0.63-0.98; $p = 0.03$), controlando por edad, gravedad de la enfermedad hepática, alfafetoproteína y tamaño tumoral agregado. La probabilidad de abandono de la lista de espera de un año fue del 12% (9.7-14%) frente al 14% (12-16%) y la probabilidad de trasplante a un año fue del 54% (51-58%) frente al 49% (46-16%). La radioembolización en comparación con la quimioembolización también se asoció con un mayor tiempo hasta el segundo tratamiento (HR de subdistribución: 0.37; IC: 0.32-0.44; $p < 0.001$), con una probabilidad acumulada del 18% (15-20%) frente al 40% (38-43%), respectivamente, de haber tenido segundo LRT al año del primer LRT⁶.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu K, Niu C, Liu H, et al. Immune-related adverse events following immune Checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma. Sesión de e-posters en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. EP 104.
2. Huang D, Noureddin N, Ajmera V, et al. Hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma risk in nonalcoholic fatty liver disease among patients with

diabetes versus patients without diabetes: systematic review and individual patient data meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. Sa 1553.

3. Veliginti S, Craver EC, Nartey YA, et al. Metabolic risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. Sa1561.
4. Bera C, Kosick MKH, Shengir M, et al. The utility of a map score in predicting hepatocellular carcinoma risk in patients with advanced non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. Sa1602.
5. John BV, Deng Y, Jou JH, et al. Liver stiffness measurement on transient elastography and risk of hepatocellular carcinoma after hcv eradication in patients with cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. Su1477.
6. Kim NG, Kwong AJ, Mehta N. Radioembolization compared to chemoembolization as first locoregional treatment is associated with decreased liver transplant waitlist dropout for patients with hepatocellular carcinoma. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 06-09; Chicago, IL. 602.

CAPÍTULO 32

Trasplante hepático

Liz Toapanta-Yanchapaxi e Ignacio García-Juárez*

MODELO PARA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL

En un inicio se contó con la escala de Child-Pugh para poder estadificar la gravedad de la enfermedad hepática, con el paso del tiempo se observó que había puntos por mejorar y nació la escala del Modelo para enfermedad hepática terminal (MELD), sin embargo se observó que la certeza de su predicción para la mortalidad disminuyó con el paso del tiempo (asociado a cambio en etiología, incremento de comorbilidades, cambio en tratamiento), por lo que nuevamente se requirió un ajuste¹. Múltiples ensayos se han realizado al incluir al MELD el sodio (Na), fragilidad y sarcopenia; sin embargo se aprecia una desventaja en las mujeres, ya que estas escalas previas recaían en la evaluación de la creatinina sola (y no consideraba la tasa de filtración glomerular). Con el uso de otras variables de gravedad, tenemos hoy en día el uso de MELD 3.0, que incluye el sexo femenino, albumina sérica, interacciones relevantes y un límite superior de 3 mg/dl para la creatinina ($MELD\ 3.0 = 1.33\ (si\ mujer) + [4.56 \times \log_e(\text{bilirrubina})] + [0.82 \times (137 - Na)] - [0.24 \times (137 - Na) \times \log_e(\text{bilirrubina})] + [9.09 \times \log_e(\text{INR})] + [11.14 \times \log_e(\text{creatinina})] + [1.85 \times (3.5 - \text{albúmina})] - [1.83 \times (3.5 - \text{albúmina}) \times \log_e(\text{creatinina})] + 6$)¹. Esta es una escala que ayuda a disminuir las disparidades asociadas a sexo que se observan en trasplante hepático (THO)¹ y se ha convertido en un puntaje a utilizar durante la lista de espera. Con este cambio se ha visto una distribución a la derecha de los puntajes de MELD-Na, y un categorización hacia arriba de un 10% de pacientes¹, sin embargo se debe recordar que aún no se han resuelto todas las dudas, como por ejemplo el *mismatch* de tamaño entre donador y receptor¹.

ONCOTRASPLANTE

En el caso de carcinoma hepatocelular (HCC), se han realizado nuevos análisis en cuanto a la etiología de este. En un reporte de Nah et al.², con datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de 2000 a 2021, se observó que la esteatohepatitis (NASH) y la enfermedad hepática por alcohol (ALD) son las causas principales de HCC en THO. En el caso de ALD-HCC, este se ha asociado con mayor tiempo en lista de espera y menor probabilidad de recibir un trasplante (*hazard ratio* [HR]: 0.904; intervalo de confianza [IC]: 0.832-0.983; $p = 0.018$)². En el caso de mortalidad en lista de espera, tanto HCC-VHC (HR: 1.241; IC: 1.041-1.479; $p = 0.016$) como ALD-HCC (HR: 1.520; IC: 1.241-1.862; $p < 0.001$)², se asocian con una mayor mortalidad, por lo que creemos que un seguimiento estrecho es importante por cada centro. Así mismo, se evaluó el uso de gammagrafía ósea en este tipo de neoplasia y se encontró una alta tasa de falsos positivos y en aquellos pacientes con verdaderas metástasis, los valores de alfafetoproteína son más altos (181 vs. 81; $p = 0.0033$)³.

OBESIDAD

Con el cambio en la etiología del THO, también día a día nos enfrentamos a más pacientes con obesidad, y si bien esta se ha considerado una contraindicación relativa, cada vez más se tiene evidencia de que pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 35 pueden no tener un incremento en índice de riesgo de mortalidad hospitalaria y de complicaciones luego del THO, lo que supone un cambio en el paradigma previo. En un análisis de 2016 a 2020, de 29,965 pacientes, aquellos con $IMC \geq 35$ tenían un índice similar de mortalidad por hospitalización (2.75 vs. 2.79%;

*Correspondencia:

Ignacio García-Juárez
E-mail: drinter77@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 5 de junio de 2023

$p = 0.86$), uso de ventilación mecánica (16 vs. 17.2%; $p = 0.49$), y uso de terapia intensiva (26.7 vs. 25.6%; $p = 0.62$) cuando se comparan a THO con IMC < 35. Si bien estos pacientes pueden tener una alta incidencia de fuga biliar (0.4 vs. 0.1%; $p = 0.04$), la frecuencia de otras complicaciones fue similar. Incluso en el análisis de IMC > 40, las complicaciones no fueron mayores⁴. En el caso de IMC > 50, de la base de datos de UNOS (125,406 pacientes), 113 se incluyeron con este IMC⁵. En un seguimiento de 314 (IMC: 30-39.9), 301 (IMC: 40-49.9) y 275 (IMC > 50) días luego del trasplante, los de IMC > 50 presentaron una mejor sobrevida del injerto (88 vs. 87 vs. 80%) y sobrevida del paciente (90 vs. 89 vs. 82%) ($p < 0.001$ en ambos). En un análisis multivariante, IMC > 50 vs. IMC 30-39.9 tuvieron una peor sobrevida del injerto y del paciente con un HR respectivo de 1.9 (IC95%: 1.2-3.1) y 2.1 (IC 95%: 1.3-3.5) ($p < 0.005$ para ambos)⁵. Por lo que aún se requieren más datos para poder determinar un manejo apropiado y datos de que la masa muscular no mejora luego del THO y existe un incremento en el tejido adiposo tisular (VAT) de forma temprana luego del trasplante (es especial en los pacientes con NASH) que es un predictor independiente de triglicéridos séricos y de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; este IMC junto a este incremento en VAT contribuiría a un mayor riesgo de dislipidemia y diabetes *de novo* luego del THO, factores de riesgo cardiovascular que determinan morbilidad luego del THO⁶.

NUEVAS INDICACIONES DE TRASPLANTE

El cáncer colorrectal se acompaña en un 50% de metástasis hepáticas y estas requieren de resección hepática, sin embargo este abordaje no es posible en algunas situaciones. El THO en esta patología ha reportado resultados favorables, sin embargo existen propuestas de evaluación de la enfermedad residual mediante la biopsia líquida de ADN tumoral circulante (ADNtc). Raj et al. reportan que si bien aún no se conoce la significancia a largo plazo de la biopsia líquida de ADNtc, cuando se evalúa esta en pacientes pre-THO y post-THO, se aprecia una ausencia de la carga tumoral a pesar de la inmunosupresión, por lo que puede mostrarse a largo plazo como un marcador⁷.

FACTORES SOCIALES Y DE SALUD MENTAL

En los últimos años se ha observado un incremento de evaluación de las disparidades en salud asociadas a THO. En un análisis de 185 mujeres en lista de espera, a quienes se les evaluó el índice de deprivación, se observó una mediana del índice de 0.32, y este incrementó en caucásicos (0.31), afroamericanos (0.35) e hispanos (0.41); y este score se asoció

con riesgo incrementado de hospitalizaciones (HR: 6.932; IC95%: 1.179-40.755; $p = 0.03$), pudiendo ser hasta el doble (vs. los de puntaje más bajo) e incluso se relacionó con una menor probabilidad de recibir un órgano (HR: 0.053; IC95%: 0.005-0.568; $p = 0.01$)⁸. De igual manera, en un estudio de 2,762 adultos a los que se les evaluó su ingreso a lista y las razones psicosociales, se determinó que de 1,302 pacientes, un 15% no ingresó a la lista debido a estas razones⁹. Se consideró que un índice de deprivación social (*odds ratio* [OR]: 1.70; IC95%: 1.13-2.54; $p = 0.011$) y el porcentaje de asistencia pública (OR: 1.67; IC95%: 1.11-2.53; $p = 0.014$) se han asociado con no ingreso a la lista, por lo que una evaluación adecuada y optimización de estos factores puede ser fundamental en los programas de trasplante⁹. Y no solo la evaluación de los pacientes es importante, sino también la carga al cuidador, que se puede medir por la escala de sobrecarga a la familia (BSFC)¹⁰. En este tipo de estudios, de 25 cuidadores en un periodo de nueve meses, los estresores identificados en la lista de espera (BSFC 11 puntos) fueron la carga de los síntomas, el observar el deterioro de un familiar, las preocupaciones financieras, la incertidumbre del paciente o la preocupación de dejarlo solo, mientras que a los cuatro meses del trasplante (BSFC 3) la preocupación incluía el aspecto financiero, el manejo de medicación, el trabajo en casa o el desenlace del paciente¹⁰. En el aspecto psiquiátrico, se ha reportado que hasta 1/3 de los receptores de THO pueden tener estas comorbilidades (como diagnóstico *de novo*), y estas se asocian a una alta carga financiera mediana \$14,900 (Q1-Q3: \$6,500-\$39,700) vs. \$10,900 (Q1-Q3: \$4,100-\$31,700); $p < 0.001$ en aquellos sin esta comorbilidad, por lo que un tamizaje y tratamiento adecuado de estas condiciones es crítico para el cuidado post-THO, y dado el riesgo financiero, la evaluación psicosocial que considere este aspecto también se vuelve relevante¹¹.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no recibió patrocinio de ningún tipo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

N/A - Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

N/A - Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

N/A - Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos

No - Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-stage Liver Disease updated for the modern era. *Gastroenterology*. 2021;161:1887-95.e4.
2. Nah B, Koh JH, Yong JN, et al. Changing etiology of hepatocellular carcinoma and liver transplantation in the United States from 2000-2021. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1541.
3. Andrade T, Fricker Z, Tsai LL. The utility of bone scintigraphy in the assessment of osseous metastases in patients with hepatocellular carcinoma. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1556.
4. Khan A, Naseem K, Sohail A, et al. The impact of obesity on hospital-related outcomes in patients who undergo liver transplantation: a nationwide analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1581.
5. Jalil S, Mumtaz K, Panneerselvam D, et al. Post-transplant outcomes of liver transplantation among super obese recipients (BMI \geq 50). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1576.
6. Hassouneh R, Flynn S, Shen SS, et al. Impact of liver transplantation on adipose tissue compartments and its association with metabolic sequela. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1578.
7. Raj R, Wehrle CJ, Aykun N, et al. Liquid biopsy in liver transplantation for colorectal cancer liver metastasis: description of a small case series. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1492.
8. Khan H, Ang A, Nguyen M, et al. Lower socioeconomic status is associated with worse clinical outcomes and lower transplant probability among female patients with decompensated cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1536.
9. Sun B, Deutsch-Link S, Serper M. Structural social determinants of health as barriers to liver transplant waitlisting. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1531.
10. Rolak S, Nasser-Ghods N, Ebberts SM, et al. Characterization and evaluation of caregiver burden among caregivers of liver transplant recipients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1519.
11. Jones AR, Patel MS, Jiang Y, et al. Psychiatric disease is common after adult liver transplantation and associated with significant financial burden in a large U.S. national cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1582.

CAPÍTULO 33

Enfermedades esofágicas y gástricas en pediatría

Ericka Montijo-Barrios

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades esofágicas y gástricas en niños abarcan un gran abanico de trastornos, sin embargo en los últimos años existen dos patologías que han tomado gran importancia por su dificultad diagnóstica y las controversias que implican su diagnóstico, por lo que en este capítulo nos enfocaremos en esofagitis eosinofílica (EoE) y gastropatía por *Helicobacter pylori* en niños.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La EoE es una causa cada vez más frecuente de disfagia tanto en niños como en adultos, así como una de las enfermedades más frecuentes del esófago, con un impacto significativo en la salud infantil y, más importante aún, en su calidad de vida¹.

Definición

Es una condición caracterizada por síntomas y signos, con histología esofágica que muestra un recuento máximo de eosinófilos ≥ 15 eosinófilos por campo en microscopia de alta potencia (o ≥ 15 eosinófilos/ 0.3 mm^2 o > 60 eosinófilos/ mm^2), en ausencia de otras causas de eosinofilia esofágica. Los síntomas y signos varían entre adultos y niños, siendo más frecuente en adultos la disfagia y la impactación alimentaria en esófago, mientras que en niños suelen ser más inespecíficos y dependen de la edad de presentación, encontrando los trastornos de alimentación infantil, el dolor abdominal y el vómito como los más comunes¹.

La prevalencia mundial de este padecimiento se cree que ha incrementado, encontrando como pico de diagnóstico la etapa del adolescente y el adulto joven¹.

Síntomas y signos de esofagitis eosinofílica en niños

La EoE en niños se presenta con una amplia gama de síntomas, dependiendo de la edad: los niños más pequeños son más propensos a mostrar síntomas más inespecíficos, como falla en el crecimiento, irritabilidad y dolor abdominal, entre otros; los niños mayores presentan síntomas específicos de disfunción esofágica. En 2018² se realizó uno de los estudios multicéntricos más grande, en donde se incluyeron 705 pacientes con EoE de seis meses a 65 años. El dolor abdominal y los vómitos fueron más comunes en los niños, mientras que acidez estomacal, dolor torácico, disfagia e impactación alimentaria ocurrió con poca frecuencia en niños, siendo más constante conforme se avanza en edad.

En 2019 en un estudio se incluyeron 410 pacientes con EoE menores de 18 años. Los niños más pequeños eran más propensos a presentar: retraso en el crecimiento y diarrea (mediana de edad de seis a siete años), los niños mayores presentaron dolor abdominal y disfagia (mediana de edad 10 años) o impactación por bolo alimentario (mediana de edad 12 años)³.

En el congreso de la *Digestive Disease Week* (DDW) realizado en 2023 se presentó un trabajo en donde se comenta sobre el diagnóstico de la EoE. Es un estudio longitudinal, específicamente en niños menores de dos años, en los resultados se incluyeron 42 niños de 1.3 ± 0.4 años, en ellos se reportaron como síntomas de presentación comunes:

*Correspondencia:

Ericka Montijo-Barrios
E-mail: erickamontijo@yahoo.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 7 de junio de 2023

dificultad para alimentarse en el 67% de los pacientes (incluidas arcadas/tos con la alimentación en el 60% y dificultad para pasar a alimentos en puré o sólidos en el 43%), vómitos (57%) y tos/sibilancias (52%). Treinta y seis niños (86%) eran varones y las comorbilidades incluían atopia (86%), reflujo (74%) y antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca (40%)⁴.

Así mismo, en el trabajo presentado por McCallion⁵, en 21 pacientes con EoE, en donde la media de edad fue de 11 años, el síntoma predominante fue la disfagia en el 76%.

Diagnóstico de esofagitis eosinofílica en niños

Es bien reconocido que el diagnóstico en pacientes pediátricos debe realizarse mediante una endoscopia de esófago, con toma de biopsias y búsqueda específica de eosinófilos en microscopia de alto poder¹.

Es importante recordar que los pacientes diagnosticados con enfermedad por reflujo gastroesofágico que no responden al tratamiento adecuado y con sospecha de enfermedad eosinofílica deben someterse a un estudio de endoscopia, en este estudio puede apreciarse una mucosa esofágica normal y el diagnóstico solo puede realizarse mediante el conteo de eosinófilos. Así se reporta por McCallion⁵, quien encuentra en la población estudiada (pediatría) una endoscopia normal en el 29% de los pacientes con EoE.

Los hallazgos más frecuentemente reportados en el estudio endoscópico son: granularidad de la mucosa en el 42.8%, surcos longitudinales en el 25%, anillos en el 22.6% y exudados en el 10.7%. Así lo reportan Shaheen et al.⁶ en su estudio.

Tratamiento de esofagitis eosinofílica en niños

Los regímenes de tratamiento en esta patología han sido controvertidos.

La dieta se considera uno de los pilares de tratamiento. En niños, en un estudio realizado en Europa se consideró como alimentos más alérgenos: leche (42%), huevo (21.5%), trigo (10.9%), maní (9.9%) y soya (8.4%). Considerando esto en el tratamiento de EoE, las combinaciones de dos alimentos más exitosas se asignaron a la leche y trigo, con una respuesta del 37%, o leche y huevo con el 33%. Se ha propuesto que si el paciente no responde a estas dos eliminaciones, se escale la dieta a cuatro alimentos restringidos y si no se logra puede llegar hasta seis alimentos restringidos. Sin embargo, este tipo de dieta siempre debe estar bajo la supervisión de médicos y nutriólogos. A pesar de que los

estudios presentan una mejor remisión histológica con la eliminación de seis alimentos o bien la dieta elemental, se ha observado que el mantenimiento de estas dietas y la calidad de vida se ven tan afectadas que la mayoría prefiere empezar con menor restricción. Junto con la dieta se ha propuesto también el uso de esteroides locales como la budesonida y los inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹.

Hirsch⁴ reporta en su estudio, tomando en cuenta la mejoría sobre la respuesta histológica ($p = 0.004$), que la combinación de dieta/esteroides o dieta/ IBP fueron mejor que los IBP solos (Fig. 1).

El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno parece tener una asociación con el menor desarrollo de estenosis esofágicas⁷.

En adultos el uso de biológicos novedosos como el dupilumab se encuentra bien estudiado. En niños inician los protocolos con este tipo de medicamentos. En la DDW 2023 se presentó el caso de una niña de siete años tratada con este biológico, utilizando la dosis autorizada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para asma. Ratnasamy reporta una mejoría clínica, así como histológica, tras dos meses de tratamiento⁸.

Conclusiones

El diagnóstico de EoE es complicado en niños, los síntomas se presentan de acuerdo con la edad, en bebés y niños pequeños lo más frecuente es que presenten dificultades para alimentarse, vómitos, tos o sibilancias.

La EoE en este grupo de edad puede simular otros diagnósticos gastrointestinales comunes, como el reflujo o la intolerancia a las proteínas de la leche.

La mayoría de los pacientes muestran mejoras histológicas y clínicas con las terapias en donde se realice dieta de eliminación, esteroide local e IBP.

Los biológicos como el dupilumab pueden ser una estrategia adecuada en el tratamiento de EoE en niños, aunque aún faltan mayores estudios.

HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS, ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

H. pylori es una bacteria gramnegativa, móvil, helicoidal y microaerofílica, que se considera como uno de los patógenos más virulentos, debido a que puede lograr una infección persistente en el estómago humano, tanto en niños como adultos⁹.

Las infecciones por *H. pylori* en el mundo tienen una prevalencia que oscila entre el 70 y el 90% en los países en desarrollo y entre el 25 y el 50% en los países desarrollados.

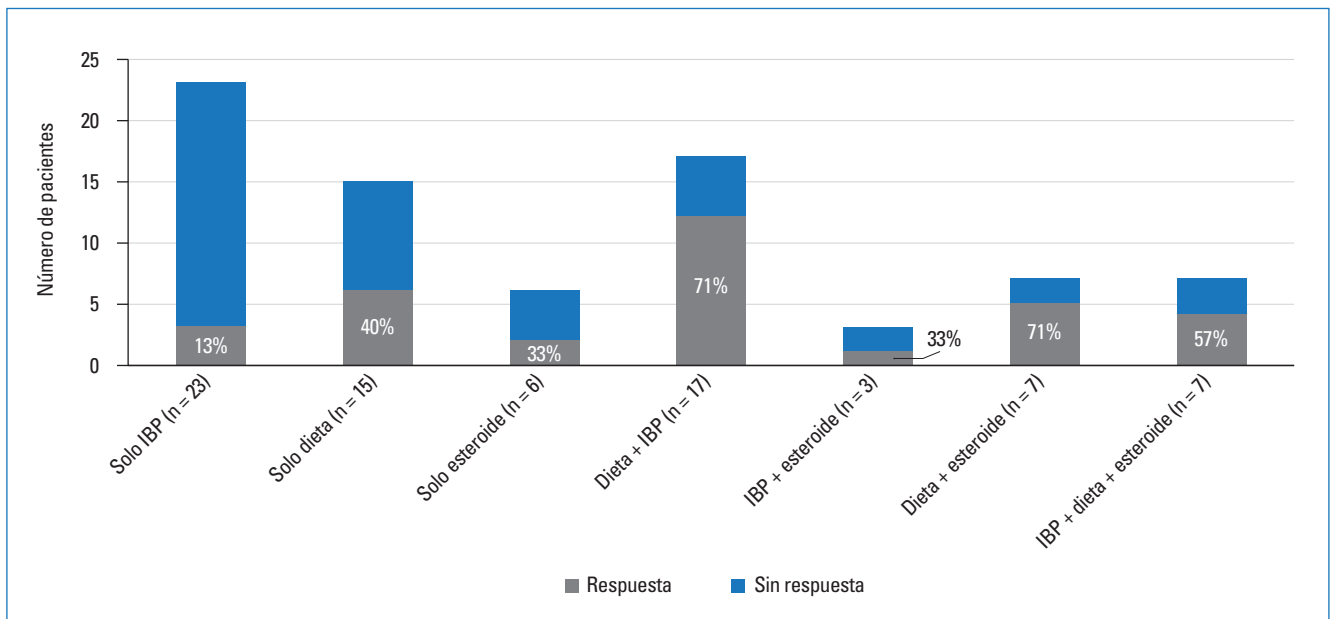


Figura 1. Remisión histológica de pacientes con esofagitis eosinofílica tras el tratamiento. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

El estado de portador prolongado de *H. pylori* puede provocar la aparición de síntomas como: úlceras gástricas, gastritis y cáncer gástrico. El tratamiento estándar combina de dos a tres antibióticos con un IBP, sin embargo se ha observado que en la mayoría de los casos el tratamiento falla debido a la alta incidencia de efectos secundarios de la terapia con antibióticos¹⁰.

Estudios previos en el mundo han mostrado que alrededor del 50% de las poblaciones estaban infectadas por *H. pylori*. El grupo de Chen presentó en la DDW un trabajo, en donde tuvo como objetivo determinar la prevalencia mundial actualizada de la infección por *H. pylori*, para lo cual realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de 2015 a 2021. Esta revisión tiene gran relevancia en niños por los resultados que presenta. Se incluyeron un total de 1,474 estudios en el análisis final, que comprende datos de 106 países. La prevalencia global actualizada de *H. pylori* fue del 43.1% (41.1-45.2%) y 30.7% (24.97-37.2%) en adultos y niños, respectivamente. La tendencia secular mostró que la prevalencia global ha disminuido en adultos durante las últimas tres décadas. El análisis de metarregresión multivariante también mostró una reducción significativa en la prevalencia global de *H. pylori* en adultos, pero no en niños. El análisis de tendencia secular y el análisis de regresión multivariante no mostraron una reducción significativa en la prevalencia de *H. pylori* en niños en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La prevalencia fue mayor en países con menor índice de desarrollo humano en adultos y en niños. También se vio afectado por los métodos de detección, con

mayor prevalencia detectada por serología y menor prevalencia detectada por prueba de aliento con urea o prueba de antígenos en heces. Por lo tanto, aunque la prevalencia mundial de la infección por *H. pylori* ha disminuido en adultos después de 2010, no se ha visto el mismo patrón en niños. Se necesitan estrategias eficaces para reducir la prevalencia mundial de la infección por *H. pylori*, especialmente en los niños¹¹.

Si sabemos que *H. pylori* es una de las infecciones más comunes en niños, con efectos graves que pueden manifestarse en la etapa adulta, es importante mejorar las tasas de erradicación de los esquemas de tratamiento, y valorar correctamente qué pacientes pediátricos requieren completar los esquemas de tratamiento.

Actualmente, la antibioticoterapia disponible presenta una alta tasa de fracaso (10-40%), principalmente debido al aumento de la resistencia a los antibióticos. Dado que las terapias alternativas son una demanda urgente, el uso de péptidos antimicrobianos (AMP) como una posible estrategia ganó expresión en los últimos años. Los AMP son una clase de pequeños péptidos que existen en la naturaleza y forman parte del sistema inmunitario innato de diferentes organismos. La mayoría de los AMP son moléculas catiónicas (cargadas positivamente) y anfífilas (hidrofílicas e hidrofóbicas) que interactúan con la membrana de la bacteria, provocando su desestabilización y, en consecuencia, induciendo la liberación del contenido citoplasmático. Sin embargo, en escenarios *in vivo*, los AMP pueden sufrir agregación y degradación proteolítica, lo que reduce su eficacia. Para superar estos inconvenientes, la inmovilización de AMP

en una superficie de biomaterial es una estrategia defendida. Entre los pocos AMP que tienen actividad contra *H. pylori*, el MSI-78A (pexiganan A) es el más prometedor. En la DDW se presentó un trabajo de MSI-78A, el cual se injertó directamente en la superficie de nanopartículas de quitosano (AMP-NP) utilizando un sistema de microfluidos que permite la bioconjugación de péptidos *in situ*. Se produjeron con éxito AMP-NP con un diámetro medio de 113 ± 2 nm. Estos AMP-NP mantuvieron su integridad en un entorno ácido (pH 1.2), lo que valida la idoneidad de este enfoque para aplicaciones gástricas. AMP-NP en una concentración de 1011 NP/ml tuvo un efecto bactericida rápido contra la cepa *H. pylori* 26695 (CAG-), alcanzando la erradicación completa en 30 min, mientras que para la cepa *H. pylori* J99 (cepa humana altamente patógena, CAG+), el efecto bactericida se logró después de 24 h. Estos resultados demostraron que el MSI-78A mantuvo su actividad después de la superficie injertada en nanopartículas, en las que la cantidad de péptido injertado (210 µg/ml) fue menor que la concentración inhibitoria mínima y la concentración bactericida mínima del péptido libre (256 y 512 µg/ml, respectivamente). La alta afinidad entre *H. pylori* y el quitosano podría mejorar el efecto letal. La morfología de las bacterias también se evaluó mediante análisis de microscopía electrónica de transmisión¹².

En general, los AMP-NP son un paso adelante en las estrategias no antibióticas contra *H. pylori* y presentan un enfoque prometedor para contrarrestar la infección gástrica causada por esta bacteria. Principalmente en pacientes pediátricos, en donde la disbiosis es una preocupación constante.

Conclusiones

H. pylori es una bacteria que afecta tanto a niños como a adultos.

Existe gran controversia en la forma de diagnosticar y tratar niños.

Estudios recientes han demostrado que la prevalencia en adultos ha ido en disminución, sin embargo en niños pareciera incrementar, con consecuencias que no se tienen claras.

Por lo anterior se han abierto nuevos campos de tratamiento, buscando evitar terapia con antibióticos, lo cual se ha visto incrementa la disbiosis. Los AMP parecen una

posibilidad alcanzable, lo cual puede ser muy prometedor en el tratamiento de niños.

FINANCIAMIENTO

Fui apoyada por parte de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para acudir al congreso.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses para la realización de esta revisión analítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;71:1459-87.
2. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, et al. Phenotypic characterization of eosinophilic esophagitis in a large multicenter patient population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1534-44.
3. Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: Results of the european retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:552-8.
4. Hirsch S, Cohen A, Rahbar R, et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chigago, IL. Sa1666.
5. McCallion N, Swart C, Race H, et al. Eosinophilic oesophagitis in children: A single UK tertiary centre experience. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1666.
6. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, et al. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018;31(8):doy015.
7. Strauss AL, Ren Y, Spergel J, et al. Chronic therapy for eosinophilic esophagitis in children reduces later stricture development. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1271.
8. Ratnasamy K, Kesavan A. Treatment of eosinophilic esophagitis with dupilumab in a seven-year-old pediatric patient. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu2013.
9. Keikha M, Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:388.
10. McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:546-61.
11. Chen Y-C, Malfertheiner P, Yu H-T, et al. The updated and secular trend of global prevalence of *Helicobacter Pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1352.
12. Fonseca DR, Neto E, Custodio B, et al. A biomaterial approach based on chitosan nanoparticles functionalized with antimicrobial peptides: the last piece in the puzzle against *Helicobacter Pylori*. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1369.

CAPÍTULO 34

Enfermedades intestinales

Miriam Sosa Arce

INTRODUCCIÓN

La Semana de la Enfermedad Digestiva (DDW) es una oportunidad para conocer los avances en investigación de las enfermedades pediátricas gastrointestinales. En este apartado se abordarán trabajos presentados de enfermedades intestinales.

ENFERMEDAD CELÍACA

Pumar et al. evaluaron la utilidad de los anticuerpos IgA e IgG anti-transglutaminasa tisular y de los anticuerpos IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina para la detección y diagnóstico en niños de enfermedad celíaca. Incluyeron pacientes de edad ≤ 18 años de un centro de tercer nivel, todos contaron con determinación de anticuerpos IgA e IgG anti-transglutaminasa tisular y de anticuerpos IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina, así como endoscopia digestiva alta (entre marzo de 2016 y octubre de 2020); se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de enfermedad celíaca. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de serología de forma aislada y combinada. De 611 pacientes, se diagnosticaron con enfermedad celíaca 206 (34.1%), con predominio del sexo femenino en 62.1%, en este grupo. En la tabla 1, se muestran los resultados basales de anticuerpos.

La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con valor ≥ 6 U/ml, para diagnosticar enfermedad celíaca fue del 95.1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 91.1-97.6) y 88.4% (IC95%: 84.8-91.4), respectivamente. En cuanto a los niveles de anticuerpos IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina

≥ 20 U/ml, la sensibilidad y especificidad encontrada fue del 96.1% (IC95%: 92.5-98.3) y 83.1% (IC95%: 79.1-86.6), respectivamente. Al evaluar los niveles por las veces por arriba de límite superior normal de cada anticuerpo y combinados, se incrementa la especificidad y valor predictivo positivo, como se observa en tabla 2.

Finalmente, concluyen que la combinación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular ≥ 10 veces el límite superior normal e IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina ≥ 3.5 veces el límite superior normal pueden emplearse como alternativa a la biopsia para el diagnóstico de niños con enfermedad celíaca¹.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Rosh et al. evaluaron el empleo de ustekinumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, resultados obtenidos del estudio UniStar (estudio UniStar de extensión a largo plazo), en fase I, multicéntrico, doble ciego, con pacientes de 2 a 18 años de edad, peso ≥ 10 kg con enfermedad de Crohn moderada a grave, asignado de forma aleatoria 1:1. El diseño de estudio se muestra en la tabla 3. De 44 pacientes tratados con ustekinumab, 34 (77%) respondieron al medicamento y fueron incluidos, posteriormente con descenso en el número de pacientes que continuaron con tratamiento a las semanas 16 (n = 26), 24 (n = 16), 48 (n = 12) y 224 (n = 8). De los 34 pacientes, la mediana de edad fue de 13 años, el 62% mujeres, un 47% con peso menor a 40 kg, el 18% pesaban < 30 kg, el 94% tuvieron falla a terapia con agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa.

*Correspondencia:

Miriam Sosa Arce
E-mail: miriamsa22@yahoo.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 30 de mayo de 2023

Tabla 1. Resultados basales de anticuerpos en niños con y sin enfermedad celíaca (n = 611)

Anticuerpos	Enfermedad celíaca (n = 206)	Sin enfermedad celíaca (n = 402)
IgA anti-transglutaminasa tisular [†]		
Negativo (< 6 U/ml)	10 (5)	351 (88.4)
Dudoso (6 a 9 U/ml)	8 (3.9)	23 (5.8)
Positivo (≥ 10 U/ml)	185 (91.1)	23 (5.8)
IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina [†]		
Negativo (< 20 U/l)	8 (3.9)	334 (83.1)
Dudoso (20-29 U/l)	17 (8.2)	31 (7.7)
Positivo (> 30 U/l)	181 (87.9)	37 (9.2)

^{*}Se excluyeron en total 8 pacientes con niveles de IgA sérica no detectable.
[†]Valores expresados en frecuencias y porcentajes.
 Ig: inmunoglobulina.
 Modificada de Pumar et al., 2023¹.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativo y positivos de los niveles de anticuerpos conforme a veces por arriba de límite normal superior

Anticuerpos	Sensibilidad* (IC95%)	Especificidad* (IC95%)	VPP* (IC95%)	VPN* (IC95%)
IgA anti-transglutaminasa tisular ≥ 10 por arriba LNS	66 (59-72.5)	99.2 (97.8-99.8)	97.8 (93.7-99.5)	85.1 (81.5-88.2)
IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina ≥ 3.5 por arriba LNS	58.7 (51.7-65.6)	99.5 (98.2-99.9)	98.4 (94.2-99.8)	82.5 (78.8-85.8)
Combinación de IgA anti-transglutaminasa tisular ≥ 10 veces LNS e IgG anti-péptidos desaminados de la gliadina ≥ 3.5 veces LNS	47.8 (40.7-54.9)	99.5 (98.2-99.9)	98 (92.9-99.8)	78.8 (75-82.3)

^{*}Valores expresados en porcentajes.
 IC95%: intervalo de confianza del 95%; Ig: inmunoglobulina; LNS; límite normal superior; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
 Modificada de Pumar et al., 2023¹.

Tabla 3. Diseño de estudio UniStar para administración de ustekinumab

Tipo de dosis de inducción (semana 0) Intravenosa	Peso	Dosis	
Alta	< 40 kg	9 mg/kg	
	≥ 40 kg	390 mg	
Baja	< 40 kg	3 mg/kg	
	≥ 40 kg	130 mg	
Dosis de mantenimiento		Evaluación de respuesta (Semana 16)	
Subcutáneo	< 40 kg	2 mg/kg	Con respuesta: elegibles para seguimiento a largo plazo (hasta semana 268). Continuaron dosis de mantenimiento
Cada 8 semanas	≥ 40 kg	90 mg	

El porcentaje de respuesta y remisión clínica a la semana 48, así como la normalización de proteína C reactiva, calprotectina y lactoferrina en heces se muestra en la tabla 4.

A la semana 240, el 91% de pacientes reportaron ≥ 1 efecto adverso, las infecciones se presentaron en el 74% de los pacientes. La mayoría de los efectos adversos fueron alteraciones gastrointestinales asociadas a enfermedad de Crohn. Las concentraciones séricas de ustekinumab

tendían a ser menores en paciente con peso < 40 kg comparado con los de peso ≥ 40 kg, la incidencia de formación de anticuerpos fue baja, del 3% (1/34). En este estudio UniStar concluyen que la eficacia, seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad del ustekinumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn fue consistente con los hallazgos en los estudios realizado en pacientes adultos por periodos hasta de cuatro años².

Tabla 4. Normalización de niveles de proteína C reactiva, calprotectina y lactoferrina en heces y respuesta con ustekinumab, de pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Pacientes con normalización de valores	Proteína C reactiva (n = 24)	Calprotectina fecal (n = 29)	Lactoferrina fecal (n = 33)
Semana 24*	4/21 (19)	5/19 (26.3)	3/22 (13.6)
Semana 48*	7/17 (41.2)	7/19 (36.8)	6/20 (30)
Respuesta clínica* 20/34 (59)			
Remisión clínica* 20/34 (41)			
Semana 152*	6/8 (75)	2/6 (33.3)	3/7 (42.9)
Semana 200*	2/6 (33.3)	4/7 (5.71)	4/9 (44.4)

*Valores expresados en frecuencias y porcentajes.
Modificada de Rosh et al., 2023³.

Kellar et al. evaluaron la relación de los niveles de ustekinumab con la curación transmural intestinal por ultrasonido, en niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), mediante un estudio prospectivo realizado en centro de tercer nivel, durante julio de 2020 a octubre de 2022. Incluyeron niños menores de 18 años, en tratamiento con ustekinumab, en fase de mantenimiento; compararon los niveles de ustekinumab en niños con y sin curación transmural intestinal (definida como grosor de la pared intestinal ≤ 3 mm, sin hiperemia en ultrasonido Doppler a color). Como objetivos secundarios, compararon los niveles séricos de ustekinumab para otros parámetros como el índice de Harvey Bradshaw ≤ 4 , la proteína C reactiva < 5 mg/l, calprotectina en heces < 250 $\mu\text{g/g}$ y parámetros individuales por ultrasonido. Se realizaron 50 ultrasonidos en 44 niños con EII, se evaluaron 129 segmentos intestinales. Los pacientes tratados con ustekinumab tuvieron una razón enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa o EII no determinada de 34:10, el 48.4% fueron de sexo femenino, la mediana de edad fue de 14.9 años (13.3-16.7), la mediana de duración de la enfermedad fue de 4.08 años (2.56-6.37). La mediana de niveles de ustekinumab fue de 7.6 $\mu\text{g/ml}$ (4.3-16.1). Los hallazgos ultrasonográficos se muestran en la tabla 5.

Los niños tratados con dosis estándar de ustekinumab, 90 mg cada 8 semanas, tuvieron niveles séricos menores comparados con los tratados con dosis de 90 mg cada 4 a 6 semanas (7.4 [4.8-12.7] $\mu\text{g/ml}$ vs. 11.6 [6.1-19.3] $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.002$). Además, encontraron que niveles elevados de ustekinumab en niños con EII se asociaron a curación transmural intestinal (13.1 [6.1-17.5] $\mu\text{g/ml}$) comparado con niños sin curación transmural (5.7 [4.2-13.9] $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.010$). En cuanto a los niños con enfermedad de Crohn, los niveles elevados de ustekinumab también se asociaron con curación transmural (11.7 [5.2-17] $\mu\text{g/ml}$) comparado con aquellos sin curación transmural (5.5 [4.2-11.0] $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.013$). El punto de corte de los niveles

Tabla 5. Hallazgos en ultrasonido intestinal de niños con enfermedad inflamatoria intestinal (n = 31)

Grosor de pared intestinal (mm)*	1.5 (1.1-2.5)
Hiperemia [†]	24 (18.3)
Estratificación de la disrupción de la pared intestinal [†]	17 (3)
Linfadenopatía [†]	6 (4.6)

*Valores expresado en mediana y rango intercuartil.
[†]Valores expresados en frecuencia y porcentaje.

de ustekinumab para detectar la curación transmural intestinal fue de 11.4 $\mu\text{g/ml}$ para todos los niños con EII (ROC: 0.647, sensibilidad 62% y especificidad de 69%) y en niños con enfermedad de Crohn (ROC: 0.661, sensibilidad 59% y especificidad 79%). Al analizar cada parámetro para mantener la remisión conforme a los niveles séricos de ustekinumab, se encontró que los niveles óptimos para mantener:

- Curación transmural fueron 7.1 $\mu\text{g/ml}$ (ROC: 0.626 [IC95%: 0.494-0.759], sensibilidad 63% y especificidad 63%).
- Calprotectina en heces ≤ 250 fueron 2.6 $\mu\text{g/ml}$ (ROC: 0.785 [IC95%: 0.672-0.897], sensibilidad 100%, especificidad 59%).
- Proteína C reactiva ≤ 5 fueron 7 $\mu\text{g/ml}$ (ROC: 0.855 [IC95%: 0.777-0.933], sensibilidad 79% y especificidad 92%).
- Índice de Harvey Bradshaw ≤ 4 fueron 5.3 $\mu\text{g/ml}$ (ROC: 0.805 [IC95%: 0.777-0.933], sensibilidad 73% y especificidad 88%).

Concluyen que los niveles en dosis de mantenimiento de ustekinumab elevados se asocian con curación de mucosa transmural, niveles de calprotectina fecal ≤ 250 $\mu\text{g/g}$, proteína C reactiva ≤ 5 mg/l y remisión clínica en enfermedad de Crohn. Además, concluyen que el ultrasonido es una prueba regular o moderadamente precisa para detectar la curación transmural intestinal³.

Tabla 6. Características de niños con enfermedad inflamatoria intestinal con defectos monogénicos*

Edad de inicio de EII (años)	
< 1	58
1-6	23
7 a 13	19
Localización de la enfermedad	
Colónica	63
Ileocolónica	31
Tubo digestivo superior	42
Perianal	42
Dependencia de esteroide al momento del trasplante	38
Exposición a esteroide previa a trasplante	15
Cirugía previa relacionada a la enfermedad inflamatoria intestinal	23
Refractariedad a más de un medicamento inmunosupresor	35

*Valores expresados en porcentajes
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Bacarella et al. realizaron un estudio retrospectivo, entre 2012 y 2022, de niños con EII con defectos monogénicos (Tabla 6). Evaluaron el curso y resultados del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 26 niños con EII y errores monogénicos innatos de la inmunidad, o la combinación de estos errores con la disfunción de células epiteliales intestinales que fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y, con al menos, seis meses de seguimiento posterior al trasplante⁶. Dentro de los defectos genéticos, encontraron:

- En los errores innatos de la inmunidad (n = 22): CYBB (n = 10), IL10RA (n = 2), IL10RB (n = 2), XIAP (n = 2), WAS (n = 2), CTLA4 (n = 1), ITCH (n = 1), ITK (n = 1), LRBA (n = 2).
- En la combinación de errores innatos de la inmunidad y la disfunción de células epiteliales intestinales (n = 4): STXBP3 (n = 2), STXBP2 (n = 1) y TTC7A (n = 1).

La mediana de edad del trasplante fue siete años, la mediana de seguimiento fue de 4.5 años. La resolución de síntomas sin medicamentos posterior a trasplante como resultado primario, se alcanzó en el 95% de los niños con errores innatos de la inmunidad y en el 50% de los que cursaron con la combinación de estos errores con la disfunción de células epiteliales intestinales. Dentro de los resultados secundarios, se encontró reducción del empleo de antibióticos para el tratamiento de infecciones ($p < 0.01$), días de hospitalización (posterior a hospitalización por trasplante) ($p < 0.05$) y disminución en la dependencia de esteroide ($p < 0.005$). En este estudio concluyen que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en niños con errores innatos de la inmunidad o aquellos con combinación con la disfunción de células epiteliales intestinales puede resolver la EII y sus complicaciones asociadas.

En pacientes con enfermedad de inicio temprano y/o EII refractaria, deberán ser sometidos a evaluación genética y considerar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento curativo en aquellos con defectos monogénicos⁴.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Deas et al. caracterizaron el microbioma intestinal en niños con síndrome de intestino corto, identificaron las características asociadas con efectos adversos comunes como pobre crecimiento, falla para alcanzar la autonomía intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad hepática asociada a falla intestinal e infecciones asociadas a catéter. Incluyeron pacientes pediátricos en rehabilitación intestinal (n = 18) y niños sanos de la comunidad como controles (n = 7). A ambos grupos se les solicitaron muestras de heces, de las cuales se extrajo ADN para la secuenciación metagenómica de escopeta. La mediana de edad de niños con síndrome de intestino corto fue de 7.8 años (3.6-11.1), predominó el sexo masculino (72%), el diagnóstico más común basal fue la enterocolitis necrotizante (33%), la mediana de remanente intestinal fue de 29 cm (17-52), solo el 17% conservaba la válvula ileocecal, el 61% eran dependientes de nutrición parenteral, el 28% con pobre crecimiento, el 28% con infecciones asociadas a catéter venoso central, el 50% con sobrecrecimiento bacteriano y manejo con profilaxis antibiótica, dos pacientes con elevación de ácidos biliares y otros dos con alteraciones en FibroScan.

El microbioma en heces de niños con síndrome de intestino corto fue marcadamente diferente, se encontró depleción de flora comensal intestinal como *Bacteroides* y *Faecalibacterium* e incremento de flora patógena como *Escherichia* y *Klebsiella*, comparado con niños sanos. Hubo, además, una tendencia de incremento de la α -diversidad entre los niños sanos comparado con niños con síndrome de intestino corto (índice Shannon, $p = 0.094$), así como incremento de α -diversidad, entre los pacientes con síndrome de intestino corto autónomo comparado con los niños dependientes de nutrición parenteral ($p < 0.01$). En cuanto a la β -diversidad, también hubo una clara separación del grupo de niños sanos comparado con los niños con síndrome de intestino corto, y entre los niños de síndrome de intestino corto con autonomía intestinal y aquellos dependientes de nutrición parenteral. No se encontró diferencia para infecciones asociadas a catéter, pobre crecimiento o enfermedad hepática asociada a falla intestinal. Finalmente, concluyen que existen diferencias en el microbioma en heces de niños con síndrome de intestino corto y niños sanos. La

disminución de la diversidad microbiana está asociada con la dependencia de nutrición parenteral en niños con síndrome de intestino corto. Dentro de las limitantes del estudio fueron el tamaño de muestra y la población heterogénea⁵.

CONCLUSIONES

La presentación de diversos trabajos en la Semana de la Enfermedad Digestiva (DDW) enriquece los conocimientos de diversas enfermedades intestinales en niños.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los datos presentados en el capítulo fueron obtenidos y adaptados de presentaciones orales o en cartel en la Semana de la Enfermedad Digestiva (DDW) 2023 en Chicago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pumar M, Ho S, Choo S, et al. Assessing the roles of anti-tissue transglutaminase IgA and anti-deaminated gliadin IgG antibodies in detecting and diagnosing pediatric celiac disease. Sesión de carteles presentado en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. TU2008.
2. Rosh J, Turner D, Cohen S, et al. Ustekinumab in pediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease; results from the UniStar study long-term extension. Sesión de carteles presentado en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. TU2009.
3. Kellar A, Aronsky I, Dubinsky M, et al. Ustekinumab trough levels are associated with sonographic transmural healing in pediatric inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentado en: DDW virtual; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. TU1996.
4. Baccarella A, Patel T, Boyer B, et al. Single center retrospective analysis of hematopoietic stem cell transplant in patients with monogenic inflammatory bowel disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 4505.
5. Deas J, Michail S. Characterization of the intestinal microbiome and adverse clinical outcomes in a cohort of children with short bowel syndrome. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP185.

Pancreatitis en pediatría

Carmen Alicia Sánchez-Ramírez

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad pancreática más frecuente en la edad pediátrica y en las últimas décadas la incidencia y prevalencia ha incrementado de manera importante. Es poco lo que se ha estudiado con respecto a cómo este padecimiento afecta la calidad de vida de los niños y sus familias. En el 2022, en la reunión anual de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN), presentaron un estudio cuyo objetivo fue describir el impacto en la calidad de vida después de un episodio de PA desde la perspectiva del paciente y los padres. Fue un estudio prospectivo, se analizaron datos clínicos, de laboratorio y demográficos (edad, sexo, raza, índice de masa corporal [IMC], factores de riesgo, etiología y severidad). Se aplicó un cuestionario de calidad de vida (PedsQL 4.0), de síntomas gastrointestinales (GI) y escalas de preocupación. Al comparar con el grupo control, los niños y padres de los niños que tuvieron pancreatitis presentaron *scores* significativamente más bajos en los distintos funcionamientos en el módulo genérico del PedsQL y los niños con PA presentaron con más frecuencia y de manera significativa síntomas GI y de preocupación. Los autores concluyen que es un estudio novedoso que evalúa aspectos de calidad de vida y preocupaciones de los niños mostrando el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los niños y las familias¹. Por otro lado, se presentó un estudio cuyo objetivo fue determinar las experiencias y los intereses en relación con la pancreatitis en los niños y sus familiares. Se incluyeron 80 sujetos, 18 (22.5%) niños con pancreatitis, 6 (7.5%) hermanos > 9 años y 56 (70%) padres. Los principales ítems de calidad de vida y síntomas que los niños con PA y padres reportaron fueron dolor, fatiga, no saber cuándo ocurrirá el siguiente episodio de pancreatitis y

ausentismo escolar. Los familiares priorizaron estar «preocupados por el futuro», mientras los niños priorizan «otros no entienden la pancreatitis» y la «falta de medicamentos para tratar la pancreatitis». Los principales temas que proponen que se deben seguir investigando son: prevenir un episodio de pancreatitis, manejo del dolor, afección a otros órganos y etiología. Los autores concluyen que tanto los niños como sus familias están interesados en que se continúe la investigación en pancreatitis, específicamente en prevención, manejo del dolor y las complicaciones².

Las causas descritas en la literatura de PA, pancreatitis recurrente (PR) y pancreatitis crónica (PC) son diversas. Oracz et al. mostraron un estudio cuyo objetivo fue investigar los factores etiológicos en niños con PC. Se incluyeron 484 niños (2-18 años, promedio de edad 8.7 años, niñas: 254, niños: 230) hospitalizados entre 1998-2021 con diagnóstico de PC de acuerdo con el criterio del *International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE* (INSPIRE). Todos los pacientes se tamizaron para los genes asociados a PC, contaban con estudios de gabinete [ultrasonido, tomografía computarizada (TC), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y/o resonancia magnética (RM)]. En 315 (65%) se encontraron mutaciones, el 17.1% presentaban dos o más mutaciones. Las anomalías del conducto pancreático se identificaron en 83 pacientes (17.2%). Las causas menos frecuentes fueron hiperlipidemia, obesidad, uso de medicamentos, abuso de alcohol, cigarro. El 10.7% presentaban anomalías en el tracto biliar y 18 pacientes (3.7%) tenían pancreatitis autoinmune. En 37 niños (7.6%) se consideró pancreatitis idiopática. Los autores concluyeron que la PC es una enfermedad multifactorial y que es necesario realizar pruebas genéticas³.

***Correspondencia:**

Carmen Alicia Sánchez-Ramírez
E-mail: carmen_sanchez@ucool.mx

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

Existen estudios previos que han asociado la PA con la disbiosis intestinal, en niños esta asociación se ha estudiado poco. Dike et al. presentaron en la DDW 2023 un estudio cuyo objetivo fue determinar si el perfil taxonómico y funcional microbiano de las heces difiere entre los niños con PA y los controles sanos en una misma situación geográfica, así como entre los niños con PA moderada y severa. Fue un estudio piloto prospectivo (n = 30) en niños < 21 años hospitalizados por PA (primer episodio). Las muestras de heces se obtuvieron en los primeros siete días de hospitalización. Los controles sanos fueron niños sin enfermedades orgánicas o síndrome de intestino irritable. Los índices de Shannon (-0.63 ± 0.13 ; $p < 0.001$) y la diversidad β ($R^2: 0.13$; $p < 0.001$) difieren entre niños con PA comparado con los controles sanos, con predominio de *Ruminococcus gnavus*, *Veillonella parvula*, *Enterococcus faecalis* y *Clostridium innocuum*, especies previamente identificadas en adultos con PA y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La diversidad β ($R^2: 0.06$; $p = 0.02$) fue diferente entre la PA moderada y severa, con predominio de *E. faecalis* y *Clostridium citroniae* en PA moderada, lo cual también ha sido reportado en EII. Los autores concluyeron que los pacientes pediátricos con PA presentan disbiosis, identificando especies proinflamatorias de manera predominante en PA vs. controles sanos y en PA severa vs. PA moderada⁴.

Recientemente se ha detectado que los niños con EII son un grupo de riesgo para desarrollar pancreatitis. En la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) en el año 2022 se presentó un trabajo que incluyó 68 niños y 120 episodios con PA y 13 de ellos tenían EII. El grupo de niños con EII fueron significativamente mayores en edad, presentaban menores niveles de amilasa y lipasa y con más frecuencia estudios de gabinete normales. Así mismo, en dicho grupo se encontró mayor asociación de la PA con el uso de medicamentos (92.9 vs. 18.9% ; $p < 0.001$) y menos casos idiopáticos (7.1 vs. 44.4% ; $p = 0.008$) comparado con el grupo sin EII. Los medicamentos que se identificaron asociados a los cuadros de PA fueron azatioprina/6-mercaptopurina⁵.

Durante la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se reportaron estudios que relacionan la PA con la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) tanto en niños como adultos. Brown et al. presentaron en la NASPGHAN 2022 un estudio cuyo objetivo fue observar la tendencia de los ingresos por PA en ≤ 21 años entre marzo de 2016 y febrero de 2021 e identificar la relación de los ingresos de PA con la pandemia de COVID-19. El diseño fue retrospectivo, se registraron los niveles de lipasa, etiología, IgG SARS-CoV-2 y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Durante los cinco años de estudio, cumplieron los criterios

de inclusión 91 pacientes, el promedio por año de ingresos fue de 23, siendo 39 ingresos en el año 2019. Fue más frecuente en mujeres, con una relación 1.6:1. La causa más frecuente fue idiopática, seguido de litiasis vesicular. De los 39 pacientes que ingresaron en el 2019, solo 1/23 presentó PCR para SARS-CoV-2 y 2/9 pacientes presentaron IgG para SARS-CoV-2. Los autores concluyeron que, si bien hubo un mayor número de ingresos de PA durante el año 2019, por el diseño del estudio y la presencia de variables de confusión no se puede afirmar que el mayor número de casos se debió a infección por SARS-CoV-2⁶.

En pediatría son pocos los marcadores disponibles para predecir la severidad de la pancreatitis. Vargas et al., en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, realizaron un estudio de casos y controles en pacientes < 16 años durante marzo 2014-2020 con el objetivo de identificar marcadores clínicos, de laboratorio o tomográficos en pacientes pediátricos con PA severa y no severa. Los criterios de inclusión para los casos fueron: diagnóstico de PA severa y para los controles PA no severa, mientras los criterios de exclusión fueron presencia de PR o PC. Se incluyeron 108 pacientes, 80 (70.4%) con PA no severa y 28 (26%) con PA severa. Hubo predominio en el sexo femenino (54%), rango de edad de 11-16 años en el grupo de PA severa, donde el 61% tenían obesidad. Las manifestaciones clínicas principales fueron vómitos, íleo, distensión, disnea y acantosis; la etiología biliar se identificó en el 50%. El 93% con leucocitosis $> 18,500$, hematocrito $> 40\%$, PCR > 0 mg/dl, así como alteraciones electrolíticas. Albúmina < 2.6 g/dl fue el parámetro hepático asociado a severidad. El 97% de los pacientes presentaron hallazgos en la TC Balthazar D y E, el 54% con necrosis y el 86% con derrame pleural. Los autores concluyeron que la PA severa es frecuente en adolescentes del sexo femenino, obesas, con etiología biliar⁷.

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se asocia con distintas patologías pancreáticas, entre ellas la pancreatitis, cuyo diagnóstico temprano aún es un reto. En la DDW 2023 se presentó un estudio que correlaciona las pruebas pancreáticas con la prueba de función pancreática endoscópica de secretina (ePFT) en niños. El estudio fue retrospectivo y prospectivo. Después de la estimulación con secretina se realizó aspiración de secreción pancreática; se midió el volumen de secreción, niveles de amilasa, lipasa, tripsina, quimiotripsina y bicarbonato en distintos intervalos. Estas variables se compararon con los síntomas, resultados de laboratorio y los hallazgos de la CPRE y RM. Se incluyeron 39 pacientes cuyos diagnósticos eran PA, PC, atrofia pancreática y otros. Los pacientes con niveles normales de enzimas pancreáticas presentaron mayor volumen de secreción pancreática a los 15 min, comparado con aquellos pacientes con niveles bajos

de enzimas ($p = 0.025$). Los pacientes con esteatorrea se asociaron con niveles bajos de lipasa y bicarbonato ($p = 0.022$ y $p = 0.027$, respectivamente). El dolor, la malnutrición y la consistencia de las heces no correlacionaron con las ePFT. Los pacientes con enzimas pancreáticas normales presentaron niveles significativamente más altos de elastasa fecal 1 (EF1), que correlacionó de manera positiva con los niveles de las enzimas en la ePFT. Estos pacientes a su vez presentaron mayor diámetro del páncreas y mayor volumen pancreático. Los autores concluyeron que aquellos que presentaron esteatorrea es común que presenten deficiencia de lipasa, la EF1 se correlacionó con los niveles de enzimas pancreáticas, por lo que una disminución de los niveles sugiere disminución de la función exocrina del páncreas y esto último a su vez se asocia con un tamaño menor del páncreas y menor secreción pancreática después de la estimulación con secretina⁸.

En pacientes adultos con PA biliar y coledocolitiasis que no son sometidos a colecistectomía durante la hospitalización se ha demostrado una evolución desfavorable. Esto ha sido poco estudiado en niños y Pathak et al. presentan un estudio comparativo de variables de desenlace y el número de readmisiones en pacientes pediátricos con PA biliar y/o coledocolitiasis que fueron sometidos a colecistectomía temprana (durante la hospitalización) vs. aquellos que no fueron sometidos a colecistectomía. Fue un estudio retrospectivo, se excluyeron aquellos que presentaron necrosis pancreática, infección o muerte. Se identificaron 377 casos de PA biliar y 745 casos de coledocolitiasis. El promedio de edad fue 13 ± 4.2 años. El 70.6% fueron mujeres. Se realizó colecistectomía temprana en el 59.1% (663 casos) y CPRE en el 32.4% (363 casos). La tasa de readmisión a los 30 días fue del 10.9% para aquellos pacientes sometidos a colecistectomía temprana y del 48.8% para los que no fueron sometidos a colecistectomía ($p < 0.001$). El análisis multivariante mostró que aquellos sometidos a cirugía o CPRE presentaron un *odds ratio* (OR) menor (OR: 0.16; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.11-0.22; $p < 0.001$ y OR: 0.26; IC95%: 0.18-0.40; $p < 0.001$, respectivamente). De manera adicional, por cada año de edad, el OR de readmisión disminuyó en un 6% (OR: 0.94; IC95%: 0.91-0.98; $p = 0.001$). Los autores concluyeron que este estudio demuestra claramente los beneficios de la colecistectomía temprana en pacientes pediátricos con PA biliar o coledocolitiasis⁹.

La nutrición temprana juega un papel fundamental en el tratamiento de la PA. En la ESPGHAN en el presente año se presentó un ensayo aleatorizado cuyo objetivo fue comparar el impacto de la nutrición enteral en las primeras 24 h vs. > 24 h de hospitalización en los niveles de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina [IL] 1 β , IL-6, IL-8), proteína C reactiva, enzimas

hepáticas en niños con PA leve/moderada. Al comparar las distintas mediciones entre los dos grupos no encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto por la IL-1 β en el día 3 de hospitalización ($p = 0.012$)¹⁰. Con respecto al tipo de soluciones parenterales que se deben utilizar, en adultos se ha propuesto el uso de solución Ringer lactado (SRL). En niños, los estudios que hay son escasos, por lo que se presentó un estudio tipo ensayo clínico aleatorizado simple ciego en 40 niños con PA leve y se comparó el uso de SRL vs. solución salina al 0.9%. Las variables que se midieron fueron dolor, datos de laboratorio y estancia hospitalaria. En el grupo que recibió SRL, el dolor y la estancia hospitalaria disminuyó de manera significativa (53 vs. 28%; $p < 0.001$ y 67 vs. 52%; $p < 0.001$, respectivamente), los niveles de amilasa y lipasa fueron similares en ambos grupos, no se observaron complicaciones. Por ello los autores concluyeron que el uso de SRL es seguro y fue más efectivo en términos de disminuir el dolor y la estancia hospitalaria¹¹.

La pancreatocotomía total con autotrasplante de células de islote (TPAIT) es una opción terapéutica en la PR y PC, ayuda a aliviar el dolor, mejora la calidad de vida y reduce la severidad de la diabetes inducida por la pancreatocotomía¹². En el presente año, en la DDW, se presentó un análisis retrospectivo de las características y el desenlace de variables como la presencia de náuseas, ansiedad/depresión, ausentismo escolar, dependencia de narcóticos, hospitalizaciones, IMC, dosis de insulina, niveles de hemoglobina glucosilada y niveles de péptido C en pacientes pediátricos con PC que fueron sometidos a TPAIT con un seguimiento de 1-13 años en el Hospital Pediátrico de Colorado. El promedio de edad del diagnóstico de PC fue de 6.5 años (6 meses-13 años), el 60% fueron mujeres, todos los sujetos excepto uno presentaron mutaciones, un paciente con una mutación presentó *pancreas divisum*. Antes del TPAIT fueron sometidos en promedio a cuatro eventos de CPRE. El promedio de masa de islotes trasplantados fue de 4,771 E1/kg. Al año de haber sido trasplantados hubo mejoría significativa en la evolución clínica (náuseas, ausentismo escolar, dependencia de narcóticos y número de hospitalizaciones, $p < 0.001$). Sin embargo, la mejora en ansiedad/depresión e IMC no fue consistente entre los pacientes. El uso de insulina fue necesario inmediatamente después del TPAIT, siendo la dosis mínima (0.28-0.56 U/kg/día). Al final del periodo de seguimiento, 5/10 no requerían de insulina y los niveles de hemoglobina glucosilada era $< 6.5\%$ ¹³.

Recientemente surge el concepto del páncreas graso (PG) que se refiere a la infiltración grasa del páncreas. La presencia de PG en ausencia de ingestión excesiva de alcohol se llama páncreas graso no alcohólico y se ha asociado con síndrome metabólico. El conocimiento actual de la prevalencia, factores de riesgo e implicaciones clínicas del PG

son limitadas, sin embargo se ha descrito que pudiera asociarse a pancreatitis, cáncer pancreático e IPE¹⁴.

FINANCIAMIENTO

La autora declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

La autora declara que no aparecen datos de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Nasr A, Hormung L, Thompson T, et al. A single bout of acute pancreatitis has deleterious impacts on health related quality of life measures in children [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S138-S139.
- Cress G, Scudiero K, Wang F, et al. Patient and family input to determine patient reported experiences and áreas of research interest in pediatric patients [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S140-S141.
- Oracz G. Chronic pancreatitis in children-Report of 484 cases [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S141-S142.
- Dike C, Ollberding N, Thompson T, et al. Acute pancreatitis is associated with gut dysbiosis in children. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1884.
- Anafy A, Galai T, Weintraub Y, et al. Acute pancreatitis in children with IBD-clinical characterization and prognosis compared to non-IBD patients. Sesión de carteles presentada en: ESPGHAN; 2022 junio 22-25; Copenhagen, DNK.G-P-094.
- Brown B, Janjua V, Swatski M. Rates of inpatient hospitalization for acute pancreatitis in patients \leq 21-years-old during the Covid-19 pandemic [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S144-S145.
- Vargas J, Martínez-Robles M, Barrera-de León J. Early clinical, laboratory and tomographic markers in pediatric patients with severe and no severe acute pancreatitis in a tertiary care hospital in western Mexico [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S142-S143.
- Fu Y, Nguyen H, Trout A, et al. Comparison of current assessment tools for children with exocrine pancreatic insufficiency. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP80.
- Pathak S, Avila P, Dai S-C, et al. Index cholecystectomy for biliary acute pancreatitis or choledolithiasis reduces 30-day readmission rates in pediatric patients. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 958.
- Bukowski J, Marczuk M, Jamer T, et al. The impact of very early and early oral nutrition and proinflammatory cytokine levels in children with mild/moderate acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: ESPGHAN; 2023 mayo 17-20; Viena, Austria. G-EP005.
- Hizli S, Mazman DI, Duran F, et al. Comparison of ringer lactate and saline therapy in children with acute mild pancreatitis: a randomized study. Sesión de carteles presentada en: ESPGHAN; 2023 mayo 17-20; Viena, Austria. G-PV053.
- Nathan JD, Ellery K, Balakrishnan K, et al. The role of surgical management in chronic pancreatitis in children: a position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74:706-19.
- Hum S, Khatter N, Mark J, et al. Retrospective analysis of the outcomes of total pancreatectomy with islet auto trasplantation in peditic patients with chronic pancreatitis [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;75(Suppl 1):S145-6.
- Cho JY, You SK, Lim HH, et al. Clinical significance of pancreatic fat in children: a single-center experience. *Pañcreas.* 2022;51:972-5.

CAPÍTULO 36

Enfermedades del hígado

Solange Heller-Rouassant

Se revisaron los trabajos de enfermedades hepáticas en niños y adolescentes presentados en la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023, y en los congresos 2022 de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) y de la *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN). A continuación, se resumen los de mayor interés e importancia clínica.

COLESTASIS NEONATAL

La hidrolasa de sales biliares (HSB) es una enzima producida por la microbiota intestinal. Es un factor que media la comunicación entre el hígado y el microbioma intestinal y se encarga de la transformación de sales biliares primarias en secundarias por desconjugación de glicina o taurina. Las sales biliares modelan la composición y función de la microbiota intestinal. Lynch et al.^{1,2} realizaron un estudio de actividad de la HSB y la maduración del microbioma en recién nacidos (RN) prematuros con 124 muestras de heces de 24 lactantes pretérmino (27.2 ± 1.8 semanas de gestación), en los cuales la mitad desarrollaron colestasis fisiológica. Las muestras se analizaron por secuenciación metagenómica. En RN pretérmino extremo, la adquisición de un camino de biosíntesis de ácidos biliares secundarios y genes de la HSB, transportados por *Clostridium perfringens*, es el hallazgo más prominente del desarrollo temprano del microbioma. La colestasis interrumpe este patrón de desarrollo, reduce la actividad enzimática de la HSB y de los ácidos biliares no conjugados. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) restaura los niveles de ácidos biliares

fecales en RN con colestasis, debido a un aumento considerable en el UDCA fecal, por su reducción de absorción en el intestino delgado neonatal. Un porcentaje elevado de estos ácidos biliares tiene una distribución atípica de posición y estereoisómeros de ácidos biliares; la proporción de esos isómeros es baja en neonatos con colestasis (29.6 vs. 66.9%). La desconjugación de ácidos biliares tiene una función microbiana clave que se adquiere en el desarrollo temprano neonatal y está alterada en colestasis. Los autores concluyeron que la adquisición de *C. perfringens*, el gen de la HSB y la producción de ácidos biliares secundarios presentes en RN prematuros está ausente en colestasis. Los metabolitos del HSB pueden ser marcadores que pueden predecir el crecimiento del RN pretérmino.

Wagner et al.³ proponen que en prematuros que reciben nutrición parenteral (NP), las características tempranas del microbioma intestinal pueden moderar el desarrollo de colestasis neonatal; la colestasis asociada a NP se presenta en aproximadamente el 33% de prematuros que requieren NP por más de 14 días y su prolongación puede resultar en daño hepático permanente. Los autores estudiaron 19 prematuros con edad gestacional de 26.0 ± 1.9 semanas a los que se les determinó bilirrubina fecal en forma seriada y se realizó colección de muestras fecales que se sometieron a secuenciación del gen 16S ARNr para evaluar la microbiota intestinal. Encontraron dos tipos de comunidades bacterianas: La I dominada por *Enterobacteriaceae* y la II por bacterias no clasificadas que se asociaron a niveles más elevados de bilirrubina conjugada (BC). La abundancia relativa de *Fusobacteriota* se relacionó con niveles más elevados de BC, al igual que la de *Lactobacillaceae*, mientras que la abundancia relativa de *Propionibacteriaceae* se

*Correspondencia:

Solange Heller-Rouassant
E-mail: solhrouas@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 1 de junio de 2023

asoció negativamente con BC en lactantes con NP. Este es el primer trabajo que explora el microbioma fecal y su relación con colestasis en prematuros que reciben NP.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA

El término colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) incluye un grupo de enfermedades raras, hereditarias, de origen hepatocelular, con variantes genéticas en varios genes, incluyen mutaciones en *ATPB1* y *ABCB11* (CIFP tipo 1 y CIFP tipo 2). El prurito es frecuente en niños con este diagnóstico, reduce la calidad de vida y puede ser indicación de trasplante hepático. Thompson et al.⁴ evaluaron la eficacia y seguridad del odevixibat, un inhibidor selectivo del transportador ileal de ácidos biliares, que permite la eliminación de ácidos biliares semejante a la interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática, con reducción del prurito y de los ácidos biliares séricos. Estudiaron 62 niños (edad media: 0.5-15.9 años) asignados aleatoriamente a placebo (n = 20), odevixibat 40 µg/kg/día (n = 23) u odevixibat 80 µg/kg/día (n = 19) y concluyeron que la administración del medicamento puede ser una opción no quirúrgica de tratamiento. Lomes et al.⁵ presentaron un trabajo del uso del odevixibat en niños con CIFP que corresponde a una extensión de 72 semanas del estudio previo⁴ en pacientes de cualquier edad con prurito de gravedad media o baja (escala de prurito ≤ 2 del prurito) al inicio del estudio, midieron niveles de ácidos biliares y su respuesta al tratamiento, alanina aminotransferasa (ALT), niveles de bilirrubina total, valoración de sueño, crecimiento, otros parámetros de calidad de vida y efectos adversos. Los autores concluyeron que en los pacientes con prurito leve o medio a nivel basal se registró mejoría en ALT, parámetros de sueño, crecimiento y calidad de vida y buena tolerancia al odevixibat.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se considera la enfermedad hepática más frecuente en países desarrollados y su prevalencia ha ido aumentando rápidamente en población pediátrica. La edad promedio de inicio es entre los 10 y 12 años, con predominio en el sexo masculino. La biopsia hepática es el estándar de oro para su diagnóstico, pero tiene riesgos y no se practica en forma sistemática. Se suele documentar la enfermedad con estudios de laboratorio y ultrasonido (US) abdominal. Lowry et al.⁶ realizaron un estudio retrospectivo de

expedientes electrónicos de tres centros hospitalarios en Baltimore, Maryland. Incluyeron pacientes de 2 a 18 años (2015 a 2018), valorados por dolor abdominal, enzimas hepáticas alteradas o hepatomegalia detectada por US. Estudiaron 194 pacientes, valoraron ALT sérica, hepatomegalia y ecogenicidad en el US y concluyeron que la determinación de ecogenicidad aumentada o heterogénea y la estructura hepática son cruciales para el diagnóstico de NAFLD o fibrosis.

Adouane et al.⁷ valoraron la esteatosis hepática en 99 niños obesos de 8 a 18 años (2018 a 2021). El objetivo del estudio fue comparar la valoración de esteatosis usando el coeficiente de atenuación y la velocidad del sonido en el ultrasonido, y la fracción de grasa por densidad protónica en la imagen de resonancia magnética (estándar de oro ya validada en comparación con biopsia hepática). Después de realizar varios estudios, concluyeron que los parámetros más significativos fueron el nivel de ALT y de triglicéridos y la elastografía por ultrasonido o ecográfica; el US no está recomendado para diagnóstico y seguimiento de la NAFLD. No existe un biomarcador plasmático que pueda predecir esteatosis hepática, se deben incluir siempre estudios de imagen.

Hudert et al.^{8,9} han estudiado ampliamente el metabolismo hepático en niños con NAFLD y usaron un modelo matemático complejo (HEPATOKIN1) para cuantificar las funciones hepáticas metabólicas de 71 niños con NAFLD comprobado por biopsia hepática. A cada paciente se le generó un modelo personalizado, basado en la abundancia de proteína determinada por espectroscopia. Las funciones metabólicas se correlacionaron con parámetros clínicos que incluyeron elastografía por resonancia magnética, marcadores plasmáticos y caracterización histológica. El análisis reveló alteraciones estadísticamente significativas en el metabolismo hepático de los carbohidratos, lípidos y amonio, que incrementaron con el grado de obesidad y gravedad de la NAFLD. La presencia de características histológicas y resistencia a la insulina se acompañaron de mayores alteraciones del metabolismo hepático. Los autores concluyeron que la valoración de los estudios propuestos y valorados son métodos no invasivos prometedores para detectar y realizar seguimiento de cambios metabólicos tempranos en niños y adolescentes con NAFLD.

HEPATITIS B CRÓNICA

El tenofovir alafenamida (TAF) es una nueva prodroga de tenofovir, con adecuada eficacia y mayor seguridad renal y ósea, aprobada para el manejo de hepatitis B crónica (HBC) en adultos. Schwarz et al.¹⁰ presentaron un

trabajo multicéntrico de su uso en niños e incluyeron pacientes de 12 a < 18 años con peso \geq de 35 kg y de 6 a 12 años con peso \leq de 25 kg, que habían sido asignados previamente en forma aleatoria a recibir 25 mg de TAF o placebo por 24 semanas y en el que se mostró eficacia superior y seguridad comparable a placebo. Distribuyeron en forma aleatoria 88 pacientes (cohorte 1: TAF 47, placebo 23; cohorte 2: grupo 1 TAF 12 y placebo 6). Concluyeron que los porcentajes de supresión viral en pacientes con HBC que completaron 48 semanas de tratamiento fueron mayores. Los pacientes que recibieron placebo por 24 semanas y posteriormente TAF tuvieron resultados semejantes a los del grupo inicial tratado con TAF.

COVID-19 Y TRANSAMINASEMIA

La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) asociada con COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños se ha asociado con insuficiencia hepática aguda. Fernández et al.¹¹ presentaron una revisión retrospectiva de expedientes de 158 niños y adolescentes < 18 años con diagnóstico de COVID-19 evaluados entre marzo 2020 y marzo 2022 en hospitales de Nueva York; 65/158 cursaron con transaminasas elevadas y tuvieron recuperación sin disfunción hepática; los niños con índice de masa corporal (IMC) normal tuvieron menor elevación de estas y los que se ingresaron a servicios de terapia intensiva, mayor elevación; al valorar las variantes de COVID, los pacientes con ómicron tuvieron los niveles más altos de transaminasas (65%) seguidos del tipo salvaje (43%), delta (28%) y alfa (26%). El subtipo ómicron se asoció con una elevación más frecuente de aspartato aminotransferasa (65% de pacientes) vs. ALT (24%). Concluyeron que la disfunción hepatocelular en la infección pediátrica de COVID es leve y no se asocia con daño hepático progresivo.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Muñoz-Bartolo et al.¹² reportaron la evolución de 32 pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante autoinmune, la remisión con tratamiento convencional, el porcentaje de recaída y el uso de agentes terapéuticos de segunda línea. Todos los pacientes fueron inicialmente manejados con prednisolona y azatioprina. El micofenolato sustituyó a la azatioprina en el tratamiento de recaídas, especialmente en niños con efectos adversos prominentes a esteroides o recaídas frecuentes. La edad de los pacientes fue de 1 a 15 años (media 9.8 años), 21 (66%) correspondieron al sexo femenino. Se analizaron

parámetros clínicos, de laboratorio, histológicos y de estudios de imagen. Concluyeron que la probabilidad de remisión fue del 83% a los 12 meses, con riesgo de recaída del 52% en los dos años siguientes, incremento del uso de medicamentos de 2.ª línea al 40% en el 3.º año, ALT normal en el 75%, y solamente el 22% lograron resultados de estudios bioquímicos e inmunoglobulinas y autoanticuerpos negativos al final de seguimiento.

SARCOPENIA

La sarcopenia se define como la pérdida de masa muscular, fuerza y función. Se ha valorado por la disminución del área muscular del músculo psoas en tomografía computarizada en adultos y se ha validado en estudios pediátricos. El US se ha utilizado para diagnosticar sarcopenia en pacientes geriátricos, pero no existe un estándar en pacientes pediátricos. Chu et al.¹³ realizaron un estudio con un método de US que valora la cantidad y calidad de músculo en pacientes pediátricos, su correlación con el IMC y la identificación de sarcopenia en niños en lista de espera de trasplante hepático. Valoraron pacientes de 2 meses a 18 años, con enfermedad hepática crónica y controles sanos del Children's Hospital de Los Ángeles, California. Se consignaron longitud o talla, peso e IMC en todos los participantes. Se tomaron tres mediciones de US en el músculo recto femoral y se evaluaron en forma triplicada en cada participante: área de la sección transversal (AST), espesor muscular (EM) e intensidad ecogénica (IE). Estudiaron 119 pacientes, 68 (57.1%) sanos y 51 (42.9%) con enfermedad hepática crónica. Los resultados fueron muy compatibles para AST e IE. El IMC correlacionó con AST y EM, pero no con IE. Los autores concluyeron que la valoración por US del músculo recto femoral correlacionó en forma significativa con el IMC, y el AST y la IE fueron muy diferentes en pacientes con enfermedad hepática crónica comparados con niños sanos, por lo que este método puede ser una herramienta novedosa para valoración de sarcopenia.

FINANCIAMIENTO

La asistencia a la DDW 2023 fue patrocinada por la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch LE, Hair AB, Soni KG, et al. Cholestasis impairs gut microbiota development and bile salt hydrolase activity in preterm neonates. *Gut Microbes*. 2023;15:2183690.
2. Lynch L, Hair A, Soni K, et al. Bile salt hydrolase activity and gut microbiome maturation are impaired in preterm cholestatic infants. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. 957.
3. Wagner E, Oliphant K, D'Souza M, et al. Does the fecal microbiome protect some preterm infants from parenteral nutrition associated cholestasis? Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. 447.
4. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:830-42.
5. Grammatikopoulos T, Lachaux A, Shagranis M, et al. Outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis treated with odvixibat who had medium or lower pruritus severity at baseline: Pooled analysis from the PEDFIC 1 and PEDFIC 2 studies [abstract]. *J Ped Gastroent Nutr*. 2022;75(Suppl 1):S400-S401.
6. Lowry SB, Joseph S, Dunn E, et al. Efficacy of screening methods for detection of possible fatty liver disease in children. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. 960.
7. Aduane L, Mayer C, Lin Y, et al. Evaluation of liver steatosis in obese children: MRI, ultrasound, biology, or combination [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr*. 2022;74(Suppl 2):H-P-016.
8. Hudert C, Berndt N, Eckstein J, et al. Assessment of liver metabolism in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr*. 2022;74(Suppl 2):H-P-050.
9. Berndt N, Hudert CA, Eckstein J, et al. Alterations of central liver metabolism of pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11072.
10. Schwarz KB, Bezerra J, Choe BH, et al. Safety and efficacy at 1 year in children and adolescents with chronic hepatitis B(CHB) receiving tenofovir alafenamide (TAF). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. 193.
11. Fernandez-Ovalle A, Vega-Lemus V, Villalba-Davila P, et al. Single-center evaluation of risk factors for pediatric COVID-associated transaminemia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. Su1532.
12. Muñoz-Bartolo G, Fernandez-Tome L, Alos M, et al. Autoimmune hepatitis: outcomes and second-line drugs use in recent practice. *J Ped Gastroent Nutr*. 2022;75(Suppl 1):H-P-083.
13. Chu C, Acharya PT, Rigual D, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle to assess sarcopenia in children. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 5-9; Chicago, IL. 195.

CAPÍTULO
37

Microbiota, prebióticos y probióticos en padecimientos gastrointestinales pediátricos

Rodrigo Vázquez-Frias

En la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) que se realizó en Chicago, Illinois, en este año se presentaron diversos estudios sobre el microbioma, aunque pocos en población pediátrica de forma específica.

Una de las patologías que se ven de forma frecuente como causa de hospitalización prolongada en el área de gastroenterología pediátrica es el síndrome de intestino corto (SIC), que representa la principal causa de insuficiencia intestinal en población pediátrica.

En un estudio de cohorte ambispectivo, cuyo objetivo fue identificar si los cambios en la microbiota se encuentran asociados con pobre crecimiento, enfermedad hepática asociada a falla intestinal (EHAFI), así como infecciones asociadas a línea central (IALC)¹. Se estudiaron las muestras de heces de pacientes pediátricos con SIC y se compararon con sujetos sanos. Se extrajo y se secuenció el ADN de las diversas muestras, por metagenómica por secuenciación masiva. Se enrolaron 18 pacientes con SIC y siete controles sanos. Dentro de las principales causas de IALC (cinco eventos) se encontró *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* como los principales agentes. Cuatro pacientes tuvieron evidencia indirecta de EHAFI. En cuanto a las características de la microbiota que presentan los pacientes con SIC destacan una marcada depleción de *Bacteroides* y *Faecalibacterium*, así como un enriquecimiento de potencialmente patógenos como *Escherichia* y *Klebsiella*. Además, hubo una tendencia a menor diversidad alfa en los niños con SIC (índice de Shannon, $p = 0.094$). Hubo un incremento de la diversidad alfa en los pacientes con SIC que tienen autonomía enteral en comparación con aquellos que dependen de la nutrición parenteral (NP) ($p < 0.001$). La diversidad beta muestra claramente una separación entre el tipo de microbiota de

los pacientes con SIC y los sanos, así como aquellos con autonomía enteral vs. dependientes de NP. No hubo diferencia en la diversidad alfa entre ambos grupos (SIC vs. sanos) con respecto a IALC, antropometría (crecimiento) ni EHAFI. El estudio tiene limitaciones en cuanto al tamaño de muestra, pero sirve de generador de diversas hipótesis en el área; además, proporciona un sustento de la plausibilidad de poder utilizar estrategias bióticas para mejorar la disbiosis asociada al SIC.

Una de las cepas probióticas que ha demostrado efectos antiinflamatorios es *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938, lo cual ha quedado patente en estudios realizados en un modelo de ratón de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al X debido a una deficiencia de células T reguladoras por una mutación en *Foxp3*. Se sabe que los metabolitos de los lípidos juegan un rol importante en el proceso inflamatorio. Por ejemplo, la acilcarnitina tiene un impacto importante en la sensibilidad a la insulina y la inflamación. En un estudio cuyo objetivo fue analizar si la deficiencia de *FoxP3* cambia el perfil de lípidos plasmáticos y analizar el efecto de DSM 17938 en el perfil sérico de lípidos en el modelo de ratón, se demostró que este último presenta dislipidemia, a diferencia del ratón control normal, al presentar que más de 110 metabolitos lipídicos se encuentran incrementados y nueve disminuidos². Hay una elevación pronunciada de 12 acilcarnitinas, 11 monoacilgliceroles o diacilgliceroles, 14 fosfolípidos, 11 ácidos grasos (AG) polinsaturados (AGPI), 12 AG de cadena media (AGCM), 11 AG de cadena larga (AGCL) y al menos cuatro AG involucrados en el metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. No se observaron cambios en los ácidos biliares primarios, pero sus dos ácidos biliares secundarios (desoxicolato y taurodesoxicolato) estuvieron

***Correspondencia:**

Rodrigo Vázquez-Frias
E-mail: rofaf@yahoo.com

Fecha de recepción: 23 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 25 de mayo de 2023

reducidos. Cuando se administró *L. reuteri* DSM 17938, mejoró el perfil lipídico al disminuir los niveles de los lípidos en la menos 37, incluidos acilcarnitinas, AGPI, fosfolípidos, AGCM y AGCL. Cuatro de las 12 acilcarnitinas y ocho de los 14 fosfolípidos que habían estado elevados en el modelo de ratón FoxP3 deficiente, se disminuyeron con esta cepa probiótica. Estudios futuros enfocados en lipidómica podrán revelar beneficios únicos de esta y otras cepas de probióticos en condiciones inflamatorias sistémicas y un potencial efecto clínico.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) surge de la interrelación entre la susceptibilidad genética, el sistema inmunitario, factores ambientales y la microbiota intestinal. *Akkermansia muciniphila* es una bacteria simbiótica que constituye entre el 1 al 5% de la microbiota fecal humana, y actualmente es una de las cepas probióticas de nueva generación, debido principalmente a la gran cantidad de interacciones benéficas que presenta con el hospedero. La forma en como *A. muciniphila* influencia diversas condiciones inflamatorias es desconocido, aunque la evidencia indica que este microorganismo está depletado en la EII, lo que sugiere que tiene efectos protectores para el hospedero en esta condición. En un estudio preclínico, en modelo murino de colitis, que utilizó un disruptor de barrera que incluyó dextrán sulfato de sodio y *Trichuris muris*, se demostró que la administración de *A. muciniphila* pasteurizada aminoró la gravedad de la inflamación y promovió la recuperación en comparación con controles³. Por otro lado, cuando se administra previo a la inducción del disruptor de barrera falló en demostrar una disminución de los marcadores de inflamación, indicando mínimos efectos protectores preventivos. Con estas observaciones se ayuda a entender el papel de *A. muciniphila* en la patogénesis de la EII, así como su potencial rol terapéutico.

Estudios previos en adultos sugieren que existe disbiosis en la pancreatitis aguda (PA), pero se desconoce si esto también ocurre en la población pediátrica. Un estudio piloto prospectivo analizó la microbiota fecal (MF) mediante secuenciación metagenómica por secuenciación masiva de pacientes pediátricos (menores de 21 años) con un primer cuadro de PA (n = 30) y se comparó con la MF controles sanos (n = 34)⁴. Se obtuvo el perfil funcional utilizando la herramienta bioBakery 3. Las características demográficas (edad, sexo e índice de masa corporal) no difirieron entre ambos grupos. Los índices de diversidad: Shannon (-0.63 ± 0.13 ; $p < 0.001$) y beta diversidad ($R^2=0.13$, $p < 0.001$) difirieron en niños con PA en comparación con los controles, con un enriquecimiento de *Ruminococcus gnavus*, *Veillonella parvula*, *Enterococcus faecalis* y *Clostridium innocuum*. Se identificó un enriquecimiento de las vías MetaCyc involucradas en el metabolismo de aminoácidos y la betaoxidación de AG. Además, hubo

una diferencia en la diversidad beta entre los casos graves y moderados de PA, en comparación con los casos leves. Se requiere un estudio multicéntrico para confirmar estos hallazgos.

Los emulsificadores dietarios son moléculas parecidas a detergentes utilizadas ampliamente en alimentos procesados. Un alto consumo de estos alimentos ha mostrado una asociación con riesgo de desarrollar EII. En un estudio preclínico en modelo animal, se evaluó el efecto de cuatro emulsificadores con diferente balance hidrofílico-lipofílico: P-20, P-80, P-65 o DATEM (ésteres de monoglicéridos de ácido diacetil tartárico) por ocho semanas y se compararon con un control sin emulsificador⁵. Se encontró que, aunque todos incrementan la permeabilidad intestinal, DATEM lo hace de forma más pronunciada. El análisis de la microbiota por secuenciación de ARNr 16S no mostró diferencias en la diversidad alfa del grupo control con cada uno de los emulsificadores. Sin embargo, sí hubo cambios en la diversidad beta en comparación con el grupo control. Estos resultados apoyan el hecho de que los emulsificadores ocasionan cambios en la diversidad microbiana y de la permeabilidad intestinal, principalmente DATEM.

Un estudio de cohorte de 145 pacientes no hospitalizados, de entre 12 y 25 años, positivos para COVID-19 y 32 COVID-19 negativos, mostró que existen diferencias en el microbioma intestinal entre ambos⁶. Hubo un incremento de las especies de *Gemmiger formicilis* ($p < 0.001$), *Faecalibacterium prausnitzii* M21.2 ($p < 0.001$), *Holdemanella bififormis* ($p = 0.005$) y *Flavonifracter plautii* ($p = 0.038$) en los pacientes SARS-CoV-2-positivo. Por otra parte, varias especies estuvieron reducidas en los sujetos COVID-19 positivos, tales como *Alistipes fine goldii* y *shahii*, *Bacteroides uniformis*, *Bifidobacterium longum*, *Dorea longicatena*, *Eggerthella lenta*, *Odoribacter splanchnicus* y *Phocaeicola massiliensis*. Sin embargo, cuando se ajustaron para múltiples mediciones, no estuvieron significativamente disminuidas. No hubo diferencia en la riqueza entre ambos grupos. *A. muciniphila* ($p = 0.031$) estuvo enriquecida de forma basal en los pacientes SARS-CoV-2-positivos que desarrollaron fatiga, mientras que *F. prausnitzii* M21.2 ($p = 0.024$) y *Ruminococcus biciralis* ($p = 0.047$) estuvieron menos abundantes. Sin embargo, después del ajuste para múltiples pruebas, no hubo diferencias entre aquellos con y sin fatiga. En la población pediátrica, que usualmente tienen un curso clínico más leve de COVID-19 la microbiota puede jugar un rol en este curso más leve y quizás *F. prausnitzii* está contribuyendo con sus propiedades antiinflamatorias a disminuir la gravedad de la enfermedad.

En la reunión anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, dentro de los trabajos mejor presentados estuvo uno que trata de identificar el vínculo entre la microbiota intestinal y el

depósito excesivo de grasa en un modelo animal de obesidad infantil: el papel preventivo de los carbohidratos de digestión lenta. Los ingredientes que se enfocan en reducir el riesgo de obesidad al mantener una microbiota intestinal saludable y prevenir los efectos adversos relacionados con la obesidad pueden representar una opción de manejo adecuada en la población pediátrica. El propósito de este estudio fue determinar los efectos de los carbohidratos de nutrición especializada para prevenir la disbiosis asociada a la obesidad, así como evitar la deposición excesiva de grasa en un modelo animal de obesidad infantil inducida por una dieta alta en grasas (HFD). En un estudio preclínico con ratas en crecimiento, estas se asignaron a uno de los tres grupos nutricionales: grupo magro o delgado (LEAN) alimentado con una dieta estándar para roedores; grupo con obesidad (OBE) alimentado con HFD que contenía carbohidratos de digestión rápida, y el grupo con carbohidratos especializados (SDC) alimentado con HFD que contenía carbohidratos de digestión lenta. Se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para determinar los cambios en la abundancia de la microbiota intestinal, analizados mediante metagenómica basada en 16S ARNr. La producción de AG de cadena corta se analizó en heces mediante el sistema UPLC-MS/MS. También se analizó el efecto de las dietas sobre la homeostasis de lípidos y glucosa. Los ingredientes de SDC previnieron la disbiosis asociada a la obesidad, mostrando diferencias en los niveles de *phylum* (disminuyendo *Firmicutes* y aumentando *Bacteroidetes*) y a nivel de género (aumentando *Alistipes*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*) en comparación con el grupo OBE. Asociado a estos cambios, el grupo SDC mostró niveles más altos de acetato y propionato que el grupo OBE. En el grupo SDC, el aumento de peso corporal, la composición corporal, las resistencias a la insulina y la leptina y los factores de riesgo vascular fueron significativamente más bajos en comparación con el grupo obesogénico y más cercanos a los valores encontrados en el grupo delgado. Se observaron esteatosis hepática e inflamación sistémica después del consumo de la dieta OBE. Por el contrario, la dieta SDC previno significativamente estas comorbilidades asociadas a la obesidad.

En este modelo animal de obesidad infantil, el consumo de SDC podría preservar la composición de la microbiota intestinal de la disbiosis y sus complicaciones metabólicas adversas⁷.

FINANCIAMIENTO

El autor recibió patrocinio por parte de Mayoly México para asistir a la *Digestive Disease Week 2023* y de Chinoín Productos farmacéuticos para asistir a la *ESPGHAN Annual Meeting 2023*.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deas J, Michail S. Characterization of the intestinal microbiome and adverse clinical outcomes in a cohort of children with short bowel syndrome. Sesión de carteles e-poster presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP185.
2. Nessim-Kostandy EG, Hoang T, Liu Y, et al. *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 modulates Foxp3 deficiency-induced dyslipidemia in autoimmune scurfy mice. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1879.
3. Grondin J, Wang H, Haq S, et al. Effects of the next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*, on intestinal inflammation and barrier function. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1887.
4. Dike Ch, Ollberding N, Thompson T, et al. Acute pancreatitis is associated with gut dysbiosis in children. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1884.
5. Kurihara Ch, Higashiyama M, Yoshidome Y, et al. The impact of dietary emulsifiers on changes of mouse gut microbiota and increased intestinal permeability depends on hydrophilic-lipophilic balance. Sesión de carteles e-poster presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. EP160.
6. Olbjørn Ch, Småstuen MC, Selvakumar J, et al. Fecal precision microbiota profiling in non-hospitalized Covid-19 adolescents. Focus on diagnosis, prognosis and long-term effects. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1867.
7. Manzano M, Girón M, Salto R, et al. The link between gut microbiota and excessive fat deposition in an animal model of childhood obesity: the preventive role of slowly digestible carbohydrates. Sesión de trabajos orales presentada en ESPGHAN Annual meeting; 2023 mayo 17 a 20; Viena, Au. N-0036.

CAPÍTULO 38

Esófago de Barrett

José Luis Tamayo-de la Cuesta

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB), un precursor premaligno del adenocarcinoma de esófago (ACE), y si se detecta tempranamente durante el tamizaje, podría permitir la vigilancia endoscópica o la terapia endoscópica de erradicación (TEE). Por ello las principales sociedades de gastroenterología y endoscopia recomiendan el tamizaje dirigido del EB en función de la edad, la raza, la obesidad, el tabaquismo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico y los antecedentes familiares de EB/ACE.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO

La prueba TissueCypher® (TSP-9) utiliza una plataforma de imagen de fluorescencia multiplexada que analiza múltiples biomarcadores y la morfología del tejido para predecir el riesgo de progresión a displasia de alto grado (DAG) y/o ACE. El ensayo se realiza con tejido obtenido a través de biopsias endoscópicas que se incluyen en parafina fijada con formalina. Los biomarcadores incluidos en el ensayo miden la pérdida de los genes supresores de tumores p53 y p16, alteraciones en el metabolismo de los lípidos (AMACR), amplificación de oncogenes (HER-2), marcadores de infiltración inmunitaria (CD68, COX2) y de angiogénesis (HIF1 alfa, CD45RO). Además, las características morfométricas [tamaño nuclear, forma y cantidad de ácido desoxirribonucleico] también son extraídas, y componen tres de las 15 características que un algoritmo integra para producir la puntuación de riesgo, que clasifica a los pacientes en alto, intermedio y bajo riesgo de progresión a lo largo de cinco años. La prueba permite estratificar

el riesgo de progresión del paciente con EB no displásico (EBND) para guiar la toma de decisiones con respecto al uso de TEE vs. vigilancia. Se presentaron dos trabajos orales y tres en cartel acerca de esta novedosa tecnología. En el estudio más representativo¹ se evaluaron resultados de cinco estudios publicados sobre el test TSP-9 que incluyeron a 699 pacientes: 567 con EBND, 50 con EB indefinido para displasia y 82 con displasia de bajo grado (DBG). De ellos, 509 pacientes no progresaron (promedio de vigilancia 6.7 años), 38 fueron diagnosticados con DAG/ACE dentro de los primeros 12 meses (casos prevalentes) y 152 pacientes progresaron a DAG/ACE después de 12 meses (progresores incidentes), en un seguimiento promedio de 3.2 años. Se comparó el rendimiento predictivo de la prueba TSP-9 contra los diagnósticos patológicos, y se evaluó TSP-9 en subgrupos de pacientes clínicamente relevantes. La sensibilidad de la prueba TSP-9 en la detección de progresores fue del 62.3 vs. 28.3% para el diagnóstico de DBG por patólogo experto. La prueba detectó el 54.6% de los progresores incidentes y el 84.2% de los casos prevalentes. La clase de alto riesgo TSP-9 fue un predictor de progresión más fuerte que el diagnóstico por patólogo experto de DBG (cociente de riesgo [CR]: 6.2; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 4.4-8.9 vs. CR: 2.2; IC95%: 1.5-3.4). La mayor sensibilidad se debió a la capacidad de la prueba TSP-9 para detectar el 57% de los progresores con diagnósticos por expertos de EBND. La prueba TSP-9 proporcionó una estratificación de riesgo significativa en pacientes considerados clínicamente de alto riesgo (indefinido para displasia/DBG, sexo masculino, EB de segmento largo) y pacientes clínicamente de bajo riesgo (EBND, sexo femenino, EB de segmento corto). Este estudio, al igual que los otros cuatro que fueron presentados²⁻⁵, llega a la

*Correspondencia:

José Luis Tamayo-de la Cuesta
E-mail: gastrotamayo@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

conclusión que la prueba TSP-9 permite una estratificación de riesgo significativamente mejorada en los pacientes con EB comparada con la patología por expertos y las variables clínicas, ya que predice el riesgo de DAG/ACE prevalente e incidente independientemente de las variables clínico-patológicas. La prueba puede: a) mejorar la detección de casos prevalentes; b) aumentar la detección temprana de progresores en la etapa EBND, y c) usarse para guiar las decisiones de manejo para mejorar los resultados de los pacientes con EB.

WATS3D® es una plataforma de diagnóstico que utiliza muestras de cepillado de la mucosa esofágica combinadas con tecnología de redes neuronales para mejorar la detección de displasia en el EB cuando se usa como complemento de las biopsias con fórceps. El propósito de este estudio fue evaluar la variabilidad interobservador en el diagnóstico de displasia asociada a EB en muestras de cepillado con WATS3D® entre cinco patólogos gastrointestinales académicos sin experiencia previa con esta tecnología. Los cinco patólogos coincidieron en el diagnóstico final del paciente en el 88.3% de los casos ($\geq 4/5$ coincidieron en el 98.3%). El valor kappa para el peor diagnóstico global fue de 0.93 (IC: 0.87-0.98). Los valores de kappa basados en diagnósticos específicos fueron los siguientes: EBND 0.94, DBG 0.90, DAG/ACE 0.95. Cuando el análisis se basó solo en la presencia o ausencia de displasia (ya sea DBG o DAG/ACE), los cinco patólogos estuvieron de acuerdo en el diagnóstico final del paciente en el 95.0% de los casos (kappa: 0.95). La concordancia entre observadores de especímenes WATS3D® para displasia asociada a EB es extremadamente alta entre patólogos gastrointestinales sin capacitación previa en WATS3D®, y lo más notable fue que el diagnóstico de displasia vs. no displasia fue casi perfecto⁶.

Los sistemas de detección asistida por computadora tienen el potencial de mejorar la detección endoscópica de neoplasia temprana en pacientes con EB. Un trabajo cuyo objetivo era probar un sistema, llamado CADe, desarrollado y validado recientemente durante procedimientos endoscópicos en vivo. El sistema CADe fue desarrollado utilizando una gran base de datos procedente de 15 centros internacionales de endoscopia, que incluye 6,237 imágenes de 1,304 pacientes con EB neoplásico y 7,595 imágenes de 1,303 pacientes sin displasia. El sistema diagnóstico correctamente todas las lesiones neoplásicas en el contexto de un número aceptable de detecciones de falsos positivos⁷.

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins validaron en un estudio retrospectivo y cegado de 275 pacientes con EB en siete sitios clínicos un modelo de biomarcador epigenético para estratificar a los pacientes con EB de manera precisa y oportuna

según el riesgo de progresión a DAG o ACE en un horizonte de cinco años. El modelo, llamado Esopredict®, permite identificar cambios en los niveles de ADN de cuatro genes utilizando una simple muestra de células de EB. En el análisis de la prueba, el 90% de los progresos cayeron en categorías de riesgo medio o alto, con un 54% en riesgo alto. La capacidad de estratificar el riesgo de los pacientes con EB puede mejorar el manejo individual de atención al detectar pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de una mayor vigilancia o intervención, pero también al encontrar pacientes de bajo riesgo que pueden ya no necesitar de una vigilancia tan frecuente⁸.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

Las guías clínicas actuales recomiendan la TEE para el EB mediante ablación por radiofrecuencia (ARF) o crioterapia. La crioblación con balón (CB) y óxido nitroso puede erradicar de forma segura y eficaz el EB neoplásico. En un ensayo clínico prospectivo multicéntrico realizado en EE.UU., la CB fue evaluada como terapia ablativa inicial en EB de 1-6 cm de longitud con DBG, DAG o ACE intramucoso confirmados por patología posterior a la resección endoscópica de la mucosa (REM) de lesiones visibles. Se reportaron los resultados a largo plazo de los pacientes que lograron la erradicación completa de la metaplasia intestinal (EC-MI) y de la displasia (EC-D). Las recurrencias se trataron con CB, coagulación con plasma de argón (APC) focal o ARF, o REM. Los criterios de evaluación del estudio incluyeron EC-D y EC-MI a los 2, 3 y 4 años después del tratamiento inicial, la tasa de recurrencia acumulada de D y MI comprobada por biopsia, la ubicación de las recurrencias, la MI enterrada (subescamosa) y la tasa de progresión neoplásica. Se incluyeron 80 de 94 pacientes con EB neoplásico tratados que habían logrado EC-MI. La tasa de recurrencia acumulada de cualquier recurrencia, cualquier D y cualquier MI esofágica fue del 5.6, 2.0 y 1.7% por paciente-año, respectivamente. En dos pacientes (2.5%) se observó D recurrente a un grado más alto que el basal. La progresión neoplásica a ACE intramucoso ocurrió en dos pacientes, uno con DBG inicial y en otro con DAG inicial (2.5% en general o 0.7% por paciente-año). No se produjeron eventos adversos graves durante el periodo de seguimiento o de las sesiones de retratamiento⁹.

Un metaanálisis acerca de la seguridad y eficacia de la CB en el EB que incluyó 12 estudios (cinco prospectivos y siete retrospectivos) y un total de 441 pacientes (82.8% varones, promedio de edad de 63.5 ± 30.9 años), en el análisis de subgrupos de pacientes sin el antecedente de ARF previa reveló una tasa de EC-MI del 68.9% (43.3-86.5; I^2 : 92%) y una tasa

de EC-D del 87.3% (64.3-96.3; I^2 : 91). Los autores concluyen que las tasas agrupadas fueron similares en pacientes con EB sin ARF previa, lo cual sugiere que la CEB puede usarse como modalidad terapéutica inicial¹⁰. En un metaanálisis que analizó 31 artículos (24 ARF, seis CB y uno con ambas) que incluyeron 2,314 pacientes tratados con ARF y 317 pacientes con CB, se comparó la eficacia y el perfil de seguridad de la TEE con ARF contra la CB. La tasa conjunta de EC-D para ARF fue del 74% (IC95%: 54-94%; I^2 : 99.3%; $p < 0.001$) y para la crioterapia (cuatro estudios con nitrógeno líquido) fue del 86% (IC95%: 74-99%). La tasa agrupada de EC-MI con ARF fue del 71% (IC95%: 60-82%; I^2 : 71.5%; $p = 0.010$) y para la crioterapia fue del 79% (IC95%: 69-89%; I^2 : 96.9%; $p < 0.001$). En cuanto a las complicaciones, la crioterapia se asocia con menos estenosis, con una tasa del 13% por paciente en comparación con la ARF que tiene una tasa del 1.9% por paciente. Sin embargo, la crioterapia se asoció al 6.9% de eventos cardiacos, mucho más alto que la ARF¹¹.

FINANCIAMIENTO

Declaro no haber recibido financiamiento para la elaboración del presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaro no tener conflicto de interés para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davison JM, Goldblum JR, Duits LC, et al. A tissue systems pathology test outperforms standard clinicopathologic variables in predicting progression in patients with Barrett's Esophagus. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 222.
2. Wisniewski P, Putnam LR, Hall M, et al. A tissue systems pathology test enables risk-aligned management of patients with non-dysplastic Barrett's Esophagus: a case series at an expert foregut surgery center. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 643.
3. Khoshiwal AM, Duits LC, Pouw RE, et al. A tissue systems pathology test has significant clinical utility to standardize management leading to improved health outcomes for Barrett's Esophagus patients with low-grade dysplasia. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1270.
4. Duits LC, Khoshiwal AM, Davison JM, et al. A tissue systems pathology test enables standardized, risk-aligned management of patients with Barrett's Esophagus. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1271.
5. Villa NA, Ordóñez-Castellanos M, Yodice MA, et al. A tissue systems pathology test objectively risk-stratifies patients with Barrett's Esophagus: results from a multicenter U.S. clinical experience. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu1272.
6. Odze R, Goldblum JR, Lauwers GY, et al. WATS3D interobserver study shows excellent reproducibility among academic GI pathologists. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 856.
7. Fockens K, Jukema J, Jong MR, et al. Video-based computer aided detection system detects Barrett's Neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: A multi-center pilot and feasibility study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 640.
8. Laun S, Pierre F, Tsai H-L, et al. Esopredict: a clinically applicable prognostic assay for risk stratification of patients with Barrett's Esophagus. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 859.
9. Canto MI, Abrams JA, Trindade AJ, et al. Durability of nitrous oxide cryoballoon ablation for Neoplastic Barrett's Esophagus: final results of a multicenter clinical trial. Sesión de trabajos en cartel e-poster presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1323.
10. Musallam R, Al-Yaman WA, Mohan BP, et al. Safety and efficacy of balloon cryoablation in Barrett's Neoplasia – a systematic review and meta-analysis. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1319.
11. Li T, Huang Y, Wang Y, et al. The efficacy outcome of radiofrequency ablation versus cryotherapy in the treatment of Barrett's Esophagus: a meta-analysis. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Su1318.

Lesiones precursoras de cáncer gástrico

Óscar Víctor Hernández-Mondragón

Durante la *Digestive Disease Week* (DDW) 2023 llevada a cabo en Chicago, Illinois, del 6 al 9 de mayo 2023, se presentaron varios trabajos de lesiones precursoras de cáncer gástrico (CG). Anne et al.¹, presentó un trabajo donde se evaluó el riesgo de progresión entre diferentes lesiones precursoras de CG. Se incluyó la gastritis atrófica (GA), la metaplasia intestinal (MI) y la displasia entre poblaciones de bajo (< 6/100,000) vs. alto riesgo (> 6/100,000). Se realizó una revisión sistemática, donde de un total de 5,829 estudios examinados, se incluyeron 68 (26 de GA, 23 MI y 19 displasia), se encontró un riesgo de progresión medio de 2.23 (1.54-3.22) de GA a CG, 2.72 (1.78-4.18) de MI a CG y de 29.8 (14.2-119.2) para displasia para CG. Existieron diferencias para progresión entre poblaciones de baja y alta incidencia en pacientes con displasia (baja 17.68 [4.79-65.28] vs. alta 41.25 [14.2-119.2]). Se concluye que existe una tasa de progresión de displasia hacia CG en regiones de alta incidencia sin identificar factores específicos de progresión. Goraya et al.² presentaron un trabajo donde se evaluó la utilidad del mapeo endoscópico en pacientes con MI. Para este fin, su grupo desarrolló una modificación de la técnica original de Sydney, donde realizaron la toma de dos biopsias por región dentro de seis preestablecidas (cardias, curvatura menor en cuerpo, curvatura mayor en cuerpo, curvatura menor en antro y curvatura mayor en antro). Se incluyeron 250 pacientes con diagnóstico previo de MI entre 2017 y 2022, se analizó la histología de los pacientes y características demográficas. Se encontró un 68.7% de mujeres, 57.4 años de mediana de edad; después del mapeo el 53.9% presentaron MI unifocal o no se demostró, y el 45.2% (114 pacientes) presentaron MI multifocal, con una mediana de tres biopsias. La

curvatura menor a nivel de antro fue el sitio más frecuentemente asociado a la presencia de MI en el mapeo y los factores asociados a la variante multifocal fueron la edad (*odds ratio* [OR]: 1.051; 1.026-1.078) y la presencia de tabaquismo activo (OR: 2.49; 1.16-5.31). Se requirieron un total de 250 pacientes para demostrar la identificación de un caso de displasia durante el mapeo. Se concluye que el mapeo en pacientes con MI es importante y siempre debe incluir la región de la curvatura menor antral, al ser la zona más comúnmente afectada y los factores de riesgo para una variedad multifocal incluyen la edad y el tabaquismo activo. Haghghat et al.³ presentaron un trabajo valorando diferentes factores de riesgo para MI. Se realizó un análisis de una cohorte norteamericana retrospectiva de pacientes que acudieron a escrutinio endoscópico entre 2011 y 2021. Se excluyeron pacientes con historia de CG y se evaluó la presencia de *Helicobacter pylori* (HP) y MI. De 21,292 originarios de 137 países, se detectaron 1,729 pacientes con MI (8.1%), 12,988 (61%) mujeres y 3,141 (14.7%) con presencia de *H. pylori* activo. Se demostró que el lugar de nacimiento se relacionó con la presencia de MI, donde los países de mayor prevalencia fueron Honduras (OR: 2.34), Ecuador (OR: 2.33) y Perú (OR: 2.16), y los de menor, Jamaica (OR: 0.80), México (OR: 0.99) y Puerto Rico (OR: 0.72). Así como también la presencia de *H. pylori* (OR: 1.52; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.31-1.77; $p < 0.001$) y el incremento de edad (OR: 1.04; IC95%: 1.03-1.04; $p < 0.001$). Pero la raza y la etnia no presentaron relación con la presencia de MI ($p = 0.07$).

En cuanto al tratamiento, Yang et al.⁴ evaluaron el efecto de un medicamento herbolario chino llamado Banxia Xiexin Decoction (BXD) en pacientes con GA y MI,

***Correspondencia:**

Óscar Víctor Hernández-Mondragón
E-mail: mondragonmd@yahoo.co.uk

Fecha de recepción: 24 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 29 de mayo de 2023

esto basado en la experiencia de su uso en dispepsia y con buenos resultados. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, se administró una dosis de BXD vs. placebo cada 12 horas. El estudio se desarrolló en 13 centros de China, incluyendo inicialmente 468 participantes con asignación al azar 2:1, y se valoraron cambios histológicos en GA pretratamiento y postratamiento en ambos grupos, así como la presencia de MI y cambios en el puntaje OLGA (*operative link of gastric assessment*) y OLGIM (*operative link on gastritis/intestinal-metaplasia assessment*). La valoración se realizó por tres patólogos distintos y cegados. Completaron el seguimiento 346 pacientes (231 en el grupo BXD y 115 placebo). A las 24 semanas se encontró una mejora en los puntajes de atrofia para cuerpo e incisura angular para el grupo BXD (3 puntos cuerpo (18.2 vs. 10.4%; $p = 0.012$); 3 puntos incisura (22.8 vs. 19%; $p = 0.033$)). La atrofia de cuerpo aumentó en pacientes del grupo placebo. Los puntajes de MI en cuerpo e incisura angular disminuyeron en el grupo BXD comparados con placebo (cuerpo: -0.183 vs. 0.043 ; $p = 0.079$ e incisura -0.153 vs. 0.117 ; $p = 0.045$). Existió disminución en los puntajes OLGA y OLGIM en el grupo BXD, pero no en el grupo placebo. No se reportaron diferencias en eventos adversos entre ambos. Se concluye que este medicamento podría representar una alternativa segura y efectiva para disminuir el deterioro histológico en pacientes que presentan GA o MI. Por otro lado, una vez que realizamos una resección endoscópica en un paciente con una lesión gástrica temprana, está indicada la erradicación de *H. pylori*; sin embargo no existe información con respecto a si existe el mismo efecto ante una lesión precursora. Yoo et al.⁵ presentaron un interesante trabajo donde evaluaron el efecto de la erradicación de *H. pylori* en una cohorte retrospectiva realizada en Corea entre el año 2010 y 2018, de un grupo de pacientes que se sometieron a una resección endoscópica por displasia gástrica. El objetivo fue evaluar la incidencia de CG metacrónico y de otro tipo de neoplasia digestivas gástricas durante el seguimiento. Para ello, se excluyeron pacientes que presentaron historia de CG dentro del año posterior al procedimiento índice o que presentaran una lesión neoplásica antes y después de tres meses del diagnóstico, así como historia de tratamiento de erradicación previo al procedimiento de resección. Se definió como cáncer metacrónico aquel que apareció después de un año del procedimiento índice o la aparición de una neoplasia metacrónica gástrica como la resección de una lesión metacrónica posterior a un año del procedimiento índice. Dentro de los resultados se encontró una evaluación de 147,677 pacientes que fueron sometidos a resección endoscópica en ese periodo de tiempo, de los cuales después de exclusiones se incluyeron 69,722.

Edad promedio de 62.3 años, el 62.8% hombres. El 49.8% recibió tratamiento para *H. pylori* (70% triple esquema y 30% cuádruple). Durante la mediana de seguimiento de 5.6 años de toda la cohorte se encontraron 2,406 (3.45%) de CG metacrónico y 3,342 (4.79%) de neoplasias gástricas metacrónicas. El tratamiento de erradicación se asoció a un menor riesgo de desarrollo de CG metacrónico (*adjusted hazard ratio* [aHR]: 0.89; IC95% 0.81-0.97) a uno y dos años ($p < 0.001$). El tratamiento de erradicación se asoció a un menor riesgo de desarrollo de neoplasias gástricas metacrónicas (aHR: 0.76; IC95%: 0.70-0.82) a uno y dos años ($p < 0.001$). Por lo tanto, se concluye un efecto protector para el desarrollo de cáncer metacrónico o neoplasia gástrica por la erradicación de *H. pylori* en pacientes sometidos a resección endoscópica por displasia gástrica.

Es frecuente la necesidad de realizar endoscopias de revisión en pacientes que presentan úlceras gástricas con el objetivo de confirmar curación y descartar malignidad, la cual, aunque tiene una prevalencia baja ($< 5\%$) se asocia a una tasa no despreciable de falsos negativos (3-8%), lo cual justifica esta vigilancia endoscópica. Patel et al.⁶ investigaron los factores predictores de malignidad en la endoscopia índice y con ello poder identificar aquellos pacientes candidatos a vigilancia posterior. Realizaron un estudio retrospectivo entre febrero 2019 y julio de 2021 en dos hospitales en Houston (Tx, EE. UU.). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de úlceras gástricas en quienes se tomaron biopsias y que tuvieran por lo menos una endoscopia de revisión posterior. Se realizó un análisis de regresión logística y área bajo la curva. En general se identificaron 198 pacientes, de los cuales 87 presentaron por lo menos una endoscopia de seguimiento. El tiempo medio para la endoscopia posterior fue de 130 días. Los pacientes presentaron una edad media de 61.1 años, y se localizaron 16 pacientes con úlceras malignas (8%), con una diferencia estadística en tamaño de 25.6 mm (maligno) vs. 13.5 mm (benigno) ($p < 0.001$). Los predictores de malignidad fueron bordes irregulares (0.89; IC95%: 0.80-0.97), GA en histología (0.87; IC95%: 0.78-0.96) y bordes elevados (0.84; IC95%: 0.73-0.95) y representaron ser los mejores predictores para malignidad, por lo tanto, se concluye que la combinación de estos tres factores podría mejorar la estratificación de aquellos pacientes que requieren endoscopia de vigilancia posterior

En conclusión, los trabajos presentados en este 2023 con respecto a lesiones precursoras de CG se centraron en la identificación de los factores de riesgo para la presencia de MI y GA, donde destaca el lugar de nacimiento como un potencial factor de riesgo; se confirma el riesgo de progresión de MI y GA hacia CG, sobre todo de displasia en regiones de alta incidencia; se abre la oportunidad de tratamiento con la utilización del BXD como alternativa

promisoria, se confirma que una vez realizada una resección en estas lesiones es importante la erradicación de *H. pylori* y, finalmente, se confirma que la vigilancia endoscópica en pacientes con úlceras gástricas debería ser estratificado basado en los bordes irregulares, elevados y la presencia de GA en la histopatología.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn AI, Müller D, Huang R, et al. Differential global progression rates of precursor lesions for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1234.
2. Goraya N, Deshpande J, Kim D, et al. The utility of endoscopic mapping for gastric intestinal metaplasia. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1233.
3. Haghighat S, Goldberg D, Kuman S. Country of origin more impactful than race/ethnicity for gastric intestinal metaplasia among US patients born in North America, Latin America, and Caribbean. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1229.
4. Yang Y, Fang S, Ma Y, et al. Banxia Xiexin decoction improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in patients with chronic atrophic gastritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Su1092.
5. Yoo HW, Hong SJ, Kim S. Impact of *H. pylori* treatment on the risk for development of metachronous cancer after endoscopic treatment of gastric precancerous lesion: a nationwide cohort study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1227.
6. Patel A, Gandle C, Pecha L, et al. Performance of ulcer features in predicting malignancy among gastric ulcers diagnosed on endoscopy. Sesión de carteles presentada en DDW; 2023, mayo 6-9; Chicago, IL. Su1097.

CAPÍTULO 40

Pólipos y carcinoma colorrectal

Angélica Ixtaccíhuatl Hernández-Guerrero

El cáncer de colon y recto es un problema de salud a nivel mundial y nacional, ocupa el tercer lugar de todos los tumores y en las últimas dos décadas su incremento en nuestro país es notorio. El 95% de los tumores se originan en un pólipo y a continuación revisaremos algunos de los trabajos presentados en relación con su la detección y caracterización. Barroso de Sousa¹ presentó un trabajo en relación con la utilidad de usar magnificación con *dual-focus*, para la clasificación de pólipos grandes (> 10 mm) utilizando la clasificación del *Japan NBI Expert Team* (JNET). Se incluyeron 92 pólipos en el análisis, se utilizó primero de control la clasificación de Kudo y posteriormente la JNET, y la sensibilidad para esta fue del 72%, especificidad del 100% con y con valor predictivo positivo (VPP) del 96% y valor predictivo negativo (VPN) del 96.7%, con resultados similares utilizando ambas clasificaciones, mostrando utilidad para definir la profundidad submucosa de las lesiones ayudar a seleccionar el tratamiento más adecuado. Debels et al.² proponen identificar seis hallazgos endoscópicos en pólipos que puedan aumentar la sensibilidad para detectar cáncer y discriminar entre la profundidad e invasión a la submucosa (SMI). Se revisaron 20 imágenes de pólipos en dos momentos, el inicial para su calificación y la segunda revisión después de una maniobra educativa, incluyó seis de los hallazgos: pliegues deformados, enrojecimiento, depresión, mucosa con piel de gallina, ulceración y hemorragia espontánea y de acuerdo con estos hallazgos, los participantes en su primera impresión deberían contestar si había cáncer o no. Después de la maniobra educativa, la sensibilidad aumentó del 67 al 88% ($p < 0.001$), la invasión a la submucosa mejoró y un mayor número de hallazgos encontrados en estas lesiones se

correlacionaron con la presencia de cáncer y grado de SMI. El tipo de crecimiento de los pólipos puede predisponer a mayor grado de SMI, como es el caso de los pólipos no pediculados de crecimiento lateral no granular (PNPCL-NG). En este trabajo fue presentado por grupo de Bourke³, cuyo objetivo fue identificar las características dominantes de los PNPCL-NG que se presentan en lesiones con SMI; se incluyeron 2,442 lesiones. El tamaño medio de las lesiones fue de 35 mm (intervalo intercuartílico: 25-50 mm) y el 59% de localización en colon derecho, predominando Paris 0-IIa y granular. Las características asociadas a lesiones con cáncer y SMI son las lesiones no granulares, pequeñas, localizadas en colon derecho y de aspecto plano. El uso de inteligencia artificial (IA) en colon se ha evaluado y con la finalidad de aumentar el índice de detección de adenomas (IDA) o la disminución de adenomas perdidos, en este trabajo de Weit⁴ se incluyeron 769 pacientes; de ellos, en 387 utilizó IA. Las características sociodemográficas fueron similares. No hubo diferencias en la detección de adenomas entre ambos grupos, tampoco aumentó la detección de serrados y el uso de AI y CADe incrementó la identificación de pólipos no adenomas (0.90 vs. 0.51; $p < 0.0001$), el tiempo de retiro fue mayor en el uso de IA (11.7 vs. 10.7 minutos). En este trabajo no se incrementó el IDA, pero sí se incrementó el índice de detección de pólipos. Los métodos de *screening* no visuales, como la prueba de sangre oculta en heces por inmunohistoquímica (FIT, prueba inmunoquímica fecal), son recomendadas por las guías. En caso de que una prueba FIT sea positiva, deberá hacerse una colonoscopia idealmente dentro de los siguientes seis meses; sin embargo hay personas que pueden tener lesiones avanzadas y deberá priorizarse

*Correspondencia:

Angélica Ixtaccíhuatl Hernández-Guerrero
E-mail: aihernandez1@yahoo.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 8 de junio de 2023

en el estudio. Por otro lado, este trabajo, en una cohorte de pacientes con FIT positivo y a quienes se les realizó colonoscopia, tuvo como objetivo analizar cuáles son los predictores de neoplasia avanzada (NA) en este grupo con FIT positiva. La NA se consideró cuando tenían uno o más adenomas > 10 mm y/o con displasia de alto grado o carcinoma⁵. De 630 pacientes con FIT positiva, se les realizó colonoscopia a 357 pacientes y de ellos a 145 se les identificó una NA y dos cánceres colorrectales (CCR); la presencia de NA se asoció de manera significativamente con el abuso de tabaco, ingesta de alcohol, índice de masa corporal > 30, diabetes *mellitus*, historia familiar de CCR y edad > 60 años. La recomendación es considerar estos puntos para priorizar la colonoscopia en los pacientes con FIT positiva.

En relación con la resección endoscópica de la mucosa (REM) de la NA, se presentó una revisión sistemática sobre el uso de asa fría vs. resección convencional en pólipos grandes⁶. Se identificaron 1,215 citas, de las cuales se incluyeron 19 (cuatro estudios comparativos), 413 pacientes entraron a REM con asa fría (REM-C) y 658 a REM con asa caliente (REM-H). En el grupo de REM-C hubo menor riesgo de sangrado tardío, menor número de perforaciones y resultados similares en sangrado temprano y tejido remanente. La conclusión de este trabajo es que la REM-C tiene resultados similares de eficacia a los de la REM-H, pero es superior en seguridad en sangrado tardío. Es una buena opción utilizar esta herramienta en NA.

Los pólipos son lesiones premalignas que requieren que aumente su identificación en un procedimiento de colonoscopia de tamizaje o vigilancia y que se haga una mejor caracterización, ya que con base en su clasificación se decide tratamiento y hacen resecciones seguras con los

diferentes dispositivos que tenemos accesibles, como el uso de asa fría.

FINANCIAMIENTO

La autora declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barroso-de Sousa R, Cavalcante-Franco M, Lima-Pereira AA, et al. Usefulness of dual-focus magnification to classify large colorectal polyps according to pit pattern and JNET classification. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1673.
2. Debels L, Smeets S, Poortmans PJ, et al. Identification of 6 key features of colorectal polyps increases the sensitivity of cancer detection and ability to discriminate deep submucosal invasion - The basis of the blink (first) impression? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1062.
3. O'Sullivan T, Craciun A, Gupta S, et al. Non-granular large non-pedunculated colonic polyps containing submucosal invasive cancer demonstrate unique characteristics. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 891.
4. Wei M, Shankar U, Friedlander Y, et al. Evaluation of artificial intelligence enabled computer aided detection assistance in detecting colon polyps in the community (ai-see): a multicenter randomized clinical trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 604.
5. Alabdulwahha M, Cooper GS. Risk factors for advanced colorectal neoplasia in patients with positive fit or multitarget stool DNA testing. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa1194.
6. Qumseya BJ, King WW, Ladna M, et al. Superiority of cold snare endoscopic mucosal resection (EMR) compared to traditional EMR for large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9; Chicago, IL. 378.

CAPÍTULO 41

Tumores neuroendocrinos

Heriberto Medina-Franco

En las siguientes líneas, analizaremos los trabajos más destacados sobre tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinales presentados en el *Annual Cancer Symposium*, de la *Society of Surgical Oncology* (SSO) y en la *Digestive Disease Week* (DDW) celebrados Boston MA y Chicago IL, EE.UU., en marzo y mayo del presente año, respectivamente.

En las últimas décadas ha ocurrido un incremento exponencial en el diagnóstico de TNE del tracto gastrointestinal (TGI) a nivel global^{1,2}. En un trabajo presentado en forma oral en la DDW basado en el Registro de cáncer de EE.UU. 2001-2018, se analizó la tendencia en la incidencia de TNE rectales, encontrándose un incremento significativo en adultos jóvenes (< 55 años) pero no en mayores (promedio de cambio porcentual anual de 4.52 vs. 1.35; $p = 0.004$), con diferencia mayor en mujeres. Los autores comentan que puede deberse a una mejoría en los estudios de escrutinio sin descartar un verdadero incremento en la incidencia³. Estos resultados se ven apoyados por un análisis de la base de datos SEER entre 2000 y 2019 donde el incremento en la incidencia de cánceres del TGI superior está dado por TNE y tumor del estroma gastrointestinal, con un cambio porcentual anual del 0.79% ($p < 0.001$), con mayor incremento en las mujeres (1.13-2.8 veces mayor que en hombres)⁴. En Noruega, el incremento en la incidencia ha sido mucho más importante: en un análisis de 1993 al 2021, pasó de 3.72 a 9.97 por 100,000, correspondiendo a un incremento del 268%, particularmente en el páncreas (388%) e intestino delgado (303%); asimismo, se observó un incremento en carcinomas neuroendocrinos del TGI (212%). El incremento en la prevalencia de neoplasias neuroendocrinas en el periodo de estudio fue del 666%⁵. No se conocen las causas de dicho incremento, que no puede ser explicado solamente por un escrutinio más extendido.

En relación con el tratamiento endoscópico, un estudio canadiense reportó la resección de 108 TNE gástricos (103 tipo I) y 47 duodenales, con un tamaño promedio del tumor de 8.9 y 9.9 mm, respectivamente. Lo más utilizado fue la resección endoscópica de la mucosa (REM) *cap-asistida* ($n = 65$) y la convencional ($n = 61$); se documentaron márgenes positivos en el 25% de los gástricos y el 55% de los duodenales, con recurrencias del 12 y 5%, respectivamente; no se documentaron factores asociados a dicha recurrencia. Los autores comentan que puede considerarse manejo conservador en estos tumores indolentes, sin embargo el seguimiento es muy corto para establecer conclusiones definitivas⁶. Otro estudio de TNE de TGI proximal de la India reporta tratamiento endoscópico de 84 tumores en 52 pacientes, la mayoría en duodeno, con un tamaño promedio de 11.7 mm; la modalidad más usada fue la disección endoscópica de la submucosa (DES) (42.8%) y REM con ligadura (23.8%). Con un seguimiento promedio de 21 meses (intervalo intercuartílico: 6-85 meses) se presentó recurrencia en dos pacientes (3.8%), por lo que los autores concluyen que la resección endoscópica es segura y efectiva para el tratamiento de TNE del TGI superior⁷. Otro estudio del *MD Anderson Cancer Center* analizó 56 casos de resección endoscópica (22 gástricos, 10 duodenales y 24 colorrectales), de los cuales 25 (44.4%) tenían REM previa; en total, 8 (14.3%) fueron llevados a DES y 47 (83.9%) a resección de espesor total, lográndose margen R0 en el 85.7% de los casos. Hubo cambios en el diagnóstico histopatológico final en el 26.8% de los casos incrementando de grado 1 a 2 en el 8.8% y en el 17.9% el TNE pasó de T1 a pT2 o pT3; se documentó invasión linfovascular y perineural en el 17.9 y 7.1%, respectivamente. Con un seguimiento de 9.8 (desviación estándar: 6.6) meses, hubo dos recurrencias

*Correspondencia:

Heriberto Medina-Franco
E-mail: herimd@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 15 de junio de 2023

(3.6%). Los autores concluyen que la resección en bloque permite identificar un incremento en el grado y estadio de los TNE, por lo que debe considerarse preferentemente a la REM, si bien se requieren estudios prospectivos más grandes para confirmar estos hallazgos⁸. Finalmente, en relación con el tratamiento endoscópico de TNE, una revisión sistemática y metaanálisis compara la REM y la DES para TNE rectales: se incluyeron seis estudios con 398 pacientes (406 TNE), 253 REM vs. 153 DES. No se documentó diferencia significativa en resección histológica completa, pero los eventos adversos fueron significativamente mayores en la DES. Los autores concluyen que la REM es más rápida, segura y eficaz para TNE rectales, sin embargo reconocen que se requieren estudios multicéntricos para validar estos hallazgos⁹. En general podemos decir que la REM es más segura, aunque oncológicamente es mejor la resección en bloque que se logra con DES o resección de espesor total; en tumores en general indolentes como los TNE se requieren estudios muy grandes con seguimiento a muy largo plazo para determinar el impacto clínico de la resección R0. En el presente congreso el trabajo presentado con seguimiento a «largo plazo» no reportó recurrencias en 48 meses (rango: 12-132 meses) en 46 pacientes¹⁰.

En cuanto a TNE del páncreas (TNEP) se conoce que su sobrevida a cinco años es menor (37.6%) que otros TNE del TGI. Un análisis de la *National Cancer Database* (NCDB) 2004-2018 identificó 20,862 pacientes con TNEP en busca de factores pronósticos, encontró que además de los tradicionales (grado, estadio y comorbilidades), la resección quirúrgica constituyó otro factor importante, mientras que el sexo masculino y la localización en la cabeza del páncreas se asoció con peor pronóstico, así como pacientes caucásicos y en general no hispanos (*hazard ratio* [HR]: 1.41)¹¹. En cuanto a diagnóstico de TNEP, llama la atención un metaanálisis que incluyó 29 estudios con 1,851 individuos comparando la exactitud de la biopsia por aspiración con aguja fina (FNA) vs. aguja de corte (FNB) guiada por ultrasonido endoscópico (USE) en relación con el grado del tumor basado en la expresión de Ki67, con el análisis de la pieza quirúrgica como el estándar de oro. El estudio demostró que la exactitud global fue del 76.7% y fue similar entre FNA (76.1%) y FNB (78.8%); un incremento del grado se observó en el 17.5% y disminución de este en el 5%, lo que ocurrió más frecuentemente con FNA, sin alcanzar significancia estadística. Los autores concluyen que se requieren estudios comparativos directos¹², por otra parte, se requiere citopatólogos muy expertos para reproducir dichos resultados.

Respecto al tratamiento de TNEP, las guías *Comprehensive Cancer Network* (NCCN) indican resección quirúrgica para tumores > 2 cm y observación para tumores de menor tamaño no funcionales. Un análisis de la

NCDB 2004-2018 identificó 15,017 pacientes con TNEP, 950 (6.3%) fueron < 1 cm, 3,043 (20.3%) 1-2 cm y 1,1024 (73.4%) > 2 cm; el 66.1% fue sometido a resección quirúrgica, con tasas de resección del 71.8% para < 1 cm y del 79.46% para tumores 1-2 cm. El análisis multivariante demostró que los pacientes no sometidos a resección quirúrgica tenían peor sobrevida una vez controlado por el tamaño del tumor (HR: 2.41). Los autores concluyen que la cirugía es benéfica para cualquier tamaño del tumor¹³, sin embargo debe tenerse en cuenta la posibilidad de un sesgo de selección, en el cual los pacientes con mejores condiciones generales son llevados a resección quirúrgica. En forma interesante, un análisis de la NCDB desde otra perspectiva demostró un discreto decremento en la tasa de resección de TNEP pequeños sin incrementar la tasa de mortalidad, por lo que los autores concluyen que la observación es una estrategia segura¹⁴. La resección quirúrgica no es la única opción de tratamiento, un estudio multicéntrico europeo incluyó 62 pacientes con TNEP funcionales (30) y no funcionales (32) tratados con ablación con radiofrecuencia (ARF) guiados por USE; los criterios de inclusión fueron lesión única < 20 mm para los funcionales y lesiones entre 15-25 mm, Ki67 < 5% sin metástasis para los no funcionales. Los pacientes fueron seguidos por un año después del procedimiento. Ocurrieron eventos adversos en el 12.9% de los pacientes, principalmente pancreatitis, con éxito en la totalidad del 64.5% de los pacientes que completaron el año de seguimiento. Los autores concluyen que la ARF es altamente eficaz para el tratamiento de TNEP¹⁵. Otro estudio similar de Malasia incluyó 19 pacientes con TNEP de tamaño promedio 1.33 cm: insulinoma (4) y no funcionales (15) tratados con ARF, con una tasa de eventos adversos del 4.3%. Se resolvieron los cuatro insulinomas y la respuesta radiológica completa fue del 81.2%; la tasa de recurrencia a un año fue del 6.2%. La conclusión es que la ARF es una tecnología prometedora para el tratamiento no quirúrgico de TNEP pequeños¹⁶.

Para el tratamiento de la enfermedad metastásica, la resección del tumor primario es controvertida. En un análisis retrospectivo de una sola institución se incluyeron 151 pacientes con TNE bien diferenciados metastásicos del páncreas (58) o intestino delgado (93), de los cuales se realizó resección del tumor primario en el 53.4 y 82.8% de los casos, respectivamente. En ambos casos se incrementó la sobrevida global (136 vs. 61 meses; $p = 0.003$ y no alcanzada vs. 79 meses; $p < 0.001$). La mayoría tenía metástasis hepáticas (88.7%), de los cuales 92/134 recibieron tratamiento para dichas metástasis. Los autores concluyen que la resección del TNE primario se asocia a beneficio en sobrevida independientemente del tratamiento de las metástasis, aunque se requieren de estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos¹⁷. Por otra

parte, a diferencia de otro tipo de neoplasias, la citorreducción de la enfermedad metastásica ha demostrado tener un impacto en el pronóstico del paciente, aunque no se logre la resección completa de esta. En un análisis de 180 pacientes con TNEP metastásicos al hígado, el 38% recibió solo resección del primario, el 57% solo hepatectomía y el 21% ambos. En el análisis multivariante, la citorreducción tuvo un impacto favorable en la sobrevida global, particularmente si se logra en más del 70% (HR: 0.39; 0.20-0.74). De los factores clínicos el alto grado del tumor es que tiene más impacto adverso en el pronóstico (HR: 4.10; 2.15-7.85), sin embargo, aun en este grupo de pacientes, la citorreducción > 70% mantuvo un impacto favorable en la sobrevida global (HR: 0.06; 0.01-0.34). En este estudio no hubo impacto con la resección del tumor primario. Los autores concluyen que una citorreducción > 70% es benéfica incluso en presencia de tumores de alto grado¹⁸. Similar conclusión alcanzó un análisis del Registro de Cáncer de California de TNE gastroenteropancreáticos de alto grado entre 2000-2009: se identificaron 544 pacientes, de los cuales el 60.7% recibieron resección/ablación del tumor hepático, con un beneficio significativo en la sobrevida global (mediana: 53.5 vs. 15.4 meses; $p < 0.001$)¹⁹, por lo que se concluye que debe considerarse terapia dirigida al hígado en pacientes seleccionados incluso con TNE de alto grado.

Finalmente, en relación con marcadores tumorales, un estudio de expresión genética del *MD Anderson Cancer Center* identificó que pacientes con TNE de intestino delgado con expresión elevada de antígenos testiculares (CTA) e interleucinas (IL) tenían mejor sobrevida independientemente del estadio del tumor, aun con enfermedad metastásica; la expresión elevada de citocinas e IL clave (IL-13 e interferón alfa) en pacientes con niveles elevados de CTA sugiere un componente mediado por inmunidad como explicación de su mejor sobrevida²⁰. Por otra parte, un trabajo de la Mayo Clinic evaluó un ensayo de marcadores de ADN metilado para ADN plasmático libre de células para la detección de TNEP. Se evaluaron 29 candidatos en 131 casos de TNEP vírgenes al tratamiento y controles sanos, identificando los marcadores metilados RASSF3 y SRRM3 con áreas bajo la curva de 0.76 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.69-0.82) y 0.72 (IC95%: 0.65-0.79), respectivamente, para distinguir TNEP de los controles; la sensibilidad fue del 85% para estadio IV y del 57% para todos los estadios combinados; la sensibilidad fue mayor para tumores > 2 cm comparada con tumores más pequeños (49 vs. 13%) y aquellos con involucro ganglionar vs. aquellos con ganglios negativos (56 vs. 26%). Los autores comentan que los resultados son prometedores en el contexto de pruebas de detección de cáncer y monitoreo y vigilancia de TNEP²¹.

En conclusión, los TNE han incrementado significativamente su incidencia mundial. La resección endoscópica tiene un papel definido en el tratamiento si bien queda por definirse la técnica ideal. Es controvertido el punto de corte para seguimiento de los TNEP, en los cuales la ARF aparece como una técnica promisoriosa en el tratamiento de los tumores pequeños. La citorreducción de la enfermedad metastásica brinda una ventaja significativa en la sobrevida en el contexto de tratamiento multidisciplinario, aparentemente incluso en tumores de alto grado. Los estudios de biología molecular han identificado marcadores promisorios en el diagnóstico y seguimiento de TNE.

FINANCIAMIENTO

Se agradece el patrocinio de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para la asistencia a la DDW.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

El autor declara que no aparecen datos de pacientes y no se uso inteligencia artificial.

BIBLIOGRAFÍA

- White BE, Rous B, Chandrakumaran K, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;23:100510.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3:1335-42.
- Abboud Y, Le A, Alsakrneh S, et al. Increasing incidence of rectal neuroendocrine tumors in younger adults: a population-based time-trend analysis using the United States Cancer Statistics (USCS) database 2001-2018. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 116.
- Liang J, El Helou MO, Randhawa NK, et al. Rising incidence of upper gastrointestinal cancer is driven by neuroendocrine tumors and gastrointestinal stromal tumors: population-based study using the 2000-2019 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 765.
- Thiis-Evensen E. Incidence and prevalence of neuroendocrine neoplasms in Norway 1993-2021. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 820.
- Gupta S, Brar G, Zheng K, et al. Outcomes following endoscopic resection of gastric and duodenal neuroendocrine tumours from a tertiary-care academic centre. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Sa1199.
- Br A, Yewale R, Korrapati SK, et al. Endoscopic resection of foregut neuroendocrine tumors (NETS). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Su1387.
- Ge PS, Tillman MM, Maxwell J, et al. The impact of endoscopic submucosal dissection and endoscopic full thickness resection on staging and grading of neuroendocrine tumors in the gastrointestinal tract: a US Academic Cancer Center experience. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Su1152.

9. Schiavone G, Pryor D, Tofani C, et al. Comparative efficacy and safety of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for resection of rectal neuroendocrine tumors: systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Sa1092.
10. Yi K, Kim GH, Kim SJ, et al. A long-term follow-up study of endoscopic resection for duodenal neuroendocrine tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Sa1200.
11. Marvil CE, Sundar PR, Orr J, et al. Survival outcomes and predictors of survival in pancreatic neuroendocrine tumors in US: an NCCDB analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Su1420.
12. Aggarwal M, Garg R, Dhar J, et al. Comparison of endoscopic ultrasound fine needle aspiration (FNA) versus fine needle biopsy (FNB) for preoperative grading of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Su1426.
13. Marvil C, Orr J, Sundar P, et al. Surgery vs conservative management in all pancreatic neuroendocrine tumors. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 1145.
14. Scott AT, Hernández MC, Lewis A, et al. Slow adoption of observation for small pancreatic neuroendocrine tumors [Abstract P35]. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:S70.
15. Rizzatti G, De Nucci G, Caillol F, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of functional and non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms: preliminary results of a multicentre prospective study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 649.
16. Konkkam P, Tantitanawat K, Hsin-Chew DC, et al. Efficacy of EUS-RFA for pancreatic neuroendocrine tumors (PNETS): a 2-center study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. Tu1466.
17. Ruso A, DiPeri T, Tseng J, et al. Impact of primary tumor resection on metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [Abstract 32]. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:S14.
18. Landry JP, Mattison Y, Danos D, et al. Cytoreduction in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors and the clinical factors driving outcomes. [Abstract 30]. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:S18.
19. Limbach KE, Mahuron KM, Ituarte P, et al. Surgical resection of metastatic high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms to the liver in association with improved survival: analysis of the California Cancer Registry. [Abstract E187]. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:S203.
20. Seo YD, Witt RG, Cass SH, et al. Cancer testis antigen and interleukin expression correlates with survival in small bowel neuroendocrine tumors. [Abstract 95]. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:S47.
21. Majumder S, Bedekovics T, Ashkar M, et al. Molecular detection of pancreatic neuroendocrine tumors using plasma methylated DNA markers. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2023 mayo 6-9. Chicago, IL. 1229.

