



REUNIÓN REGIONAL NOROCCIDENTAL TESEGA-N 2023



# Enfermedad inflamatoria intestinal y disbiosis en padecimientos gastrointestinales

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores: **Dr. Francisco Javier Bosques Padilla**  
**Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón**  
**Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y DISBIOSIS EN PADECIMIENTOS GASTROINTESTINALES

---

**ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA**

Editores:

Dr. Francisco Javier Bosques-Padilla

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



**PERMANER**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

# Autores

## **Rosly Aguirre Lázaro**

Centro Universitario de Tonalá  
Universidad de Guadalajara  
Guadalajara, Jalisco

## **Josealberto Sebastiano Arenas Martínez**

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

## **Jorge Aquino Matus**

Fundación Clínica Médica Sur  
Gastroenterología  
Ciudad de México

## **Rafael Barreto Zuñiga**

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

## **Natalia Borrueal Sainz**

Unidad de Atención Crohn-Colitis  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Vall d'Hebron  
Barcelona, España

## **Francisco Javier Bosques-Padilla**

Departamento de Gastroenterología  
y Endoscopia Avanzada  
Facultad de Medicina y Hospital  
Universitario Dr. José Eleuterio González  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

## **Nallely Bueno Hernández**

Clínica de Ell  
Hospital General de México  
Dr. Eduardo Liceaga  
Ciudad de México

## **Alejandra Canales Barragán**

Escuela de Medicina y Ciencias  
de la Salud  
Tecnológico de Monterrey  
Monterrey, Nuevo León

## **Adrián Camacho Ortiz**

Servicio de Infectología  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

## **Javier Ivanovychs Carrillo Rojas**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital de Especialidades Centro Médico  
Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

## **Azucena Isabel Casanova Lara**

Departamento de Endoscopia Hospital  
General Regional N.º 17  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Integral de Gastroenterología  
y Endoscopia  
Cancún, Quintana Roo

## **María Fernanda Castillo-Martínez**

Departamento de Gastroenterología  
y Endoscopia Avanzada  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

## **Grecia Carolina Celis Valenzuela**

Departamento de Gastroenterología  
y Endoscopia Avanzada  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

## **Carlos Alejandro Cortez Hernández**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital universitario  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

## **Claudia Alejandra Cuevas Smith**

Servicio de Dermatología Hospital Ángeles  
Clínica DERMAMEDICS Morelia  
Morelia, Michoacán

## **Enrique Coss-Adame**

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

**Lissa María Cruz Rodríguez**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital Civil de Guadalajara  
Fray Antonio Alcalde  
Guadalajara, Jalisco

**Jorge Luis De León Rendón**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Servicio de Coloproctología  
Hospital General de México  
Dr. Eduardo Liceaga  
Ciudad de México

**Carlos Manuel del Real Calzada**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Obduaris Miguelina Díaz Espailat**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital Metropolitano de Santiago  
Santiago, República Dominicana

**Sergio Javier Fernández Ortiz**

Departamento de Pediatría  
Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Monterrey, Nuevo León

**Jessica Eloísa Figueroa Estrada**

Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas  
GlaxoSmithKlein  
Ciudad de México

**Melanie Figueroa Palafox**

Fundación Clínica Médica Sur  
Endoscopia Gastrointestinal  
Ciudad de México

**Ángel Ricardo Flores Rendón**

Gastromedical  
Unidad Regional de Gastroenterología y Endoscopia Avanzada  
Mexicali, Baja California

**Samantha Flores Treviño**

Servicio de Infectología  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

**Gabriela Fonseca Camarillo**

Departamento de Inmunología  
Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez  
Ciudad de México

**Fernando García-Villarreal**

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Avanzada  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

**Octavio Gómez Escudero**

American Gastroenterological Association Fellow  
Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal "Endoneurogastro"  
Hospital Ángeles Puebla  
Puebla, Puebla

**Alejandro González Arredondo**

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal  
Instituto de Seguridad y Servicios de los Trabajadores del Gobierno y Municipios del Estado de Baja California (ISSSTECALI)  
Hospital Mexicali  
Mexicali, Baja California

**Fabiola Maely González Ortiz**

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia gastrointestinal  
Hospital Clínica México  
Piedras Negras, Coahuila

**Andrea Fabiola Hernández Trejo**

Departamento de Cirugía General de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey  
Campus Monterrey  
Monterrey, Nuevo León

**Claudia Herrera de Guisé**

Unidad de Atención Crohn-Colitis  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Vall d'Hebron  
Barcelona, España

**Claudia Patricia Jaén Villanueva**

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California ISSSTECALI  
Hospital Mexicali  
Mexicali, Baja California

**Raúl Alberto Jiménez Castillo**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital Universitario  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

**Fabian Juliao Baños**

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital Pablo Tobón Uribe  
Medellín, Colombia

**Jesús Gerardo López Gómez**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado  
Ciudad de México

**Raquel Yazmin López Pérez**

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

**Francisca Martínez-Silva**

Servicio de Gastroenterología  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Manuel Alejandro Martínez Vázquez**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Tecnológico de Monterrey  
Monterrey, Nuevo León

**Arturo Mayoral Zavala**

Clínica de Intestino  
Departamento de Gastroenterología  
UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Luisángela Meza López**

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

**Rosa María Miranda Cordero**

Servicio de Gastroenterología  
Centro Médico Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios Toluca, Estado de México

**Abdiel Esaú Moreno González**

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



**Lluvia Mariel Moya Haro**

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Baja California  
Mexicali, Baja California

**Luis Fernando Ochoa Meza**

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Baja California  
Mexicali, Baja California

**Laura Ofelia Olivares Guzmán**

Departamento de Gastroenterología,  
Endoscopia y Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Hospital Civil de Culiacán  
Centro de Investigación y  
Ciencias Médicas y Docencia  
Universidad de Sinaloa  
Culiacán, Sinaloa

**Juan Ramón Ortiz Martínez**

Unidad Médica de Alta Especialidad #25  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Monterrey, Nuevo León

**Virginia Robles Alonso**

Unidad de Atención Crohn-Colitis  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Vall d'Hebron  
Barcelona, España

**María Celina Rodríguez Leal**

Gastroenterología Motilidad Intestinal  
Unidad Médica de Alta Especialidad #25  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Monterrey, Nuevo León

**Azalia Yuriria Ruiz Flores**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Monterrey, Nuevo León

**Luis Enrique Salgado Cruz**

Departamento de Coloproctología  
Coloncare Hospital Angeles Valle Oriente  
Departamento de Cirugía General  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Tecnológico de Monterrey  
Monterrey, Nuevo León

**María José Sánchez Otero**

Departamento de Gastroenterología  
y Endoscopia Avanzada  
Hospital Universitario  
Dr. José Eleuterio González  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León

**Martha Alison Santoyo Chávez**

Clínica de EI  
Hospital General de México  
Dr. Eduardo Liceaga  
Ciudad de México

**Alberto Adrián Solís Ortega**

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

**Miriam Sosa Arce**

Servicio de Gastroenterología y Nutrición  
Pediátrica Unidad Médica de Alta  
Especialidad  
Hospital General Centro Médico Nacional  
La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Miguel A. Tanimoto**

Servicios Auxiliares y de Diagnóstico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México

**Gustavo Adolfo Torres Barrera**

Instituto de Medicina Interna Hospital  
Zambrano Hellion  
Monterrey, Nuevo León

**Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

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

**Luis Raúl Valdovinos García**

Fundación Clínica Médica Sur  
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Ciudad de México

**Genaro Vázquez-Elizondo**

American Gastroenterological  
Association Fellow  
Monterrey, Nuevo León

**Guillermo Veitia**

Escuela de Medicina " José María Vargas"  
Facultad de Medicina  
Universidad Central de Venezuela  
Presidente de la Organización  
Panamericana de Crohn y Colitis (Pancco)  
Caracas, Venezuela

**José Antonio Velarde Ruiz Velasco**

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

**Grecia Velez Hurtado**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Tecnológico de Monterrey  
Monterrey, Nuevo León

**Enrique Gerardo Villarreal Noyola**

Departamento de Pediatría  
Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Monterrey, Nuevo León

**Federico Ulises Villegas García**

Servicio de Gastroenterología  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio  
Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

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

**Mónica Rocío Zavala Solares**

Escuela de Altos Estudios en Salud  
Universidad La Salle de México  
Ciudad de México

# Abreviaturas

<b>5-ASA</b>	ácido 5-aminosalicílico, ácido 5-amino 2-hidroxibenzoico, 5-aminosalicilatos	<b>CE</b>	cápsula endoscópica	<b>EsAF</b>	estomatitis aftosa
<b>5-HT4</b>	familia 4 del receptor 5-hidroxitriptamina	<b>CEIMI</b>	Centro de Enfermedades Inflamatorias	<b>ESD</b>	<i>Endoscopic Submucosal Dissection</i>
<b>ACCENT 1</b>	Eficacia y seguridad del Infliximab en pacientes con EC moderada a severa	<b>CEP</b>	Mediadas por la Inmunidad	<b>ESGE</b>	<i>European Society of Gastroenterology and Endoscopy</i>
<b>ACE</b>	adenocarcinoma esofágico	<b>CF</b>	colangitis esclerosante primaria	<b>EspA</b>	espondiloartritis
<b>ACG</b>	<i>American College of Gastroenterology</i>	<b>CHOEP</b>	calprotectina fecal	<b>ESPEN</b>	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
<b>ACOD</b>	anticoagulantes orales directos	<b>CI</b>	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona	<b>ESPGHAN</b>	Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
<b>AGA</b>	<i>American Gastroenterological Association</i>	<b>CIP</b>	colitis indeterminada o idiopática	<b>ESSG</b>	<i>European Spondylarthropathy Study Group</i>
<b>AGCC</b>	ácidos grasos de cadena corta	<b>CI</b>	ciprofloxacino	<b>EST</b>	Enterotest™
<b>AIEC</b>	<i>Escherichia coli</i> adherente-invasiva	<b>CLO</b>	cloro	<b>ETA</b>	embolización trans arterial
<b>AINE</b>	antiinflamatorios no esteroideos	<b>CMH</b>	cloranfenicol	<b>ETEC</b>	<i>E. coli</i> enterotoxigénica
<b>AMG</b>	Asociación Mexicana de Gastroenterología	<b>CMM</b>	complejo mayor de histocompatibilidad	<b>EUS-GE</b>	<i>Endoscopic Ultrasonography-Guided Gastroenterostomy</i>
<b>AMP</b>	ampicilina	<b>CMV</b>	células madre mesenquimales	<b>FC</b>	frecuencia cardíaca
<b>AMPc</b>	monofosfato de adenosina cíclico	<b>COX-2</b>	citomegalovirus	<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>ANCA</b>	<i>anti-perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody</i>	<b>CPRE</b>	ciclooxigenasa 2	<b>FGF19</b>	factor 19 de crecimiento de fibroblastos
<b>ANMS</b>	<i>American Neurogastroenterology and Motility Society</i>	<b>CRM</b>	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	<b>FODMAP</b>	oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
<b>anti-TNF</b>	anticuerpos dirigidos al factor de necrosis tumoral	<b>CT</b>	colangiorensonancia magnética	<b>FOS</b>	fosfomicina
<b>APC</b>	poliposis adenomatosa	<b>CUAS</b>	toxina del cólera	<b>FUR</b>	furazolidona
<b>ARH,</b>	antagonista del receptor H <sub>2</sub> de histamina	<b>CUCI</b>	colitis ulcerativa aguda severa	<b>FXR</b>	receptor X farnesoide
<b>ARNm</b>	ARN mensajero	<b>Cys</b>	colitis ulcerosa crónica idiopática	<b>GABA<sup>B</sup></b>	heterodímero B del receptor del ácido γ-aminobutírico
<b>ASAS</b>	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>	<b>DACD</b>	ciclosporina	<b>GAICCCUM</b>	Grupo Académico y de Investigación en Crohn y Colitis Ulcerosa de México
<b>ASCA</b>	<i>anti-Saccharomyces cerevisiae antibody</i>	<b>DCI</b>	diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i>	<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease Study</i>
<b>ASGE</b>	Sociedad Americana de Cirujanos Endoscópicos y Gastrointestinales	<b>DE</b>	integral de la contracción distal	<b>GCSI</b>	<i>Gastroparesis Cardinal Symptom Index</i>
<b>ASPEN</b>	Asociación Americana de Nutrición Enteral y Parenteral	<b>DGIS</b>	desviación estándar	<b>GDH</b>	glutamato deshidrogenasa
<b>ASUC</b>	colitis ulcerativa aguda severa	<b>DMO</b>	Dirección General de Información en Salud	<b>GETAID</b>	<i>Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif</i>
<b>AUC</b>	área bajo el curva	<b>Dx</b>	densidad mineral ósea	<b>GETECCU</b>	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
<b>AVAD</b>	años de vida ajustados por discapacidad	<b>EA</b>	diagnóstico	<b>GIST</b>	<i>Gastrointestinal Stromal Tumors</i>
<b>AVD</b>	años de vida con discapacidad	<b>EB</b>	evento adverso	<b>GMPc</b>	monofosfato de guanilato ciclasa
<b>AZA</b>	azatioprina	<b>EC</b>	esófago de Barret	<b>GOLI</b>	golimumab
<b>AZM</b>	azitromicina	<b>ECA2</b>	enfermedad de Crohn	<b>G-POEM</b>	<i>Gastric Peroral Endoscopic Myotomy</i>
<b>BFT</b>	toxina <i>B. fragilis</i>	<b>ECCDS</b>	enzima convertidora de angiotensina 2	<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>BSG</b>	<i>British Society of Gastroenterology</i>	<b>ECCO</b>	<i>European Cooperative Crohn's Disease Study</i>	<b>HBI</b>	escala de evaluación de heces Bristol
<b>BUN</b>	nitrógeno ureico en la sangre	<b>EDC</b>	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>	<b>HLA</b>	antígeno leucocitario humano
<b>Bv-GDP</b>	gemcitabina, dexametasona y carboplatino	<b>EDA</b>	enfermedad inflamatoria intestinal	<b>HLA-DRB1</b>	complejo mayor de histocompatibilidad DR beta 1
<b>CAER</b>	colgajo de avance endorrectal	<b>EDGE</b>	enfermedad diarreaica aguda	<b>HP</b>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>CALM</b>	Eficacia y seguridad de dos algoritmos de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa	<b>EEI</b>	<i>Endoscopic ultrasound-directed transgastric ERCP</i>	<b>HR</b>	<i>hazard ratio</i>
<b>CARD 15</b>	dominios de reclutamiento de activación de caspasa	<b>EEO</b>	esfínter esofágico inferior	<b>HTA</b>	hipertensión arterial
<b>CBP</b>	colangitis biliar primaria	<b>EHA</b>	esofagitis eosinofílica	<b>HTDANV</b>	hemorragia del tubo digestivo alto no variceal
<b>CCFA</b>	<i>Crohn's and Colitis Foundation of America</i>	<b>EII</b>	enfermedad hepática alcohólica	<b>IA</b>	inteligencia artificial
<b>CCP</b>	concentrado de complejo de protombina	<b>EIM</b>	enfermedad inflamatoria intestinal	<b>IAEC</b>	Índice de Actividad de la Enfermedad
<b>CCR</b>	cáncer colorrectal	<b>ELISA</b>	manifestaciones extraintestinales comunes	<b>IBP</b>	inhibidor de la bomba de protones
<b>CCRT</b>	CCR de inicio temprano	<b>EMEI</b>	enzimoinmunoanálisis de adsorción	<b>IC95%</b>	intervalo de confianza del 95%
<b>CDAI</b>	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn	<b>EMMPRIN</b>	equipo multidisciplinario EII	<b>ICAM</b>	molécula de adhesión intercelular
<b>CDEIS</b>	<i>Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity</i>	<b>EN</b>	inductor de metaloproteínasa de matriz extracelular	<b>ICMm</b>	Índice de Clínica Mayo modificado
<b>CE</b>	centro de excelencia	<b>EndoFLIP</b>	inductor de metaloproteínasa de matriz extracelular	<b>ICN</b>	inhibidores de la calcineurina
		<b>EP</b>	eritema nodoso		
		<b>EPA</b>	sonda de imagen endoluminal funcional		
		<b>EPEC</b>	enfermedad perianal		
		<b>EPOC</b>	espondilitis anquilosante		
		<b>ERAS</b>	espondilitis anquilosante		
		<b>ERGE</b>	<i>E. coli</i> enteropatógena		
		<b>ERM</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
		<b>ERNE</b>	<i>Enhance Recovery After Surgery</i>		
			enfermedad por reflujo gastroesofágico		
			enterografía por resonancia magnética		
			enfermedad por reflujo no erosiva		

<b>IECA</b>	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	<b>NK</b>	<i>natural killer</i>	<b>SIBO</b>	sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
<b>IFX</b>	infliximab	<b>NKT</b>	<i>T natural killer</i>	<b>SIGAME</b>	Síntomas Gastrointestinales en México
<b>Ig</b>	inmunoglobulina	<b>NOD2</b>	dominio de oligomerización de nucleótidos	<b>SII</b>	síndrome de intestino irritable
<b>IHB</b>	Índice de Harvey-Bradshaw	<b>NP</b>	nutrición parenteral	<b>SII-D</b>	síndrome de intestino irritable-diarrea
<b>IHME</b>	Instituto de Métricas y Evaluación en Salud	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud	<b>SII-E</b>	síndrome de intestino irritable-estreñimiento
<b>IL</b>	interleucina	<b>OR</b>	<i>odds ratio</i>	<b>SII-M</b>	síndrome de intestino irritable-mixto
<b>IM</b>	intramuscular	<b>OTU</b>	unidad taxonómica operativa	<b>SN</b>	soporte nutricio
<b>IMC</b>	índice de masa corporal	<b>PA</b>	pancreatitis aguda	<b>SNRI</b>	inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y norepinefrina
<b>IMM</b>	inmunomoduladores	<b>PAI</b>	pancreatitis autoinmune	<b>SOAP</b>	subjetivo, objetivo, análisis, plan
<b>INCMNSZ</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	<b>p-ANCA</b>	autoanticuerpos tipo IgG contra neutrófilos	<b>SSRI</b>	inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía	<b>PANCCO</b>	<i>Pan American Crohn's and Colitis Organisation</i>	<b>ST</b>	toxina lábil al calor de <i>E. coli</i>
<b>iNOS</b>	óxido nítrico sintetasa inducible	<b>PANTS</b>	<i>Personalising anti-TNF therapy in Crohn's disease Study</i>	<b>STAT</b>	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
<b>IOIBD</b>	<i>International Organization for the Study of IBD</i>	<b>PAS</b>	probabilidad de asociación con síntomas	<b>STEC</b>	<i>Escherichia coli</i> productora de toxina Shiga
<b>IQR</b>	intervalo intercuartílico	<b>PAS</b>	presión arterial sistólica	<b>STRIDE</b>	<i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i>
<b>IRC</b>	insuficiencia renal crónica	<b>PCDAI</b>	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>	<b>Sx</b>	síndrome
<b>IRP</b>	integral de relajación	<b>PCoA</b>	análisis de coordenadas principales	<b>TB</b>	translocación bacteriana
<b>IS</b>	índice de síntomas	<b>PCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa	<b>TB</b>	tuberculosis
<b>IS/PAS</b>	índice de síntomas/probabilidad de asociación de síntomas	<b>PCR</b>	proteína C reactiva	<b>TBE</b>	terapias bariátricas endoscópicas
<b>ITS</b>	<i>internal transcribed spacer</i>	<b>PCT</b>	proctocoliectomía	<b>TCC</b>	terapia cognitivo conductual
<b>IV</b>	intravenoso	<b>PEG</b>	polietilenglicol	<b>TEA</b>	tiempo de exposición al ácido
<b>JAK</b>	Janus cinasas	<b>PG</b>	pioderma gangrenoso	<b>TEM</b>	transición epitelial-mesenquimatoso
<b>LA</b>	clasificación de Los Ángeles	<b>P-gp</b>	glucoproteína P	<b>TEV</b>	tromboembolia venosa
<b>LAMS</b>	<i>stent de aposicionamiento luminal, Lumen-Apposing Metal Stents</i>	<b>pks</b>	policétido sintetasa	<b>Th</b>	<i>T helper</i>
<b>LEV</b>	levofloxacino	<b>PNED</b>	<i>Progetto Nazionale Emorragia Digestiva</i>	<b>TIF</b>	funduplicatura transoral sin incisiones
<b>LPS</b>	lipopolisacáridos	<b>POCER</b>	Estudio para la Recurrencia Endoscópica Posquirúrgica en la Enfermedad de Crohn	<b>TLR</b>	receptor tipo <i>toll</i>
<b>LT</b>	toxina lábil al calor de <i>Escherichia coli</i>	<b>POEM</b>	<i>Peroral Endoscopic Myotomy</i>	<b>TLUS</b>	tiempo hasta la última deposición sin formar
<b>LTI</b>	inductora de tejido linfoide	<b>PPAR</b>	receptores activados por proliferadores de peroxisomas	<b>TMAO</b>	N-óxido de trimetilo
<b>MALT</b>	linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica	<b>PPD</b>	prueba cutánea de derivado proteico modificado	<b>TMF</b>	trasplante de microbiota fecal
<b>MAR</b>	manometría esofágica de alta resolución	<b>PRN</b>	<i>pro re nata</i> (por razón necesaria)	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>MaRIA</b>	índice de actividad de la resonancia magnética	<b>PRO</b>	desenlaces reportados por pacientes	<b>TP</b>	tiopurin metil transferasa
<b>MDR</b>	múltiple resistencia a drogas	<b>PRO2</b>	PRO utilizado en EC	<b>Treg</b>	T reguladora
<b>MEI</b>	manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria	<b>PROSPECT</b>	modelo de predicción para pacientes con EC	<b>T-S</b>	trimetoprima-sulfametoxazol
<b>MELD</b>	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>	<b>PUCAI</b>	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Index</i>	<b>Tto</b>	tratamiento
<b>MERS-CoV</b>	coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio	<b>QOL</b>	calidad de vida	<b>TYK2</b>	tirosina cinasa 2
<b>MHL</b>	miotomía de Heller laparoscópica	<b>RE</b>	remisión endoscópica	<b>UCEIS</b>	Índice de gravedad endoscópico para la colitis ulcerosa
<b>MMP</b>	metaloproteinasas	<b>REM</b>	resección mucosa endoscópica	<b>UEA</b>	ultrasonido endoanal
<b>MMX</b>	multimatriz	<b>RIF</b>	rifaximina	<b>UEG</b>	unión esofagagástrica
<b>MPD</b>	metilprednisolona	<b>RM</b>	resonancia magnética	<b>UFC</b>	unidades formadoras de colonias
<b>mPDAI</b>	<i>Modified Pouchitis Disease Activity Index</i>	<b>RR</b>	riesgo relativo	<b>USE</b>	ultrasonido endoscópico
<b>MSe</b>	subpuntuación endoscópica del <i>score</i> de Mayo	<b>RT</b>	remisión transmural	<b>USI</b>	ultrasonido intestinal
<b>Na</b>	sodio	<b>RTEII</b>	relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior	<b>USTE</b>	ustekinumab
<b>NAFLD</b>	enfermedad por hígado graso no alcohólico	<b>RT-PCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa-tiempo real	<b>VDZ</b>	vedolizumab
<b>NCCDS</b>	<i>National Cooperative Crohn's Disease Study</i>	<b>S1P</b>	esfingosina-1-fosfato	<b>VEB</b>	virus de Epstein-Barr
<b>NE</b>	nutrición enteral	<b>S1PR</b>	receptor de esfingosina-1-fosfato	<b>VHC</b>	virus de la hepatitis C
<b>NEE</b>	nutrición enteral exclusiva	<b>SABER</b>	<i>Safety Assessment of Biologic thERapy</i>	<b>VSG</b>	velocidad de sedimentación globular, velocidad de eritrosedimentación
<b>NEO</b>	neomicina	<b>SARS-CoV</b>	síndrome respiratorio agudo grave	<b>Z-POEM</b>	<i>Zenker Peroral Endoscopic Myotomy</i>
<b>NF-kB</b>	factor nuclear $\kappa$ B	<b>SARS-CoV-2</b>	coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave		
		<b>SC</b>	subcutáneo		
		<b>SEMS</b>	<i>Self-Expandable Metal Stent</i>		
		<b>SES-CD</b>	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>		

# Índice

Prefacio . . . . .	XIII
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 1</i>	
Epidemiología y carga de la enfermedad de la enfermedad inflamatoria intestinal en México . . . . .	1
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Abdiel Esaú Moreno González	
<i>Capítulo 2</i>	
Marcadores inmunológicos como blancos terapéuticos en enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	9
Gabriela Fonseca Camarillo	
<i>Capítulo 3</i>	
Disbiosis en el curso clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	15
Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé	
<i>Capítulo 4</i>	
Tratamiento por objetivos ( <i>treat to target</i> ) . . . . .	19
Raquel Yazmin López Pérez	
<i>Capítulo 5</i>	
Inteligencia artificial en enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	25
Miguel A. Tanimoto	
<i>Capítulo 6</i>	
Monitorización estrecha y optimización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	29
Laura Ofelia Olivares Guzmán	
<i>Capítulo 7</i>	
Impacto de la remisión histológica en colitis ulcerativa crónica idiopática y de la remisión radiológica en la enfermedad de Crohn . . . . .	35
Fabiola Maely González Ortiz	
<i>Capítulo 8</i>	
Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños . . . . .	41
Miriam Sosa Arce	
<i>Capítulo 9</i>	
Tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática grave . . . . .	47
Obduaris Miguelina Díaz Espailat	
<i>Capítulo 10</i>	
Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	53
Azucena Isabel Casanova Lara, Jessica Eloísa Figueroa Estrada y Claudia Alejandra Cuevas Smith	
<i>Capítulo 11</i>	
COVID-19 y enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	65
Francisca Martínez-Silva	
<i>Capítulo 12</i>	
Impacto de los centros de excelencia en la atención de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	71
Guillermo Veitia	



<i>Capítulo 13</i>	
Evaluación diagnóstica del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico . . . . .	81
Alberto Adrián Solís Ortega y Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 14</i>	
Diagnóstico y tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .	87
María Fernanda Castillo-Martínez, Fernando García-Villarreal y Francisco Javier Bosques-Padilla	
<i>Capítulo 15</i>	
Tratamiento de sangrado de tracto digestivo alto de origen no variceal . . . . .	91
Ángel Ricardo Flores Rendón, Claudia Patricia Jaén Villanueva y Luis Fernando Ochoa Meza	
<i>Capítulo 16</i>	
Lo nuevo en métodos endoscópicos avanzados . . . . .	97
Ángel Ricardo Flores Rendón, Alejandro González Arredondo y Lluvia Mariel Moya Haro	
<i>Capítulo 17</i>	
Actualización en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico . . . . .	103
Jorge Aquino Matus, Melanie Figueroa Palafox y Luis Raúl Valdovinos García	
<i>Capítulo 18</i>	
Aspectos nutricionales en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	109
Nallely Bueno Hernández y Martha Alison Santoyo Chávez	
<i>Capítulo 19</i>	
Utilidad de la mesalazina en la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	115
Carlos Manuel del Real Calzada y Javier Ivanovychs Carrillo Rojas	
<i>Capítulo 20</i>	
¿Siguen siendo vigentes los esteroides en la enfermedad inflamatoria intestinal? . . . . .	119
Rosa María Miranda Cordero	
<i>Capítulo 21</i>	
Inmunomoduladores en enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	125
Arturo Mayoral Zavala	
<i>Capítulo 22</i>	
Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	131
Luis Enrique Salgado Cruz y Andrea Fabiola Hernández Trejo	
<i>Capítulo 23</i>	
Perfil para el uso de la terapia anti-factor de necrosis tumoral . . . . .	137
Obduaris Miguelina Díaz Espailat	
<i>Capítulo 24</i>	
¿Los biocomparables ofrecen más ventajas? . . . . .	141
Jesús Gerardo López Gómez	
<i>Capítulo 25</i>	
Utilidad de vedolizumab en enfermedad intestinal inflamatoria . . . . .	145
Alejandra Canales Barragán y Manuel Alejandro Martínez Vázquez	
<i>Capítulo 26</i>	
Eficacia del ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	149
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisángela Meza López	
<i>Capítulo 27</i>	
Estratificación del riesgo y tratamiento personalizado en enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	155
Fabián Juliao Baños	
<i>Capítulo 28</i>	
Terapia con inhibidores de las Janus cinasas . . . . .	159
Fabián Juliao Baños	
<i>Capítulo 29</i>	
Utilidad de los moduladores de esfingosinas . . . . .	163
Guillermo Veitia	

<i>Capítulo 30</i>	
Tratamiento con células madre en Crohn perianal . . . . .	173
Jorge Luis De León Rendón	
<i>Capítulo 31</i>	
Trasplante de microbiota fecal en colitis ulcerativa . . . . .	179
María José Sánchez Otero y Francisco Javier Bosques-Padilla	
<i>Capítulo 32</i>	
Abordaje de los trastornos de la motilidad gastrointestinal. . . . .	183
Gustavo Adolfo Torres Barrera	
<i>Capítulo 33</i>	
Síndrome de intestino irritable . . . . .	191
Federico Ulises Villegas García y Mónica Rocío Zavala Solares	
<i>Capítulo 34</i>	
Diarrea aguda: diagnóstico y tratamiento. . . . .	199
Azalia Yuriria Ruiz Flores	
<i>Capítulo 35</i>	
Neuropatía visceral: gastroparesia y otros trastornos digestivos . . . . .	209
Genaro Vázquez Elizondo	
<i>Capítulo 36</i>	
Abordaje de la diarrea crónica . . . . .	215
Grecia Velez Hurtado y Manuel Alejandro Martínez Vázquez	
<i>Capítulo 37</i>	
Tratamiento del estreñimiento crónico . . . . .	221
Enrique Coss-Adame	
<i>Capítulo 38</i>	
Cromoendoscopia y magnificación en el escrutinio de displasia en colitis ulcerativa crónica idiopática . . . . .	227
Rafael Barreto Zúñiga	
<i>Capítulo 39</i>	
Microbiota del tubo digestivo y barrera intestinal: lo normal y lo anormal . . . . .	231
Adrián Camacho Ortiz y Samantha Flores Treviño	
<i>Capítulo 40</i>	
Estudio, análisis e interpretación del microbioma para clínicos . . . . .	235
Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé	
<i>Capítulo 41</i>	
Como puedo manipular la microbiota . . . . .	241
Luis Raúl Valdovinos García	
<i>Capítulo 42</i>	
Características clínicas de un paciente con disbiosis intestinal . . . . .	245
Mónica Rocío Zavala Solares y Federico Ulises Villegas García	
<i>Capítulo 43</i>	
Firma microbiana en la enfermedad inflamatoria intestinal . . . . .	247
Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé	
<i>Capítulo 44</i>	
Factores externos que modifican la microbiota . . . . .	253
Octavio Gómez Escudero	
<i>Capítulo 45</i>	
Microbiota intestinal en diabetes, obesidad e hígado graso . . . . .	259
José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Lissa María Cruz Rodríguez y Rosly Aguirre Lázaro	
<i>Capítulo 46</i>	
Cambios en la microbiota intestinal y su impacto en el paciente con hepatitis alcohólica . . . . .	265
Carlos Alejandro Cortez Hernández y Raúl Alberto Jiménez Castillo	

<i>Capítulo 47</i>	
La disbiosis en las complicaciones de cirrosis hepática . . . . .	271
Grecia Carolina Celis Valenzuela y Francisco Javier Bosques-Padilla	
<i>Capítulo 48</i>	
Abordaje diagnóstico y terapéutico práctico del paciente con sobrecrecimiento bacteriano. . . . .	277
Josealberto Sebastiano Arenas Martínez y Enrique Coss-Adame	
<i>Capítulo 49</i>	
Intestino irritable y sobrecrecimiento bacteriano . . . . .	283
María Celina Rodríguez Leal y Juan Ramón Ortiz Martínez	
<i>Capítulo 50</i>	
Papel de la disbiosis en la patogénesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica. . . . .	289
Miguel Ángel Valdovinos	
<i>Capítulo 51</i>	
Pólipos colónicos, cáncer y disbiosis. . . . .	295
Ángel Ricardo Flores Rendón, Claudia Patricia Jaén Villanueva y Luis Fernando Ochoa Meza	
<i>Capítulo 52</i>	
Microbioma en enfermedades alérgicas. . . . .	301
Enrique Gerardo Villarreal Noyola y Sergio Javier Fernández Ortiz	
<i>Capítulo 53</i>	
Actualización en el abordaje diagnóstico de las gastroenteritis infecciosas: claves diagnósticas . . . . .	309
Genaro Vázquez Elizondo	

# Prefacio

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) el libro de la reunión regional norte de temas selectos de gastroenterología (TESEGA-N) llevada a cabo en el Hotel MS Milenium en la ciudad de Monterrey cuyos temas centrales son en relación a enfermedad inflamatoria intestinal y disbiosis en los padecimientos gastrointestinales, el cual comprende 53 capítulos acerca de la epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico, monitorización, tratamiento médico, biológicos y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal así como tratamiento con células mesenquimales en la enfermedad de Crohn perianal y aspectos quirúrgicos de la misma. Además de la disbiosis en diversos padecimientos gastrointestinales y hepáticos. Estos tópicos fueron incluidos en el presente libro debido a los importantes avances que se han desarrollado en los últimos años en relación a la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en los numerosos estudios enfocados al estudio de la evaluación en la microbiota en diversas enfermedades del aparato digestivo.

Este libro va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además comentarles que el eslogan de la Asociación Mexicana de Gastroenterología 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 son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través 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.

Finalmente, agradezco a los directores de la reunión regional norte, así como a todos los profesores nacionales e internacionales por toda su 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 mejorarles su calidad de vida.

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



## CAPÍTULO 1

# Epidemiología y carga de la enfermedad de la enfermedad inflamatoria intestinal en México

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Abdiel Esaú Moreno González

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o no clasificable (CI). Son enfermedades crónicas e incurables, caracterizadas por un curso clínico variable con periodos de remisión y recaída<sup>1,2</sup>. La CUCI afecta de manera continua la mucosa y submucosa del recto, una porción variable del colon<sup>1</sup>. La EC se caracteriza por presentar lesiones discontinuas transmurales en cualquier parte del tracto gastrointestinal<sup>2</sup>. La EII es una entidad multifactorial ampliamente influida por variables genéticas, inmunológicas y ambientales que confluyen para el desarrollo de esta<sup>3</sup>. En los últimos años se ha reportado un incremento mundial de la incidencia y prevalencia de la EII, principalmente en países de Norteamérica y Europa occidental, así como también en los países de economía emergente<sup>4</sup>.

## CARGA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

### Agregación familiar y concordancia en gemelos

La influencia genética se ha demostrado por datos epidemiológicos de agregación familiar y concordancia en gemelos. Compartir genes de susceptibilidad y factores ambientales predispone a miembros de una misma familia al desarrollo de EII. En cohortes de población en el norte de Europa se ha observado una variación en la agregación familiar, entre el 5 y 23% de los pacientes con EII tienen un familiar en primer grado con la enfermedad<sup>5</sup>. Un estudio demostró que la agregación familiar de CUCI en población mexicana es solo del 6.78%<sup>6</sup>. Se ha visto que existe mayor concordancia entre gemelos monocigóticos

y dicigóticos en la EC que en la CUCI: para la EC hay aproximadamente una concordancia del 38% en gemelos monocigóticos y del 2% en dicigóticos, mientras que para la CUCI existe una concordancia del 15% en gemelos monocigóticos y el 8% en gemelos dicigóticos<sup>5</sup>.

### Influencia genética y distribución por etnias

La influencia genética es más importante en pacientes de raza blanca y judíos askenazíes, en donde se han identificado genes de susceptibilidad, especialmente para la EC, como los del dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD2, por sus siglas en inglés) y los dominios de reclutamiento de activación de caspasa (CARD15, por sus siglas en inglés) en el cromosoma 16 y las variantes alélicas de estos, los mismos locus genéticos y las variaciones reportadas entre blancos, también se han asociado a susceptibilidad genética en afroamericanos, pero en estos son menos frecuentes<sup>7</sup>. La EC es más frecuente en raza blanca y afroamericanos, mientras que la CUCI es más frecuente en raza no blanca como los mexicoamericanos y asiáticos<sup>8</sup>.

### Concordancia fenotípica de la enfermedad

Lamentablemente, la evidencia disponible muestra que la historia familiar solo permite predecir el tipo de EII, ya sea EC o CUCI, pero no alguna característica fenotípica de extensión, presencia de manifestaciones extraintestinales, necesidad de terapia con biológicos o comportamiento de la enfermedad, debido a que existe mala concordancia entre familiares en primera línea en cuanto a estas características de la enfermedad<sup>9</sup>.

## PANORAMA MUNDIAL

### Enfermedad inflamatoria intestinal en el mundo

La incidencia y prevalencia de la EII varía ampliamente entre regiones geográficas<sup>4,10-12</sup>. La enfermedad afecta aproximadamente a 1.5 millones de personas en EE.UU., 2.2 millones en Europa y otro medio millón en otras partes del mundo, sin predominio de sexo y con un pico de incidencia de la segunda a la cuarta década de vida en la EC y de los 20 a 29 años en la CUCI<sup>10,12</sup>. Antes de 1960, la EC solo se había reportado en algunas ciudades en el Norte de EE.UU., en el Norte de Europa y en China; de 1960 a 1979, la EC continuó expandiéndose de manera significativa por países del norte de América y el norte de Europa, después de 1980 la incidencia y prevalencia de la EC se presentaba de forma creciente en el Sur de América y Oceanía. Un fenómeno similar sucedió con la CUCI, en donde antes de 1960 solo se reportaba en el norte de Europa y norte de América, de 1960 a 1979 empezó a presentarse en Asia, y después de 1980, la CUCI se presentaba con una alta incidencia y prevalencia en países del norte de América, norte y oeste de Europa, y además surgía en países en el sur de América<sup>12</sup>. El incremento en la incidencia de la CUCI va precedido por un aumento en la EC en países desarrollados<sup>10-12</sup>. Es así como la EII incrementó en la segunda mitad del siglo xx, como una enfermedad de sociedades occidentales del norte de América, norte de Europa y Oceanía, en donde existía una incidencia acelerada a la par de una prevalencia creciente, siendo infrecuente en nuevos países industrializados en donde aún no había datos epidemiológicos o estudios basados en población que evidenciaran el desarrollo de la EII fuera de las sociedades industrializadas<sup>12</sup>. No obstante, una revisión sistemática de la literatura de 1990 a 2016 demostró que los nuevos estudios epidemiológicos mostraban incremento en la incidencia en otros países del sur de América, este de Europa, Asia y África, con incidencia más estable y prevalencia que continúa en crecimiento en países occidentales. La EII se ha convertido en un problema global de salud en el siglo xxi<sup>10</sup>. Los individuos que migran de una región de bajo riesgo a una región occidental o de alto riesgo tienen mayor riesgo de desarrollar EII desde la primera generación<sup>13</sup>; mientras más temprana en la vida sea la exposición al estilo de vida occidental, mayor será la probabilidad de desarrollar EII posteriormente a lo largo de la vida<sup>4</sup>.

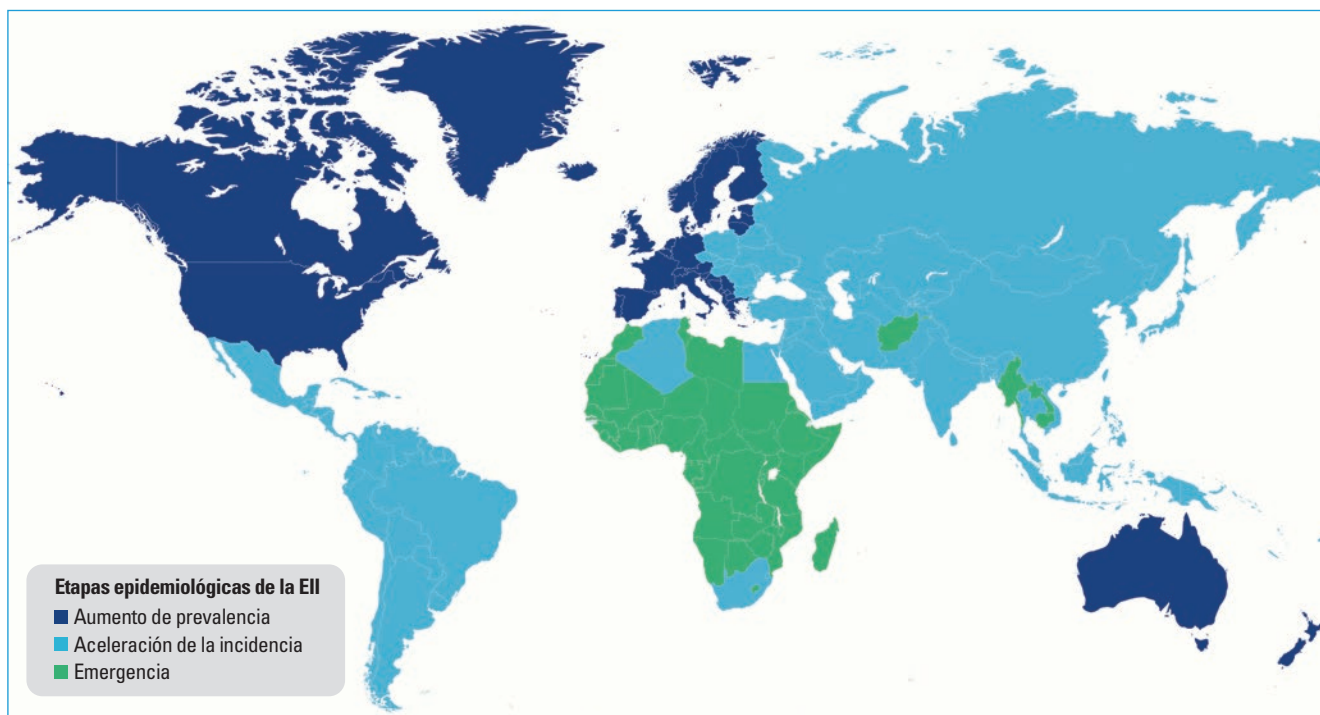
Actualmente la prevalencia más grande reportada en el mundo está en Europa (para la CUCI, 505 de cada

100,000 habitantes en Noruega y para la EC, 322 de cada 100,000 habitantes en Alemania) y Norteamérica (para la CUCI, 286 de cada 100,000 habitantes en EE.UU. y para la EC, 319 de cada 100,000 habitantes en Canadá)<sup>10</sup>. Lo anterior es debido al crecimiento significativo de la población y la disminución de la mortalidad aproximadamente a menos del 2%. En Canadá se espera que la prevalencia de EII aumente de 660 a 720 por cada 100,000 de 2015 a 2025<sup>14</sup>.

Desafortunadamente la incidencia y prevalencia de la EII cada vez es más alta en la etapa pediátrica, especialmente en EE.UU. y Canadá<sup>15</sup>, en donde se han encontrado las tasas de incidencia más altas en el mundo en esta población, especialmente en niños con EC; se ha hipotetizado que esto es resultado de la falta de exposición a la luz solar y, por consiguiente, altas tasas de deficiencia de vitamina D, uso de antibióticos, dieta occidental y ambiente urbanizado propio de las ciudades desarrolladas<sup>13,15</sup>.

### Epidemiología en Latinoamérica

Los estudios realizados en Latinoamérica demuestran que la incidencia y prevalencia de la EII está aumentando<sup>16</sup>. Un registro secuencial en el Noreste de Sao Paulo, Brasil, demostró que la incidencia y prevalencia ha incrementado en el periodo de 1986 a 2005, especialmente en pacientes de raza blanca, con predominio de la CUCI por encima de la EC. Llamativamente, los resultados demostraron una preponderancia en mujeres en ambos tipos de la EII, lo que contrasta con otros estudios internacionales en donde no se observa predominio de sexo<sup>17</sup>. A pesar de esto, el patrón de crecimiento es similar al que ocurre en otros países del sur de América y Europa del Este<sup>10</sup>. Según el estudio realizado en una organización de mantenimiento de salud en Argentina, la prevalencia estimada de EII fue de 97.2 por cada 100,000 personas, la prevalencia de CUCI y EC fue de 76.1 y 15 por cada 100,000 habitantes respectivamente. Además, se estimó una prevalencia de 6.1 por cada 100,000 habitantes para la CI<sup>18</sup>. En un estudio realizado en Puerto Rico se encontró que la prevalencia general de EII en 2013 fue de 181 por 100,000 habitantes y de 72.7 por 100,000 habitantes para EC, así como 90.77 por 100,000 habitantes para CUCI. Se encontró que la EC fue más prevalente en hombres y la CUCI fue más prevalente en mujeres<sup>19</sup>. La EII ha incrementado su frecuencia en la última década en América Latina de acuerdo con el estudio EPILATAM, en donde se ha visto un predominio de la CUCI en la región de Latinoamérica comparado con predominio de la EC en la región del Caribe<sup>20</sup>.



**Figura 1.** Estadios epidemiológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estadio 1, emergencia, en color verde. Estadio 2, aceleración de la incidencia, en color azul cielo. Estadio 3, aceleración de la prevalencia, en color azul marino. El estadio 4 no se ilustra en este mapa debido a que actualmente no hay países en este estadio, probablemente en 2050 algunos países del estadio 3 pasen a este estadio.

## Estadios de la evolución global de la epidemiología en la enfermedad inflamatoria intestinal

Con base en la teoría de la transición epidemiológica propuesta originalmente en 1971 por Abdel Omran, se han propuesto cuatro estadios en la evolución global de la EII para esclarecer los fenómenos epidemiológicos que ocurren en distintas regiones y países en el mundo<sup>21</sup>. El estadio 1 es el de emergencia de la EII, corresponde a países en vías de desarrollo en los cuales se reportan casos esporádicos, probablemente esto se deba a las pocas herramientas para diagnosticar la enfermedad, al acceso variable a los servicios de salud y la falta de estudios basados en población<sup>22,23</sup>. El estadio 2 es el de aceleración de la incidencia, se da en nuevos países industrializados como México<sup>21,23</sup> y Latinoamérica<sup>22</sup>. El estadio 3 corresponde al aumento de la prevalencia, en regiones en donde la incidencia es estable, pero la prevalencia continúa aumentando debido a que disminuye la mortalidad, se ve en países occidentales, Europa Occidental, EE.UU. y Oceanía<sup>24,25</sup>. Se espera que finalmente el mundo occidental pase al estadio 4 de prevalencia estable, en donde la disminución de la incidencia compensa el aumento de la prevalencia<sup>21</sup>. En la figura 1 se ilustran los estadios epidemiológicos de la EII en 2020.

Una revisión sistemática evaluó las tasas de hospitalización cruda y ajustada de regiones en diferentes estudios epidemiológicos. La hospitalización se ha visto influenciada por los tratamientos emergentes y por las variaciones epidemiológicas de la enfermedad. La hospitalización por diagnóstico primario refleja la actividad de la enfermedad, mientras que la hospitalización por todas las causas refleja la carga general de la EII<sup>22</sup>.

En regiones en estadio 1 no fue posible encontrar estudios basados en población para comprender el comportamiento. El rápido incremento en la hospitalización es un reflejo de la acelerada incidencia en regiones en estadio 2, además de que existe más riesgo de hospitalización durante el primer año tras el diagnóstico, mientras más nuevos casos existirá mayor tasa de hospitalización<sup>22</sup>. Otro factor es el acceso variable a la terapia biológica en nuevos países desarrollados, que igual resulta en mayor hospitalización<sup>26</sup>. El incremento de la densidad de población y la urbanización dan lugar a avances económicos, mejores procedimientos endoscópicos y, por consiguiente, mayor habilidad para detectar la enfermedad<sup>12</sup>. La estabilización en la hospitalización en regiones de estadio 3 sugiere que los avances en el manejo de la enfermedad y los algoritmos clínicos están generando una tendencia al cambio del tratamiento hospitalario por el ambulatorio<sup>22</sup>Haga clic o pulse aquí para escribir texto.. A pesar de

la estabilización en la incidencia, la prevalencia continúa aumentando debido a que la mortalidad en estos pacientes es aún menor que la incidencia de la enfermedad<sup>21</sup>.

## Teoría de la higiene

La modernización e industrialización de una sociedad lleva incondicionalmente a mejoras en el servicio de salud y saneamiento ambiental, lo que condiciona menor riesgo de infecciones por diferentes microorganismos, especialmente en las primeras etapas de la vida. Las mejoras sanitarias en la última mitad del siglo xx hasta la fecha, como mejoras en la calidad del agua potable, comida no contaminada, menos hacinamiento, vacunación, medidas de distanciamiento, uso de gel antiséptico y abuso de antibióticos, aumentan la probabilidad de enfermedades alérgicas y autoinmunes. Esta es una potencial explicación del porqué la EII es más prevalente en países occidentales y la incidencia se acelera de forma proporcional en países con economías emergentes<sup>27</sup>. La falta de exposición a estos microorganismos puede provocar una respuesta inmunitaria inapropiadamente vigorosa a los contenidos de la luz intestinal, lo que puede resultar en inflamación crónica y daño tisular en la EII. Además, la falta de exposición a microorganismos puede alterar la composición de la microbiota intestinal, lo que también contribuye a la disfunción inmunitaria y la inflamación en la EII. La exposición a helmintos puede regular la respuesta inmunitaria del huésped y prevenir una respuesta inmunitaria exagerada. Se han propuesto los helmintos como agentes terapéuticos, sin embargo todas estas terapias deben tomarse con precaución<sup>28</sup>. La pandemia de covid-19 ha llevado a un incremento masivo en las medidas de higiene y la falta de exposición a antígenos exógenos en los niños, lo cual se podría asociar a defectos en la tolerancia inmunológica, con hiperactividad de Th-1 Th-2 y Th-17, menor actividad de T-reguladores y menor producción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina (IL) 10, por lo que se ha propuesto que la EII podría aumentar en los próximos años<sup>29</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN MÉXICO

### Panorama epidemiológico en México

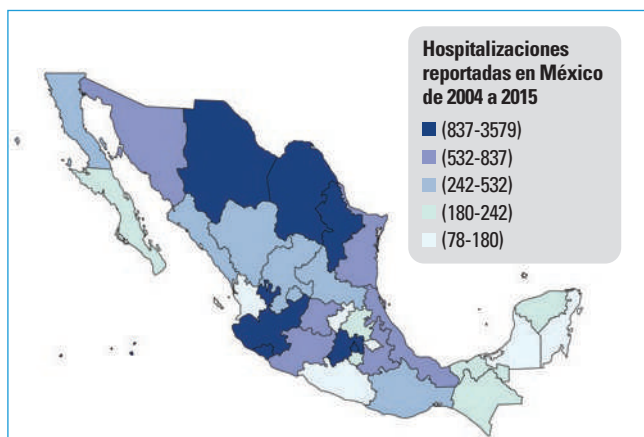
México es un nuevo país industrializado, por lo que es de esperarse que la incidencia de EII vaya en aumento<sup>6,30,31</sup>. Para finales del siglo XX no existían datos epidemiológicos

sólidos que confirmaran el aumento de los nuevos casos de CUCI o EC<sup>6,30</sup>. Yamamoto-Furusho publicó por primera vez el aumento de frecuencia de nuevos casos de CUCI en el país, en un estudio retrospectivo realizado con datos de 1987 a 2006 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), el promedio de nuevos pacientes en el periodo de 1987 a 1996 fue de 28.8, mientras que el promedio de nuevos pacientes diagnosticados de 1997 a 2006 fue de 76.1, lo que evidencia un aumento de 2.6 veces entre estos periodos. No existió predominio de sexo, la edad promedio de los pacientes diagnosticados fue de 31.3 años, la extensión más frecuente fue la pancolitis y la manifestación extraintestinal más frecuente fueron las artralgias periféricas. Cabe destacar que hasta el 89.8% de los pacientes fueron tratados con ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), esteroides e inmunomoduladores<sup>6</sup>.

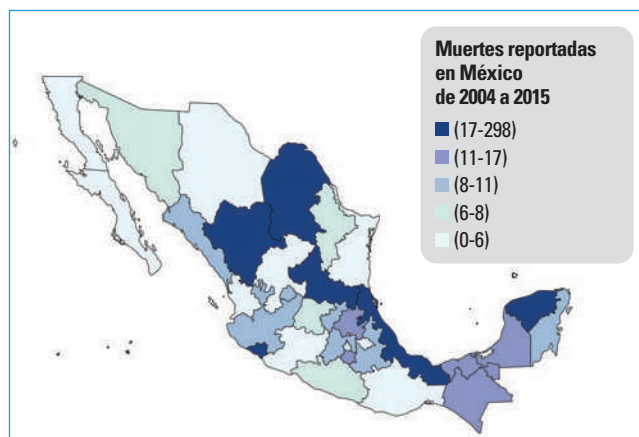
Otro estudio epidemiológico retrospectivo realizado en el noreste de México demostró que en el periodo comprendido entre 2004 y 2008, la tasa ajustada de pacientes diagnosticados con CUCI que ingresaron al servicio de medicina interna por año fueron 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1,000 ingresos de 2004 a 2008 respectivamente, la media de casos se duplicó en cinco años, la hematoquecia se presentó hasta en el 95% de los pacientes, no existió predominio de sexo<sup>30</sup>. Ambos estudios de centros hospitalarios demostraron que el pico mayor de incidencia en México para la CUCI está entre los 20 y 40 años, sin predominio de sexo<sup>6,30</sup>.

Un análisis retrospectivo con datos de fuentes oficiales del Sistema de Salud Mexicano del 2015 demostró que la prevalencia más importante está en el grupo de 20 a 40 años tanto para la CUCI como para la EC, la hospitalización fue mayor en los grupos de pacientes de 20 a 40 años y mayores de 60 años. Del total de casos con EC, el 50.4% según el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (IAEC) y el 66.2% según el Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) fueron moderados a graves. De los pacientes con CUCI, el 48% de acuerdo con el Índice de gravedad de Truelove-Witts y el 69.3% conforme al puntaje de la clasificación Mayo fueron moderados a graves. Hay más pacientes en seguimiento y que se hospitalizan en el sector público y en el privado, tanto para EC como para CUCI. Se usó terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) en el 28% de casos de EC y solo en el 19% de los casos con CUCI<sup>31</sup>. Los costos por la EII han cambiado con la llegada de los biológicos, en la era «prebiológica» la hospitalización incluía la mayor parte de gastos en la enfermedad, hasta el 63% de costos en EC y el 45% en CUCI, en la era de los biológicos, estos significan hasta el 64% de costos en EC y el 35% en CUCI<sup>26</sup>.





**Figura 2.** Distribución geográfica de hospitalizaciones por enfermedad inflamatoria intestinal reportadas en México de 2004 a 2015.



**Figura 3.** Distribución geográfica de muertes reportadas por enfermedad inflamatoria intestinal en México de 2004 a 2013.

Ante el panorama mundial del aumento de la incidencia y prevalencia de la EII en el mundo<sup>10,11,22,23</sup>, el conocimiento epidemiológico en México estaba aún limitado<sup>6,30,31</sup>. Con esta necesidad surgió el estudio EPI-MEX, realizado en un periodo comprendido entre 2000 y 2017, el cual fue un estudio de cohorte, multicéntrico, con un total de 42 centros de los 32 Estados del país en donde se atienden pacientes con EII. Se calcularon los casos incidentes, casos prevalentes y la tendencia de la incidencia, con información de la población total de México de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), de igual forma se analizaron las características sociodemográficas y clínicas de la EII. Se incluyeron un total de 2,645 casos, un 78.3% con CUCI, un 18.9% con EC y un 2.7% con CI, con distribución similar en ambos sexos (47.4% hombres y 52.6% mujeres)<sup>20</sup>. La extensión más común de la CUCI fue la pancolitis en cualquier grupo etario, mientras que para la EC fue la ileocolónica en niños y adultos, y en relación con los adultos mayores la localización colónica fue la más frecuente<sup>20</sup>. En la CUCI el pico de presentación se dio de los 21 a 40 años, lo que contrasta con la literatura mundial, que describe un patrón bimodal con dos picos de presentación<sup>1</sup>. En la EC hubo una presentación bimodal con los picos entre los 21 a 40 años y 41 a 60 años. Es interesante observar como la incidencia ha aumentado 5.9 veces para la EII, 5.3 veces para la CUCI y hasta 9.5 veces para la EC en este periodo de tiempo en México<sup>20</sup>. La incidencia de la EC aumentó de manera significativamente mayor a la de la CUCI y este patrón se ha observado en otras regiones en donde primero aumentó la incidencia de CUCI y posteriormente de la EC<sup>10</sup> debido al desarrollo y modernización de una población<sup>32</sup>.

## Hospitalización por enfermedad inflamatoria intestinal en México

Con la falta de información sobre la hospitalización y número de muertes en el país se realizó un estudio transversal con datos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) en donde analizó la mortalidad y las hospitalizaciones en hospitales públicos de México en el periodo del 2004 al 2015. En este estudio se demostró que la hospitalización fue tres veces más alta para la CUCI que para la EC. El número de muertes debido a la EII incrementó de forma progresiva hasta el 2011, con posterior disminución. Los Estados del centro y norte del país presentan mayor número de hospitalizaciones: Ciudad de México 4,179 (22.7%), Jalisco 1,822 (9.9%), Nuevo León 1,204 (6.5%), Coahuila 978 (5.3%) y Chihuahua 892 (4.8%), tal como se ilustra en la figura 2. Por otro lado, el mayor número de muertes se localiza en el sur y norte del país: Veracruz 273 (38.2%), Chihuahua 48 (6.7%), Chiapas 36 (5%), Yucatán 30 (4.2%) y San Luis Potosí 24 (3.4%), tal como se ilustra en la figura 3<sup>33</sup>.

## Retraso en el diagnóstico por enfermedad inflamatoria intestinal en México

Con el acelerado incremento de la incidencia de la EII en México, surge el problema de su diagnóstico tardío. Hasta el 2021 no existían estudios en nuestro país sobre el retraso en el diagnóstico. Recientemente se acaba de publicar un estudio de cohorte en donde se analizaron las características demográficas y se analizó el retraso diagnóstico en dos hospitales de la Ciudad de México,

uno privado y uno público<sup>34</sup>, definiendo retraso de diagnóstico como más de un año al inicio de los síntomas para la CUCI y al menos 18 meses para la EC<sup>2,35</sup>. La mejoría en el retraso diagnóstico se observó del 55.2 % en el periodo entre 1980 y 1989 hasta el 81.1% en el periodo entre 2010 y 2019, evidenciando una disminución del 24.9% del retraso en el diagnóstico en las últimas cuatro décadas, esto es comparable con lo reportado en un estudio realizado en Francia del 2002 al 2012 en pacientes con EC<sup>35</sup>. La disminución del retraso diagnóstico de la EII conduce a un tratamiento más oportuno que se traduce en menor tasa de complicaciones y necesidad de cirugía, lo que conlleva menor gasto en el sistema de salud en el país<sup>36</sup>. Este fenómeno está relacionado con mayor concienciación de la enfermedad por los médicos, así como nuevas herramientas diagnósticas como la calprotectina fecal y mejores procedimientos endoscópicos que permiten evaluar la totalidad del intestino delgado<sup>34,35</sup>. Desafortunadamente el retraso del diagnóstico fue significativamente mayor en el hospital público en comparación con el privado, en el primer caso fue de hasta el 35.2% de los pacientes y en el hospital privado fue de solo el 16.9% de los pacientes; de igual forma se observó que en el medio privado hay más uso de inmunomoduladores, 5-ASA y terapia biológica anti-TNF<sup>34</sup>. Esto ilustra mejor acceso a los servicios de salud del país para el diagnóstico y tratamiento de la EII<sup>31,33</sup>.

## Carga de enfermedad en México

De acuerdo con datos del Instituto de Métricas y Evaluación en Salud (IHME por sus iniciales en inglés), la EII en México por cualquier causa representa 16.91 de cada 100,000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y el 0.052% de años de vida con discapacidad (AVD), lo que equivale a 5.56 de cada 100,000, similar al cáncer de colon, que causa el 0.056%. En mujeres causa discretamente más AVD (0.065%) que en hombres (0.042%). Los países en donde se reporta la mayor cantidad de AVD son secundarios a la EII son Noruega con 89.19 de cada 100,000 AVD, Canadá con 63.85 de cada 100,000 AVD, Hungría con 63.28 de cada 100,000 AVD y Suecia con 57.26 de cada 100,000 AVD<sup>34</sup>.

## CONCLUSIONES

La incidencia y prevalencia de la EII va en aumento en todo el mundo, sobre todo en aquellas regiones con economías emergentes tales como Asia y Latinoamérica, incluyendo México. La incidencia y prevalencia de la EII

se ha incrementado al menos cuatro veces más en la última década con predominio de la CUCI sobre la EC sin predominio del sexo y con mayor pico entre los 20 y 40 años de edad. Desafortunadamente se ha observado incremento en el número de hospitalizaciones y muertes en algunos Estados del país. La carga de la EII sigue siendo alta por el desarrollo de complicaciones y necesidad de cirugía, lo cual va de la mano con recibir un tratamiento de manera oportuna debido al retraso en el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):1-20.
2. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(22):1-19.
3. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527-39.
4. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1252-60.
5. Gabbani T, Deiana S, Annese AL, et al. The genetic burden of inflammatory bowel diseases: implications for the clinic? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(10):1109-17.
6. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine*. 2019;98(27):1-9.
7. Afzali A, Cross RK. Racial and Ethnic Minorities with Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Systematic Review of Disease Characteristics and Differences. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):2023-40.
8. Aniwan S, Harmsen WS, Tremaine WJ, et al. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1-8.
9. Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):654-61.
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769-78.
11. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: An expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33-47.
12. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
13. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-63.
14. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
15. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-34.
16. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C, et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820931739.
17. Victoria CR, Sasaki LY, Rubens H, et al. Incidence and Prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-5.
18. Sobrero MJ, Varela E, Gonzalez ML, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in a University Hospital Health Maintenance Organization. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A361-A362.
19. Torres EA, Torres-Cintrón M, Velázquez S, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Diseases in Puerto Rico: A Health Care Claims Analysis of an Insured Population. *P R Health Sci J*. 2021;40(3):103-9.

20. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN, Juliao-Baños F, et al. Clinical differentiation of inflammatory bowel disease (IBD) in Latin America and the Caribbean. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(3):e28624.
21. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56-66.
22. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022:S1542-3565(22)00670-X. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.030. Online ahead of print.
23. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-53.
24. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-22.
25. Zhao M, Gónczi L, Lakatos PL, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-87.
26. Van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF $\alpha$  therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2012;63:72-9.
27. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):165-73.
28. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):128-33.
29. Shahrabaf MA, Hassan M, Vosough M. COVID-19 and hygiene hypothesis: increment of the inflammatory bowel diseases in next generation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(1):1-3.
30. Bosques-Padilla FJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76(1):34-8.
31. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(3):246-56.
32. Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(4):301-5.
33. Sarmiento-Aguilar A, Ríos-Blancas MJ, Yamamoto-Furusho JK. Mortality and Hospitalizations in Mexican Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Nationwide Health Registry. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:8825330.
34. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN. Diagnostic Delay of Inflammatory Bowel Disease Is Significantly Higher in Public versus Private Health Care System in Mexican Patients. *Inflamm Intest Dis*. 2022;7(2):72-80.
35. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):964-9.
36. Lee DW, Koo JS, Choe JW, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6474-81.

## CAPÍTULO 2

# Marcadores inmunológicos como blancos terapéuticos en enfermedad inflamatoria intestinal

Gabriela Fonseca Camarillo

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). La etiopatogenia de la EII es desconocida, poligénica y multifactorial. Se sabe que la alteración del sistema inmunitario, la predisposición genética, así como algunos factores ambientales (entre los que se incluyen la dieta, el tabaquismo, apendicetomía, estilo de vida, hábitos de higiene y su interacción con la microbiota intestinal) son algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EII han permitido la aparición de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a una gran variedad de mediadores bioquímicos como: moléculas de adhesión y reclutamiento celular (integrinas, selectinas y moléculas de adhesión intercelular [ICAM]), citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], interleucina [IL] 1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, IL-23, IL-33, IL-36).

El conocimiento de nuevos mecanismos inmunológicos que intervienen en la EII ha abierto nuevas líneas de trabajos con fines terapéuticos: neutralización de citocinas proinflamatorias mediante anticuerpos y administración de citocinas antiinflamatorias o moléculas reguladoras que se encuentran en diferentes fases de investigación<sup>1</sup> (Tabla 1).

Se han reportado diversos genes de la respuesta inmunitaria asociados a la susceptibilidad para el desarrollo de EII, lo cual confirma que es un trastorno poligénico y heterogéneo desde el punto de vista genético, fisiopatológico y clínico. Desde el punto de vista clínico, estos marcadores inmunológicos permitirán establecer una clasificación de la EII que ayude a comprender mejor los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados, predecir el curso, el pronóstico y las complicaciones de la enfermedad, así como diferenciar en algunos casos la presencia de EC y CUCI y conocer la respuesta a los tratamientos farmacológicos y biológicos<sup>2</sup>.

Por lo anterior en el presente capítulo se explican algunos de estos marcadores inmunológicos como blancos terapéuticos en la EII.

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS

Se han empleado múltiples marcadores para determinar de una forma no invasiva el grado de actividad inflamatoria en un momento determinado, con el objetivo de orientar el tratamiento, predecir el curso clínico de la enfermedad y realizar una valoración adecuada de la gravedad de la enfermedad. Esto por medio del desarrollo de nuevas terapias dirigidas a moléculas específicas. En la actualidad se están desarrollando diversas terapias alternativas con miras a su uso en el futuro.

Es importante el descubrimiento de nuevas moléculas y genes, incluidos los responsables de las anomalías en la respuesta inmunitaria a nivel de presentación antigénica, regulación de la respuesta inmunitaria y mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, mecanismos de reparación y remodelación tisular.

Existen estudios donde se reportan diferencias en la expresión génica de citocinas entre los pacientes con EII y controles<sup>1,2</sup>. Dentro de las investigaciones de expresión de citocinas en EII, en pocos estudios se analiza la relación entre la expresión génica y la actividad de la enfermedad (clínica e histológica), en particular, es menor la cantidad de estudios en los cuales se mide la expresión génica de citocinas durante las diferentes condiciones de la enfermedad (remisión, actividad leve, moderada y grave).

La realización de estudios moleculares permitirá identificar nuevos marcadores de inflamación, así como establecer diferentes grupos de estudio (fenotipos inmunológicos), además de su aplicación en clínica y su potencial uso en la administración de terapias biológicas. A continuación se describirán algunos de estos marcadores



**Tabla 1. Citocinas inmunorreguladoras como nuevos blancos terapéuticos en la EII**

Citocina reguladora	Fuente celular	Efecto biológico	CUCI	EC
IL-10	Células dendríticas, macrófagos, mastocitos, linfocitos NK, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T y B	Promueven vías antiinflamatorias	¿?	¿?
IL-19	Queratinocitos, células epiteliales, monocitos y linfocitos B y T	Impulsa respuestas inmunitarias innatas patógenas en el colon	↑	↑↑
IL-20	Células inmunitarias como monocitos, linfocitos T, células dendríticas maduras, así como células epiteliales y queratinocitos	Participa en las respuestas inmunitarias, la regulación de la inflamación y la hematopoyesis. Puede desempeñar un papel fisiopatológico en la respuesta inmunitaria Th2	↑↑	↑
IL-22	Linfocitos T, células NK, células NKT y células LTI, células epiteliales del colon	Participa en la defensa del huésped en las superficies mucosas mediante la inducción de péptidos antimicrobianos y quimiotaxis, así como en la reparación de tejidos e integridad de células epiteliales mediante la inducción de genes antiapoptóticos	↑	↑↑
IL-24	Células mieloides, epiteliales y linfocitos Th2	Inducción de vías proinflamatorias en los monocitos y promueve la producción de mucinas en las células epiteliales intestinales	↑	↑
IL-26	Monocitos y por linfocitos T de memoria, así como también células NK, NKT y LTI	Regula negativamente la proliferación de células endoteliales intestinales y aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias	¿?	↑↑
IL-35	Treg, células dendríticas activadas y células epiteliales colónicas	Regula a la baja la respuesta Th17 y atenúa el proceso inflamatorio	↑	↑
IL-37	Treg y células mononucleares en sangre periférica	Promueve vías antiinflamatorias	¿?	¿?
IL-38	Células mononucleares en sangre periférica, queratinocitos, linfocitos B	Promueve vías antiinflamatorias, particularmente al inhibir la respuesta Th17	↑↑	↑
Tob/BTG*	Células NK, macrófagos, células epiteliales	Regulación del ciclo celular, así como en la regulación negativa de la respuesta inmunitaria	↓	↓

\*Tob/BTG no son citocinas, sino que corresponden a una familia de proteínas antiproliferativas con mecanismos de acción diferente.

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; LTI: inductora de tejido linfoide; NK: *natural killer*; NKT: *T natural killer*; Th: *T helper*; Treg: *T reguladora*.

inmunológicos y su asociación con las características clínicas características de la EII (Tabla 2).

### Diagnóstico diferencial de colitis ulcerosa crónica idiopática y enfermedad de Crohn con principios inmunológicos

El diagnóstico diferencial de las EII está enfocado a estudios endoscópicos e histopatológicos para poder diferenciar entre pacientes con EC o CUCI. El diagnóstico de las EII basado en principios inmunológicos ha comenzado a investigarse, por ejemplo, con la evaluación de los marcadores inmunológicos, tales como los autoanticuerpos tipo inmunoglobulina (Ig) G contra neutrófilos (p-ANCA) y contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Los p-ANCA se relacionan con cuadros de CUCI, mientras que los ASCA han sido asociados principalmente a EC. Sin embargo, estos marcadores coexisten en pacientes con EC y CUCI, restándole valor como diagnóstico diferencial<sup>3</sup>.

Se tienen a disposición marcadores derivados de componentes de varias especies microbianas del

intestino (anticuerpos contra la porina tipo C de la membrana externa de *Escherichia coli*, anticuerpos contra la secuencia I2 asociada a *Pseudomonas fluorescens*, anticuerpos contra flagelina, anticuerpos contra los hidratos de carbono chitobioside, laminaribioside y manobioside) que permiten nuevas formas de estratificar a los pacientes con EII. Estos marcadores pueden actuar como indicadores pronósticos y de comportamiento de la enfermedad; además, al combinar los resultados de ASCA y ANCA se obtiene una mejor certeza diagnóstica<sup>4</sup>.

En un estudio realizado en población mexicana se encontró que los pacientes que tenían positividad a los anticuerpos antinucleares se asociaron con la dependencia a esteroides<sup>5</sup>.

El estudio del componente inmunológico involucrado en la fisiopatología de la EII continúa reportando grandes beneficios en cuanto al diagnóstico y adecuado tratamiento de pacientes con esta patología. A la luz de los antecedentes antes expuestos, la identificación de moléculas involucradas en el balance Th1/Th2/Th17 de la respuesta inmunitaria puede presentarse como una promisoriosa herramienta de tratamiento en EII.

**Tabla 2. Marcadores Inmunológicos y su asociación con las características clínicas de la EII<sup>15</sup>**

Molécula	Características clínicas de la EII	Referencia
p-ANCA	Dependencia a esteroides	5
TLR5, TLR8 y TLR9	Actividad histológica	6
IL-6	Actividad histológica	7
MDR1	Adecuada respuesta al tratamiento farmacológico convencional y menos recaídas dentro del curso clínico	8
MDR1	Dependencia a corticosteroides o resistencia a inmunomoduladores, con actividad continua de la enfermedad	8
RN6/2 GG (rs315951) IL-1β-511 CC (rs16944)	Dependencia a esteroides	9
IL-18	Uso de esteroides	10
HLA-DRB1*0103	Procto-colectomía	11
HLA-DRB1*15	Pancolitis	12
HLA-DRB1*14 y HLA -DRB1*08	Curso clínico inicialmente activo y posterior inactivo	13
HLA-DRB1*07	Dependencia de esteroides y la positividad a p-ANCA	13
CXCL8	Presencia de manifestaciones extraintestinales Años de evolución de la enfermedad Actividad histológica.	14
SLC9A3	Presencia de diarreas	15
MMP-10	Actividad histológica	20
IRGM	Respuesta favorable al tratamiento farmacológico con 5-ASA	21

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HLA-DRB1: complejo mayor de histocompatibilidad DR beta 1; IL: interleucina; MDR: múltiple resistencia a drogas; MMP: metaloproteínasa de la matriz; p-ANCA: autoanticuerpos tipo IgG contra neutrófilos; TLR: receptor tipo *Toll*.

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS CON LA ACTIVIDAD HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Receptores tipo *Toll* y actividad histológica

Algunos genes involucrados en la respuesta inmunitaria innata son los receptores tipo *Toll* (TLR) que son proteínas transmembranales, conformados por 11 miembros. Participan en el reconocimiento de productos bacterianos, de hongos y virus. Inducen la activación de moléculas como el factor nuclear κB (NF-κB), que participa en el proceso inflamatorio. La desregulación de la respuesta inmunitaria innata por los TLR en una característica clave en la CUCI. Los análisis por reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (*real time* [RT]- reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) mostraron un incremento en la expresión del ARN mensajero de TLR5, TLR8 y TLR9 en biopsias intestinales de pacientes con CUCI, en comparación con los tejidos no inflamados de pacientes con CUCI o de sujetos sanos y su expresión correlaciona positivamente con la gravedad de la inflamación intestinal<sup>6</sup>.

### Interleucina 6 como marcador de inflamación en colitis ulcerosa crónica idiopática

La IL-6 es una citocina con actividad proinflamatoria, segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales

y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 e incrementa en respuesta al TNFα.

En la EII se han reportado niveles incrementados de ARN mensajero de IL-6 en recto y sigmoides en pacientes con CUCI activo con respecto a los pacientes en remisión y controles sin inflamación. Además, se observó que la expresión del gen de la IL-6 es un buen marcador molecular de inflamación, ya que se encontró asociación significativa de la expresión de IL-6 con el grado actividad histológica<sup>7</sup>.

## MARCADORES BIOLÓGICOS ASOCIADOS CON EL TRATAMIENTO MÉDICO Y REMISIÓN A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

### Gen *MDR1*

El gen *MDR1* (gen de múltiple resistencia a drogas 1) codifica la glucoproteína P (P-gp), perteneciente a la familia de las ABC, una familia de transportadores que se encargan de ingresar sustancias al interior de la célula. Entre estas sustancias se encuentran los corticosteroides. El gen *MDR1* ha sido ampliamente estudiado por conferir resistencia a determinados fármacos, en específico en CUCI la disminución de las concentraciones citoplasmáticas de corticosteroides se deben una disminución de la expresión del gen *MDR1* en el tejido intestinal de

pacientes con la enfermedad activa en comparación con los controles no inflamados. Los pacientes con CUCI con mayores niveles de expresión del gen *MDR1* presentan una adecuada respuesta al tratamiento farmacológico convencional y menos recaídas dentro del curso clínico, en comparación con aquellos con bajos niveles de expresión, que presentan dependencia a corticosteroides o resistencia a inmunomoduladores, con actividad continua de la enfermedad<sup>8</sup>.

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS PARA PREDECIR EL USO DE ESTEROIDES Y AMINOSALICILATOS EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

### Interleucina 1 beta

La IL-1 (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) es una importante citocina proinflamatoria producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al TNF- $\alpha$ . Se conocen tres formas: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1RA. La IL-1 $\beta$  promueve la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos e IL-8.

En un estudio realizado en 200 pacientes mexicanos con CUCI se encontró una relación entre los polimorfismos de la IL-1 $\beta$  y del IL-1 RA y la dependencia al uso de esteroides. En este estudio se observó que los pacientes con dependencia a esteroides tenían una frecuencia significativamente superior de los genotipos RN6/2 GG (rs315951) e IL-1 $\beta$ -511 CC (rs16944) respecto al grupo control, lo que sugiere que estos genotipos en población mexicana pueden ser empleados como marcadores de dependencia a esteroides<sup>9</sup>.

### Interleucina 18 como marcador para predecir la respuesta a esteroides

La IL-18 es una citocina proinflamatoria relacionada con la familia de IL-1 que participa de manera importante en la inmunidad innata y en la inmunidad mediada por respuestas Th1 y Th2. Algunos estudios muestran que la IL-18 posee la capacidad de inducir reacciones inflamatorias graves, lo que sugiere su papel en ciertos trastornos inflamatorios como la EII.

En 2011 se realizó un estudio en 36 pacientes mexicanos con CUCI, donde se observó que existe aumento importante de los niveles de expresión génica de IL-18 en tejido intestinal de pacientes con actividad en comparación con los no inflamados y se asoció este incremento con el empleo de esteroides. Estos datos sugieren que la

expresión génica de IL-18 en mucosa intestinal podría ser utilizada como un marcador potencial para predecir el uso de esteroides en los pacientes con CUCI<sup>10</sup>.

## HLA-DRB1 Y COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. También se ha podido descubrir la conexión entre determinados perfiles HLA y una mayor frecuencia de enfermedades como la espondilitis anquilosante, la enfermedad celiaca y la CUCI. Los alelos HLA-DRB1 se encuentran asociados con el curso clínico de la CUCI y la dependencia a esteroides en pacientes mexicanos. Se encontraron asociaciones significativas entre el HLA-DRB1\*0103 con la realización de procto-colectomía, el HLA-DRB1\*15 con pancolitis, los alelos HLA-DRB1\*14 y HLA -DRB1\*08 con un curso clínico inicialmente activo y posterior inactivo. Por otro lado, el HLA-DRB1\*07 se asoció significativamente con la dependencia de esteroides y la positividad a p-ANCA en los pacientes con CUCI<sup>11-13</sup>.

## CXCL8 (IL-8) como marcador de actividad histológica y presencia de manifestaciones extraintestinales

El CXCL8 es un miembro de la subfamilia CXC de las quimiocinas, un potente quimiotáctico para los neutrófilos. Se sintetiza principalmente por monocitos/macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos y células endoteliales en respuesta a una amplia variedad de estímulos proinflamatorios como la exposición a IL-1, TNF- $\alpha$  y lipopolisacáridos. Se ha reportado que en pacientes con EC existe un incremento de la síntesis de CXCL8 durante la fase activa.

En un estudio se reportó que la expresión del gen de CXCL8 fue mayor en mucosa colónica de pacientes con CUCI activo en comparación con controles sin inflamación y con CUCI en remisión. Además, se encontró asociación significativa entre la expresión del gen de CXCL8 con la presencia de manifestaciones extraintestinales y con los años de evolución de la enfermedad. La expresión de CXCL8 correlacionó de manera significativa con la actividad histológica de la CUCI, por lo que esta quimiocina podría ser empleada como un marcador de inflamación y pronóstico de la duración y la presencia de manifestaciones extraintestinales en la CUCI<sup>14</sup>.

## Receptores activados por proliferadores de peroxisomas

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son una familia de genes (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$  y PPAR- $\gamma$ ) implicados en el metabolismo lipídico y en la regulación del proceso inflamatorio. Su activación contribuye a la atenuación de la inflamación por medio del bloqueo de mediadores bioquímicos proinflamatorios y moléculas de adhesión endotelial. La expresión génica de PPAR- $\gamma$  se encuentra disminuida en pacientes mexicanos con CUCI activa en comparación con CUCI en remisión y el grupo control<sup>16</sup>. Esta familia de genes podría ser utilizada como posibles blancos terapéuticos en los pacientes con CUCI.

## MECANISMOS DE REPARACIÓN TISULAR Y RECLUTAMIENTO DE CÉLULAS INMUNITARIAS

En la mucosa intestinal de pacientes con EII existe una reducción en los mecanismos de reparación tisular de las células epiteliales colónicas, lo que favorece una inadecuada remodelación del epitelio por degradación de componentes de matriz extracelular, incremento de la síntesis de metaloproteinasas y citocinas inflamatorias<sup>17</sup>.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) pueden escindir y remodelar componentes de la matriz extracelular en respuesta a estímulos inflamatorios y por su capacidad inmunomoduladora<sup>18</sup>.

El EMMPRIN (inductor de metaloproteinasa de matriz extracelular) es una glucoproteína transmembranal que se expresa principalmente en fibroblastos y células endoteliales, participa en los procesos de remodelación y reparación tisular, así como en la inducción de la secreción de metaloproteinasas 10 y 23<sup>19</sup>.

En un estudio reciente se demostró la participación de EMMPRIN, MMP-10 y 23 en pacientes con CUCI y EC, donde se observó una expresión diferencial de EMMPRIN y MMP-10 en las capas de la mucosa, muscular y adventicia de pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes con EC activa y controles, y una correlación de la expresión de MMP-10 con la actividad histológica en pacientes con CUCI activo, lo cual sugiere que estas moléculas participan en la fisiopatología de estos pacientes, favoreciendo el reclutamiento de células inmunitarias desde la periferia hacia los sitios de inflamación<sup>20</sup>.

## AUTOFAGIA Y ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

Recientemente, se han identificado alteraciones en la transcripción de genes que se asocian con diferentes vías

fisiopatológicas relacionadas con la exacerbación de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal de pacientes con EII, dentro de estas vías se destacan alteraciones en la autofagia, estrés del retículo endoplásmico, transporte de solutos, estrés oxidativo y alteraciones a nivel de la barrera intestinal<sup>21</sup>.

La autofagia es un proceso biológico que se encarga de la degradación de proteínas y organelos disfuncionales que permite el autoabastecimiento celular de energía mediante el reciclaje de diversos substratos energéticos. Este proceso se lleva a cabo en los lisosomas y en los autofagosomas, que son vacuolas de doble membrana<sup>22</sup>.

Kaser y Blumberg<sup>23</sup> discutieron la evidencia de una importante intersección entre tres vías biológicas celulares fundamentales en la patogenia de la EII: la autofagia, la detección bacteriana intracelular y la respuesta al plegamiento de proteínas, iniciada por el estrés del retículo endoplásmico debido a la acumulación de proteínas mal plegadas.

En un estudio del 2020 se reportó la expresión alterada de genes que participan en las vías de autofagia y estrés de retículo endoplásmico (IRGM, AGR2 y XBP1) en pacientes con CUCI. Los pacientes con CUCI en remisión tenían una expresión génica de IRGM significativamente mayor en la mucosa colónica en comparación con los pacientes activos y los controles. Se encontró asociación con una alta expresión génica de IRGM con una respuesta adecuada al tratamiento médico a los aminosalicilatos, por lo que el gen *IRGM* podría ser considerado como un futuro blanco terapéutico y un marcador de respuesta al tratamiento convencional en pacientes con EII<sup>21</sup> (Tabla 1).

Los polimorfismos identificados en el gen *ATG16L1* (Thr300A, rs2241880 y Ala300) se han asociado con la susceptibilidad para el desarrollo de la EC<sup>24</sup>. En células epiteliales de pacientes con EC, la variante *ATG16L1/Ala300* exhibe una eficiente autofagia y depuración intracelular del patógeno entérico *Salmonella Typhimurium*<sup>24</sup>. Sin embargo se desconoce la posible conexión entre el genotipo y la presencia de estrés del retículo endoplásmico (RE) en las células de Paneth<sup>25</sup>.

## CONCLUSIONES

Estudios básicos permiten identificar marcadores bioquímicos de inflamación, y así establecer diferentes grupos de estudio, además de su aplicación en clínica y su potencial uso en el diseño de futuros blancos terapéuticos.

Un mayor conocimiento de los mediadores implicados en la inflamación intestinal ha abierto nuevas líneas de investigación basadas en la manipulación de la respuesta inmunitaria con fines terapéuticos, como son la neutralización de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-23.

Los fenotipos de enfermedad individuales serán establecidos por una combinación de medios clínicos, radiológicos y endoscópicos, como se hace actualmente, pero también se obtendrán perfiles genéticos y serológicos detallados, con tecnologías futuras que quizás incluyan la evaluación de los perfiles de citocinas individuales para cada paciente, permitiendo una evaluación más exacta del pronóstico de la enfermedad y el uso de terapias específicas para antagonizar mediadores inflamatorios específicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2188-93.
- Yamamoto-Furusho JK, Fonseca-Camarillo G. Genetic Markers Associated with Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2683-95.
- Vergara T, Cofré P, Cifuentes S, et al. Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa. *Rev Med Chil*. 2006;134(8):960-4.
- Barahona Garrido J, Hernández Calleros J, Sartic HM, et al. Marcadores serológicos en enfermedad infamatoria intestinal: diferencias poblacionales y limitaciones de su aplicación. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(5):380-6.
- Barahona-Garrido, Camacho-Escobedo J, García-Martínez CI, et al. Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1039-43.
- Sánchez Muñoz F, Fonseca-Camarillo G, Yamamoto Furusho, et al. Transcript levels of Toll-like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(1):138.
- Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez MA, Sánchez-Muñoz F, et al. Expresión del gen de IL-6 y TNF- $\alpha$  en mucosa de recto de pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y Controles. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:334-40.
- Yamamoto Furusho JK, Villeda Ramírez MA, Fonseca Camarillo G, et al. High gene expresión of MDR1 (ABC1) is associated with medical treatment response and long-term remission in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):541-719.
- Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernández JJ, Pérez-Hernández N, et al. Interleukin 1  $\beta$  (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterology*. 2011;45(6):531-5.
- Villeda Ramírez MA, Mendivil Rangel EJ, Domínguez López A, et al. Interleukin-18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):E50-1.
- Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Bores L, Granados J. HLA-DRB1 alleles are associated with the clinical course of disease and steroid dependence in Mexican patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2010;12(12):1231-5.
- Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Human Immunol*. 2003;64:119-23.
- Yamamoto-Furusho JK, Uscanga-Domínguez L, Lopez-Martínez A, et al. Association of the HLA-DRB1\*0701 allele with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1617-20.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. High gene expression of CXCL8 is associated with the presence of extraintestinal manifestations and long-term disease in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):E22-3.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Gene expression of solute carrier family 9 (Sodium/Hydrogen Exchanger) 3, (SLC9A3) is downregulated in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):1197-8.
- Yamamoto-Furusho JK, Peñaloza-Coronel A, Sánchez-Muñoz F, et al. Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma (PPAR gamma) Expression is Down-regulated in Patients with Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):680-1.
- Subramanian S, Geng H, Tan XD. Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases. *Sheng li xue bao [Acta physiologica Sinica]*. 2020;72(3):308-24.
- Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol*. 2003;200(4):448-64.
- Arora M, Mane DR. Immunohistochemical expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):279-80.
- Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Martínez-Benitez B, et al. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and MMP10, MMP23 in inflammatory bowel disease: Cross-sectional study. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12962.
- Camarillo GF, Goyon EI, Zuñiga RB, et al. Gene Expression Profiling of Mediators Associated with the Inflammatory Pathways in the Intestinal Tissue from Patients with Ulcerative Colitis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9238970.
- Larabi A, Barnich N, Nguyen H. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38-51.
- Kaser A, Martínez-Naves E, Blumberg RS. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):318-26.
- Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer MA, et al. Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun*. 2013;5(5):434-43.
- Kuballa P, Huett A, Rioux JD, et al. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One*. 2008;3(10):e3391.



## CAPÍTULO 3

# Disbiosis en el curso clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé

La disbiosis de la microbiota intestinal que caracteriza a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está presente en las distintas fases y fenotipos tanto de pacientes con colitis ulcerosa (CU) como con enfermedad de Crohn (EC). Los cambios son siempre más marcados en pacientes activos que inactivos y en pacientes con EC que con CU<sup>1</sup>. La actividad, la localización o el tratamiento influyen en la diversidad y composición de la microbiota intestinal.

### PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y RESECCIÓN ÍLEO-CECAL

Uno de los escenarios más atrayentes para el estudio de la microbiota en la EC es el de los pacientes que alcanzan la remisión tras la cirugía de resección ileal, ya que ofrece la oportunidad de detectar los cambios que contribuyen a la progresión. De Cruz et al. obtuvieron muestras de biopsia ileal de pacientes antes y seis meses después de la cirugía y de sujetos sanos y se correlacionaron los datos de la microbiota (*microarray* y pirosecuenciación) con la recidiva endoscópica<sup>2</sup>. La microbiota de los sujetos sanos mostraba una alta diversidad, predominando *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Por el contrario, la biodiversidad era más baja en los pacientes con EC antes de la cirugía, aunque aumentaba tras ella. Otro estudio con un diseño similar mediante secuenciación por Illumina<sup>®</sup> confirma también que en el momento de la cirugía la microbiota de los pacientes que se mantendrán en remisión a los seis meses es más diversa, más estable y más parecida a la de los controles que los que presentaron recurrencia<sup>3</sup>. Machiels et al., en un estudio en muestras fecales y de mucosa de 121 pacientes con EC sometidos a resección íleo-cecal, demostraron que la microbiota asociada a la mucosa de los pacientes con EC presentaba una menor diversidad y una reducción de especies productoras de butirato con

un enriquecimiento de *Proteobacteria*. Tras la resección se produce un aumento de *Lachnospiraceae* en todos los pacientes y de *Fusobacteria* solo en los pacientes con recidiva posquirúrgica. El estudio sugiere que la recolonización de la microbiota después de la resección ileocecal es diferente en los pacientes con o sin recurrencia, con *Fusobacteria* como el principal factor que determina la recurrencia precoz<sup>4</sup>.

De manera similar, en pacientes con EC en remisión tratados con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) a quienes se les retira el tratamiento, el análisis de la microbiota es capaz de diferenciar los pacientes que presentarán recidiva de los que se mantendrán en remisión<sup>5</sup>. Los pacientes que recidivan, además de tener menos *Firmicutes*, presentan niveles bajos de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides* que, de manera independiente, predicen la recidiva. Estos hallazgos sugieren que existen perfiles de microbiota que se asocian con la remisión y la recurrencia, por lo que podrían diseñarse estrategias de tratamiento para modificarlos y alcanzar la «normobiosis»<sup>6</sup>.

Un estudio longitudinal evaluó el comportamiento de la microbiota en pacientes con EII y sujetos sanos durante dos años, recolectando muestras de heces cada tres meses<sup>7</sup>. En este estudio se encontró que la microbiota intestinal de los sujetos con EII fluctúa más que la de las personas sanas, siendo los pacientes con EC ileal los que se desviaron más de un «plano sano» definido por la microbiota de los controles sanos. Esta desviación fue especialmente notable en la microbiota de los sujetos con resección quirúrgica. Curiosamente, la microbiota de algunos sujetos con EII «visitaba» periódicamente el plano sano y luego se desviaba de él. No se encontró que la inflamación se correlacionara directamente con la distancia al plano sano, pero hubo cierta correlación entre fluctuaciones muy marcadas observadas en la microbiota intestinal y la intensificación de la medicación debido a un brote de la enfermedad.

## MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen diferentes estudios que demuestran que las poblaciones bacterianas difieren en abundancia entre pacientes con diferentes fenotipos de EC con determinadas especies de bacterias asociadas al fenotipo ileal. En un estudio con 40 parejas de gemelos, concordantes y discordantes para EC o CU, el perfil de microbiota de los pacientes con EC ileal difiere del de los pacientes con afectación fundamentalmente colónica. Los cambios más específicos de los pacientes con afectación ileal son la disminución de bacterias como *Faecalibacterium* y *Roseburia* y aumento de *Enterobacteriaceae* y *Ruminococcus gnavus*<sup>8</sup>.

## CAMBIOS EN LA MICROBIOTA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Diversos estudios demuestran que la microbiota de pacientes con CU en remisión es diferente de la de pacientes con CU activa. En un estudio en 34 pacientes con CU, la abundancia de *Akkermansia muciniphila* en la mucosa del colon y en la capa de moco estaba reducida cuando se comparaba con la de controles sanos o pacientes con CU en remisión. La reducción en *A. muciniphila* se correlaciona además con mayor inflamación histológica en la mucosa<sup>9</sup>. En el mismo sentido, Herrera et al. analizaron 184 muestras fecales de pacientes con CU activa, CU en remisión y de controles, y demostraron que los cambios más significativos se producen en la microbiota de pacientes con CU activa y en los pacientes con una remisión de corta duración. Estos cambios se caracterizan por una disminución de la diversidad y riqueza microbiana, con una infrarrepresentación de bacterias productoras de butirato. Por el contrario, la diversidad y la composición bacteriana de las muestras de pacientes con CU de larga remisión no diferían sustancialmente de las de los controles sanos. Así, encontraron una correlación positiva entre la abundancia de *A. muciniphila* y el tiempo en remisión (rs: 0.53; p < 0.001). La presencia de *A. muciniphila* en las muestras fecales se asocia de forma independiente con la remisión clínica de larga duración (odds ratio [OR]: 4.9; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.12-29.08). Todos estos hallazgos sugieren que los pacientes con CU que consiguen una remisión a largo plazo muestran una recuperación significativa del ecosistema microbiano

intestinal en términos de diversidad y composición capaz de predecir ausencia de brotes y remisión a largo plazo<sup>10</sup>. Además de *A. muciniphila*, existen datos que sugieren que *Faecalibacterium prausnitzii* puede comportarse también como un marcador pronóstico en pacientes con CU. Un estudio con muestras fecales de 116 pacientes con CU demostró que la abundancia de *F. prausnitzii* está disminuida en pacientes con CU comparado con la de controles sanos y que esta reducción se correlaciona con remisión de menos de un año de duración y tasa de recidiva de más de un brote/año. La abundancia de *F. prausnitzii* aumenta conforme aumenta la duración de la remisión hasta llegar a niveles normales si esta se mantiene, por lo que podría considerarse un biomarcador de remisión duradera<sup>11</sup>.

## EFEECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tratamiento de la EII modifica la microbiota intestinal porque induce cambios independientes o secundarios al cambio en el estado inflamatorio de la mucosa. En este sentido, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF induce cambios tanto en la diversidad y como en la composición de la microbiota intestinal. En pacientes con EC, el tratamiento con infliximab aumenta la diversidad y riqueza microbiana en heces con un aumento de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y una disminución de bacterias patogénicas. Además, el aumento de *Lachnospiraceae* y *Blautia* se asocia con la eficacia del tratamiento con infliximab pudiendo predecir la respuesta clínica y endoscópica a largo plazo<sup>12</sup>. Además, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF, en este caso adalimumab, induce una disminución de *Proteobacteria* y *Escherichia coli*<sup>13,14</sup>. Según el análisis de una revisión sistemática, en general, se observa un aumento en la diversidad basal y en la abundancia de *Faecalibacterium* en los pacientes respondedores tanto a infliximab como a ustekinumab comparados con los no respondedores. Asimismo, el aumento postratamiento de *F. prausnitzii* se correlaciona con la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-TNF y ustekinumab. Por el contrario, la abundancia de *E. coli* es un marcador consistente de mala respuesta al tratamiento<sup>15</sup>. En pacientes con EC y CU tratados con vedolizumab, también la diversidad y la abundancia de *Roseburia inulinivorans* son más abundantes en los pacientes que consiguen la remisión. Hipotetizamos que la trayectoria temprana del microbioma puede ser un marcador de respuesta al tratamiento en la EII.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Los cambios en la composición de la microbiota intestinal en los pacientes con EII podrían utilizarse como un biomarcador del fenotipo de la enfermedad, de la actividad y para predecir la eficacia terapéutica. Así, los cambios precoces en la composición microbiana fecal podrían constituirse en marcadores de respuesta al tratamiento. Se necesitan más estudios para validar estos hallazgos y poder implementar el análisis de la microbiota como una herramienta más en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813-22.
- De Cruz P, Kang S, Wagner J, et al. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:268-78.
- Dey N, Soergel DA, Repo S, et al. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:131.
- Machiels K, Pozuelo del Rio M, Martínez de la Torre A, et al. *J Crohns Colitis*. 2020;14(11):1535-46.
- Rajca S, Grondin V, Louis E, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:978-86.
- Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:599-608.
- Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017;2:17004.
- Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1844-54.
- Earley H, Lennon G, Balfe A, et al. The abundance of Akkermansia muciniphila and its relationship with sulphated colonic mucins in health and ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15683.
- Herrera-de Guise C, Varela E, Sarrabayrouse G, et al. Gut microbiota composition in long remission Ulcerative Colitis is close to a healthy gut microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Article in press. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad058>
- Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by Faecalibacterium prausnitzii and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):151-61.
- Zhuang X, Tian Z, Feng R, et al. Fecal Microbiota Alterations Associated With Clinical and Endoscopic Response to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(11):1636-47.
- Ribaldone DG, Caviglia GP, Abdulle A, et al. Adalimumab Therapy Improves Intestinal Dysbiosis in Crohn's Disease. *J Clin Med*. 2019;8(10):1646.
- Busquets D, Mas-de-Xaxas T, López-Siles M, et al. Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):899-906.
- Radhakrishnan ST, Alexander JL, Mullish BH, et al. Systematic review: the association between the gut microbiota and medical therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(1):26-48.
- Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603-10.

## CAPÍTULO 4

# Tratamiento por objetivos (*treat to target*)

Raquel Yazmin López Pérez

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica del tracto gastrointestinal que afecta a millones de personas en todo el mundo. La EII se divide en dos tipos principales: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). El objetivo del tratamiento en la EII es lograr la remisión clínica y endoscópica, reducir la discapacidad y prevenir complicaciones a largo plazo. La estrategia *treat to target* en la EII es un enfoque terapéutico que busca alcanzar objetivos específicos de tratamiento para mejorar la remisión clínica y endoscópica, reducir la discapacidad y prevenir complicaciones a largo plazo.

## ESTRATEGIA *TREAT TO TARGET*

Este proyecto se ha desarrollado como parte de la iniciativa del grupo IOIBD (*International Organization for the Study of IBD*) en el marco de consenso entre los expertos internacionales en EII después de una revisión cuidadosa de la evidencia existente<sup>1</sup>.

Identificó las herramientas para lograr el monitoreo correcto de los pacientes para alcanzar objetivos identificados con su corte recomendando metas que se deben lograr en un intervalos de tiempo planteados como objetivos inmediatos, a mediano y largo plazo (Fig. 1).

## SELECCIÓN ADECUADA DE PACIENTES

La selección adecuada de pacientes es un paso clave para la implementación exitosa de la estrategia *treat to target* en la EII. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento para determinar el nivel de actividad de la enfermedad y los objetivos de tratamiento adecuados. Varios factores deben considerarse al seleccionar pacientes para la estrategia *treat to target* en la EII, como la edad, el sexo, la duración

de la enfermedad, la localización y extensión de la enfermedad y los antecedentes de cirugía<sup>2</sup>.

Lograr la cicatrización de la mucosa por medio del tratamiento reduce el riesgo de requerir colectomía<sup>3</sup>. Aunque la colectomía brinda alivio sintomático, no cura la enfermedad y se asocia con complicaciones hasta en un tercio de los pacientes sometidos a este procedimiento<sup>4</sup>. Por ello lograr la meta de curación de la mucosa tiene mayor impacto en desenlace a largo plazo e incluso se ha estudiado el impacto en la calidad de vida.

## OBJETIVOS CLAROS DE TRATAMIENTO

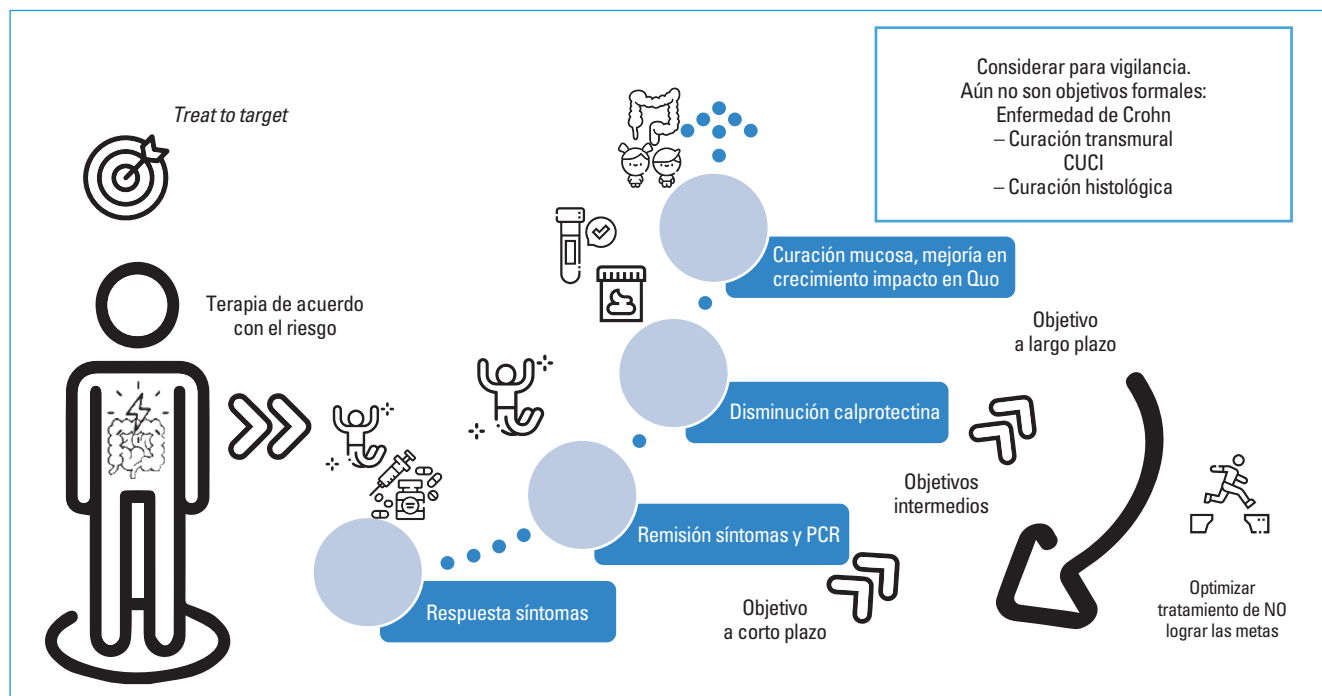
Establecer objetivos claros de tratamiento para cada paciente de manera individual es esencial para la implementación de la estrategia *treat to target* en la EII. Esto rompe el paradigma establecido de la pirámide conocida para escalar la terapia, iniciando en terapia convencional o con arsenal de uso de biológicos en pacientes con cuadros graves en su presentación.

Estos objetivos deben ser específicos, medibles, alcanzables, relevantes y oportunos para estandarizar el seguimiento e impacto. El establecimiento de objetivos claros de tratamiento permite una monitorización más efectiva y una evaluación precisa de la eficacia del tratamiento<sup>5</sup>.

La evidencia reciente indica que la cicatrización completa de la mucosa podría ser el objetivo terapéutico ideal en la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI)<sup>6</sup>.

Sin embargo es importante subrayar que la definición de la cicatrización mucosa sigue evolucionando y se deben considerar dos aspectos: la cicatrización endoscópica y la histológica porque la evidencia sugiere que las características microscópicas de la actividad pueden persistir en enfermedad macroscópicamente inactiva<sup>7</sup>.

Actualmente la adopción de esta meta no se ha logrado por falta de consenso. Los lineamientos actuales postulan que puede ser un objetivo en el futuro.



**Figura 1.** Tratamiento guiado por metas para enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica idiopática. CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; PCR: proteína C reactiva ultrasensible.

Los análisis de adopción de la estrategia *treat to target* en la práctica en mundo real reportan que, desafortunadamente, muchos de los médicos siguen tratando a los pacientes con CU sintomáticamente, por lo tanto, la adopción de la estrategia T2T parece estar rezagada<sup>8</sup>.

En la actualidad existen objetivos específicos e intervalos de tiempo establecidos en el seguimiento establecidos en la última actualización del consenso STRIDE II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) y la Organización Internacional para el Estudio de la EII (Fig. 2).

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

### Cicatrización endoscópica

Está ampliamente aceptado que el objetivo de curación endoscópica se asocia con mejores resultados a largo plazo y puede reducir el riesgo de daño intestinal<sup>9</sup>.

La inflamación de la mucosa, incluso en presencia de remisión clínica, se asocia con enfermedad a largo plazo, complicaciones, cuadros de exacerbación y cirugías<sup>10</sup>.

En el primer consenso STRIDE de la OIBD se seleccionó como el principal objetivo de tratamiento. La definición de hallazgos para considerar respuesta y remisión endoscópica señala como respuesta endoscópica una disminución > 50% en el SES-CD (puntuación simple endoscópica en EC) o CDEIS (índice endoscópico de severidad) y para remisión

endoscópica SES-CD 2 puntos o CDEIS < 3 y ausencia de ulceraciones (cualquier ulceración, incluso úlceras aftosas).

Para la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) la remisión endoscópica completa se encuentra relacionada con determinación de niveles de calprotectina fecal (CF) normal, la ausencia de sangre en la evacuaciones y de dolor abdominal se asocian con mejores puntuaciones en la escala endoscópica de Mayo, aceptando un objetivo de tratamiento a largo plazo una puntuación en la escala de Mayo 0 a 1.

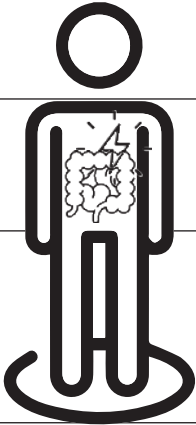




Varias puntuaciones endoscópicas se han explorado en la CUCI. El índice de severidad endoscópico colitis ulcerosa (UCEIS) es un índice endoscópico que utiliza seis parámetros, que incluyen integridad de la mucosa, patrón vascular y características de úlceras; se encuentra altamente correlacionado con la apariencia endoscópica y predice resultados clínicamente importantes.

Por lo tanto, la respuesta clínica y la remisión son objetivos valiosos a corto plazo en la CUCI, mucho más que en la EC<sup>11</sup>.

### Índices clínicos

Los síntomas clínicos están poco correlacionados con el grado de inflamación de la mucosa en la EII y es no es infrecuente descubrir una inflamación importante de la mucosa durante la remisión clínica completa<sup>12</sup>.



		<b>Respuesta clínica</b>	EC: disminución de al menos el 50% en PRO2 (dolor abdominal y frecuencia de deposiciones), y en niños disminución de PCDAI de al menos 12,5 puntos y en PCDAI de al menos 17,5 puntos. CU: disminución de al menos un 50% en PRO2 (sangrado rectal y frecuencia de deposiciones), y en niños disminución en PUCAI de al menos 20 puntos.
		<b>Remisión clínica</b>	EC: PRO2 (abdominal dolor 1 y frecuencia de deposiciones 3) o HBI < 5; en niños por PCDAI (< 10 puntos o < 7,5 excluyendo el elemento de altura) o PCDAI (< 12,5 puntos) CU: PRO2 (sangrado rectal ¼ 0 y frecuencia de deposiciones ¼ 0) o Mayo parcial (< 3 y sin puntuación > 1), y en niños PUCAI < 10 puntos.
		<b>Evaluación endoscópica y transmural</b>	La cicatrización endoscópica es un objetivo a largo plazo. La evaluación de la curación endoscópica se puede lograr mediante sigmoidoscopia o colonoscopia. Cuando no es factible, alternativas en EC puede ser cápsula endoscópica o enteroscopia con balón. La cicatrización endoscópica debe medirse por: a) EC: SES-CD < 3 puntos o ausencia de ulceraciones (p. ej., subpuntuaciones de ulceración SES-CD ¼ 0); b) CU: subpuntuación endoscópica Mayo ¼ 0 puntos, o UCEIS 1 punto.
		<b>Remisión histológica</b>	No es un objetivo de tratamiento ni en la EC ni en la CU. No obstante, en CU podría utilizarse como complemento de remisión endoscópica para representar un nivel más profundo de curación.

**Figura 2.** Objetivos específicos para enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). CU: colitis ulcerosa; HBI: escala de evaluación de heces Bristol; PCDAI: índice pediátrico de actividad de enfermedad de Crohn; PUCAI: índice pediátrico de actividad de colitis ulcerosa crónica idiopática y PRO2: desenlaces reportados por pacientes.

El ensayo CALM demostró que optimizar el tratamiento guiado solo por síntomas llevó a mayores tasas de complicaciones en pacientes con EC que guiar el tratamiento por una estrategia compuesta de actividad clínica y evaluación bioquímica, sumando el monitoreo de CF y proteína C reactiva (PCR)<sup>13</sup>.

Los niveles bajos de PCR se asocian con menores tasas de recaídas clínicas (área bajo el curva [AUC] de 0.70 a 0.72), mientras que los niveles elevados se asocian a mayor riesgo de recaída<sup>14</sup>. Además el seguimiento ha mostrado que los niveles normales de PCR en la semana 8-14 predice la remisión en un año y dos años en pacientes con terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF)<sup>15</sup>. El ensayo ACCENT pronosticó una respuesta sostenida duradera a infliximab en el 60% de los pacientes que lograron tener valor normal de la PCR en la semana 14 y una PCR > 5 mg/dl en la semana 22 predice pérdida de respuesta a anti-TNF en pacientes con EC<sup>16</sup>.

En los pacientes con CUCI se ha reportado que los niveles de la CF se relacionan con puntuaciones más bajas en la escala de Mayo. Se observó que una mediana de CF más baja (107 frente a 416 µg/g; p = 0.016) predijo la remisión endoscópica (MES ≤ 1) con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 77%, mientras que la CF < 200 µg/g predijo la remisión histológica con una sensibilidad del 71% y especificidad del 76%<sup>17</sup>.

## Curación transmural

Específicamente en pacientes con EC en quienes se afectan toda las capas del intestino, la curación de la mucosa puede no ser un objetivo total para establecer remisión de la enfermedad.

La ileocolonoscopía tiene un limitado papel en las estrategias de monitoreo estricto porque no puede ser realizada repetidamente. Por ello se recomiendan los estudios de extensión como enterorresonancia magnética o enterotomografía. Sin embargo, dada la limitada capacidad de los tratamientos actualmente disponibles para lograr curación transmural, el grupo IOIBD estuvo de acuerdo en considerar las imágenes considerarse como un adyuvante evaluación sin ser aún un objetivo formal.

## Síntomas manifestados por pacientes

Además de estos objetivos claros, deben examinarse otros elementos menos considerados. La inducción de la remisión debe ser rápida: desde la perspectiva del paciente, esto daría tiempo para retomar a la vida diaria actividades y reducir la pérdida de funcionalidad relacionada con la discapacidad. Por ello en la actualización del consenso STRIDE II se considera por primera vez establecer métricas reportadas por los pacientes, e incluso

existen foros donde se habla sobre remisión psicológica como mejora en aspectos de calidad de vida.

Diferentes percepciones de pacientes y sus médicos se han utilizado en forma arbitraria para medir la mejoría de la enfermedad. Se ha establecido una fuerte correlación de los desenlaces reportados por pacientes (PRO) con el bienestar del paciente, y se considera que es un objetivo que debe evaluarse temprano y con frecuencia a lo largo el curso de la enfermedad<sup>18</sup>.

Conociendo esto, es importante enfatizar que el objetivo de alcanzar una inducción rápida a la remisión y reducir la exposición a la terapia con esteroides puede no ser suficiente para garantizar el bienestar del paciente.

Por esto se desarrollaron empíricamente diferentes PRO, específicos para pacientes con CUCI y EC. El PRO utilizado en EC es el PRO2, que suma la frecuencia de deposiciones diarias y reporte de dolor abdominal además del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI).

Para los pacientes con CUCI se establece como PRO los parámetros subjetivos de la puntuación de Mayo, ausencia de sangrado rectal y normalización de la frecuencia de evacuaciones. En estos síntomas reportados por pacientes se conoce que existe correlación con la cicatrización endoscópica de moderada a alta, por lo cual se utiliza como medida objetiva de inflamación<sup>19</sup>.

Otros objetivos deben incluir abordar las manifestaciones extraintestinales comunes (EIM) de dolor en las articulaciones o piel participación, así como las EIM menos comúnmente consideradas, como dolor, fatiga, trastornos de salud mental y disfunción sexual<sup>20</sup>.

Con la evaluación de estos PRO se pretende definir claramente los objetivos que puedan impactar en la historia natural de la enfermedad.

## Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

En la actualidad el uso de marcadores específicos ayudan al monitoreo bioquímico de la actividad de la enfermedad de una manera no invasiva. En términos generales, la CF y la PCR han mostrado un adecuado rendimiento diagnóstico, independientemente de los valores de corte utilizados, con sensibilidad del 82%, especificidad del 72% y AUC de 0.84 para FC con la correlación de actividad endoscópica<sup>21</sup>. Por tanto con esta evidencia se sugiere utilizar la CF como diana terapéutica<sup>22</sup>.

Estudios señalan que los valores de corte 82 a 168 mg/g medidos en la semana 12 o 14 después del inicio de tratamiento de inducción predicen remisión clínica<sup>23</sup>.

En pacientes con CUCI los niveles normales de CF se han reportado como un predictor independiente de

supervivencia libre de recaída, supervivencia libre de colectomía y resultados a largo plazo.

## Histología

En los últimos años se ha propuesto la remisión histológica como el objetivo principal a largo plazo en el control de la enfermedad. Existen cada vez más estudios que postulan que la remisión profunda tiene mejores resultados. Sin embargo, los consensos de expertos califican la histología incluso con baja evidencia, y por tanto no debe incluirse como un objetivo de tratamiento formal en EII.

Esto se justifica por ser una herramienta en la cual faltan parámetros de medición bien validados, confiables y reproducibles. Por tanto es insuficiente para justificar optimización o cambio de terapia, y otra de las razones de que los tratamientos actualmente tienen una efectividad limitada para inducir la remisión histológica, sobre todo en EC, donde se mencionó antes que existe afección transmural. Se ha observado que solo el 13% de los pacientes con EC tratados con terapia de anti-TNF a largo plazo logró remisión histológica<sup>24</sup>.

## MONITORIZACIÓN REGULAR

La monitorización regular es esencial para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustarlo según sea necesario. La monitorización debe incluir exámenes clínicos, análisis de sangre y marcadores inflamatorios, endoscopias y otras pruebas según sea necesario. La frecuencia de la monitorización dependerá del nivel de actividad de la enfermedad y la terapia utilizada<sup>25</sup>.

La remisión temprana (a las 12 semanas) y profunda tuvo un menor riesgo de progresión de la enfermedad independientemente del seguimiento con un enfoque convencional o estricto<sup>26</sup>.

En el seguimiento a tres años de pacientes con EC del estudio CALM se encontró una tasa de remisión endoscópica a las 48 semanas del 45.9% en estricto control frente al 30.3% en el control clínico de rutina (lograr objetivos clínicos) ( $p = 0.010$ ). Y el estudio TAILORIX mostró que más que la estrategia utilizada, las tasa de cicatrización de la mucosa a las 12 semanas se asociaron con los niveles séricos de anti-TNF.

## CAMBIO TEMPRANO DE TERAPIA

Si los objetivos de tratamiento no se logran después de un periodo de tiempo determinado, se debe

considerar un cambio temprano de terapia. El cambio temprano de terapia puede mejorar los resultados a largo plazo y reducir el riesgo de complicaciones. La duración del tratamiento antes de considerar un cambio temprano de terapia dependerá del nivel de actividad de la enfermedad y la terapia utilizada. Se han propuesto diferentes tiempos de tratamiento antes de considerar un cambio temprano de terapia, como 12 semanas para la EC y ocho semanas para la CU<sup>27</sup>.

Abordar los factores de riesgo modificables es esencial para mejorar los resultados en la estrategia *treat to target* en la EII. Los factores de riesgo modificables incluyen el tabaquismo, la obesidad y la falta de actividad física. Los profesionales de la salud deben trabajar con los pacientes para abordar estos factores de riesgo y mejorar los resultados a largo plazo.

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO

El trabajo en equipo es esencial para la implementación exitosa de la estrategia *treat to target* en la EII. Los profesionales de la salud deben trabajar juntos para seleccionar los pacientes adecuados, establecer objetivos de tratamiento claros, monitorizar regularmente y ajustar la terapia según sea necesario. La colaboración entre especialistas en gastroenterología, reumatología, dermatología y otros campos relacionados también puede ser importante para el manejo efectivo de la EII.

## BENEFICIOS DE LA ESTRATEGIA *TREAT TO TARGET* EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La estrategia *treat to target* en la EII puede mejorar la remisión clínica y endoscópica, reducir la discapacidad y prevenir complicaciones a largo plazo. Los pacientes que logran los objetivos de tratamiento pueden experimentar una mejor calidad de vida y una reducción en los costos de atención médica a largo plazo. La implementación de la estrategia *treat to target* en la práctica clínica puede mejorar la atención al paciente y reducir la variabilidad en el tratamiento<sup>28</sup>.

## LIMITACIONES DE LA ESTRATEGIA *TREAT TO TARGET* EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A pesar de sus beneficios, la estrategia *treat to target* en la EII también tiene limitaciones y desafíos. La falta de acceso a los medicamentos adecuados, la variabilidad en

la respuesta del paciente a los tratamientos y la necesidad de una monitorización regular son algunas de las limitaciones. Los profesionales de la salud deben trabajar juntos para superar estos desafíos y mejorar los resultados de los pacientes con EII<sup>29</sup>.

## ÚLTIMAS INVESTIGACIONES SOBRE LA ESTRATEGIA *TREAT TO TARGET* EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Hay una cantidad creciente de investigaciones sobre la estrategia *treat to target* en la EII. Estudios recientes han demostrado que este enfoque terapéutico puede mejorar la remisión clínica y endoscópica en pacientes con EII. Un estudio multicéntrico europeo en pacientes con EII tratados con la estrategia *treat to target* mostró que el 80% de los pacientes alcanzó la remisión clínica después de 12 meses de tratamiento<sup>30</sup>.

## CONCLUSIONES

La estrategia *treat to target* en la EII es un enfoque terapéutico importante que busca alcanzar objetivos específicos de tratamiento para mejorar la remisión clínica y endoscópica, reducir la discapacidad y prevenir complicaciones a largo plazo. La selección adecuada de pacientes, el establecimiento de objetivos claros de tratamiento, la monitorización regular y la terapia escalonada son pasos clave para implementar con éxito esta estrategia. A pesar de sus limitaciones y desafíos, la estrategia *treat to target* en la EII puede mejorar significativamente los resultados de los pacientes con EII y mejorar la atención al paciente en la práctica clínica. Los profesionales de la salud deben trabajar juntos para implementar esta estrategia de manera efectiva y abordar los desafíos que puedan surgir.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
3. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
4. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: Outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:807-16.
5. D'Haen G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1434-47.

6. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: The ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:929-34.e2
7. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, et al. Effect of vedolizumab (antialpha4beta7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut.* 2018;67:43-52.
8. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, et al. Effect of vedolizumab (antialpha4beta7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut.* 2018;67:43-52.
9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* 2012;61:1619-35.
10. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(6):1409-22.
11. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, et al. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1081-8.
12. Laterza L, Piscaglia AC, Minordi LM, et al. Multiparametric evaluation predicts different mid-term outcomes in Crohn's disease. *Dig Dis.* 2018;36:184-93.
13. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;390:2779-89.
14. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:391-405.
15. Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, et al. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab antitumor necrosis factor-naïve Crohn's disease: predictors of efficacy in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:430-5.
16. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al.; ACCENT I trial. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* 2014;63:1721-7.
17. Mak WY, Buisson A, Andersen MJ Jr, et al. Fecal Calprotectin in Assessing Endoscopic and Histological Remission in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1294-301.
18. Melmed GY, Siegel CA. Quality improvement in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):423-40.
19. Restellini S, Chao CY, Martel M, et al. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1265-1275.e8.
20. Garcia NM, Cohen NA, Rubin DT. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:1121-8.
21. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27:299-306.
22. Haisma SM, Verkade HJ, Scheenstra R, et al. Time-to-reach Target calprotectin level in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69:466-73.
23. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-tumour necrosis factor alpha agents in inflammatory bowel disease: prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis.* 2014;46:974-9.
24. Tursi A, Elisei W, Picchio M, et al. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur J Intern Med.* 2014;25:485-90.
25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(6):1409-22.
26. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157:1007-18.
27. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009;58(8):492-500.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):228-38.
29. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, et al. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment—shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):857-69.
30. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-55.

## CAPÍTULO 5

# Inteligencia artificial en enfermedad inflamatoria intestinal

Miguel A. Tanimoto

### ANTECEDENTES

Hoy día estamos viendo como la inteligencia artificial (IA) está modificando cada aspecto de nuestra vida cotidiana, en el trabajo, en la movilidad, en la comunicación, en la economía y en la medicina.

La IA en medicina ha tenido un enorme desarrollo en los últimos 73 años (1950-2023) gracias a los avances tecnológicos de la computación y de la informática.

El concepto de usar a las computadoras para imitar un comportamiento inteligente fue descrito por primera vez en 1950 por el matemático Alan Turing en su libro *Computadoras e inteligencia*. Posteriormente, en 1955 John McCarthy, de la Universidad de Dartmouth (EE.UU.), reunió a un grupo de científicos para discutir y elaborar ideas sobre el tema de «las máquinas pensantes». McCarthy le dio a este nuevo campo el nombre de inteligencia artificial. Entre 1950 y 1960 se dieron los primeros pasos en ingeniería robótica, Sin embargo, en medicina la aceptación de esta importante área del conocimiento ha sido difícil y gradual.

A pesar de lo anterior, el final de esta década también fue un momento importante para la digitalización de la información médica. Es así, que en 1960 se creó la base de datos de la Librería Nacional de Medicina, que se convirtió en un recurso informático que ha acelerado la investigación biomédica y también ha permitido la divulgación y crecimiento de la IA en medicina.

### ¿QUÉ ES LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

Tratar de definirla es complicado, ya que cada quien tiene un concepto propio de lo que es inteligencia. En un modelo simplista de nuestro cerebro veríamos lo siguiente:

- Por medio de los órganos de los sentidos (vista, oído, gusto, tacto y olfato) recibimos estímulos que generan como salida una percepción.

- Es así como mediante la lógica que asocian millones de experiencias vividas y el cerebro es capaz de emitir un razonamiento sobre lo que está percibiendo.

Luego entonces, una entidad de IA debe ser capaz de:

- Percibir su entorno, reconocer la información y sus parámetros.
- Buscar y realizar el reconocimiento de patrones al identificar y reconocer sus características.
- Planear y ejecutar el curso apropiado de acción y realizar un razonamiento, es decir, aprender de la experiencia.

En el campo de la IA podemos encontrar diferentes subcategorías que corresponden a diferentes formas de imitar un comportamiento inteligente. En estas subcategorías encontramos:

- La robótica, que permite a una máquina moverse y adaptarse al entorno.
- El procesamiento del lenguaje natural, o *natural language processing*, que es la capacidad de entender el lenguaje hablado. Y/o a la capacidad de poder hablar y escuchar; un campo en el que se estudia la conversión de voz a texto y viceversa, así como la traducción simultánea de idiomas.
- El reconocimiento facial biométrico, que es uno de los más estudiados hoy en día.

Para comprender la IA y sus componentes existe el siguiente ejemplo: «Es un conjunto de cajas contenidas, de la más pequeña a la más grande».

En el nivel más interno tendríamos el aprendizaje automático, o *deep learning*, que es un conjunto de técnicas que van a «adaptar patrones» en función de lo que se quiere aprender para permitir construir, entrenar y usar a las llamadas redes neuronales convolucionales. Este aprendizaje se lleva a cabo almacenando miles de imágenes o datos sobre una patología específica en una base de datos. Después vienen las «redes neuronales convolucionales». En este nivel las imágenes almacenadas en la computadora sobre una patología son ponderadas para



analizar los puntos más significativos que identifican a una patología. Este conjunto de técnicas se inspira en el funcionamiento del sistema nervioso central. Y fueron concebidas ya desde los años 50, sin embargo no ha sido hasta el día de hoy que tenemos la capacidad tecnológica para el procesamiento de datos que puede permitir su funcionamiento.

Por último, tenemos al entrenamiento automático, o *machine learning*, que sucede cuando se le da una imagen «desconocida» o «nueva», es decir, que no está contenida en el acervo de datos del sistema inteligente, para que la compare con su base de datos numérica que ya tiene los datos «aprendidos» o ponderados y, entonces, pueda discernir sobre algún tipo de patología en milésimas de segundo. Así mismo, el sistema inteligente almacena las ponderaciones de esta nueva imagen para incrementar su acervo y «aprendizaje» de manera indefinida, lo cual depende de la capacidad de almacenaje del sistema en cuestión<sup>1,2</sup>.

## ¿CÓMO APRENDEN A VER IMÁGENES MÉDICAS LOS SISTEMAS INTELIGENTES?

Un pixel es un punto dentro del monitor de una computadora de tal manera que una sola letra está formada por un conjunto de pixeles o puntos y entre más pixeles tiene un monitor, más nítida es una imagen.

La computadora convierte las imágenes médicas en blanco/negro o escala de grises. Cada tono de gris es un pixel representado por un punto de esta imagen. La computadora interpreta los tonos de gris o puntos como números en una matriz y por medio de un algoritmo los simplifica o pondera hasta obtener los valores más significativos que le permitan acertar en milésimas de segundo con el diagnóstico de patologías específicas de imágenes médicas<sup>1,2</sup>.

## ¿QUÉ ES UNA RED NEURONAL CONVOLUCIONAL?

Es una red informática inspirada en el sistema nervioso central. Un ejemplo del volumen de información que debe manejar un sistema inteligente es el siguiente: si tenemos una imagen médica cuyo tamaño es de 227 x 227 píxeles, para representarla es necesario multiplicar 227 x 227 y el resultado es 51,529, que es el número necesario de neuronas artificiales o «ponderaciones» para la búsqueda de los puntos más significativos que identifiquen una patología.

Como en estas redes es necesario hacer múltiples niveles o ponderaciones, cada nivel es llamado convolución, que son la división en partes de una gran imagen hasta llegar a unos puntos o detalles mínimos que la identifican con mayor probabilidad<sup>1,2</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La biopsia sigue siendo el estándar para el diagnóstico de EII, sin embargo tiene algunas limitantes. En primer lugar es invasiva y en segundo lugar existe gran variabilidad interobservador a pesar del uso de puntajes como el de la clínica Mayo. La endoscopia tampoco permite distinguir las sutiles diferencias de los diferentes fenotipos de la EII.

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 240 locus de genes que se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EII, que pueden ayudar a distinguir entre enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa (CU)<sup>3,4</sup>. También se han desarrollado modelos de entrenamiento automático utilizando datos de la secuenciación del genoma para distinguir a los pacientes con EC de individuos sanos (con un área bajo la curva ROC: 0.816) sin la necesidad de histopatología<sup>5</sup>. Además, se han utilizado modelos de predicción metagenómicos, proteómicos y microbianos de entrenamiento automático para identificar firmas predictivas que distinguen EC y CU, lo que permite una mejor caracterización de los subtipos de EII y la estratificación del riesgo<sup>6-8</sup>. Por ejemplo, Seeley et al.<sup>9</sup> pudieron discernir entre EC y CU con una precisión del 76.9% utilizando un modelo de aprendizaje automático de vectores entrenado por espectrometría de masas basado en histología analizando las firmas de proteínas del tejido colónico. Otro algoritmo de selección combinado con un programa de vectores de soporte para diferenciar a los pacientes con CU de sujetos sanos en función de la expresión de 32 genes en muestras de tejido del colon<sup>10</sup>.

La subjetividad inherente a la evaluación endoscópica ha suscitado un gran interés por automatizar también la interpretación de imágenes en radiología. Se ha demostrado que el análisis asistido por entrenamiento automático de la tomografía computarizada y la resonancia magnética identifica eficazmente el daño estructural del intestino, así como la enfermedad estenosante en la enfermedad de EC<sup>11-13</sup>. Los programas de análisis de imágenes también se han adaptado para mejorar la eficiencia

de la revisión manual de imágenes de endoscopia con videocápsula endoscópica, que antes requería mucho tiempo<sup>14</sup>.

La IA también se ha utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad y mejorar la interpretación de las imágenes endoscópicas<sup>15-17</sup>.

Por ejemplo, una red neuronal convolucional pudo distinguir la remisión (Mayo 0-1) de la enfermedad moderada a grave (Mayo 2-3) con una sensibilidad del 83.0% y una especificidad del 96.0%<sup>16</sup>. Otro modelo de red neuronal convolucional fue capaz de detectar ulceraciones graves de EC con alta precisión, 0.91 para úlceras de grado 1 vs. grado 3<sup>18</sup>. También se ha demostrado que los sistemas de diagnóstico asistidos por computadora predicen de manera confiable la inflamación histológica persistente durante la endocitoscopia con una precisión del 91%, una sensibilidad del 74% y especificidad del 97%<sup>19</sup>.

## PREDICCIÓN DE LA RECURRENCIA Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

A pesar de los avances farmacológicos, los médicos aún no pueden predecir la respuesta al tratamiento en la EII. El enfoque de prueba y error en combinación con el impacto farmacoeconómico significativo de las terapias fallidas ha llevado a un interés creciente en el desarrollo de enfoques personalizados para el manejo de la EII. Con este fin se han desarrollado algoritmos de aprendizaje automático para analizar indicadores predictivos de respuesta a diversos tratamientos. En un estudio se demostró que un algoritmo de entrenamiento automático podría superar las pruebas convencionales de metabolitos de tiopurina para predecir la respuesta<sup>20</sup>. Estudios posteriores de Waljee et al.<sup>21,22</sup> incorporaron datos de los estudios GEMINI I y GEMINI II con vedolizumab, y demostraron que los modelos de entrenamiento automático también podrían usarse para predecir la remisión sin esteroides en pacientes con CU y EC. Otro estudio, con un modelo de entrenamiento automático, usó datos moleculares y clínicos para identificar biomarcadores predictivos de respuesta a infliximab en CU refractaria (precisión del 70%). Estos autores identificaron al factor de necrosis tumoral, al interferón gamma y al lipopolisacárido como reguladores potenciales de la respuesta al infliximab<sup>23</sup>. Recientemente, se usó el análisis de factores multiómicos para identificar paneles de biomarcadores transcriptómicos y genómicos que predijeran la respuesta al ustekinumab<sup>24</sup>.

## SISTEMAS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL QUE ASISTEN EN LAS COLONOSCOPIAS DE ESCRUTINIO

La extensión de la enfermedad y los años de inflamación crónica de los pacientes con EII conducen a un mayor riesgo de displasia y cáncer colorrectal. Por lo anterior, los pacientes con colitis extensa tienen hasta 19 veces más riesgo de cáncer colorrectal en comparación con la población general<sup>25</sup>. A pesar de las nuevas tecnologías con endoscopios de alta definición, magnificación y cro-moendoscopia, la morbilidad y la mortalidad por cáncer de la EII son un factor que ha propiciado el interés y el desarrollo de sistemas de detección asistidos por IA en las colonoscopias de escrutinio. Hoy en día ya existen varios sistemas inteligentes que permiten alertar al endoscopista sobre lesiones en tiempo real, mediante señales visuales o auditivas<sup>26</sup>. Incluso para los endoscopistas más experimentados, las redes neuronales convolucionales permiten mejorar la detección de adenomas durante las colonoscopias de escrutinio<sup>27</sup>.

Las redes neuronales convolucionales también pueden ayudar a diferenciar las neoplasias asociadas a colitis y los adenomas colorrectales esporádicos de las lesiones no neoplásicas<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONES

Sin duda la evaluación de imágenes asistida por computadora tiene el potencial de mejorar la forma en que interpretamos las imágenes diagnósticas para evaluar la actividad de la enfermedad. A pesar de lo anterior, aún existen varios obstáculos para su implementación sistemática en la práctica clínica. El análisis de grandes conjuntos de datos ha generado varias observaciones interesantes de enfermedades, pero estas no se han traducido necesariamente en beneficios clínicamente significativos. La naturaleza transversal de los conjuntos de datos del entrenamiento automático, la falta de modelos de IA validados y la escasez de explicaciones biológicas para las asociaciones propuestas dificultan establecer la causalidad o adherirse a las recomendaciones de decisión generadas por los algoritmos de IA. Además, los conjuntos de datos de los que dependen los sistemas de aprendizaje automático pueden estar incompletos o ser de mala calidad, lo que puede dar lugar a errores o sesgos sistemáticos<sup>29</sup>.

La naturaleza altamente sensible de los datos clínicos hace que sea logísticamente difícil compartirlos libremente entre las organizaciones, un obstáculo potencialmente superado por los registros médicos electrónicos

universales. También es necesario adherirse a formatos de datos unificados, así como desarrollar instalaciones seguras de almacenamiento en la nube para extraer fácilmente grandes volúmenes de datos<sup>30</sup>. Además, diversos grados de datos clínicos se encuentran en forma de notas escritas, lo que dificulta la recopilación de datos para introducirlos en modelos matemáticos de aprendizaje automático. Esto se puede superar mediante el desarrollo de *software* de procesamiento de lenguaje natural para extraer datos del texto que puedan dictarse a la computadora<sup>31</sup>. Otros desafíos incluyen la alta dimensionalidad de los datos clínicos, el ajuste excesivo de los modelos de entrenamiento automático, los problemas de seguridad de los datos y la confiabilidad de los modelos que se generalizarán a la población objetivo<sup>29</sup>.

Superar los obstáculos para el aprendizaje automático en la EII requerirá esfuerzos de colaboración entre médicos, estadísticos y bioinformáticos para desarrollar algoritmos capaces de generar resultados clínicamente significativos. También se necesitan ensayos aleatorizados prospectivos para confirmar la eficacia y la seguridad de la toma de decisiones asistida por IA antes de que realmente pueda trasladarse a la cabecera del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mukhamediev RI, Popova Y, Kuchin Y, et al. Review of Artificial Intelligence and Machine Learning Technologies: Classification, Restrictions, Opportunities and Challenges. *Mathematics*. 2022;10(15):2552.
- Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(4):230-43.
- Matalka II, Al-Omari FA, Salama RM, et al. A novel approach for quantitative assessment of mucosal damage in inflammatory bowel disease. *Diagn Pathol*. 2013;8:156.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387:156-67.
- Jeong CS, Kim D. Inferring Crohn's disease association from exome sequences by integrating biological knowledge. *BMC Med Genomics*. 2016;9(Suppl 1):35.
- Pasolli E, Truong DT, Malik F, et al. Machine Learning Meta-analysis of Large Metagenomic Datasets: Tools and Biological Insights. *PLoS Comput Biol*. 2016;12:e1004977.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382-92.
- Seeley EH, Washington MK, Caprioli RM, et al. Proteomic patterns of colonic mucosal tissues delineate Crohn's colitis and ulcerative colitis. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7:541-9.
- Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting ulcerative colitis from colon samples using efficient feature selection and machine learning. *Sci Rep*. 2020;10:13744.
- Stidham RW, Enchakalody B, Waljee AK, et al. Assessing Small Bowel Stricture and Morphology in Crohn's Disease Using Semi-automated Image Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:734-742.
- Tielbeek JA, Vos FM, Stoker J. A computer-assisted model for detection of MRI signs of Crohn's disease activity: future or fiction? *Abdom Imaging*. 2012;37:967-73.
- Mahapatra D, Vos FM, Buhmann JM. Active learning-based segmentation of Crohn's disease from abdominal MRI. *Comput Methods Programs Biomed*. 2016;128:75-85.
- Kumar R, Zhao Q, Seshamani S, et al. Assessment of Crohn's disease lesions in wireless capsule endoscopy images. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59:355-62.
- Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, et al. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images from Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:2150-7.
- Stidham RW, Liu W, Bishu S, et al. Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading endoscopic Disease Severity of Patients with Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e193963.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:17-30.
- Maeda Y, Kudo SE, Mori Y, et al. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019;89:408-15.
- Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al. Characterization of Colorectal Lesions Using a Computer-Aided Diagnostic system for Narrow-Band Imaging Endocytoscopy. *Gastroenterology*. 2016;150:1531-2.e3.
- Waljee AK, Joyce JC, Wang S, et al. Algorithms outperform metabolite tests in predicting response of patients with inflammatory bowel disease to thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:143-50.
- Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting corticosteroid-free endoscopic remission with vedolizumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:763-22.
- Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting Corticosteroid-Free Biologic Remission with Vedolizumab in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1185-92.
- Zarringhalam K, Enayetallah A, Reddy P, et al. Robust clinical outcome prediction based on Bayesian analysis of transcriptional profiles and prior causal networks. *Bioinformatics*. 2014;30:i69-i77.
- Verstockt B, Sudahakar P, Creyns B, et al. An integrated multi-omics biomarker predicting endoscopic response in ustekinumab treated patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13:S072-S073.
- Guillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35:1590-2.
- Alagappan M, Brown JRG, Mori Y, et al. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(10):239-49.
- Karnes WE, Alkayali T, Mittal M, et al. Automated Polyp Detection Using Deep Learning: Leveling the Field. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:AB376-AB377.
- Selaru FM, Xu Y, Yin J, et al. Artificial neural networks distinguish among subtypes of neoplastic colorectal lesions. *Gastroenterology*. 2002;122:606-13.
- Stafford IS, Kellermann M, Mossotto E, et al. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases. *NPJ Digit Med*. 2020;3:30.
- Mandl KD, Mandel JC, Murphy SN, et al. The SMART Platform: early experience enabling substitutable applications for electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19:597-603.
- Hou JK, Chang M, Nguyen T, et al. Automated identification of surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease using natural language processing. *Dig Dis Sci*. 2013;58:936-41.

# Monitorización estrecha y optimización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Laura Ofelia Olivares Guzmán

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades de naturaleza progresiva y sin el tratamiento adecuado y oportuno pueden resultar en complicaciones irreversibles a largo plazo<sup>1</sup>. Históricamente el tratamiento de estas enfermedades se ha enfocado en medir la resolución de los síntomas, pero existe una clara desconexión entre los síntomas y la inflamación activa de la mucosa en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>2</sup>.

En un intento de modificar la historia natural de la enfermedad y obtener mejores resultados a largo plazo se adaptó el concepto de *treat to target*, en español «tratar por objetivos»<sup>3</sup>, como modelo de vigilancia continua de la enfermedad, con la subsecuente optimización del tratamiento que se esté utilizando. A su vez las estrategias de tratamiento actuales intentan tratar más allá de los síntomas mediante la normalización de los marcadores objetivos de inflamación, teniendo como objetivo la curación (remisión) de la mucosa. Los objetivos que cumplir y la periodicidad para realizar estudios de vigilancia durante el tratamiento de la enfermedad inflamatoria han sido establecidos en las recomendaciones actualizadas de estudio de los tratamientos por objetivos seleccionados (STRIDE II, *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease II*)<sup>4</sup>. La resolución de los síntomas de forma temprana es la clave para mitigar la progresión de la enfermedad y el pronóstico.

La EC y la CU son condiciones muy heterogéneas en su expresión clínica. Algunos pacientes tienen una enfermedad muy agresiva, pasando por numerosas terapias, mientras que aproximadamente una tercera parte presentan un curso benigno de la enfermedad<sup>5</sup>. Nuestra habilidad para predecir la respuesta al tratamiento o el curso de la enfermedad es pobre. Como sea, las estrategias de monitoreo se han convertido en el pivote del manejo de la enfermedad inflamatoria. El monitoreo apropiado nos ayuda a establecer cuándo tomar las decisiones correctas de tratamiento y ayudarnos a documentar remisión;

además, realiza cuándo las decisiones de tratamiento no están funcionando, proporcionándonos la oportunidad de cambiar el manejo en tiempo y forma de manera que las complicaciones de la enfermedad se puedan minimizar. Como sea, quién, cómo y qué tan frecuente debemos monitorear para lograr el mayor impacto en nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria? En este capítulo se provee de estrategias para lograr un monitoreo proactivo.

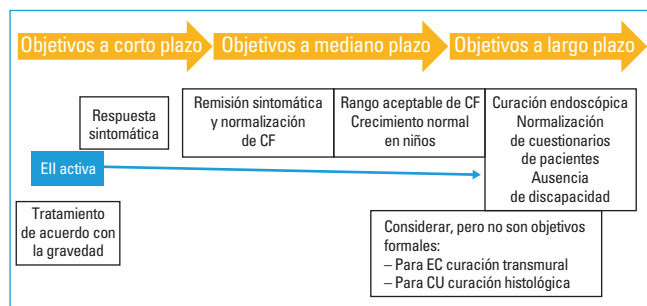
## CONJUNTO DE HERRAMIENTAS ACTUALES PARA EL MONITOREO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El rol del monitoreo es asegurarnos de que los pacientes, además de sentirse bien, cursen con resolución de la inflamación de la mucosa, ya que es la única forma de evitar complicaciones de la enfermedad.

Tenemos una variedad de herramientas para el monitoreo de la enfermedad a nuestra disposición para ayudarnos a diagnosticar, evaluar y monitorear la EII, que incluyen síntomas clínicos, resultados reportados por los pacientes (PRO), biomarcadores serológicos, biomarcadores fecales, estudios de imagen e ileocolonoscopía. Para lograr una evaluación objetiva y estandarizada se han desarrollado numerosos sistemas, primero para usarse en ensayos clínicos, aunque varios de ellos han sido simplificados y se pueden adoptar en la práctica clínica diaria. Las recomendaciones más recientes son las del STRIDE II, propuestas y actualizadas para lograr un tratamiento por objetivos en los pacientes con EII (Fig. 1).

## Síntomas clínicos y resultados reportados por los pacientes

Los síntomas clínicos han sido el pilar fundamental del monitoreo y seguimiento de la enfermedad inflamatoria.



**Figura 1.** Objetivos de tratamiento en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (adaptada de Turner et al., 2021<sup>4</sup>). CF: calprotectina fecal.

Sin embargo la limitación principal es que los síntomas correlacionan muy pobremente con la inflamación endoscópica, especialmente en la EC<sup>2</sup>. Para demostrar esto, el estudio CALM (Eficacia y seguridad de dos algoritmos de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa) demostró que la estrategia de basar la respuesta al tratamiento únicamente en los síntomas resultó en tasas inferiores de curación mucosa comparado con la estrategia de monitoreo combinando la evaluación de los síntomas y biomarcadores (calprotectina fecal [CF] y proteína C reactiva [PCR])<sup>6</sup>. Incluso así, evaluar los síntomas a la par de los biomarcadores es esencial, sobre todo si el paciente no reporta mejoría, porque para los pacientes la resolución de los síntomas es el objetivo más importante. Las recomendaciones del estudio STRIDE II plasman bien este concepto, sugiriendo la respuesta clínica y la remisión clínica como objetivos a corto y mediano plazo. Para definir la respuesta y remisión clínica están disponibles los índices: Índice Harvey-Bradshaw e Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (DAI) en EC y puntaje parcial de Mayo en CU.

La evaluación de la PRO se basa en la percepción del paciente de su enfermedad y los síntomas pueden diferir de forma importante de la evaluación o percepción del médico tratante. Las recomendaciones de STRIDE II también incluyen la definición de la respuesta clínica y remisión basada en el puntaje PRO-2 tanto para CU como para la EC<sup>7</sup>.

## Biomarcadores para el monitoreo de la enfermedad inflamatoria intestinal

### Proteína C reactiva

Es el biomarcador más utilizado para el monitoreo de la EII, es fácil de realizar y económico. Pueden realizarse varias mediciones en el seguimiento de la enfermedad. Tiene una vida media corta de 19 horas, así que

disminuirá rápidamente del comienzo a la resolución de la inflamación<sup>2</sup>. Su correlación endoscópica con la actividad de la EII es muy moderada, su mayor valor es que tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad (especificidad: 0.92, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.72-0.96; sensibilidad 0.49, IC95%: 0.34-0.64). En EC, los niveles bajos de PCR están asociados con riesgo reducido de recaída clínica. La PCR también puede predecir la respuesta al tratamiento. En el ensayo ACCENT 1 (Eficacia y seguridad del Infliximab en pacientes con EC moderada a severa) los pacientes con niveles séricos inferiores a 5 mg/dl a la semana 14 fueron más propensos a mantener una respuesta comparados con aquellos pacientes con niveles séricos > 5 mg/dl. La PCR también ha demostrado predecir el riesgo de recaída cuando se discontinúa el tratamiento. El rendimiento pronóstico de la PCR es inferior en CU que en EC, esto probablemente se pueda atribuir a que en la CU la inflamación está confinada a la mucosa<sup>8</sup>, pero los datos con los que contamos de la PCR y su desempeño en la CU son limitados. Y además el 15% de los pacientes puede que no presenten respuesta a la PCR. Otros factores que pueden influir en los niveles séricos de PCR son la edad, sexo y polimorfismos genéticos. Actualmente las recomendaciones STRIDE II refieren que la normalización de la PCR (a valores por debajo de 5 mg/dl) deben ser considerados un objetivo a corto y mediano plazo, pero no es suficiente a largo plazo<sup>4</sup>.

### Calprotectina fecal

La CF es el biomarcador no invasivo más estudiado. Consiste en una proteína del citoplasma predominantemente proveniente de los neutrófilos que han sido reclutados del colon. Los niveles son estables en la materia fecal durante 72 horas y pueden ser medidos mediante el uso de una enzima cuantitativa ligada. Tiene la propiedad de poder distinguir entre la EII activa y en remisión endoscópica, es un excelente marcador de la inflamación de la mucosa tanto para la CU como para la EC y también puede utilizarse para ayudar a monitorear la respuesta al tratamiento. Es superior a otros biomarcadores en predecir recaídas de la EII (CF área bajo la curva [AUC]: 0.89 [IC95%: 0.86-0.91] vs. PCR AUC: 0.72 [IC95%: 0.68-0.76]). En nuestro país la CF cuantitativa sigue siendo poco accesible en relación con los costos. Sin embargo, de contar con esta herramienta en los escenarios adecuados sigue siendo una ventaja sobre estudios invasivos<sup>9</sup>. El estudio CALM fue el primer ensayo controlado que demostró la efectividad de la estrategia basada en biomarcadores que incluyen CF (escalando dosis basado en la CF de 250 mg/g, PCR 5 mg/l, DAI < 150 o uso de prednisolona en



la semana previa) resultando en curación de la mucosa superior y con tasas de remisión a un año comparado con la estrategia de tratamiento basada únicamente en los síntomas (disminución en la escala de CDAI < 100 puntos comparado del basal de 200 o el uso de prednisona reciente, una semana). A su vez, un valor de CF > 250 mg/g se comparó para decidir la optimización de tratamiento<sup>9,10</sup>. Estos datos han establecido el rol de la CF en el monitoreo de la enfermedad pero también en la optimización del tratamiento. En el postanálisis del estudio CALM, la PCR < 5 mg/dl en combinación con una CF < 250 mg/g a la semana 48 fue el mejor predictor para documentar el objetivo final, la curación mucosa (Índice endoscópico de la enfermedad de Crohn [CDEIS] < 4) y la ausencia de úlceras profundas.

El punto de corte aceptado de CF es de 250 mg/g<sup>9</sup>. Algunos estudios han demostrado una correlación débil entre la CF y la EC ileal aislada comparada con la enfermedad colónica<sup>11</sup>. Otros escenarios donde el punto de corte podría diferir son en el contexto de la EC posquirúrgica. El ensayo POCER (Estudio para la Recurrencia Endoscópica Posquirúrgica en la Enfermedad de Crohn) demostró que un valor de CF > 100 mg/g era el mejor predictor de recurrencia posterior a una cirugía<sup>11</sup>. Hay otras debilidades a considerar del uso de la CF, las cuales incluyen la falta de especificidad para la EII, la variabilidad intraindividual y la baja aceptación por parte del paciente comparada con otros biomarcadores séricos y de imagen (costos, dar muestra de heces) y que los valores de CF pueden elevarse por otras patologías que incluyen infecciones gastrointestinales, colitis microscópica, enfermedad celíaca, úlcera péptica, cáncer colorrectal o medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos.

## Estudios de imagen

Los estudios de imagen juegan un papel en el manejo y evaluación de la EII. Pueden ser utilizados tanto para evaluar la curación de la mucosa como la curación transmural<sup>12</sup>, así como para el monitoreo de la respuesta al tratamiento de los pacientes. Además de poder evaluar segmentos gastrointestinales que no pueden ser evaluados con los estudios de endoscopia, también es útil para evaluar complicaciones de la enfermedad (p. ej., enfermedad estenosante), así como la evaluación de la enfermedad perianal.

## Resonancia magnética

Para la EC el estudio de imagen mejor estudiado es la resonancia. Las alternativas incluyen la enterotomografía.

Para ayudar a estandarizar el desempeño de la resonancia magnética en la EC, se desarrollaron sistemas de puntajes de actividad; el índice de actividad de la resonancia magnética o puntaje de MaRIA, el índice Clermont y el puntaje de Nancy, todos desarrollados para poder correlacionar con la presencia de inflamación mucosa. Y aunque estos sistemas han resultado poco prácticos para su uso sistemático, las recomendaciones STRIDE II sugieren usar el puntaje de MaRIA para ayudar a definir la presencia de inflamación mucosa<sup>13</sup>.

Algunas de las limitaciones del uso de la resonancia magnética son que su realización requiere tiempo, los costos y, por último, que requiere el análisis por un radiólogo experto. Muchos de los sistemas de puntaje radiológico son laboriosos, esto hace que su uso para el monitoreo continuo sea limitado.

## Ultrasonido intestinal

El uso del ultrasonido para la evaluación de la actividad de la EII se ha vuelto más común. Una de sus mayores virtudes es que puede realizarse rápido, fácil y varias veces en el seguimiento, así como puede ser tomado como punto de partida y para la toma de decisiones rápidas. Además ya hay sistemas de puntaje disponibles. Sus desventajas son el pobre desempeño al momento de evaluar el intestino proximal y el recto y que su uso está limitado a centros de especialidad en EII, aunque los médicos lo comienzan a usar más y se están capacitando cada vez más<sup>13</sup>.

## Ileocolonoscopia

El criterio para realizar y monitorear la EII con la ileocolonoscopia es el de evaluar la mucosa. La curación mucosa ha demostrado reducir las recaídas, hospitalizaciones y tasas de cirugía. Así mismo, por sí sola la ileocolonoscopia es uno de los objetivos de tratamiento de la EII. Existen varios sistemas de puntaje de severidad para la evaluación de la mucosa. El más utilizado es el CDEIS y el puntaje endoscópico simple para la EC y el Índice de severidad endoscópica para la CU y el subpuntaje endoscópico de Mayo en CU. El concepto de remisión profunda implica la necesidad de resolución de los síntomas además de curación de la mucosa. Los pacientes que llegan a tener esta remisión profunda han demostrado tener mejores resultados comparados con los pacientes que solo tienen curación de la mucosa. Otros beneficios de la ileocolonoscopia incluyen la habilidad de obtener biopsias para poder evaluar la actividad histológica; aunque los beneficios de la curación mucosa están bien establecidos, los estudios prospectivos de usar la ileocolonoscopia para basar el tratamiento son

limitados. Las desventajas del uso de la ileocolonoscopia incluyen los costos, los riesgos que conlleva un estudio invasivo, la sedación y la tolerancia de los pacientes a la repetición de este estudio.

## Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica (CE) es un método no invasivo muy importante porque puede ser utilizado de forma segura para visualizar la mucosa del intestino delgado. Los beneficios sobre otros estudios como la enteroscopia es que es relativamente bien tolerado y seguro, así que se pueden hacer estudios repetidos con un impacto limitado. En la EC puede ser utilizado para evaluar la actividad y curación de la mucosa, así como para evaluar las áreas proximales del intestino delgado que no pueden ser evaluadas por estudios convencionales de endoscopia como la ileocolonoscopia<sup>14</sup>. Es importante enfatizar que la disponibilidad de este tipo de estudios no invasivos para la vigilancia y control de la EC es mucha, por ejemplo los pacientes con enfermedad yeyunal están en riesgo incrementado de tener complicaciones en el curso de la enfermedad. Además es útil para evaluar a los pacientes que tienen discrepancias entre la severidad clínica, los parámetros de los biomarcadores y los hallazgos de los estudios endoscópicos o radiológicos, un ejemplo de esto sería cuando existen síntomas de actividad más una CF elevada, pero una ileocolonoscopia o resonancia normales. Además tiene un papel importante en la detección de recurrencia de EC posquirúrgico. El puntaje utilizado para determinar la actividad en intestino delgado basado en la CE es el puntaje de Lewis.

Las limitaciones de la CE incluyen retención de la cápsula, costos, acceso limitado y, por último, que se requiere de un especialista con entrenamiento. Actualmente están disponibles las cápsulas colónicas y panentéricas, Pillcam® (Medtronic), con buenos resultados para evaluar la inflamación mucosa en CU y EC respectivamente. Y cabe mencionar que se actualizan algoritmos para poder automatizar el reporte y mejorar el desempeño diagnóstico (desarrollo de inteligencia artificial)<sup>14</sup>.

## EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA INCAPACIDAD POR ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Es bien reconocido que la EII tiene un impacto significativo en la vida social y psicosocial de los pacientes que la padecen. Los niveles bajos en los cuestionarios de calidad de vida (QOL) y niveles altos en discapacidad están asociados con un incremento indirecto en los costos médicos

relativos a la EII. Se deben monitorear estos parámetros junto con los parámetros objetivos de la enfermedad. Las recomendaciones STRIDE II incluyen la normalización de los cuestionarios (QOL) y reducción en la discapacidad como objetivos a largo plazo en EII. El cuestionario de QOL más utilizado es el cuestionario de EII, que inicialmente fue diseñado para ensayos clínicos, pero ya cuenta con versiones más prácticas. El índice de incapacidad de EII es el único sistema específico validado disponible para el seguimiento y monitoreo de la incapacidad por EII, pero su uso en la consulta no es práctico. Otros aspectos importantes para monitorear y preguntar al paciente en el control de la enfermedad incluyen el estado de ánimo, la calidad de sueño, la fatiga, la dieta y la función sexual<sup>15</sup>.

## MOMENTOS EN EL MONITOREO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII puede ser monitoreada con diferentes objetivos, ya sea para evaluar recaída en EC posquirúrgica, para vigilar remisión de la enfermedad, detectar recaídas de forma temprana o sin actividad clínica aún y para evaluar la eficacia de las tratamientos. La vigilancia proactiva evita complicaciones a largo plazo de la EII y previene daño irreversible a tiempo. Por ejemplo, en la CU, donde el daño acumulativo de la inflamación persistente de la actividad de la enfermedad ha demostrado aumentar el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

## CONCLUSIONES

La estrategia de monitoreo ideal aleja a los pacientes de recaídas graves y ayuda a la detección de actividad subclínica, así como evita complicaciones serias. Como sea el monitoreo de la EII debería ser proactivo, no reactivo. El estudio STRIDE II recomienda que no solo se sigan las metas terapéuticas de la EII, sino que también guíen el tiempo en que se deben lograr esos objetivos, y si estos objetivos no se cumplen, entonces cambiar de estrategia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:14-23.
2. Gracie DJ, Williams CJ, Sood R, et al. Poor correlation between clinical disease activity and mucosal inflammation, and the role of psychological comorbidity, in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:541-51.

3. Colombel J-F, d'Haens G, Lee W-J, et al. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2019;14:254-66.
4. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570-83.
5. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412-22.
6. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2779-89.
7. Aniwan S, Bruining DH, Park SH, et al. The combination of patient-reported clinical symptoms and an endoscopic score correlates well with health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *J Clin Med*. 2019;8:1171.
8. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:391-405.
9. Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23:7387-96.
10. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2779-89.
11. Zittan E, Kelly OB, Gralnek IM, et al. Fecal calprotectin correlates with active colonic inflammatory bowel disease but not with small intestinal Crohn's disease activity. *JGH Open*. 2018;2:201-6.
12. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;157:1007-18.e7.
13. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-85.
14. González-Suárez B, Rodríguez S, Ricart E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance enterography for the assessment of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:775-80.
15. Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut*. 2017;66:588-96.

## CAPÍTULO 7

# Impacto de la remisión histológica en colitis ulcerativa crónica idiopática y de la remisión radiológica en la enfermedad de Crohn

Fabiola Maely González Ortiz

### IMPACTO DE LA REMISIÓN HISTOLÓGICA EN COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa colorrectal que resulta de la interacción de factores ambientales en un individuo genéticamente susceptible. Sabemos que esta enfermedad se caracteriza por periodos de actividad y remisión y en las últimas décadas el objetivo terapéutico en estos pacientes se ha modificado constantemente debido al desarrollo de nuevos fármacos.

Para implementar las estrategias terapéuticas óptimas, así como para el seguimiento de los pacientes con CUCI, la ileocolonoscopia con toma de biopsias ha demostrado ser la mejor herramienta para evaluar la actividad y severidad de la enfermedad<sup>1</sup>.

La remisión clínica abarca la resolución de los síntomas clínicos definido por la normalización de la frecuencia de las evacuaciones (menor de tres por día) y el cese del sangrado rectal. La subpuntuación endoscópica del *score* de Mayo (MSe) es el sistema de puntuación más utilizado en la evaluación de la actividad endoscópica en la CUCI. Aunque un MSe de 0 es el objetivo óptimo, no hay información suficiente para recomendarlo para todos los pacientes, así pues, un MSe de 1 debería ser un objetivo mínimo para lograr la cicatrización de la mucosa. Se ha reportado que aquellos pacientes que logran la cicatrización de la mucosa tienen mejores resultados a largo plazo, incluidas tasas más altas de remisión clínica sostenida, remisión clínica libre de corticosteroides, tasas reducidas de recaída de la enfermedad, menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal, hospitalización y colectomía<sup>2</sup>.

Hoy en día sabemos que la curación mucosa endoscópica no necesariamente refleja enfermedad microscópica quiescente. A pesar de los resultados encontrados en los años noventa por Riley et al., no se prestó mayor importancia a la inflamación microscópica como factor

pronóstico del curso de la enfermedad en la CUCI hasta hace pocos años<sup>3</sup>.

Se han publicado aproximadamente 22 diferentes *scores* de actividad histológica en CUCI. Sin embargo, solamente dos de ellos se encuentran validados (Índice histopatológico Robarts e Índice Nancy) y algunos de ellos han sido al menos parcialmente validados (*score* de Riley, Geboes y Gupta). Estos han sido comparados, evidenciando una correlación entre ellos cercana al 100%, así como con el *score* endoscópico de Mayo para la estratificación de la actividad endoscópica<sup>4</sup>.

El Índice de Riley fue el primero que analizó cambios estructurales e infiltrado inflamatorio como actividad histológica, reportando que en los pacientes con presencia de infiltrado inflamatorio agudo en las biopsias, el 52% recaían en el primer año, mientras que en ausencia de este, solamente el 25% presentaron recaída. El *score* de Geboes es el más utilizado internacionalmente, dado que considera la presencia de eosinófilos y plasmocitosis basal en la lámina propia<sup>5</sup>. La plasmocitosis basal ha sido identificada como predictor de falla al tratamiento y recaídas, por lo que se sugiere su evaluación en la biopsia con fines pronósticos<sup>6</sup>. La desventaja del *score* de Geboes es su complejidad, lo cual limita su uso en la práctica clínica. Por ese motivo, recientemente se desarrolló el *score* simplificado de Geboes, que reduce las subcategorías pero mantiene la plasmocitosis basal, mostrando una buena correlación con el *score* original y con la actividad endoscópica<sup>7</sup> (Tabla 1).

Aún no existe una definición exacta de remisión histológica, sin embargo en la mayoría de los índices histológicos se considera la ausencia de infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la mucosa, la presencia de infiltrado de eosinófilos en la lámina propia también ha sido identificada en pacientes con enfermedad activa. La inflamación microscópica persistente, tanto aguda como crónica, se ha asociado también en diversos reportes con mayores

Tabla 1. Índice histológico de Geboes modificado

Tabla 1. Índice histológico de Geboes modificado			
Parámetro histológico			
Grado 0 No actividad inflamatoria	0.0 No anomalidades	0.1 Cambios en la arquitectura	0.2 cambios arquitectónicos más infiltrado crónico mononuclear
Grado 1 Plasmocitosis basales	1.0 No incremento	1.1 Incremento leve	1.2 Incremento marcado
Grado 2A Eosinófilos en lámina propia	2A.0 No incremento	2A.1 Incremento leve	2A.2 Incremento marcado
Grado 2B Neutrófilos en lámina propia	2B.0 No incremento	2B.1 Incremento leve	2B.2 Incremento marcado
Grado 3 Neutrófilos en epitelio	3.0 No	3.1 < 50% de criptas comprometidas	3.2 > 50% criptas comprometidas
Grado 4 Daño epitelial: criptas y epitelio	4.0 No	4.1 Marcada atenuación	4.2 Probable destrucción de criptas/probables erosiones
	4.3 Destrucción evidente de criptas: erosiones	4.4 Úlcera o tejido de granulación	

tasas de recaídas, hospitalizaciones, colectomías y riesgo de cáncer colorrectal<sup>8</sup>.

En los últimos años se ha enfatizado la evaluación de la actividad histológica en los pacientes con CUCI, debido a que se sugiere que la actividad histológica es un mejor predictor de recaídas, necesidad de hospitalización, resecciones quirúrgicas y el desarrollo de cáncer colorrectal<sup>9</sup>.

En el año 2015, el comité *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE) propuso el enfoque de tratamiento por objetivos (*treat to target*) para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cambiando el objetivo del tratamiento apuntando a prevenir complicaciones de la enfermedad como displasia y/o cáncer, hospitalizaciones y colectomía mediante el control de parámetros objetivos de actividad de la enfermedad (biomarcadores fecales, evidencia endoscópica de inflamación). Usando el enfoque *treat to target* en CUCI, la remisión histológica no se recomienda actualmente como objetivo terapéutico debido a la falta de validación en términos de impacto en la evolución de la enfermedad<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, aproximadamente el 25% de pacientes que presentan remisión endoscópica, presentarán recaídas durante el seguimiento al año, lo cual se podría atribuir a que los pacientes con remisión endoscópica podrían tener aún actividad histológica. La remisión histológica en CUCI se define como la normalización de la imagen microscópica de la mucosa colónica<sup>10</sup>.

En un estudio realizado por Bessissow et., que incluyó 75 pacientes con CUCI y remisión endoscópica (*score* de Mayo 0), evidenciaron que el 40% presentaban actividad histológica en las biopsias (*score* de Geboes 3.1) y el 21% plasmocitosis basal. Al realizar un análisis multivariante se comprobó que la presencia de plasmocitosis basal fue un

predictor independiente de recaída durante el seguimiento (OR: 5.1;  $p = 0.019$ )<sup>11</sup>.

En un estudio observacional prospectivo se demostró que la remisión histológica está asociada con la remisión clínica en el 87% de los pacientes al cabo de un año con base en la puntuación inicial<sup>12</sup>. Además, lograr la remisión histológica en CUCI se correlaciona con la remisión libre de corticosteroides y la ausencia de recurrencia clínica después de tres años de seguimiento, asociándose con tasas más bajas de hospitalización y uso de corticosteroides después de un seguimiento medio de seis años<sup>13</sup>.

Aunque estos resultados muestran una buena asociación entre la histología y el curso de la enfermedad, su falta de validación limita su uso en la práctica clínica. En el futuro, los estudios moleculares pueden ofrecer información tisular complementaria para el examen histológico en CUCI. Se ha identificado que los niveles de ARNm en la mucosa del gen 15 estimulado por interferón (*ISG15*) están asociados con la remisión clínica en CUCI<sup>14</sup>. En un estudio realizado por Manuc et al. se identificaron 31 genes con una correlación significativa con la puntuación de actividad histológica de Geboes, si bien la gravedad de las lesiones histológicas es paralela a la magnitud de la expresión génica, podrían conjeturarse vías moleculares como parte del proceso fisiopatológico, por lo que la persistencia de anomalías genéticas de la mucosa y la inflamación histológica a pesar de la curación endoscópica es prueba de la necesidad de una terapia de mantenimiento a largo plazo para prevenir recaídas<sup>15</sup>.

En un metaanálisis reciente que incluyó 28 estudios se reportó que en los pacientes con CUCI en remisión endoscópica (RE) la actividad histológica persistente se asoció con un riesgo dos veces mayor de recaída. Mayores



grados de normalización histológica pueden tener un mayor impacto en la reducción de las tasas de recaída y las características histológicas como la plasmocitosis basal que no forman parte de ninguna escala histológica cuantitativa pueden ser relevantes para predecir de forma independiente un mayor riesgo de recaída. Entre los pacientes en RE, se encontró una reducción del 58% en las recaídas en pacientes con remisión histológica en comparación con aquellos con inflamación histológica persistente, con un efecto similar observado entre aquellos con puntuación endoscópica de Mayo 0 o 1. Por lo tanto, independientemente de si el objetivo del tratamiento endoscópico es la normalización completa (puntuación endoscópica de Mayo 0) o una normalización casi completa (puntuación endoscópica de Mayo 1), la actividad histológica sigue siendo una variable de impacto independiente<sup>16</sup>.

Metaanálisis previos describieron el impacto de la actividad histológica definida usando un punto de corte único de  $\geq 3.1$  usando la escala de Geboes<sup>17</sup>. Sin embargo, no existe una única escala histológica universalmente aceptada, en este metaanálisis se sugiere que tanto la escala de Geboes como la escala de Nancy pueden usarse para definir la remisión histológica para el resultado de la recaída posterior. Un mayor grado de normalización histológica definida por una puntuación de Geboes de 0 o 1 se asoció con el mayor impacto numérico en la recaída. Esto lleva a la hipótesis de que la normalización histológica completa en lugar de la mera ausencia de neutrófilos en el epitelio puede ofrecer el mayor beneficio a largo plazo en la CUCI<sup>16</sup>.

Hoy en día tenemos más evidencia del impacto de la actividad y cicatrización histológica en CUCI, sin embargo, aún no implementamos de manera universal las escalas validadas en la valoración de estos pacientes y por lo tanto se dificulta la implementación de la cicatrización histológica como un objetivo terapéutico.

## IMPACTO DE LA REMISIÓN RADIOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de EII en la que debido al comportamiento inflamatorio transmural puede presentarse un curso progresivo que va desde un fenotipo inflamatorio hasta una enfermedad estenosante y penetrante que a menudo se asocia con una mayor necesidad de cirugía, morbilidad e incluso mortalidad<sup>18</sup>.

Las opciones terapéuticas se han ampliado en las últimas tres décadas con un mayor uso de inmunomoduladores

y la aparición de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, moléculas que actúan en la vía de las interleucinas y las integrinas en la superficie de leucocitos y recientemente las terapias dirigidas a tratar la fibrosis están en el horizonte. Las nuevas opciones de tratamiento han dado lugar a un mejor control de los síntomas, la RE, mejor calidad de vida, disminución de las tasas de hospitalización y cirugía. A pesar de esto, el daño intestinal irreversible continúa siendo un objetivo terapéutico que perseguir, lo que plantea la pregunta de si tenemos una terapia adecuada, o quizás nuestros objetivos de tratamiento deben expandirse para cambiar realmente la historia natural de la enfermedad.

En la estrategia *treat to target* de la EC, la remisión profunda se ha convertido en el objetivo terapéutico de estos pacientes. La remisión profunda incluye la remisión clínica libre de esteroides, resolución del dolor y diarrea reportado por el paciente y la RE definida como la ausencia de úlceras en la ileocolonoscopia, o la resolución de los hallazgos de inflamación en las imágenes transversales en pacientes que no pueden evaluarse adecuadamente con este estudio<sup>19</sup>.

Recientemente se publicó una revisión de las pautas STRIDE (STRIDE II), que sugiere un enfoque de tres pasos; el primer objetivo inmediato es la respuesta clínica, la cual debe abordarse como un objetivo de tratamiento inmediato. La normalización de niveles de proteína C reactiva y calprotectina fecal como objetivos de tratamiento intermedio, y finalmente, la RE, ausencia de discapacidad y normalización de la calidad de vida relacionada con la salud como objetivos de tratamiento a largo plazo<sup>20</sup>.

Se ha reportado que la RE puede no reflejar suficientemente la carga inflamatoria transmural, periintestinal o extramural de la EC, sin embargo actualmente no se considera un objetivo terapéutico que conseguir en este enfoque, por lo que la pregunta sigue siendo si la RE sigue siendo un criterio de valoración suficiente, ya que la EC es una enfermedad transmural en la que el daño puede persistir a pesar de la ausencia de actividad en la endoscopia<sup>21</sup>.

Hay tres métodos diferentes de imágenes transversales que se utilizan habitualmente para medir la actividad de la enfermedad transmural en la EC: la tomografía computarizada  $\pm$  enterografía (TC/E), enterografía por resonancia magnética (ERM) y ultrasonido intestinal (USI).

Un metaanálisis en el año 2008 realizado por Hortsch et al. reportó que no existe una diferencia significativa en la precisión diagnóstica entre estos métodos de imagen. Las estimaciones de sensibilidad media por segmento intestinal fueron del 73.5% para USI, del 70.4% para ERM y del 67.4% para TC. Las estimaciones medias

de especificidad por segmento intestinal fueron un 92.9% para USI, un 94% para ERM y un 90.2% para TC<sup>22</sup>.

Al seleccionar la modalidad apropiada para la evaluación transmural es necesario considerar una serie de factores. La TC, por ejemplo, como se refleja en la guía de diagnóstico ECCO-ESGAR, no se recomienda para el control de rutina o el seguimiento de la respuesta al tratamiento dada la exposición a la radiación y, por lo tanto, debe limitarse a situaciones de emergencia. Alternativamente, la ERM exhibe una alta precisión y puede utilizarse para medir la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el acceso, el alto costo y la necesidad de preparación (oral e intravenosa) contribuyen a disminuir la preferencia del paciente y pueden limitar el uso de la ERM para el seguimiento frecuente y a corto plazo, para medir la actividad y la respuesta transmural<sup>23</sup>.

Por el contrario, el USI no requiere ninguna preparación, puede ser realizado en un entorno de punto de atención directamente por el gastroenterólogo tratante, requiere menos tiempo, costo, y permite la interacción directa con el paciente, mejorando el cumplimiento<sup>24</sup>.

Los parámetros centrales de la actividad de la EC en la imagen y, por tanto, la respuesta, son en gran parte comunes a todas las modalidades de imagen. El parámetro más importante y confiable con la predicción más sólida de la actividad y la respuesta de la enfermedad es el engrosamiento de la pared intestinal como se ve en la TC, la ERM o el USI ( $> 3$  mm, siendo el umbral más común para la patología medido en la parte más afectada del intestino)<sup>25</sup>.

En ausencia de inflamación activa, no está claro si el engrosamiento transmural por encima del umbral establecido predice un peor resultado; aunque Albsesh et al. demostraron recientemente que un engrosamiento de la pared persistente  $> 4$  mm después de la terapia era el único factor asociado con el fracaso del tratamiento. Los factores adicionales que reflejan la actividad de la enfermedad sistémica son un reflejo adicional importante de la actividad de la enfermedad y pueden ser un indicador aún más importante de la actividad de la enfermedad patógena, como la grasa inflamatoria mesentérica<sup>26</sup>.

Deepak et al. realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 150 pacientes con EC con un basal y a las 26 semanas de seguimiento. La respuesta radiológica se definió como mejoría (pero no resolución) en la reducción de la longitud del segmento afectado y el realce sin empeoramiento de otros parámetros. Con un seguimiento de hasta 10 años, los autores encontraron una necesidad significativamente menor de corticosteroides de rescate en los respondedores radiológicos (razón de riesgo: 0.37) y respondedores parciales (razón de riesgo: 0.45;  $p < 0.005$ ) en comparación con los que no respondieron<sup>27</sup>.

Ripollés et al. evaluaron una cohorte de pacientes con EC tratados con terapia biológica, la remisión transmural fue definida prospectivamente como pared intestinal  $\leq 3$  mm, ausencia de realce por Doppler y complicaciones extramurales, evaluados en las semanas 12 y 52. La remisión transmural se alcanzó en el 29% de los pacientes (15/51) y de los que permanecieron en tratamiento anti-TNF, el 93% (13/14) permanecieron en el mismo tratamiento, frente a los que no mejoraron por hallazgos con USI, donde solo el 35% (7/20) no requirió intensificación del tratamiento<sup>28</sup>.

En un artículo retrospectivo publicado recientemente por Suárez et al., se incluyeron 277 pacientes valorados por ultrasonido abdominal con una mediana de seguimiento después del último ultrasonido de 24 meses (rango: 5-73). El tiempo hasta el brote de actividad (definido como cirugía o inicio/escalamiento de la terapia) fue significativamente más largo para aquellos con remisión transmural (RT) (engrosamiento de pared  $< 3$  mm sin realce con Doppler), en comparación con aquellos con actividad (engrosamiento de pared  $> 4.5$  mm), 47 vs. 18 meses, respectivamente ( $p < 0.0001$ )<sup>29</sup>.

Se ha reportado en relación con las tasas de hospitalización, para aquellos pacientes que responden a nivel radiológico, que se reducen significativamente para los respondedores radiológicos (riesgo relativo: 0.27;  $p < 0.001$ ) y los respondedores parciales (riesgo relativo: 0.57;  $p = 0.04$ ). La remisión transmural también ha sido estudiada como un factor relacionado al aumento o no de la tasa quirúrgica, se han reportado mejores desenlaces en los pacientes con respuesta radiológica a tratamiento (riesgo relativo: 0.32;  $p < 0.001$ ), pero no en aquellos con respuesta radiológica parcial (riesgo relativo: 0.70;  $p = 0.23$ ) para cualquier cirugía relacionada con EC<sup>27</sup>.

El impacto de la RT en la cirugía fue demostrado por Fernandes et al. al reportar en su estudio ningún paciente ( $p = 0.02$ ) sometido a cirugía en el primer año de los paciente respondedores por radiología en un año de seguimiento, en comparación con el 12% en no respondedores y el 11% para aquellos pacientes con RE<sup>30</sup>.

Desafortunadamente, a pesar de la evidencia actual la remisión transmural aún es un objetivo difícil de predecir y alcanzar, sin embargo las posibilidades son mayores para aquellos con una enfermedad menos grave, una duración de los síntomas más corta al momento del diagnóstico de la enfermedad, periodos de tratamiento más prolongados y pacientes menos sintomáticos al inicio de la enfermedad, ya que es posible que aún no hayan desarrollado cambios fibróticos o crónicos. La proporción de pacientes que alcanzan la remisión transmural parece variar entre el 5 y el 50% según el momento de la evaluación y el segmento del intestino afectado. La localización

colónica muestra una mayor probabilidad de curación más rápida en comparación con el íleon<sup>31</sup>.

Para algunos, la RE puede ser un objetivo demasiado ambicioso. Mientras que el objetivo de tratamiento más agresivo presente en la actualidad puede ser el concepto de tratamiento para eliminar *treat to clear* con el objetivo de eliminar la enfermedad y cambiar la historia natural de la enfermedad o lograr que todos los síntomas susceptibles de ser medidos incluídos remisión histológica (RH) y RT se mantengan normales. Sin embargo, las características diagnósticas actuales no son suficientes para determinar estos objetivos. Necesitamos herramientas apropiadas que nos permitan mirar detrás del «papel tapiz de la mucosa» para dilucidar la naturaleza transmural de la inflamación y el daño estructural en la EC<sup>32</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Maaser C, Sturm A, Vavricka, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144-64.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38.
- Paredes Méndez JE, Alosilla Sandoval PA, Quiroga Purizaca WG, et al. Evaluation of endoscopic and histological activity as predictors of clinical relapse in ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(3):222-8.
- Magro F, Lopes J, Borralho P, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2019;68(4):594-603.
- Marchal A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):957-67.
- Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Clinical Relapse in Ulcerative Colitis Patients With Mucosal Healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-92.
- Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A simplified Geboes score for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):305-13.
- Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
- Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16(1):55-61.
- Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Clinical Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-92.
- Songur Y, Ensari A, Savas B, et al. Quantitative endoscopic and histologic activity assessment of ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2009;72(2):225-9.
- Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):991-6.
- Tieranu C, Dobre M, Manuc TE, et al. Gene expression profile of endoscopically active and inactive Ulcerative Colitis: preliminary data. *Rom J Morphol Embriol*. 2017;4:1301-7.
- Manuc M, Ionescu EM, Milanese E, et al. Molecular Signature of Persistent Histological Inflammation in Ulcerative Colitis with Mucosal Healing. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):159-66.
- Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, et al. Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1800-13.
- Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:1262-1275.e7.
- Pariente B, Mary JY, Danese S, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:52-63.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:295-301.
- Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:374-82.
- Rimola J, Planell N, Rodríguez S, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:432-40.
- Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247:64-79.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144-64.
- Bryant RV, Friedman AB, Wright EK, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut*. 2018;67:973-85.
- Goodsall TM, Nguyen TM, Parker CE, et al. Systematic review: gastrointestinal ultrasound scoring indices for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;15:1-39.
- Lopes S, Andrade P, Cunha R, et al. Transmural healing in Crohn's disease: beyond mural findings. *Dig Liver Dis*. 2018;50:103-4.
- Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:997-1006.
- Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, et al. Ultrasonographic changes at 12 weeks of anti-TNF drugs predict 1-year sonographic response and clinical outcome in Crohn's disease: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2465-73.
- Suárez Ferrer C, Poza Cordon J, Civillén Anguita O, et al. Prognostic value of ultrasound activity and parietal healing in patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(7):494-9.
- Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, et al. Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1403-9.
- Kucharzik T, Wilkens R, Maconi G, et al. Intestinal ultrasound response and transmural healing after 48 weeks of treatment with ustekinumab in Crohn's disease: Stardust trial sub-study. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8:1265-6.
- Wilkens R, Novak KI, Maaser C, et al. Relevance of monitoring transmural disease activity in patients with Crohn's disease: current status and future perspectives. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:1-18.

## CAPÍTULO 8

# Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños

Miriam Sosa Arce

## INTRODUCCIÓN

El 20 a 30% de los casos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se diagnostican en la etapa de la niñez o adolescencia. La forma de presentación en niños usualmente es más extensa y severa que en adultos. En niños, la incidencia de la enfermedad de Crohn (EC) es mayor que la de colitis ulcerosa (CU), con predominio hombre-mujer de 1.8:1.3, además de presentar un 34% de riesgo de requerimiento de cirugía dentro de los primeros cinco años de diagnóstico de la enfermedad<sup>1</sup>. En la encuesta realizada a miembros de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Pediátrica se evaluó la tendencia epidemiológica de EII en niños; encontraron que el 78.3% cursaron con CU, el 17.1% con EC y el 4.6 con EII no clasificada. La razón CU:EC fue de 4.6:1<sup>2</sup>.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Consideraciones en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños

Para el inicio de tratamiento en la EII se deben considerar algunos aspectos importantes. El primero, la edad al diagnóstico, ya que los niños menores de seis años pueden cursar con variantes monogénicas o enfermedades inmunitarias que no responden a tratamientos convencionales y que requieran o no cuenten con terapias específicas; además, a menor edad, mayor es la probabilidad de que cursen con EII no clasificada con afectación colónica hasta en el 20 a 35% de los casos. El segundo aspecto que considerar es el fenotipo de la enfermedad, determinado por la modificación de la clasificación de Montreal, mediante la clasificación de París para la EC y CU pediátricas. En la EC se incluyen la edad al diagnóstico, la localización macroscópica, el comportamiento de la

enfermedad y la afectación en el crecimiento. En la CU se incluyen la edad de presentación, la extensión y la severidad de la enfermedad. La tercera consideración es la determinación de la actividad de la enfermedad al diagnóstico y durante el seguimiento, para evaluar la respuesta al tratamiento, mediante la determinación del puntaje del PCDAI (índice de actividad para la enfermedad de Crohn pediátrica, por sus siglas en inglés, *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) y del PUCAI (índice de actividad para la colitis ulcerosa pediátrica, por sus siglas en inglés, *Pediatric Ulcerative Colitis Index*), dependiendo del resultado obtenido, se clasificará en remisión clínica, brote leve, moderado o grave<sup>1</sup>. Finalmente, otras consideraciones al diagnóstico y al evaluar la respuesta al tratamiento son la determinación de marcadores inflamatorios, tanto serológicos como fecales, la velocidad de crecimiento, los hallazgos endoscópicos y radiológicos. En pediatría, en la EC se emplean los índices endoscópicos CDEIS (Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity) y SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*); en la CU, el subíndice endoscópico del índice de Mayo y el Índice de gravedad endoscópico para la colitis ulcerosa (UCEIS).

### Objetivos del tratamiento en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

Las recomendaciones STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) en niños con EII consisten en alcanzar la curación de la mucosa, minimizar la incapacidad derivada de la enfermedad, restaurar la calidad de vida, mantener el adecuado crecimiento y controlar los síntomas. Por consiguiente, el ajuste del tratamiento, más que escalonado estará basado en la severidad de los síntomas, con el objetivo de alcanzar la curación endoscópica y controlar la inflamación, esto puede involucrar tratamientos tempranos y agresivos en pacientes seleccionados<sup>3</sup>.

## Estratificación del riesgo y pronóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Algunas características clínicas basales están asociadas con un curso más agresivo de la enfermedad, con mayor riesgo de progresión y complicaciones. La incorporación del modelo de predicción para pacientes con EC (PROSPECT) podría ayudar a individualizar el riesgo de complicaciones, empleando parámetros clínicos, serológicos o marcadores genéticos. La estratificación del riesgo es fundamental para determinar la selección del tratamiento en EII, así como la consideración de la seguridad de los medicamentos y la preferencia del paciente<sup>3</sup>.

## ENFERMEDAD DE CROHN

La actualización de la guía de la Organización de Colitis y Crohn Europea (ECCO) y el grupo Porto de la enfermedad inflamatoria pediátrica, de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), establece algoritmos terapéuticos y monitoreo en niños con EC. En esta revisión se establecieron las recomendaciones para el tratamiento de la EC en niños.

En niños con reciente diagnóstico de EC, la falla para alcanzar la remisión clínica y bioquímica posterior a la inducción a la remisión son factores predictores de pobre respuesta. En el estudio de EC GROWTH, multicéntrico, con 222 niños, se encontró que aquellos que tuvieron un PCDAI > 5 ( $p = 0.012$ ), proteína C reactiva > 20 mg/l ( $p = 0.019$ ) y calprotectina fecal > 400  $\mu\text{g/g}$  ( $p = 0.001$ ) a la semana 12 de iniciado el tratamiento de inducción a la remisión, tuvieron más riesgo de recaída al final del periodo de estudio de 52 semanas. La persistencia de actividad de la enfermedad a la semana 12 y la enfermedad estenosante también son factores de riesgo para cirugía temprana. Hasta el 26% de los niños con comportamiento estenosante ameritaron cirugía temprana dentro de los dos primeros años de vida. La respuesta endoscópica se define como el descenso de CDEIS o SES-CD al menos un 50% del puntaje inicial. La curación de la mucosa se define como la ausencia de inflamación o SES-CD < 3 puntos. No existe evidencia de que la remisión histológica sea superior a la curación endoscópica de la mucosa a largo plazo, existen numerosos índices histológicos y no existe consenso para estandarizarlos. Aunque se cataloga a la remisión histológica como remisión profunda, es controvertido considerarla como objetivo del tratamiento en EC<sup>4</sup>.

En el seguimiento no existe evidencia de cuándo es el mejor momento para evaluar endoscópicamente posterior al inicio de terapia de inducción o cuándo repetir el estudio endoscópico para evaluar la resolución de

inflamación. La medición de calprotectina fecal es un método no invasivo útil para el monitoreo de la actividad de la enfermedad, los niveles bajos de calprotectina (entre 150 y 250  $\mu\text{g/g}$ ), traducen remisión endoscópica. Para evaluar la afectación transmural, es necesario realizar estudios de imagen como ultrasonido o resonancia magnética, estos pueden ser utilizados como marcadores de respuesta al tratamiento.

En EC luminal, el puntaje PCDAI por sí solo no refleja adecuadamente la curación de la mucosa. Sin embargo, la evaluación de la calprotectina, la proteína C reactiva y el puntaje clínico se consideran los tres métodos no invasivos para evaluar la curación mucosa. Dentro del algoritmo propuesto, para determinar la mejor opción terapéutica de inducción a la remisión y mantenimiento, primero se debe establecer el riesgo de pobre respuesta al tratamiento en la EC, si es bajo o alto; en segundo lugar, considerar si existe alteración severa en el crecimiento; posteriormente, si el objetivo de tratamiento se alcanzó a las 12 semanas, y de esta forma establecer el tratamiento de mantenimiento, ya alcanzado este último, evaluar si se mantiene la remisión o se tiene que optimizar el tratamiento<sup>4</sup>.

## Tratamiento en enfermedad de Crohn luminal

El tratamiento de EC luminal para inducir la remisión se encuentra en la tabla 1. En niños con EC luminal, la nutrición enteral exclusiva y los corticosteroides están recomendados para inducir la remisión. En pacientes de reciente inicio de la enfermedad, con riesgo alto de cursar con enfermedad complicada, se recomienda la inducción a la remisión con agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF).

En aquellos niños con EC activa que no alcanzan o mantienen la remisión con inmunomoduladores, también está recomendado el empleo de agente anti-TNF para la inducción a la remisión y mantenimiento. La talidomida se ha empleado en niños con EC refractarios a terapias inmunosupresoras; sin embargo se han descrito efectos adversos como sedación, neuropatía y teratogenicidad, por lo tanto su uso está limitado a pacientes muy seleccionados. La monoterapia con tiopurinas no debe emplearse para inducir la remisión<sup>4,5</sup>.

## Tratamiento en enfermedad de Crohn perianal fistulizante

El tratamiento de primera línea para inducir y mantener la remisión en EC perianal fistulizante es la terapia con agentes anti-TNF, en combinación con antibióticos



**Tabla 1. Tratamiento de inducción a la remisión en enfermedad de Crohn (EC) luminal**

Opción terapéutica	Dosis	Indicaciones y consideraciones
NEE	Tiempo: 6 a 8 semanas Fórmula elemental o semielemental No diferencia entre <i>bolus</i> o infusión No diferencia en composición de grasa	Primera línea para inducción a remisión equiparable a corticosteroide Comportamiento inflamatorio (B1) En EC de riesgo bajo a medio al diagnóstico Efectos adversos: diarrea, vómito Riesgo de síndrome de realimentación
Prednisona o prednisolona	Conforme a peso Semana 1 a 3: 10-20 kg: 20 mg/día 20 a 30 kg: 30 mg/día > 30 kg: 40 mg/día Descenso semanal posterior hasta suspender en la semana 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EC luminal activa</li> <li>- Cuando NEE no es opción</li> <li>- No adherencia a NEE</li> <li>- Efectos adversos: ganancia de peso, insomnio, fascies cushinoide</li> <li>- Tratamiento &gt; 3 semanas: riesgo de insuficiencia adrenal</li> </ul> Alto riesgo de infección, abscesos pélvicos o abdominales
Budesonida	Paciente > 40 kg: 8 mg/día por 6 semanas Posterior descenso: 6 mg/día por 2 semanas 3 mg/día por 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EC ileocecal o cuando la NEE no es suficiente para inducir remisión</li> <li>- Menor efecto adversos que esteroide sistémico</li> <li>- No beneficio en inflamación distal colónica</li> </ul>
Agentes anti-TNF	1. Infliximab (dosis 5 mg/kg) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducción: semanas 0, 2 y 6</li> <li>- Mantenimiento: cada 8 semanas</li> <li>- Hasta 10 mg/kg en niños &lt; 30 kg, con enfermedad extensa o albúmina baja</li> </ul> 2. Adalimumab > 40 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semana 0: 160 mg</li> <li>- Semana 2: 80 mg</li> <li>- Mantenimiento: 40 mg cada 2 semanas</li> </ul>	En EC de alto riesgo de curso complicado

NEE: nutrición enteral exclusiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

como ciprofloxacino o metronidazol, el manejo quirúrgico o ambos. Si la curación de la mucosa no es óptima, se ajustará la dosis del agente anti-TNF conforme a los niveles séricos, antes de cambiar de terapia. Los niveles altos de infliximab, > 12.7 µg/ml, son benéficos en enfermedad perianal fistulizante y están asociados a mejor respuesta. En niños y adolescentes con enfermedad perianal fistulizante refractaria a agentes anti-TNF se puede considerar el inicio de ustekinumab, aunque la calidad de evidencia no es suficiente en niños. El grado de éxito con vedolizumab en EC activa perianal es bajo<sup>4</sup>.

### Terapia de mantenimiento en enfermedad de Crohn

La última guía ECCO-ESPGHAN establece recomendaciones para la terapia de mantenimiento en EC (Tablas 2 y 3)<sup>4</sup>.

Los probióticos y el trasplante fecal no se recomiendan para inducir o mantener remisión en EC. Los antibióticos pueden considerarse para inducción a la remisión en EC pediátrica leve a moderada, cuando la nutrición enteral no es opción, la combinación sugerida en niños es azitromicina 7.5 mg/kg (cinco días por cuatro semanas,

descanso tres días/semana por las segundas cuatro semanas) y metronidazol 20 mg/kg/día (por ocho semanas)<sup>4</sup>. Los aminosalicilatos no se recomienda en EC con actividad moderada, no existe postura de su uso cuando cursan con EC con actividad leve de la enfermedad<sup>5</sup>.

### COLITIS ULCEROSA EN NIÑOS

La actualización de la guía de la CU, ECCO-ESPGHAN, publicada en 2018, establece las recomendaciones en la evaluación y tratamiento de la CU pediátrica en brote leve a moderado y en CU activa grave (Tablas 4-6).

La evaluación de la actividad de la CU se realiza mediante el puntaje de PUCAI, la calprotectina en heces y la colonoscopia. Se alcanza la remisión clínica con PUCAI < 10. El valor de calprotectina en heces < 100 mg/g usualmente refleja remisión y los valores de corte > 250 mg/g predicen inflamación de la mucosa. La realización de colonoscopia se recomienda para establecer el diagnóstico de la enfermedad, antes de modificaciones terapéuticas, o cuando no es claro si el inicio de síntomas está relacionado con actividad de la enfermedad. El episodio de CU aguda grave (PUCAI > 65) es un factor de riesgo para el

**Tabla 2. Terapia de mantenimiento en enfermedad de Crohn (EC)**

Opción terapéutica	Tiempo o dosis	Indicación	Consideraciones
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vía de administración: intramuscular o subcutánea</li> <li>Dosis: 15 mg/m<sup>2</sup> semanal, con dosis máxima de 25 mg, Si se alcanza la remisión y curación de la mucosa se puede ajustar a 10 mg/m<sup>2</sup> semanal con dosis máxima de 15 mg</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inmunomodulador de primera elección, posterior a falla o intolerancia de tiopurinas</li> <li>Consideraciones:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar folato 5 mg, 24 a 72 horas después de metotrexato semanal o 1 mg/día por 5 días a la semana</li> <li>Administración ondansetrón para mejorar tolerancia y náuseas</li> </ul> </li> </ol>	Efectos adversos: náuseas, vómito, alteración en enzimas hepáticas, cefalea, infección y toxicidad hematológica
Tiopurinas - Azatioprina - 2.6-mercaptopurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de azatioprina: 2 a 2.5 mg/kg/día</li> <li>Dosis de 6-mercaptopurina: 1 a 1.5 mg/kg/día</li> </ul>	Útiles para mantener la remisión Efecto máximo: 8 a 16 semanas Consideraciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>Medición de actividad de tiopurina S-metiltransferasa</li> <li>Infección primaria por VEB por riesgo de linfoma y linfohistiocitosis hemafagocítica</li> </ul>	Pancreatitis, náuseas, leucopenia, infección Riesgo de malignidad: linfomas (linfoma hepatoesplénico de células T en hombre joven) y cáncer en piel
Nutrición enteral parcial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al menos el 50% de requerimientos diarios energéticos para edad</li> <li>Preferencia por fórmula polimérica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EC de bajo riesgo con remisión clínica</li> <li>Monoterapia</li> <li>Útil como terapia puente o tratamiento conjunto</li> </ul>	Pobre adherencia
Agentes anti-TNF	Dosis (ver tabla 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>Infliximab + inmunomodulador</li> <li>Adalimumab: optimización de dosis conforme a niveles séricos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Combinar infliximab con inmunomodulador para disminuir la probabilidad de desarrollo de anticuerpos contra el fármaco</li> <li>Adalimumab preferible como monoterapia</li> </ul>	Suspender inmunomodulador a los 6 a 12 meses de inicio de tratamiento

TNF: factor de necrosis tumoral; VEB: virus de Epstein-Barr.  
 Adaptada de van Rheezen et al., 2021<sup>4</sup>.

**Tabla 3. Tratamiento en falla para alcanzar o mantener remisión con agentes anti-TNF en enfermedad de Crohn (EC)**

Opción terapéutica	Tiempo o dosis	Indicación	Consideraciones
- Ustekinumab Anticuerpo monoclonal anti-IL-12 e IL- 23	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 dosis IV: 6 mg/kg (máximo 520 mg)</li> <li>Posterior cada 8 semanas SC</li> <li>Ajuste en niños conforme a superficie corporal</li> </ul>	En falla para alcanzar o mantener la remisión con agentes anti-TNF, a pesar de optimización de dosis o empleo de inmunomoduladores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos limitados en pediatría</li> <li>Efecto en 8 semanas</li> </ul>
- Vedolizumab Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se une a la integrina alfa 4 beta 7 expresada en linfocitos T colaboradores que migran al intestino	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 40 kg:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción: 300 mg IV (semanas 0, 2 y 6)</li> <li>Mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas</li> </ul> </li> <li>&lt; 40 kg:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción 6 mg/kg, máximo 300 mg (semana 0, 2 y 6).</li> <li>Mantenimiento: 6 mg/kg, máximo 300 mg cada 8 semanas</li> <li>Intensificación cada 4 semanas</li> </ul> </li> </ul>	EII refractaria o intolerancia a esteroides sistémicos, inmunomoduladores o agentes anti-TNF	Formación de anticuerpos y efectos adversos raros Respuesta en más de 16 semanas

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; TNF: factor de necrosis tumoral.  
 Adaptada de van Rheezen et al., 2021<sup>4</sup>.

curso de la enfermedad más agresivo. La biometría hemática completa, aminotransferasas, gamma-glutamyl transferasa, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular deben realizarse de forma regular, al menos cada tres meses o dependiendo de síntomas y tratamientos. Antes de cualquier modificación en el tratamiento de

niños con CU, es esencial considerar la adherencia al tratamiento o la presencia de otras enfermedades como síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca y efectos adversos a medicamentos e infecciones<sup>6</sup>.

Al momento del diagnóstico de la CU, la extensión de la enfermedad, el PUCAI ≥ 65 puntos, hemoglobina,

**Tabla 4. Tratamiento ambulatorio en niños con colitis ulcerosa (CU)**

Opción terapéutica	Tiempo o dosis	Indicación	Consideraciones
5-ASA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesalazina. Dosis oral: 60 a 80 mg/kg/día, hasta 4.8 g/día. Dosis rectal: 25 mg/kg a 1 g/día</li> <li>- Sulfasalazina. Dosis: 40-70 mg/kg/día hasta 4 g/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vía oral: primera línea de inducción a la remisión y mantenimiento en CU con brote leve a moderado</li> <li>- Vía rectal: proctitis ulcerosa leve a moderada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combinación de presentación oral y rectal es más efectiva que monoterapia oral</li> <li>- La intolerancia se puede presentar como exacerbación de CU en primer mes de tratamiento</li> </ul>
Esteroides orales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prednisona o prednisolona. Dosis: 1 mg/kg/día, máximo 40 mg/día por 2 a 3 semanas, con descenso posterior hasta suspender a las 8 a 10 semanas</li> <li>2. Budesonida-MMX &gt; 30 kg: 9 mg/día por 8 semanas</li> <li>3. Dipropionato de beclometasona &gt; 30 kg: 5 mg cada 24 h por 4 semanas</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Segunda línea de tratamiento en enfermedad leve a moderada que no responde a 5-ASA</li> <li>- CU grave</li> <li>- Budesonida-MMX útil en colitis izquierda o enfermedad leve, refractaria a 5-ASA antes que prednisolona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No recomendados para mantener remisión</li> <li>- Efectos adversos: supresión adrenal, osteopenia, acné, catarata, afectación de crecimiento</li> </ul>
Tiopurinas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Azatioprina</li> <li>2. 6-mercaptopurina (ver dosis en tabla 1)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Segunda línea de tratamiento, cuando no son efectivos los 5-ASA</li> <li>- Tratamiento de mantenimiento en niños con CU dependiente de corticosteroides o con recaídas</li> <li>- Más efectivos que 5-ASA para mantener la remisión en CU</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No indicado para inducción a la remisión</li> <li>- Determinación de genotipo y fenotipo de la tiopurina-metiltransferasa</li> <li>- Considerar seguridad</li> <li>- Efecto a las 10 a 12 semanas</li> </ul>

5-ASA: 5-aminosalicilatos; MMX: multimatriz.  
Adaptada de Turner et al., 2018<sup>6</sup>.

**Tabla 5. Tratamiento ambulatorio con terapia biológica en niños con colitis ulcerosa (CU)**

Opción terapéutica	Tiempo o dosis	Indicaciones	Consideraciones
Terapia biológica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infliximab (ver dosis en tabla 1)</li> <li>2. Adalimumab (ver tabla 1)</li> <li>3. Golimumab &gt; 45 kg</li> </ol> <p>Inducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semana 0: 200 mg</li> <li>- Semana 2: 100 mg</li> </ul> <p>Mantenimiento: 100 mg cada 4 semanas &lt; 45 kg</p> <p>Inducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semana 0: 115 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Semana 2: 60 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p>Mantenimiento: 60 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Vedolizumab (ver dosis en tabla 3)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indicación de infliximab: CU crónicamente activa o dependiente de esteroide, sin control con 5-ASA o tiopurina, tanto para inducción o mantenimiento de la remisión</li> <li>2. Indicaciones de adalimumab y golimumab: intolerancia y falta o pérdida de respuesta a infliximab</li> <li>3. Indicaciones de vedolizumab: actividad o dependencia de esteroide, útil como segunda línea de tratamiento en falla a agentes anti-TNF</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combinar con inmunomodulador</li> <li>- Suspender inmunomodulador a los 6 meses, sobre todo en hombres</li> <li>- Administración de adalimumab, golimumab o vedolizumab como monoterapia</li> <li>- Previo realizar: serología para hepatitis B y C, virus de varicela zóster, HIV, PPD y radiografía de tórax</li> </ul>

5-ASA: 5-aminosalicilatos; PPD: prueba cutánea de derivado proteico modificado; TNF: factor de necrosis tumoral.  
Adaptada de Turner et al., 2018<sup>6</sup>.

hematocrito, leucocitos, la historia familiar de CU, las manifestaciones extraintestinales, y en el seguimiento, la persistencia de PUCAI  $\geq$  65 puntos durante tres meses consecutivos, pueden predecir la necesidad de colectomía<sup>7</sup>.

El tacrolímús vía rectal está indicado en proctitis ulcerosa refractaria o en intolerancia a mesalazina. El

metotrexato rara vez se utiliza en CU, se ha usado en aquellos con falta de respuesta o intolerancia a tiopurinas. El trasplante fecal no se realiza sistemáticamente en CU. Los agentes probióticos (VSL#3 y *Escherichia coli* Nissle 917) pueden ser considerados como terapia adyuvante en CU leve o en intolerantes a 5-aminosalicilatos

**Tabla 6. Recomendaciones en brote grave de colitis ulcerosa (CU)**

Situación	Opción de tratamiento
Excluir infecciones: 1. <i>Clostridium difficile</i> 2. Citomegalovirus 3. Parásitos	1. Vancomicina oral 7.5 a 10 mg/kg cada 8 horas por 10 a 14 días 2. Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas por 21 días 3. Tratamiento específico para parásitos
Dolor	Evitar antiinflamatorios no esteroideos Considerar evolución a megacolon tóxico
Alimentación oral o enteral	Contraindicada en megacolon tóxico Monitoreo de electrolitos (potasio y magnesio) cada 24 a 72 horas
Tromboprolifaxis	Iniciar si existen factores de riesgo Enoxaparina 1 mg/kg/día (100 UI/kg/día)
Medicamentos	1. Suspender 5-ASA en CU grave 2. Primera línea de tratamiento: – Metilprednisolona IV: 1 a 1.5 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) 3. Segunda línea de tratamiento: – Infliximab (ver dosis en tabla 1) – Inhibidores de calcineurina: tacrolímus y ciclosporina 4. Combinación de 3 a 4 antibióticos orales como terapia de rescate para inducir la remisión a corto plazo en pacientes con CU refractaria a terapia biológica <sup>8</sup> : – > 7 años de edad: amoxicilina, metronidazol y doxiciclina – ≤ 7 años de edad: amoxicilina, metronidazol y ciprofloxacino – En ambos esquemas se puede agregar vancomicina oral
EII colónica refractaria a tratamiento médico	Ileostomía temporal puede mejorar el estado clínico <sup>10</sup>
Evolución a megacolon tóxico: cuadro de dolor y distensión abdominal y datos de respuesta inflamatoria sistémica	– Radiografía de abdomen: medición del diámetro en colon transversa > 56 mm En niños menores de 10 años, diámetro > 40 mm – Corticosteroide IV, líquidos, antibióticos, ayuno, valorar sonda nasogástrica – Valoración por cirugía pediátrica – Puede evolucionar y ameritar colectomía

5-ASA: 5-aminosalicilatos; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IV: intravenoso.  
Adaptada de Turner et al., 2018<sup>8</sup>.

(5-ASA). La cúrcuma también puede agregarse como terapia para inducir y mantener la remisión en CU leve a moderada. Los niños candidatos a colectomía electiva son aquellos con enfermedad activa o dependencia de esteroide a pesar de optimización del tratamiento, o aquellos con displasia colónica. El abordaje quirúrgico debe individualizarse<sup>6</sup>.

## CONCLUSIONES

El manejo de la EII en niños es dinámico e individualizado y debe establecerse con base en la evidencia disponible, con la finalidad de promover el crecimiento, mejorar la calidad de vida y mantener la remisión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1177-83.
- Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad

Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86:328-34.

- Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, et al. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology.* 2021;161(1):47-65.
- van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2021;15(2):171-94.
- Mack DR, Benchimol EI, Critch J, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(3):e35-e63.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91.
- Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology.* 2021;160(1):378-402.e22.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):292-310.
- Breton J, Kastl A, Hoffmann N, et al. Efficacy of Combination Antibiotic Therapy for Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(9):1586-93.
- Maxwell EC, Dawany N, Baldassano RN, et al. Diverting Ileostomy for the Treatment of Severe, Refractory, Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(3):299-305.

## CAPÍTULO 9

# Tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática grave

Obduaris Miguelina Díaz Espaillat

En el presente capítulo se expondrán las bases para identificar un paciente con colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) grave, su abordaje y pautas de tratamiento.

### ÍNDICES DE ACTIVIDAD

Para la estratificación de la gravedad de la enfermedad han surgido múltiples escalas clínicas, que permiten categorizar el paciente para guiar de manera más juiciosa el tratamiento, logrando incluso dar nociones del pronóstico del paciente. En esta oportunidad citamos las más utilizadas por las guías clínicas<sup>1</sup>.

#### Índice de Truelove-Witts

En el 1954, sus creadores tenían la intención de medir la respuesta al tratamiento con esteroides en paciente con CUCI, para esto idearon una escala en la que se valoraran tres parámetros clínicos (número de evacuaciones con sangre, frecuencia cardíaca y temperatura) y dos bioquímicos (velocidad de eritrosedimentación y hemoglobina), logrando catalogar la actividad en leve, moderada y severa. De acuerdo con esta escala, debe ser hospitalizado con diagnóstico de CUCI grave el paciente con al menos seis evacuaciones por día, con datos de toxicidad sistémica (taquicardia, fiebre, anemia, elevación de la eritrosedimentación) (Tabla 1)<sup>1,2</sup>.

#### Escala de Mayo

La escala de Mayo tiene la peculiaridad de que combina parámetros clínicos y endoscópicos (frecuencia de las evacuaciones, sangrado rectal, aspecto de la mucosa, estado global según el médico), asignándole a cada

elemento una puntuación del 0 al 3, dependiendo la gravedad. Una puntuación entre 6-12 con un Mayo endoscópico 2-3 hablan de una recaída de moderada a severa. Esta es una de las más utilizadas en la práctica diaria y en los consensos de diagnóstico y tratamiento (Tabla 2)<sup>2</sup>.

#### Índice de Actividad del Colegio Americano de Gastroenterología

Aunque hasta la fecha este no es un índice muy citado por las guías de manejo, en el 2019 el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) publicó sus actualizaciones sobre el diagnóstico y manejo de la CUCI, donde realizó una propuesta de su propio índice de actividad. En esta escala se cataloga el paciente en remisión, actividad leve, moderada-grave y fulminante, por medio de la evaluación de parámetros clínicos, bioquímicos y endoscópicos (Tabla 3)<sup>5</sup>.

A grandes rasgos, podemos decir que un paciente con CUCI grave es aquel con por lo menos cinco evacuaciones por día, sanguinolentas, taquicárdico, con historia de fiebre, anemia y elevación de reactantes de fase aguda. Con lo que se describe un paciente que amerita intervención médica de inmediato<sup>1,2,5</sup>.

En ese mismo orden, el ACG resalta algunos factores de mal pronóstico, donde a mayor cantidad de variables positivas, mayor posibilidad de colectomía y desenlaces indeseables. Dentro de estos se citan los siguientes<sup>2</sup>:

- Diagnóstico antes de los 40 años.
- Pancolitis y ulceraciones profundas.
- Endoscopia con Mayo 3 o Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerativa (UCEIS)  $\geq 7$ .
- Hospitalizaciones previas por CUCI.
- Necesidad de esteroides sistémicos.
- Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VSG) elevadas.
- Hipoalbuminemia.



**Tabla 1. Índice de Truelove-Witts**

	Leve	Moderada	Severa
Evacuaciones sanguinolentas/día	< 4	4 o más	≥ 6 y al menos una de las siguientes
Frecuencia cardíaca	< 90 l/m	≤ 90 l/m	> 90 l/m
Temperatura	< 37.5 °C	≤ 37.8 °C	> 37.8 °C
Hemoglobina	> 11.5 g/dl	≥ 10.5 g/dl	< 10.5 g/dl
Velocidad de eritrosedimentación	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h

*Adaptada de Truelove et al., 1955<sup>3</sup>.*

**Tabla 2. Escala de Mayo**

	0	1	2	3
Frecuencia de las evacuaciones	Normal	1 o 2 x día > de lo normal	3 a 4 por día > de lo normal	5 por día > de lo normal
Sangrado rectal	Ninguno	Estrías	Obvio	Abundante
Mucosa (endoscópica)	Normal	Leve friabilidad	Moderada friabilidad	Sangrado espontáneo
Estado global según el médico	Normal	Leve	Moderado	Grave

*Adaptada de Yamamoto Furusho, 2010<sup>4</sup>.*

**Tabla 3. Índice de actividad del Colegio Americano de Gastroenterología**

	Remisión	Leve	Moderada-severa	Fulminante
Número de evacuaciones por día	Formadas	< 4	> 6	> 10
Sangre en las heces	Ausente	Intermitente	Frecuente	Continuo
Urgencia	Ausente	Leve, ocasional	Frecuente	Continuo
Hemoglobina	Normal	Normal	< 75% de lo normal	Necesidad de transfusión
Velocidad de eritrosedimentación	< 30	< 30	> 30	> 30
Proteína C reactiva	Normal	Elevada	Elevada	Elevada
Calprotectina fecal (ng/g)	< 150-200	> 150-200	> 150-200	> 150-200
Endoscopia (subscore de Mayo)	0-1	1	2-3	3
UCEIS	0-1	2-4	5-8	7-8

UCEIS: Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerativa.  
*Adaptada de Rubin et al., 2019<sup>9</sup>.*

## Abordaje del paciente con colitis ulcerativa crónica idiopática grave

En definitiva, el paciente catalogado como CUCI grave, según cualquiera de las escalas citadas, requiere manejo intrahospitalario estricto<sup>5</sup>.

Al momento de la admisión es importante solicitar los paraclínicos de lugar, que ayuden en la toma de decisiones y a predecir el pronóstico del paciente. Estos incluyen pruebas sanguíneas, de imagen y endoscópicas<sup>5,6</sup>.

## Laboratorios

Los niveles de hemoglobina bajos en la biometría hemática es un parámetro de gravedad, así como medir la VSG y PCR permite estimar gravedad y monitorizar

respuesta al tratamiento. En todos los pacientes con recaída debe buscarse infección por *Clostridioides difficile* en heces, recordando que estos son vulnerables a estar infectados, sobre todo aquellos con exposición previa a antibioterapia, hospitalización reciente, pancolitis, en tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores<sup>6</sup>.

## Endoscopia

Si bien es cierto que la colonoscopia está contraindicada durante la actividad grave de la CUCI, es importante la realización sistemática de rectosigmoidoscopia para documentar la severidad endoscópica y la toma de biopsias en búsqueda de colitis por citomegalovirus (CMV), las muestras deben tomarse de la base de las úlceras para un mejor rendimiento diagnóstico, donde el método

adecuado es la inmunohistoquímica y carga viral, lo ideal es que se realice en las primeras 24 horas, o no más allá de las 72 horas de ingreso<sup>2,6</sup>.

## Imágenes

De entrada, debe realizarse una radiografía de abdomen en búsqueda de megacolon tóxico como complicación. Hay que sospecharla en un paciente con dolor abdominal intenso, timpánico, con rebote positivo y disminución de la peristalsis. Un colon transversal de 5.5 cm de diámetro es predictor de mal pronóstico y suele presentarse hasta en el 5% de los pacientes con CUCI grave. Si se sospecha de perforación, una complicación extraluminal o se necesita aclarar el tipo de enfermedad inflamatoria (enfermedad de Crohn vs. CUCI), debemos realizar una imagen de corte transversal (tomografía o resonancia)<sup>6</sup>.

## TRATAMIENTO

El manejo de un paciente con CUCI grave está compuesto por varios pilares: esteroides sistémicos, tromboprolifaxis, manejo de infecciones oportunistas (*C. difficile* y CMV) y soporte nutricional<sup>5</sup>.

La respuesta al tratamiento debe ser evaluada con el interrogatorio, examen físico, signos vitales y PCR. Debe cuestionarse al paciente sobre frecuencia de las evacuaciones, rectorragia y dolor abdominal<sup>5</sup>.

### Tromboprolifaxis

La CUCI y la enfermedad inflamatoria intestinal en general, sobre todo cuando está clínicamente activa, predispone a eventos tromboembólicos. Lo que está influenciado por el uso de esteroides, disminución de la movilidad, principalmente en los hospitalizados, la pérdida de proteínas antitrombóticas (esto tiene mucho que ver con el estado nutricional del paciente), así como la necesidad de cirugía abdominal. Como es de esperarse, este riesgo es directamente proporcional al grado de inflamación. Por estas razones, es reglamentaria la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes hospitalizados por una recaída de la colitis ulcerosa, aun cuando tengan sangrado digestivo, siempre y cuando esta medicación no empeore la hemorragia<sup>5</sup>.

### Infección por citomegalovirus

La búsqueda de CMV debe ser prioritaria en aquellos pacientes que no respondan a esteroides. Los factores de

riesgo para infectarse por CMV son: uso de esteroides, presencia de ulceraciones endoscópicas y enfermedad refractaria. La colitis por CMV debe ser tratada con ganciclovir endovenoso para posterior traslape oral, otra alternativa oral es el valaciclovir. Este manejo augura una respuesta hasta en el 70% de los pacientes. En los no respondedores debe plantearse colectomía, sin necesidad de completar el ciclo de tratamiento<sup>5</sup>.

### Antibióticos

La medicación con antibióticos no está establecida de forma sistemática, su uso debe reservarse solo ante la sospecha de una complicación extraluminal, datos importantes de toxicidad sistémica o con la determinación de un foco infeccioso específico como la colitis por *C. difficile*<sup>5</sup>.

### Esteroides sistémicos

Esta es la terapia de rescate por excelencia, en recaída grave debe preferirse la administración endovenosa, en una dosis única o dividida. La dosis estándar es metilprednisolona 40-60 mg/día o hidrocortisona 100 mg cada 8 o 6 horas, o el equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona. Se ha demostrado que dosis superiores a 60 mg de metilprednisolona no representan un beneficio sobreañadido. La respuesta debe ser evaluada al tercer día con la frecuencia de las evacuaciones y la PCR<sup>2,7</sup>.

### Analgesia

El uso de antiinflamatorios no esteroideos para controlar el dolor está contraindicado, de hecho, se ha asociado a recaídas hasta en el 33% de los pacientes. Sobre los opioides debemos decir que su efecto anticolinérgico puede promover la dilatación colónica con las consecuencias que ello implica (infección, sepsis, muerte...), por esto deben evitarse. Una alternativa para el manejo del dolor es combinar el paracetamol con ansiolíticos y/o sedantes, unido a medidas no farmacológicas como colocar compresas tibias en las zonas de sensibilidad<sup>5</sup>.

### Soporte nutricional

El apoyo nutricional desde el momento de la admisión al hospital es crucial para garantizar menos eventos indeseados en caso de requerirse una cirugía. Las malas condiciones nutricionales se asocian a mayor mortalidad,

infecciones, prolongación de la estadía y falla a la terapia de rescate. No está recomendada la nutrición parenteral con fines de reposo intestinal, salvo que se requiera por otras condiciones<sup>5</sup>.

## Manejo del paciente refractario a esteroides

Luego de iniciadas las medidas terapéuticas, se debe evaluar la respuesta al tratamiento e identificar los pacientes refractarios a esteroides. Para esto hay varios parámetros de seguimiento, que nos ayudan a ser más objetivos en la toma de decisiones, en este caso citamos los criterios o Índice de Oxford; es el más usado en las guías clínicas<sup>6</sup>.

Este sugiere dar un lapso de tres días de espera de respuesta a los esteroides sistémicos, y para ese momento evaluar el número de evacuaciones y PCR. Si el paciente tiene más de ocho evacuaciones por día debe considerarse refractario a esteroides, al igual que si tiene entre 3-8 evacuaciones sumado a una PCR mayor a 45 mg/l. Tener uno de estos dos criterios positivos se relaciona con un 85% de posibilidad de colectomía. La hipoalbuminemia, eritrosedimentación elevada (mayor a 75 mm/h), dilatación colónica y fiebre son otros predictores de falla a esteroides<sup>5,6</sup>.

Definitivamente la respuesta clínica a la medicación con esteroides endovenosos debe ser evidente en las primeras 72 horas, en algunos casos hasta el quinto día puede evidenciarse cierta mejoría, después del séptimo día no suele haber respuesta adicional, por lo que continuar el tratamiento más allá de ese tiempo no suma beneficios. Esta es una manera de decir que, ante la ausencia de mejoría al tercer día de tratamiento, se recomienda la medicación con terapia de rescate. En caso de que se detecte una infección oportunista (CMV, *C. difficile*), puede esperarse a que esta sea tratada para evaluar la respuesta, ya que los síntomas infecciosos se pueden solapar con los de una colitis<sup>6</sup>.

La terapia de rescate establecida para los enfermos refractarios a esteroides es a base de ciclosporina o infliximab, la elección de un fármaco u otro va a depender de disponibilidad, perfil de seguridad, la experiencia del médico con estos medicamentos, la falla al tratamiento previo con inmunomodulador y anti-factor de necrosis tumoral (TNF) y los niveles séricos de albúmina<sup>5</sup>.

Fisiológicamente, los pacientes con una alta carga inflamatoria suelen tener pérdidas gastrointestinales de infliximab y un metabolismo aumentado del fármaco. Conjuntamente, es un anticuerpo que requiere unirse a la albúmina para lograr su efecto, por lo que este tipo de pacientes podrían tener una respuesta pobre o más lenta a la medicación con infliximab. En esos casos podrían valorarse dosis superiores a la estándar<sup>5</sup>.

En comparaciones indirectas entre el infliximab y los demás anti-TNF (adalimumab y golimumab), este demostró ser superior para inducir la respuesta clínica y la remisión (ECCO, Organización de Colitis y Crohn Europea). La dosis de inducción estándar con es 5 mg/kg y, a diferencia de la ciclosporina, si el paciente responde con infliximab, está recomendado continuar el mantenimiento con el mismo fármaco, con igual dosis a la semana 2, 6 y luego cada ocho semanas<sup>6</sup>.

Los *naïf* a tiopurinas parecieran ser el prototipo de paciente ideal para inducción de la remisión con ciclosporina, debido a que la ciclosporina no está contemplada para ser un manejo a largo plazo por sus efectos secundarios, sobre todo a nivel renal. De esta manera las tiopurinas tendrían un papel en el mantenimiento de la remisión. Otros probables candidatos para la inducción con ciclosporina son los intolerantes o con contraindicación a los esteroides. Las dosis establecidas van de 2-4 mg/kg en infusión endovenosa, hasta alcanzar niveles séricos entre 150-350 ng/ml, para luego hacer un traslape oral<sup>6,7</sup>.

El papel de otras moléculas (vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, etc.) en el manejo de la CUCI refractaria a esteroides no está bien establecido en las guías clínicas. Estas terapias representan una opción terapéutica en el paciente con un cuadro de moderado a severo, con respuesta inicial a esteroides y con falla o intolerancia a la terapia convencional. El ustekinumab ha demostrado lograr remisión clínica en pacientes que han fracasado al manejo convencional, anti-TNF y/o vedolizumab<sup>6</sup>.

Existe un subgrupo de pacientes que pueden presentar una recaída durante el tratamiento con anti-TNF o inmunomodulador, dando a entender que han fallado a estas terapias. En estos puede considerarse el rescate con inhibidores de las calcineurinas y vedolizumab, viendo esta combinación como una terapia puente para el mantenimiento solo con vedolizumab. No se puede considerar como monoterapia desde el inicio, probablemente por su largo periodo de acción<sup>6</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

La colectomía es el último eslabón en manejo de la CUCI grave y tiene sus indicaciones específicas. Las complicaciones que implican una intervención inmediata son el megacolon tóxico, falla multiorgánica, perforación y hemorragia masiva. Además, debe incluirse en esta lista la falta de respuesta al tratamiento médico farmacológico. La medicación previa con infliximab o ciclosporina no está asociada a una evolución postoperatoria tórpida, por lo que la exposición previa a estos fármacos no debe ser motivo para diferir una cirugía, a sabiendas de que

posponer un procedimiento con indicaciones claras se asocia a mayores eventos posquirúrgicos. Ante una de estas emergencias el procedimiento ideal es colectomía total o subtotal más ileostomía<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto Furusho K, Díaz Espaillat OM, De León Rendón J. Correlación entre los índices clínicos de gravedad y la actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática. México: UNAM; 2022.
2. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450-61.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
4. Yamamoto Furusho JK. Enfermedad inflamatoria intestinal: aspectos básicos y clínicos. Editorial Alfil; 2010.
5. Rubin T, Ananthakrishn AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;(114):384-413.
6. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
7. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:1-57.

## CAPÍTULO 10

# Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal

Azucena Isabel Casanova Lara, Jessica Eloísa Figueroa Estrada y Claudia Alejandra Cuevas Smith

## INTRODUCCIÓN

El proceso inmunológico que participa en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a la inflamación crónica del intestino y puede manifestarse como enfermedad sistémica en otros órganos extraintestinales. Los síntomas contribuyen a la mala calidad de vida y mal pronóstico de la enfermedad, como en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP), con mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR)<sup>1</sup>. El 26% de los pacientes con EII han informado de síntomas asociados a manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria (MEI) antes de la enfermedad gastrointestinal con un promedio de inicio de cinco meses, sin embargo la mayoría se manifiestan después del diagnóstico de EII. Tienen una frecuencia que varía de según el órgano afectado y la prevalencia es del 6 al 47% de pacientes con EII; de acuerdo con el subtipo, el 64% se manifiestan en enfermedad de Crohn (EC) con actividad en colon y perianal, y el 31% en pacientes con colitis ulcerosa (CU). Se ha reportado que el 74% de los pacientes manifiestan su primera MEI en una mediana de 92 meses y de acuerdo con el sexo, en mujeres son más frecuente iritis y uveítis, y en hombres CEP y espondilitis anquilosante (EPA)<sup>2</sup>. Los órganos involucrados más frecuentemente son: musculoesquelético, piel, hepatobiliar y ojos. Sin embargo cualquier órgano puede manifestar inflamación, como: páncreas, pulmón, vascular, etc. A mayor duración de la EII aumenta la probabilidad de presentar una MEI, incluso múltiples durante su curso; se ha reportado hasta un 25% de múltiples MEI, incluso cinco<sup>3</sup>. Los factores de riesgo son obesidad, EII de inicio temprano o jóvenes, sexo femenino y tabaquismo. Algunas de las MEI se presentan durante la actividad intestinal y responden a su tratamiento, y otras se manifiestan independientemente de la actividad de la EII. Se deben identificar los síntomas de MEI o síntomas asociados a complicaciones de la EII como: osteoporosis,

desnutrición, cálculos renales, cálculos biliares y síntomas asociados a los medicamentos para la EII<sup>4</sup>.

## ETIOPATOGENIA

La definición de MEI por la Organización Europea para la EC y CU es «Una patología inflamatoria en un paciente con EII que se encuentra fuera del intestino y para la cual la patogénesis depende de la extensión de las respuestas inmunitarias del intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición ambiental/genética común con la EII»<sup>5</sup>. La etiopatogenia no está definida, existe la hipótesis de al menos dos vías relacionadas entre la inflamación del intestino y los otros órganos, la primera, una respuesta inmunitaria específica con inicio en la mucosa intestinal que se extiende fuera del intestino y la segunda, el desarrollo de un proceso inflamatorio independiente pero que se inicia y perpetúa por la presencia de la EII por compartir factores patogénicos en un mismo individuo<sup>6</sup>. Se han propuesto factores genéticos, ambientales, microbiota y de respuesta inmunitaria innata y adaptativa<sup>7</sup>.

- Factores genéticos. Las variantes genéticas de riesgo identificadas son NOD2/CARD15 en pacientes con EC asociadas con sacroileítis y uveítis, IL8RA, PRDM1, USP15 y TIMP3 se asociaron a pioderma gangrenoso (PG). PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207, ITGB3 se asociaron a eritema nodoso (EN) y UBASH3A, BCL2L11, FOXO1, IRF8, SOCS1, JAK2, STAT3 y TYK2 se asociaron a CEP. Los alelos HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5 se asociaron a manifestaciones musculoesqueléticas en pacientes con EC y los alelos DRB1\*0103, B27 y B58 en pacientes con CU. El 25-78% de los pacientes con EII son antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) positivos, un 60% de los pacientes con EPA tienen inflamación



intestinal asintomática y el 25% puede manifestar síntomas de EII en el transcurso de la enfermedad<sup>8</sup>.

- Factores ambientales. Fumar tabaco se asocia un 10% más en la incidencia de MEI en piel y articulaciones.
- Factores inmunológicos. Existe la hipótesis de reactividad cruzada en la respuesta inmunitaria específica de antígeno contra antígenos intestinales en sitios no intestinales, como en el caso de las articulaciones: los leucocitos intestinales de los pacientes con EII se pueden adherir a la membrana sinovial por la interacción con la proteína de adhesión al endotelio vascular, que se sobreexpresa en situaciones inflamatorias. Otra vía de investigación es a células T inflamatorias que se reclutan en la pared intestinal a través de la interacción de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  con la molécula de adhesión celular de la mucosa 1, la cual se ha expresado en el hígado. Como parte de la respuesta inmunitaria innata se ha observado que la exposición de neutrófilos a citocinas proinflamatorias puede aumentar su respuesta al ser activados (fenómeno *neutrophil priming*), derivando en una sobreexpresión de moléculas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>9</sup>.
- Factor de la microbiota. Debido a la permeabilidad intestinal, los componentes de la microbiota como lipopolisacáridos, antígenos bacterianos o metabolitos podrían trasladarse del intestino al órgano extraintestinal causando respuesta inflamatoria. A partir de una disbiosis se puede conducir a una activación de las poblaciones de células inmunitarias intestinales que migren a otros órganos. En pacientes con EII y artritis se ha encontrado mayor abundancia de *Clostridiaceae*<sup>10</sup>.

Con la intención de organizar la información sobre las MEI se ha sugerido agruparlas de acuerdo con su curso u origen.

- Primer grupo. Las MEI con actividad inflamatoria paralela al de la EII: algunas artritis periféricas, EN, estomatitis aftosa (EsAF) y epiescleritis.
- Segundo grupo. MEI con independencia del curso de la EII: PG, uveítis, EAP y CEP.
- Tercer grupo. MEI consideradas complicaciones secundarias al metabolismo y afección orgánica de la EII o su tratamiento: anemia, osteoporosis, amiloidosis, litiasis renal o biliar, entre otras<sup>6</sup>.

## MANIFESTACIONES ARTICULARES

La espondiloartritis (EspA) periférica se presenta en el 19.7% y la EspA axial en el 39.1% de los pacientes con MEI, independiente de los brotes de la enfermedad

intestinal y afectando en forma significativa la calidad de vida de los pacientes<sup>11</sup>. Desde un aspecto fisiopatológico existen varios locus genéticos, relacionados con la función inmunológica, señalización de citocinas y proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se han asociado con EspA y EII, siendo comunes para ambas enfermedades<sup>12</sup>. El concepto actual de la patogénesis de la EspA mantiene que el desafío inmunológico inicial ocurre a nivel de la mucosa intestinal (o la piel en el caso de la artritis psoriásica); se ha propuesto que existe un trasfondo genético particular que permite una respuesta inmunitaria intestinal aberrante contra agresiones comunes, que finalmente se propaga y persiste en los sitios musculoesqueléticos<sup>13</sup>. Hay estudios clínicos en los que los pacientes con EspA axial fueron examinados para detectar inflamación intestinal mediante ileocolonoscopía con biopsia observando una prevalencia de inflamación subclínica intestinal en > 50% de los pacientes con EspA axial, casi 10 veces más que la coexistencia reportada de EII clínica y EPA<sup>14,15</sup>. En la actualidad no hay aún criterios validados para el diagnóstico de las EspA asociadas a la EII, de modo que suelen emplearse los criterios de la *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) o de la *European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG). Estos criterios se resumen en la presencia de dolor axial inflamatorio, artritis, entesitis o dactilitis en pacientes con diagnóstico de enfermedad de EII (Tabla 1).

## Espondiloartritis axial

El diagnóstico se basa en imágenes por resonancia magnética (RM) o características radiográficas de sacroilitis asociadas a dolor lumbar inflamatorio (inicio insidioso, nocturno, rigidez matutina > 30 min, mejoría con la actividad física, no mejoría con el reposo, buena respuesta a analgésicos no esteroideos). La evidencia radiológica de sacroilitis es común tanto en la CU como en la EC, ocurre en el 20-50% de los pacientes y la EPA progresiva con sindesmofitos ocurre solo en el 1-10% de los pacientes, mientras que hasta el 70% de los pacientes con EPA o EspA tiene evidencia microscópica de inflamación intestinal, aunque solo el 7% desarrolla EC. El HLA-B27 está asociado a EspA axial, pero tiene una menor prevalencia que en la EPA idiopática, por lo que es poco fiable como prueba diagnóstica en la EII. Los pacientes deben ser tratados en forma conjunta con el reumatólogo y recibir fisioterapia intensiva y de corta duración. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son eficaces, pero su uso a largo plazo no se recomienda, ya que aumentan el riesgo de recaída de la EII. La sulfasalazina y el metotrexato son de eficacia

**Tabla 1. Criterios de la *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* para el diagnóstico y clasificación de las espondiloartritis**

<b>Criterios ASAS para las espondiloartritis axiales</b>	<b>Criterios ASAS para las espondiloartritis periféricas</b>
Pacientes con dolor lumbar > 3 meses de evolución y edad de inicio < 45 años en los que se cumple el criterio de imagen (B) y al menos uno de los clínicos (A), o bien el criterio genético (C) y al menos 2 de los criterios clínicos (A)	Pacientes con edad de inicio < 45 años y en los que se cumple al menos un criterio necesario y > 1 criterio mayor o alternativamente al menos un criterio necesario y > 2 criterios menores
<b>A. Criterios clínicos:</b>	<b>A. Criterios necesarios. (al menos 1 de los siguientes):</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lumbalgia de características inflamatorias</li> <li>2. Artritis periférica (sinovitis activa pasada o presente)</li> <li>3. Entesitis</li> <li>4. Dactilitis</li> <li>5. Buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos</li> <li>6. Historia familiar (primer o segundo grado de espondilitis anquilosante)</li> <li>7. Uveítis anterior (presente o pasada)</li> <li>8. Psoriasis</li> <li>9. Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>10. HLA-B27 positivo</li> <li>11. PCR elevada (en ausencia de otras causas y coincidiendo con dolor lumbar)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artritis</li> <li>2. Dactilitis</li> <li>3. Entesitis</li> </ol>
<b>B. Pruebas de imagen:</b>	<b>B. Criterios mayores:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sacroilitis definitiva en RM o inflamación aguda en articulaciones sacroiliacas en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infección previa</li> <li>2. Sacroilitis (Rx o RM)</li> <li>3. Uveítis</li> <li>4. Psoriasis</li> <li>5. Enfermedad Inflamatoria intestinal</li> <li>6. HLA-B27 positivo</li> </ol>
<b>C. Predisposición genética:</b>	<b>C. Criterios menores:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HLA-B27 positivo</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artritis</li> <li>2. Entesitis</li> <li>3. Dactilitis</li> <li>4. Dolor lumbar inflamatorio</li> <li>5. Historia familiar de espondiloartritis</li> </ol>
<b>Criterios ESSG para las espondiloartritis:</b>	
<p>A. Criterios mayores. Al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor lumbar de características inflamatorias</li> <li>2. Sinovitis. Asimétrica o de predominio en extremidades inferiores</li> </ol> <p>B. Criterios menores. Al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historia familiar de espondiloartritis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>2. Psoriasis</li> <li>3. Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis</li> <li>5. Dolor alternante en glúteos</li> <li>6. Entesopatía</li> <li>7. Sacroilitis radiológica</li> </ol>	
<p>ESSG: <i>European Spondylarthropathy Study Group</i>; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; Rx: radiografía simple.</p>	

limitada. El tratamiento biológico con anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab o golimumab, este último únicamente en CU) se prefiere para aquellos pacientes con intolerancia y/o refractarios a los AINE, así como pacientes con EII y EspA axial asociada activa, ya que han demostrado reducir la progresión de la EspA axial no radiográfica temprana, aunque aún se requieren más estudios prospectivos<sup>16</sup>.

## Espondiloartritis periférica

La artritis periférica de la EII es una artropatía inflamatoria, pero a diferencia de la artritis psoriásica y otras artropatías inflamatorias, generalmente no es erosiva, suele ser asimétrica y oligoarticular y más común en la EC con actividad en colon. Su aparición puede preceder a la de los síntomas intestinales, aunque generalmente coincide

o se presenta después de la aparición de la EII. Su prevalencia en la EII varía del 5 al 20% (5-14% en CU y 10-20% en EC). Sobre la base de la participación articular y la historia natural se han identificado dos tipos diferentes:

- El tipo 1, oligoarticular, con evidencia de inflamación y dolor que afecta a menos de cinco articulaciones, principalmente grandes articulaciones, predominantemente en extremidades inferiores; los síntomas suelen ser agudos y autolimitados (menos de 10 semanas) sin daño articular permanente, y generalmente se correlaciona con brotes de EII.
- El tipo 2, poliarticular, afecta a más de cinco articulaciones, tiene una distribución simétrica y afecta predominantemente a las extremidades superiores. Los síntomas persisten durante meses o años, independientemente de la actividad de la EII. El diagnóstico se realiza de forma clínica con los rasgos característicos de la inflamación y exclusión de otras formas específicas de artritis. En general, el pronóstico de la artritis periférica es bueno<sup>17</sup>.

Las entesopatías y la dactilitis se han estudiado menos en EII; la entesitis describe la inflamación en la inserción de un tendón al hueso que conduce a erosiones y proliferación ósea, los pacientes sufren dolor, sensibilidad e inflamación. La dactilitis (dedos de manos o pies parecidos a salchichas) es característica de EspA, con una prevalencia del 2-4% en EII. El tratamiento eficaz de la EII subyacente a menudo es suficiente para tratar la artritis periférica. Sin embargo, suele indicarse el uso de corticosteroides sistémicos a corto plazo, AINE e infiltraciones locales de corticosteroides para el alivio sintomático. Los objetivos terapéuticos son alcanzar la remisión de la EII, ya sea con aminosalicilatos en el caso de la CU, corticosteroides sistémicos o con fármacos biológicos, principalmente anti-TNF, según la situación clínica. Las dosis apropiadas de los tratamientos biológicos deberían ser las correspondientes para EII que, al ser mayor, sería útil en ambas enfermedades<sup>2</sup>.

Tanto para la EspA como para la EII, es muy importante evitar el retraso diagnóstico, ya que esto se asocia a un peor curso clínico y una peor respuesta al tratamiento<sup>16</sup>. En la actualidad no existen herramientas orientadas a facilitar un diagnóstico precoz de EspA en pacientes con EII, y viceversa, así como no existen criterios validados de derivación desde gastroenterología a reumatología para pacientes con EII y clínica articular. Por lo que, en general, y dada la gran heterogeneidad y frecuencia de los síntomas articulares en los pacientes con EII, la presencia de artralgiás podría ser una de las razones principales para la valoración por reumatología. Recientemente se han publicado unas recomendaciones del panel de expertos de la ASAS para derivación de pacientes con

sospecha de EspA axial desde cualquier ámbito y para su valoración por un reumatólogo, aunque aún deben ser validadas en la práctica clínica. La Sociedad Española de Reumatología y el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) han consensuado unos criterios de derivación al reumatólogo, aún pendientes de ser validados en un estudio prospectivo en marcha. El paciente con EII debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios para su derivación: dolor lumbar crónico con inicio antes de los 45 años, dolor lumbar de características inflamatorias, HLA-B27 positivo, sacroilitis objetiva en pruebas de imagen (radiografía convencional o RM), manifestaciones periféricas (artritis, entesitis o dactilitis). Lo anterior con el objetivo de facilitar el diagnóstico precoz<sup>17</sup>.

## Osteoporosis

La baja densidad mineral ósea y la osteoporosis son comunes en los pacientes con EII (20-50%). Los factores que contribuyen a lo anterior incluyen: inflamación crónica, tratamiento con corticosteroides a largo plazo (> 3 meses), enfermedad extensa del intestino delgado o resección, edad, tabaquismo, baja actividad física y deficiencias nutricionales. Recientemente ha habido un creciente reconocimiento del papel de la vitamina D, cuya deficiencia es común en pacientes recién diagnosticados con EII, por lo que puede contribuir a un mayor riesgo de EII y suele ser también una consecuencia de esta. La osteoporosis se define como un valor en la densidad mineral ósea (DMO) de al menos 2.5 desviaciones estándar inferior a la DMO media para adultos jóvenes sanos (T-score  $\leq -2.5$ )<sup>18</sup>. Las recomendaciones de detección de osteoporosis para pacientes con EII no difieren de los de la población general y se basan en factores de riesgo tales como estado posmenopáusico, tratamiento continuo con corticosteroides > 3 meses, antecedentes de fractura por traumatismo y edad<sup>19</sup>. El tratamiento en pacientes con DMO baja y/o factores de riesgo adicionales debe realizarse con la suplementación de vitamina D; generalmente se requieren suplementos a una dosis de 800-1,000 UI/día, o dosis más altas si se tiene deficiencia de vitamina D. La suplementación con calcio se recomienda solo si el calcio dietético es < 800 mg/d y el tratamiento se recomienda a una dosis de 500-1,000 mg/día. Los bifosfonatos son efectivos para el tratamiento de la DMO baja en la EII permitiendo reducir el riesgo de fracturas vertebrales y mayor pérdida de DMO. El manejo de la actividad inflamatoria intestinal, realizar actividad física, dejar de fumar, adecuada alimentación y en el caso de los pacientes que reciben terapia sistémica con esteroides

(> 3 meses), dar calcio y vitamina D durante la duración del tratamiento, pueden ayudar a prevenir una mayor pérdida ósea<sup>20</sup>. Una proporción significativa de pacientes con EII puede normalizar su DMO después de tres años en remisión. Si hay antecedente de fractura se sugiere asociar bifosfonatos con precaución y prevención de la osteonecrosis de la mandíbula como efecto secundario en pacientes con mal estado de higiene dental, fractura femoral atípica y la esofagitis<sup>2</sup>.

## MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Del 5 al 15% de los pacientes con EII tienen algún trastorno cutáneo concomitante en algún punto de la enfermedad. Aunque la mayoría de las manifestaciones cutáneas aparecen después del diagnóstico de EII, su conocimiento puede ser de gran ayuda en aquellos casos aún sin diagnosticar<sup>21</sup>. Se ha propuesto que la presencia de la isoforma 5 de la tropomiosina humana y una proteína colónica epitelial en piel pudiera ser el blanco de los ataques autoinmunes en pacientes con EII. Las MEI cutáneas se catalogan en: lesiones granulomatosas, dermatosis reactivas, las asociadas al tratamiento farmacológico de la EII y otras dermatosis<sup>22</sup>.

- Dermatitis reactivas: EN y EsAF.
- Dermatitis neutrofilicas: PG, piodermatitis y piosomatitis vegetante, síndrome de Sweet.
- Lesiones granulomatosas: fisuras y fistulas, EC oral y EC metastásica.
- Dermatitis asociadas al tratamiento: dermatosis secundarias y dermatosis por desnutrición.
- Otras dermatosis.

### Dermatitis reactivas

#### Eritema nodoso

Con una prevalencia del 5 al 15% en EII, es la manifestación más común, sobre todo en pacientes con EC. Se ha reportado una mayor afectación en el sexo femenino, lo cual también observamos en el EN no asociado a EII. Su patogénesis no está del todo bien definida, pero pudiera estar involucrada una reacción de hipersensibilidad tipo 4, debido a que en casi en el 40% de los pacientes se ha identificado el factor desencadenante. Es una dermatosis diseminada que afecta la superficie extensora de las extremidades inferiores, principalmente el área tibial anterior, constituida por nudosidades eritematosas, dolorosas de 2 cm de diámetro aproximadamente. Puede asociarse con síntomas sistémicos como artralgias y

fatiga. El diagnóstico es clínico, rara vez se requiere de una biopsia por su presentación típica<sup>23</sup>. El EN puede ser desencadenado por medicamentos o por una gran variedad de enfermedades inflamatorias, infecciosas, malignas y embarazo. En el caso de la EII, esta dermatosis se autolimita cuando la actividad de la enfermedad intestinal es adecuadamente tratada. En casos severos o muy dolorosos están indicados los corticosteroides por vía oral o tópica y hay una excelente respuesta a los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ <sup>7</sup>.

#### Estomatitis aftosa

Se puede discutir si las lesiones orales representan una MEI de EII o si son solo una manifestación de la enfermedad en la primera porción del tracto gastrointestinal. La prevalencia de las lesiones orales se ha reportado entre el 5 y el 50% de los pacientes con EII. Se han reportado de forma más común en pacientes con EC y con mayor prevalencia en la infancia<sup>24</sup>. La EsAF se presenta principalmente en la mucosa bucal o labial, como úlceras redondas u ovals, con material pseudomembranoso en la superficie y bordes eritematosos. Pueden tratarse con esteroides tópicos y anestésicos locales y la mayoría de los tratamientos sistémicos son efectivos en la resolución de las aftas (corticosteroides o anticuerpos anti-TNF)<sup>25</sup>.

#### Pioderma gangrenoso

Tiene una prevalencia del 0.8 al 5%, siendo más frecuente en pacientes con CU y tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Hasta el 50% de los individuos con PG presentan EII subyacente. La fisiopatología es desconocida, pero se ha propuesto una función anormal de los neutrófilos y una inmunidad celular comprometida<sup>26</sup>. Se presenta como una dermatosis localizada, generalmente en la piel a nivel de la tibia y periestomal en pacientes con colostomía, pero también lo podemos encontrar en cabeza, cuello y tronco. Inicia como un nódulo o una pústula que se ulcera. Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples, unilaterales o bilaterales y medir desde algunos centímetros o llegar a abarcar una extremidad completa y exponer tendones, músculo y tejidos profundos. Tienen bordes irregulares, de color violáceo y son muy dolorosas. Generalmente no observamos crecimiento bacteriano en el cultivo. En la biopsia podemos encontrar infiltrado neutrofílico con necrosis y en ocasiones datos de vasculitis. El manejo de esta dermatosis se debe de llevar en colaboración con el dermatólogo debido a su evolución impredecible, recurrencias frecuentes, formación de cicatrices,

infecciones secundarias e incluso sepsis. El tratamiento debe de incluir el manejo del dolor, y se deberán de evitar a toda costa los tratamientos quirúrgicos debido a que cualquier traumatismo puede empeorar la enfermedad (fenómeno de patergia). En casos leves se pueden utilizar esteroides tópicos o tacrolimús tópico. En situaciones de mayor severidad se requieren corticosteroides orales o ciclosporina. La azatioprina y el metotrexato son excelentes alternativas para mantener el control de la enfermedad a largo plazo. En pacientes con PG peristomal hay una resolución de la úlcera cuando se cierra el estoma. El infliximab y el adalimumab ofrecen excelentes resultados en algunos estudios. El PG puede recurrir después de un tratamiento exitoso en más del 25% de los casos, frecuentemente con la misma topografía del episodio inicial<sup>2</sup>.

### Síndrome de Sweet

Es una MEI muy rara de EII, también se ha relacionado a infecciones o neoplasias. Generalmente se presenta en mujeres, asociado a otras manifestaciones extraintestinales como a artritis o síntomas oculares. La patogénesis es desconocida, pero se han sugerido varios mecanismos como una reacción de hipersensibilidad tipo III, disfunción de linfocitos T o una asociación con antígenos de histocompatibilidad<sup>21</sup>. Se puede presentar como una dermatosis diseminada que puede afectar todos los segmentos corporales, constituida por placas eritematoescamosas, pápulas o nódulos de diferentes tamaños. Se puede presentar antes (20%), concomitantemente (28%) o después (52%) del diagnóstico de EII. Se ha reportado su asociación como un efecto adverso a la azatioprina, por lo que se debe hacer una evaluación muy cuidadosa de los antecedentes del paciente. El tratamiento incluye corticosteroides orales o sistémicos, inmunomoduladores, así como el tratamiento de la actividad intestinal de la EII<sup>27</sup>.

## Enfermedades granulomatosas

### Enfermedad de Crohn oral

Las lesiones orales son muy comunes en pacientes con EII, afectan a un 5-50% de los pacientes. Dentro de las lesiones asociadas a EII se encuentran la periodontitis, úlceras recurrentes o aftas y la queilitis angular<sup>28</sup>.

### Enfermedad de Crohn metastásica

Son lesiones que se caracterizan por tener los mismos hallazgos histológicos que la EC. Su topografía es variada,

pueden encontrarse en la zona perianal, cavidad oral o a distancia. Se manifiesta como pápulas, nódulos y placas con granulomas no caseificantes. Estas lesiones son difíciles de identificar y suelen responder al tratamiento más lentamente que las lesiones intestinales<sup>22</sup>.

## Dermatosis secundarias

### Desnutrición

La pobre ingesta de alimentos, pobre digestión y absorción, sobrecrecimiento bacteriano, resección quirúrgica, pérdidas colónicas y la demanda metabólica son factores importantes involucrados en el proceso de desnutrición. Estas deficiencias nutricionales pueden ocasionar un gran abanico de manifestaciones cutáneas como eccemas inespecíficos, xerosis, queilitis y alteraciones ungueales, entre otras. Al realizar suplementación específica hay mejoría<sup>5,6,22</sup>.

### Efectos secundarios a medicamentos

Los pacientes con EII son tratados con múltiples medicamentos que pueden tener efectos secundarios. Por ejemplo, la asociación entre azatioprina y exposición a radiación ultravioleta puede predisponer a la generación de cáncer de piel no melanoma y de linfomas. El uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  puede provocar reacciones en el sitio de inyección, infecciones cutáneas, reacciones psoriasiformes y vasculitis, entre otras. Se recomienda que antes de iniciar tratamiento con inmunosupresor o inmunomodulador, realizar un examen físico dermatológico completo, recomendar protección solar y hacer chequeos anuales con el dermatólogo<sup>21,22</sup>.

## MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Se presentan en el 2-7% de los pacientes con EII, algunas cohortes han reportado hasta un 29%. Los pacientes con EC tienen mayor riesgo que aquellos con CU. Es frecuente que se asocien a MEI dermatológicas y reumatológicas. Las asociaciones genéticas a uveítis son mutaciones de NOD2 y MICA del CMH de clase I. Las más frecuentes son: ojo seco, blefaritis, epiescleritis, escleritis y uveítis anterior, con menos frecuencia son vasculitis retiniana, papilitis, infiltrados corneales, miositis, escleromalacia perforante y neuritis óptica isquémica<sup>29</sup>.



## Ojo seco

Prevalencia de hasta el 50%. Suele ser asintomático o detectarse por diferentes pruebas como: Schirmer y osmolaridad lagrimal. Los síntomas son: sensación de cuerpo extraño, ardor ocular, lagrimeo y ojo rojo. Su tratamiento es con lagrimas artificiales, oclusión temporal o permanente de lagrimales.

## Epiescleritis

Se ha reportado en el 3.5% de los pacientes con EII, es la inflamación de la epiesclerótica indolora, se observa la esclerótica y conjuntiva hiperémicas, los síntomas son prurito y ardor ocular. Se asocia a EII activa y mejora con tratamiento de la inflamación intestinal, se puede iniciar analgésicos no esteroideos tópicos o sistémicos, normalmente no se deriva a oftalmología.

## Escleritis

Con frecuencia de menos del 1%. Es dolorosa, se puede acompañar de fotofobia y puede progresar a pérdida visual permanente. La ubicación más común es la anterior. Los analgésicos no esteroideos tópicos no tienen mayor eficacia, se prefieren los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, el tratamiento es a base de esteroides tópicos, considerando a largo tiempo sus efectos secundarios (catarata o glaucoma). En mayor gravedad se inicia terapia inmunosupresora como infliximab 5 mg/kg, que ha demostrado mejoría en estos pacientes.

## Uveítis

Reportada entre un 5-10% hasta un 37% en pacientes con EII HLA-B27 positivos. Es la inflamación de la capa media del ojo que incluye iris, cuerpo ciliar y la coroides. Los síntomas son: dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y cefalea. La más común es la anterior y de manera bilateral se asocia a la EC más que a CU. Puede progresar a pérdida de la visión, por lo que ante la sospecha se debe enviar a valoración urgente por un especialista en oftalmología. El tratamiento es a base de colirios ciclopléjicos, analgésicos y esteroides tópicos en gotas o sistémicos, inmunosupresores como azatioprina, metotrexato o terapia anti-TNF infliximab y adalimumab.

## Otras

Otras con mayor potencial devastador son oclusión vascular secundaria a vasculitis (oclusión de la arteria

central de la retina), neuropatía óptica isquémica anterior e inflamación orbitaria.

Las complicaciones asociadas al tratamiento de la EII por uso de esteroides sistémicos e inmunosupresores son catarata, hipertensión ocular, glaucoma, coriorretinopatía central serosa o infecciones oportunistas (herpes, citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*)<sup>30</sup>.

## MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

Las más comunes son CEP, lesión hepática inducida por fármacos y enfermedad hepática independiente, además de poder desarrollar esteatosis hepática no alcohólica con prevalencia del 1.5 al 55% en CU y del 1.5-39.5% en EC, trombosis hepática y de la vena porta, absceso hepático, amiloidosis y hepatitis granulomatosa<sup>31</sup>.

## Colangitis esclerosante primaria

En el 60-80% de los pacientes con CEP se puede diagnosticar la EII. En pacientes con CU tiene una prevalencia del 4-5% y en menor frecuencia en EC con involucro del colon. La EII asociada a CEP puede tener características específicas, como distribución atípica predominando inflamación en colon derecho e íleon. Los factores de riesgo son: sexo masculino, pancolitis y antecedente de apendicectomía<sup>32</sup>. Se sospecha con niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa. El proceso inflamatorio se manifiesta por fibrosis que conduce a estenosis de los conductos biliares de menor y mayor calibre, evolucionando a cirrosis hepática, enfermedad hepática terminal y colangiocarcinoma. Además, se ha asociado a 10 veces mayor riesgo de desarrollar CCR, antes o después del trasplante de hígado. Los síntomas son: malestar general, prurito, fiebre, escalofríos, diaforesis y dolor en hipocondrio derecho. El diagnóstico es con hallazgos típicos en la colangiorresonancia magnética (CRM) de alta calidad y si es normal con biopsia hepática se puede confirmar CEP de conductos pequeños<sup>33</sup>. La CEP de conductos pequeños se asocia a mejor pronóstico y supervivencia más larga. El tratamiento dirigido a la EII no modifica el curso de la CEP, se utiliza ácido ursodesoxicólico 15-20 mg/kg/d con beneficio en función hepática y supervivencia. El tratamiento para CEP con estenosis dominantes o sospecha de colangiocarcinoma amerita colangiopancreatografía (CPRE) con dilatación para mejorar la obstrucción biliar y/o cepillado<sup>34</sup>. La CEP con enfermedad hepática terminal, prurito intratable, colangitis bacteriana grave recurrente, síntomas debilitantes de colestasis y pacientes con displasia colangiocelular en cepillado deben ser

considerados para trasplante de hígado que ha logrado resultados favorables con supervivencia del 85% a cinco años. El trasplante hepático por CEP se ha asociado a mayor inflamación colónica a pesar de los tratamientos inmunosupresores postrasplante. En la vigilancia se sugiere ultrasonido abdominal cada año para la detección de tumor vesicular y CRM en sospecha de colangiocarcinoma<sup>35</sup>. Se recomienda la ileocolonoscopia con cromosondoscopia y biopsias dirigidas cada 1-2 años a partir del diagnóstico de CEP, en pacientes con CEP sin EII se recomienda ileocolonoscopia cada cinco años y continuar incluso después de trasplante hepático. Las complicaciones son: colestasis, colangitis, colecistolitiasis, osteoporosis, deficiencia de vitaminas y esteatorrea. Se puede asociar a otras enfermedades inmunomediadas como tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca<sup>36</sup>.

## Hepatitis

La prevalencia es baja, menos del 1%. Incluye hepatitis autoinmune, colangitis asociada a IgG4 y hepatitis granulomatosa. En las complicaciones por el tratamiento de la EII se reporta la hepatitis por fármacos (tiopurinas, metotrexato, anti-TNF- $\alpha$  e inhibidores de JAK), reactivación de hepatitis B o mediada por otros virus como citomegalovirus, herpes y otros<sup>37</sup>. Se sugiere vigilancia de pruebas de función hepática máximo cada tres meses, se pueden elevar los niveles de aminotransferasas en el 10% de pacientes con EII en tratamiento con metotrexato y en el 3-15% con tiopurinas, se presenta en los primeros meses del tratamiento y regresan a la normalidad a la suspensión del fármaco. Los factores de riesgo para desarrollarlo son: obesidad y consumo de alcohol. En ocasiones causan ictericia colestásica grave que no mejora a pesar de la suspensión del fármaco<sup>38</sup>.

## MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS

Se puede presentar elevación de lipasa asintomática hasta en un 7% de los pacientes con EII. Las causas más comunes son: inducida por fármacos (tiopurinas), litiasis biliar, alcohol y CPRE.

### Pancreatitis aguda

La incidencia de la pancreatitis aguda (PA) es de 4 en EC y de 1.5 a 2 en la CU. Se asocia normalmente a colestiasis, consumo de alcohol, uso de fármacos (azatioprina y 6-mercaptopurina), así como a EC de compromiso

duodenal. Los criterios diagnósticos y curso de la enfermedad son iguales que en la población general. Hay dos tipos de PA relacionadas con la EII, la primera se relaciona con vías etiopatogénicas compartidas, como: pancreatitis autoinmune (PAI), pancreatitis idiopática, pancreatitis granulomatosa y la asociada a CEP. Y la segunda se relaciona con el tratamiento de la EII como PA de origen biliar, la pancreatitis inducida por fármacos, secundaria a involucro duodenal en EC y pancreatitis post-CPRE o postenteroscopia. También se ha descrito PAI relacionada a IgG4 relacionada con EII. El tratamiento es similar a los pacientes de población general. La pancreatitis inducida por fármacos ocurre aproximadamente en el 4% de los pacientes con EII, tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina independiente de la dosis, ocurre en las primeras 3-4 semanas de inicio del tratamiento, existe mayor riesgo en EC y suele tener un curso leve. Se asocia al haplotipo HLA-DQA1\*02:01-HLA-DRB1\*07:01, que puede desarrollar más pancreatitis por tiopurinas. El riesgo de pancreatitis por 5-aminosalicilatos es mucho menor y sin dependencia de dosis.

### Pancreatitis crónica

Se asocia a anomalías del conducto pancreático en el 8% de pacientes con EC y en el 16% en pacientes con CU y ausencia de calcificaciones. El dolor de origen de pancreatitis crónica es raro en pacientes con EII, siendo más frecuentes la insuficiencia pancreática exocrina y las anomalías del conducto pancreático<sup>39,40</sup>.

### Pancreatitis autoinmune

Se asocia a EII de tipo 2, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con EII que en población general. Los anticuerpos contra el tejido pancreático exocrino están presentes hasta en un 15-40% de los pacientes con EC, pero no en pacientes con CU<sup>41</sup>.

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES Y COAGULOPATÍAS

### Coagulopatías: tromboembolia venosa

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de eventos tromboembólicos<sup>42</sup>. Las formas más comunes son trombosis venosa profunda, la tromboembolia venosa (TEV)

esplácica y la embolia pulmonar. Se relaciona con la actividad de la EII y actualmente a tratamientos emergentes como los inhibidores de JAK. Se recomienda profilaxis en los pacientes hospitalizados y después de una cirugía reciente. El riesgo de TEV es dos veces mayor en pacientes con EII que en la población general. El tratamiento es similar que en la población general<sup>43</sup>. La hiperhomocisteinemia es otro factor asociado a la trombosis arterial y venosa y es cuatro veces más frecuente en la EII, se puede asociar a deficiencia de folato y vitamina B12<sup>44</sup>.

En las MEI se han reportado otros factores de coagulación que participan: elevación de factor V, VII, VIII, fibrinógeno y fragmentos de protrombina, niveles séricos bajos de antitrombina III, fibrinólisis anormal y activación anormal de plaquetas. El tratamiento es similar al de la población general, se suelen utilizar heparina no fraccionada, antagonistas de la vitamina K, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Las tiopurinas pueden reducir el efecto de la warfarina. El tratamiento anticoagulante indefinido se debe valorar en pacientes con EII<sup>45</sup>.

## Cardiovasculares

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca. La cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e isquemia mesentérica aumentan en pacientes con EII, de predominio en mujeres, en pacientes menores de 40-50 años y sin diferencia entre EC y CU. La inflamación sistémica predispone a la arterioesclerosis y en combinación con inflamación, disfunción endotelial, calcificación e hipercoagulabilidad, a una presentación prematura y arteriopatía coronaria, sin embargo no se asocia a mayor mortalidad. La proteína C reactiva elevada se ha asociado a la arteriopatía coronaria. Se sugiere evitar otros factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, dislipidemia y obesidad. El tratamiento de la EII puede reducir el riesgo cardiovascular<sup>46</sup>.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Las manifestaciones neurológicas son poco comunes.

La neuropatía periférica es rara en la EII, se debe asociar a deficiencia nutricionales como vitaminas y minerales, hipotiroidismo, gammapatías monoclonales, infección por hepatitis C, herpes zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, diabetes *mellitus* y/o uso de metronidazol o terapia anti-TNF. La neuropatía desmielinizante fue más común en mujeres con debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensorial distal<sup>5,6</sup>.

Las manifestaciones en sistema nervioso central pueden ser más comunes en la EII, como neuropatías craneales, pérdida visual o neuritis óptica, oftalmoplejía por afectación al musculo recto lateral e hipoacusia.

Se deben considerar como complicaciones la trombosis del seno venoso (cefalea intensa en episodio de actividad de la EII con o sin déficit neurológico o crisis convulsivas), el accidente cerebrovascular y la desmielinización central, la cual contraindica el tratamiento con anti-TNF. El tratamiento es evitar los fármacos implicados, tratar coinfecciones y suplementar deficiencias<sup>47</sup>.

## MANIFESTACIONES BRONCOPULMONARES

Son las MEI menos frecuentes. Las pruebas de función pulmonar suelen ser anormales en pacientes con EII, incluso asintomáticos. Se puede afectar cualquier segmento broncopulmonar, desde glotis hasta vías respiratorias pequeñas, manifestándose con hiperreactividad bronquial, defectos en la ventilación y linfocitosis de esputo o en lavado broncoalveolar, así como anomalías histológicas o radiológicas. La EII suele preceder a las MEI respiratorias. La bronquiectasia es la más frecuente, observándose lesiones similares a las características del sistema digestivo y pueden producir estenosis respiratorias, bronquitis crónica, bronquiectasias o bronquiolitis obliterante, se diagnostican por tomografía axial computarizada de alta resolución «árbol en capullo» y son más frecuentes después de la cirugía de colon. Existe una asociación entre EII y enfermedad pulmonar obstructiva crónica caracterizada por tos y expectoración durante más de tres meses al año durante dos años con tomografía de alta resolución normal<sup>48</sup>.

La enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad pulmonar granulomatosa se han descrito dentro de las MEI en EII. La enfermedad pulmonar intersticial se asocia a la CU, la enfermedad granulomatosa a la EC. Otros tipos incluyen la linfocítica, descamativa, eosinofílica y por hipersensibilidad.

La afectación pulmonar manifestada por disnea, fiebre, dolor torácico y tos puede asociarse al uso de fármacos que originen neumonitis como sulfasalazina, mesalazina o metotrexato. Si el paciente está en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores y/o anti-TNF se deben considerar causas infecciosas.

El tratamiento se dirige a la sintomatología, se debe suspender el fármaco, suelen responder a corticosteroides como budesonida y beclometasona, sin embargo, la enfermedad refractaria puede ser tratada con inmunomoduladores y terapia anti-TNF- $\alpha$  (indicado por médico especialista). El desarrollo de enfermedad pulmonar es similar a la

actividad de la EII y otras MEI. Las MEI broncopulmonares se pueden manifestar incluso después de la colectomía en pacientes con CU<sup>49</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las MEI son una patología inflamatoria que se encuentra fuera del intestino perpetuada por la EII o que comparten una predisposición ambiental/genética. Se han investigado factores, genéticos, ambientales, inmunológicos y de microbiota que participan en su manifestación. Los órganos más frecuentemente involucrados son musculoesquelético, piel, hepatobiliar y ojos. Su diagnóstico y tratamiento temprano mejora la calidad de vida y pronóstico de los pacientes, suelen tener el mismo tratamiento que la EII (inmunomoduladores, corticosteroides o terapia biológica) en la base del tratamiento. Es muy importante identificar las complicaciones asociadas a la EII como deficiencias nutricionales o por el uso de fármacos como la osteoporosis. Con el paso del tiempo se ha logrado identificar otros tipos de MEI, falta investigación en MEI psiquiátricas, ginecológicas, urológicas, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84.
2. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
3. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13:541-54.
4. Herzog D, Fournier N, Buehr P, et al. La edad de inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con manifestaciones y complicaciones extraintestinales posteriores. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:598-607.
5. Luzoro A, Sabat P, Guzman L, et al. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes*. 2019;30(4):305-14.
6. Cerrillo E, Sáez González E, Bastida G, et al. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicine*. 2020;13(11):618-30.
7. Jansen FM, Vavricka SR, A den Broeder A, et al. Clinical management for the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1031-44.
8. Crowley E, Warner N, Pan J, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated with monogenic variants, identified by whole-exome sequencing in 1000 Children at a single center. *Gastroenterology*. 2020;158:2208-20.
9. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, et al. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):416-26.
10. Muñiz DA, Chen J, Hillmann B, et al. An Increased abundance of Clostridiaceae arthritis in Inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5):902-13.
11. Luchetti MM, Benfaremo D, Bendia E, et al. Clinical and patient reported outcomes of the multidisciplinary management in patients with inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Eur J Intern Med*. 2019;64:76-84.
12. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:31.
13. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):359-67.
14. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
15. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):35-45.
16. Joven B, Navarro-Compán V, Rosas J, et al. Diagnostic value and validity of early spondyloarthritis features: results from a national Spanish cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:938-42.
17. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, et al. Screening of inflammatory bowel disease and spondyloarthritis for referring patients between Rheumatology and Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:54-62.
18. Szafors P, Che H, Barnette T, et al. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2389.
19. Andrade Lima C, Castro Lyra A, Rocha R, et al. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6:210-8.
20. Napartivaumnuay N, Gramlich L. The Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Their Relationship with Bone Mineral Density and Fracture Risk in adults Receiving Long-Term home parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2017;9:481.
21. Lida T, Hida T, Matsuura M, et al. Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12:501-10.
22. Chavez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gac Med Mex*. 2016;152(5):622-30.
23. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:413-27.
24. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;15:77.
25. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32.
26. States V, O'Brien S, Rai JP, et al. Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;65:2675-85.
27. Sleiman J, Hitawala Asif A, Cohen B, et al. Systematic Review: Sweet Syndrome associated with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1864-76.
28. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)*. 2020;7(6):33.
29. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5836-48.
30. Pytrus W, Akutko K, Pytrus T, et al. A review of Ophthalmic complications in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2022;11:7457.
31. Gaspar R, Castelo C, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1956-67.
32. Liberal R, Gaspar R, Lopes S, et al. Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44:e5-e9.
33. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:91-7.
34. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68:2170-8.
35. Goode EC, Rushbrook SM. A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7:68-85.
36. Cunha T, Vaziri H, Wu GY. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):531-42.
37. Núñez P, Castro F, Mezzano G. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol*. 2022;14:319-37.
38. Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017;37:475-89.
39. Fousekis F, Theopistos V, Katsanos K, et al. Pancreatic involvement in inflammatory bowel disease: a review. *J Clin Med Res*. 2018;10:743-51.
40. Massironi S, Fanetti I, Vigano Ch. Systematic review- pancreatic involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:1478-91.

41. Suk Lee Y, Kim NH, Hyuk Son J, et al. Pancreatitis autoinmune tipo 2 con enfermedad de Crohn. *Intern Med.* 2018; 57:2957-62.
42. Aniwani S, Pardi DS, Tremaine WJ, et al. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1607-15.e1.
43. Zanolli L, Mikhailidis DP, Bruno RM, et al. Aortic stiffening is an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease: review of the literature and expert panel statement. *Angiology.* 2020;71:689-97.
44. Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, et al. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: a review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res.* 2020;194:26-32.
45. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1080-7.
46. Chen B, Lauren V, Collen MD, et al. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases. *Am J Med.* 2022;135:1453-60.
47. Ferro JM, Oliveira M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci.* 2021;424:117426.
48. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2020;14:480-9.
49. Massart A, Hunt DP. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2020;133:39-43.



## CAPÍTULO 11

# COVID-19 y enfermedad inflamatoria intestinal

Francisca Martínez-Silva

## INTRODUCCIÓN

A partir del surgimiento en Wuhan, China, del nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) a finales de diciembre del 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció a inicios del 2020 la nueva enfermedad COVID-19, que desencadenó la última pandemia en el mundo. La COVID-19 causó diversas muertes, hospitalizaciones y en muchos países la saturación del sistema de salud, condicionando el retraso en la atención ordinaria en las unidades médicas de todo el mundo. Las dos variantes de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), en su condición de entidades inmunomediadas, no fueron la excepción y al representar una población susceptible inmediatamente se generaron recomendaciones basadas en la observación para la atención oportuna, identificación de factores de riesgo, evaluación del riesgo-beneficio de la medicación habitual al contraer el virus SARS-CoV-2 y la respuesta a la COVID-19; así como la posterior experiencia en la estrategia de vacunación de esta población. El presente tiene como objetivo dar a conocer el comportamiento de la COVID-19 en la población con EII.

## GENERALIDADES DE LA COVID-19

La familia de virus denominados coronavirus fueron identificados en 1960. Tienen como principal característica tener en su superficie picos o espigas que les confieren aspecto de coronas; este grupo de virus afectan mamíferos (humanos y animales). Existen siete diferentes coronavirus: cuatro causantes de cuadros respiratorios de leve a moderados y tres causantes de enfermedad respiratoria grave (Tabla 1). De acuerdo con la nomenclatura utilizada, la denominación COVID-19 proviene de su abreviación en inglés y el año de su descubrimiento (coronavirus disease-19)<sup>1</sup>.

El SARS-CoV-2 es un virus ARN que causa infección mediante la unión del dominio del receptor de la proteína pico viral al receptor del huésped de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que desencadena la entrada viral. El receptor de la ECA2 se expresa ampliamente en todo el cuerpo, incluyendo las células epiteliales gastrointestinales; al infectar causa un síndrome heterogéneo que va desde una infección asintomática hasta una enfermedad grave que requiere hospitalización, originando activación inmunitaria excesiva con tormenta de citoquinas, originando falla multiorgánica, choque y muerte. Los síntomas gastrointestinales incluyen anorexia, diarrea, náuseas y dolor abdominal, probablemente estén relacionados con los efectos locales de la infección viral y las respuestas inmunitarias del huésped porque el ARN viral se aísla en las heces de personas infectadas. Así, el surgimiento de la pandemia de COVID-19 generó una incertidumbre generalizada y la preocupación de y por los pacientes con EII debido a los riesgos de ser tratados con inmunosupresores y terapias depresivas asociadas con un mayor riesgo de infección<sup>2</sup>.

## COMPORTAMIENTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La respuesta inicial a la pandemia representó desafíos para los pacientes con EII, con incertidumbres, ansiedades, preguntas y desafíos. Estos se centraron en los riesgos de enfermedad grave y muerte relacionados con la COVID-19. Tuvieron que adaptarse al entorno con cambios en las recomendaciones de salud pública, como: reducir las visitas clínicas, cambio a la telemedicina y visitas virtuales, poco acceso a la prestación de atención médica, y el rápido desarrollo y despliegue de vacunas contra COVID-19, entre algunos de ellos. Inicialmente no se sabía si las vacunas serían seguras y eficaces, ni si la vacunación afectaría negativamente en la enfermedad. Finalmente conocer

**Tabla 1. Coronavirus causantes de cuadros respiratorios de interés en humanos**

Causales de cuadros respiratorios leves a moderados	Causales de enfermedad respiratoria grave
Coronavirus alfa: HCoV-229E HCoV-NL63	SARS-CoV: Síndrome respiratorio agudo grave (2003)
Coronavirus beta: HCoV-OC43 HCoV-HKU1	MERS-CoV: Síndrome respiratorio de Oriente Medio (2012)
	SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo grave 2 (2019)

SARS-CoV: síndrome respiratorio agudo grave; MERS-CoV: coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

conceptos como COVID prolongada (*long COVID*) o el síndrome postagudo de COVID-19, que representaron situaciones de duda entre los pacientes con EII que lucharon por diferenciar entre el potencial de la COVID a largo plazo como consecuencia de la infección y un brote por EII<sup>2</sup>.

En general, los pacientes con EII parecen tener resultados similares a la infección por SARS-CoV-2 que la población general. Curiosamente, grandes estudios europeos encontraron frecuencias más altas de hospitalizaciones (22-35%) y COVID-19 grave (8%)<sup>3</sup> que el registro internacional SECURE-IBD<sup>4</sup>, el cual registró hasta enero de 2022 un total de 7,038 casos, describieron tasas de hospitalización del 15% y de COVID-19 grave del 4%. La asociación con resultados adversos entre los pacientes con EII fueron principalmente la edad mayor a 65 años y el número de comorbilidades; peores resultados en hispanos y negros que en blancos, los resultados más graves de COVID-19 con relación con el uso de corticosteroides por tiempo prolongado y con dosis superiores a 20 g/día<sup>2-4</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis<sup>5</sup> mostró los resultados de la evaluación de 51,643 pacientes con EII, de los cuales 1,449 desarrollaron COVID-19, encontrando una prevalencia baja de la infección (1.01%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.92-1.10), de estos el 52.7% con EC, el 42.2% CU y el 5.1% colitis indeterminada. Reportaron que el uso de corticosteroides y mesalamina se asoció con hospitalizaciones e ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), mientras que el uso de anti-factor de necrosis tumoral (TNF) tuvo resultados más favorables con menos hospitalizaciones e ingresos a UCI<sup>5</sup>.

### Síndrome postagudo de COVID-19/COVID prolongada

La evidencia reciente ha demostrado que los síntomas pueden permanecer durante varias semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2. Esta afección se denomina síndrome prolongado o postagudo de COVID-19, e involucra

múltiples órganos, incluidos los sistemas respiratorio, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal y musculoesquelético. Los síntomas comunes incluyen fatiga, mialgia, disnea, lesión miocárdica, deterioro cognitivo y trastornos del sueño. La incidencia comentada va del 33 al 87% a los 60 días y del 35 al 76% a los seis meses o más. Se observó más frecuentemente en mujeres. Aún no se conoce con exactitud la patogenia, sin embargo los cambios en la microbiota intestinal post-COVID-19 pueden ser la explicación más plausible, ya que se ha demostrado que la composición inicial del microbioma intestinal predice el riesgo de COVID-19 largo<sup>6</sup>.

### MICROBIOTA Y COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII podría estar inducida por el SARS-CoV-2, implicado en la alteración de la microbiota intestinal durante el ciclo respiratorio de la infección viral. La presencia del ARN viral en heces durante la COVID prolongada, incluso después de la eliminación respiratoria del virus, sugiere disbiosis que conduce a mal pronóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados. El microbioma intestinal juega un papel importante para estimular la respuesta inmunitaria antiviral modulada contra los patógenos invasores que regulan la homeostasis. El perfil del microbioma de los pacientes con COVID-19 ha revelado una drástica disminución de las familias dominantes de comensales intestinales como *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, para ser reemplazadas por *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, etc. La disminución de las células inmunitarias de Th1 y Th17 a lo largo del eje intestino-pulmón afecta el revestimiento de la mucosa que mueve los microorganismos, incluidos los comensales y los metabolitos, a otros órganos del cuerpo como los pulmones, cerebro y los riñones por la circulación. Estos eventos pueden causar hiperinflamación asociada a la excesiva secreción de citocinas y quimiocinas

para formar la tormenta de citocinas que causa el síndrome respiratorio agudo del adulto. El viroma intestinal podría interactuar con el microbioma y las células inmunitarias, ayudando a establecer la señalización inmunitaria antiviral, importante en el mantenimiento de la salud o la perpetuación de la enfermedad<sup>7</sup>.

## FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y COVID-19

### Factores demográficos

Hasta mayo de 2022 había 526 millones de personas que se habían enfermado gravemente por el SARS-CoV-2 y más de 6 millones murieron. Los estudios preliminares mostraron que la edad avanzada, el sexo masculino, un índice de masa corporal elevado y las enfermedades crónicas preexistentes aumentan el riesgo de desarrollar formas adversas y resultados fatales. Un metaanálisis que evaluó 24 estudios, un total de 7,280 pacientes con COVID-19 y EII y 635,363 con COVID-19 sin EII. El riesgo relativo de resultados adversos en pacientes con COVID-19 y EII aumentó un 32% (riesgo relativo [RR]: 1.32; IC95%: 1.06-1.66) vs. los pacientes con COVID-19 sin EII. El riesgo de mortalidad fue mayor en pacientes con EII/COVID-19 de Europa (RR: 1.72; IC95%: 1.11-2.67) en comparación con no europeos<sup>8</sup>.

### Factores relacionados con la etiopatogenia

La entrada del virus se lleva a cabo a través de los receptores de la proteína pico viral y la ECA2, por lo tanto, la expresión de ECA2 en las células epiteliales intestinales y el SARS-CoV-2 pueden causar síntomas o resultar en mal pronóstico en los pacientes con enfermedades intestinales crónicas; como la EII. En particular la expresión de ECA2 aumenta en los pacientes con EII particularmente en el tejido colónico de pacientes con CU, lo que podría permitir la infección por SARS-CoV-2 y ser el punto de entrada para complicaciones de COVID-19 como endotoxemia y trombosis. Chen et al. consideran que el mayor riesgo de resultados adversos en pacientes con EII puede estar asociado con una mayor replicación del SARS-CoV-2 y un desequilibrio en los niveles de ECA2 intestinal, mientras que en pacientes con EII hay un gran número de ECA2 intestinal. Por otro lado, en sí misma la ECA2 reduce la respuesta inflamatoria, fibrosis y proliferación celular; así el eje renina/angiotensina puede reducir la respuesta proinflamatoria y la tormenta de citocinas<sup>8</sup>.

### Factores relacionados con la terapia

Los pacientes con EII reciben terapias inmunosupresoras, lo que puede asociarse a una baja inmunidad, mayor riesgo de infección y resultados adversos; basados en estos conceptos se desarrollaron estudios con la finalidad de esclarecer este riesgo. Los pacientes con CU (en relación con el uso de ácido 5-aminosalicílico [5-ASA]) tenían un mayor riesgo de resultados adversos después de la infección por SARS-CoV-2 que los pacientes con EC. El tratamiento con medicamentos para la EII se asoció con el riesgo de resultados adversos, observaron que la mesalazina y los inmunosupresores pueden ser factores de riesgo para resultados adversos en pacientes con COVID-19, a diferencia de los pacientes con EII tratados con anti-TNF; la *odds ratio* (OR) combinada de mesalazina (1.79; IC95%: 1.59-2.02), inmunomoduladores (1.30; IC95%: 1.20-1.53) y anti-TNF (0.47; IC95%: 0-41-0.53)<sup>8</sup>.

### HERRAMIENTA PRONÓSTICA

Con la intención de emitir oportunamente un pronóstico individualizado para predecir la probabilidad de resultados adversos de la COVID-19 en pacientes con EII, se trabajó en el diseño de una herramienta que facilitara la identificación de factores de riesgo, como una calculadora de riesgo en línea y gratuita con el siguiente enlace: <https://covidibd.org/covid-19-risk-calculator/>; destacando que los modelos se validaron utilizando datos de prueba en el mismo registro (aún no se valida en una cohorte externa a pacientes con EII). Concluyeron que los modelos de pronóstico pueden predecir de manera efectiva quien tiene un mayor riesgo de resultados adversos relacionados con COVID-19 en una población de pacientes con EII<sup>9</sup>.

## EVALUACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA COVID-19

### Evaluación endoscópica y cirugía

La excesiva participación del sistema mundial de atención a la salud debido a la pandemia de COVID-19, así como la necesidad de limitar la enfermedad, obligaron a nuevas recomendaciones en las unidades de endoscopia de todo el mundo. Restringiéndose en las oleadas iniciales los estudios endoscópicos a situaciones de urgencia que amenazan la vida, considerando los riesgos y ventajas del procedimiento (endoscopia superior, que puede causar tos, náuseas, arcadas, y la colonoscopia ser conducto de

**Tabla 2. Indicaciones de endoscopia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) durante la pandemia de COVID-19**

Para confirmación de nuevo diagnóstico, particularmente en presentaciones moderadas a severas cuando se han utilizado medicamentos biológicos en primera línea  
 En obstrucción intestinal parcial en pacientes con EII, posiblemente debido a neoplasias o estenosis de la anastomosis ileocolónica  
 En pacientes con colangitis esclerosante primaria  
 En estenosis dominante del conducto biliar con colangitis e ictericia

**Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal durante la pandemia de COVID-19**

Derivados 5-ASA	Pueden iniciarse/mantenerse durante COVID-19 o en caso de contacto
Corticosteroides	De ser posible, EVITARLOS Pauta de reducción rápida Uso de budesonida/beclometasona para brote o cambios por esteroides sistémicos
Inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato)	Evitar inicios o aumentar la dosis con tiopurinas
Biológicos (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab)	Procurar infusiones de infliximab en un ambiente hospitalario Valorar el riesgo-beneficio del cambio de infliximab por otro anti-TNF de aplicación subcutánea (adalimumab) ante el riesgo de recurrencia Para inicios optar por presentaciones subcutáneas Si el paciente es de la tercera edad o se está recuperando suspender toda la terapia inmunosupresora Si el paciente está en contacto con alguien con COVID-19 debe suspenderse la terapia anti-TNF por 14 días Continuar vedolizumab y ustekinumab No prescribir biológicos en caso de un paciente positivo a SARS-CoV-2, hasta que la infección se haya resuelto o si la COVID-19 se exacerba
JAK	Suspender por 14 días si el paciente ha estado en contacto con alguien con COVID-19 o si es positivo a SARS-CoV-2, suspender hasta que la infección se haya resuelto No iniciar durante pandemia

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; TNF: factor de necrosis tumoral.  
 Adaptada de Hortmatí et al., 2022<sup>11</sup>.

fluido patógeno, pudiendo detectar el SARS-CoV-2 en las heces por varias semanas a pesar de la curación clínica). Considerando cuatro escenarios de emergencia para confirmar la necesidad de endoscopia: a) confirmación de nuevo diagnóstico, b) obstrucción intestinal parcial en pacientes con EII; c) en pacientes con colangitis esclerosante primaria, y d) en estenosis dominante del conducto biliar (Tabla 2). La misma situación sucedió en la cirugía, haciéndose de vital importancia la elección de los pacientes en forma cuidadosa, considerando todos los riesgos, asegurándose que la cirugía fuera urgente<sup>10</sup>.

### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA COVID-19

El manejo de la EII durante el brote de COVID-19 ha sido complicado, en relación con la continuación de la terapia inmunosupresora. La principal preocupación deriva del impacto de estos medicamentos en el riesgo de COVID-19, la interferencia con el SARS-CoV-2 y la posibilidad de una mayor virulencia y perpetuación de la

COVID-19. Se emitieron recomendaciones para el uso de los fármacos durante la COVID-19 en los pacientes con EII, como se enuncia en la tabla 3. Derivados del 5-ASA pueden mantenerse. Corticosteroides, evitarse en la medida de lo posible. Inmunosupresores, evitar iniciar tiopurinas o aumentar las dosis. Terapia biológica: las infusiones de infliximab deben aplicarse en un entorno hospitalario. En pacientes de la tercera edad, interrumpir la terapia inmunosupresora. Continuar vedolizumab e ustekinumab. JAK: usar la dosis efectiva más baja 5 mg dos veces al día.

En los casos de EC evitar la nutrición parenteral y optar por nutrición exclusivamente enteral<sup>9,10</sup>.

### VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19 EN LA POBLACIÓN CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Se recomienda que todos los pacientes con EII se vacunen tan pronto como puedan con la serie inicial y una dosis de refuerzo (independientemente de los métodos inmunomoduladores); independientemente de la gravedad y en todo paciente mayor a 16 años. Todas las vacunas contra el

SARS-CoV-2 son seguras y altamente efectivas en pacientes con EII, si bien la respuesta inmunitaria puede atenuarse con el tratamiento inmunosupresor, pero aun así ofrece una mejor protección contra la COVID-19 y no vacunarse puede ponerlos en mayor riesgo de consecuencias catastróficas.

Tanto las vacunas de ARNm (Pfizer o Moderna) como las de vectores adenovirales que expresan la proteína de la espiga estimulan fuertes respuestas de anticuerpos específicos de proteínas, así como respuestas T4+ y CD8+. La evidencia sugiere que se requiere de inmunidad mediada por células B y T para producir una óptima producción contra la COVID-19. Las vacunas inactivadas (Sinopharm, Sinovac) y basadas en vectores muestran la inmunogenicidad más baja vs. la de ARNm. La vacuna ChAOx1n COVID-19 (Oxford/AstraZeneca) puede usarse en pacientes de 16-17 años y está aprobada en mayores de 18 años. La vacuna de la influenza y de SARS-CoV-2 no deben administrarse al mismo tiempo, otras como el neumococo, deben administrarse siete días después de la inmunización contra el SARS-CoV-2. El impacto de los diferentes medicamentos en la respuesta a la vacuna es menor en la terapia combinada con inmunosupresor y anti-TNF (81-100%) que en el resto de las terapias solas (5-ASA 97-100%), tiopurinas, vedolizumab (98-100%), ustekinumab (96-100%), inhibidor de las JAK (94-100%), corticosteroides (89-100%) o anti-TNF (93-100%)<sup>9,10</sup>.

## POBLACIONES VULNERABLES

El embarazo en las pacientes con EII es motivo de preocupación, sobre todo en relación con el uso de inmuno-

moduladores, por el riesgo de desarrollar resultados adversos con COVID-19. Sin embargo no se han demostrado efectos adversos, tasas más altas de morbilidad o mortalidad relacionadas con el embarazo. Si bien los estudios en embarazadas son limitados, los reportes no aumentan el riesgo en esta población<sup>9,10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coronavirus – gob.mx [Internet]. México: Gobierno de México; 23 marzo 2023. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/>
2. Summa KC and Hanauer SB. Covid-19 and inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2023;52:103-113.
3. Kogan L, Ungaro RC, Caldera F, et al. Effects of COVID-19 on Patients with Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* (2013). 2022;10:42-7.
4. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, et al. SECURE-IBD Database Public Data Update [Internet]. País: covidibd.org; 4 de enero 2022. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/7f596bdbf4654e19a3a3cf13b6e597de>
5. Tripathi K, Godoy G, Thu M, et al. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28:1265-79.
6. Lin S, Lau LHS, Chanchlani N, et al. Recent advances in clinical practice: management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut.* 2022;71:1426-39.
7. Kaushal A, Noor R. Association of Gut Microbiota with Inflammatory Bowel Disease and COVID-19 Severity: A Possible Outcome of the Altered Immune Response. *Curr Microbiol.* 2022;79:184.
8. Chen L, Hu K, Cheng C, et al. Risk of adverse outcomes in inflammatory bowel disease patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37:2277-89.
9. Sperger J, Shah KS, Lu M, et al. Development and validation of multivariable prediction models for adverse COVID-19 outcomes in patients with IBD. *BMJ Open.* 2021;11:e049740.
10. Hormati A, Arezoumand A, Dokhanchi H, et al. Inflammatory bowel disease management during the covid-19 pandemic: a literature review. *Middle East J Dig Dis.* 2022;2:155-66.
11. Hormati A, Arezoumand A, Dokhanchi H, et al. Inflammatory Bowel Disease Management during the COVID-19 Pandemic: A Literature Review. *Middle East J Dig Dis.* 2022;14(2):155-66.



## CAPÍTULO 12

# Impacto de los centros de excelencia en la atención de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Guillermo Veitia

### INTRODUCCIÓN

Dado el incremento en la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en el mundo, hecho al cual no escapa Latinoamérica, y a la prioridad que existe de brindar cada día la mejor atención a los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), la Organización Panamericana de Crohn y Colitis (PANCCO) tiene como prioridad la creación de centros de excelencia (CE) en EII en todos los países latinoamericanos.

Para profundizar en el tema es importante responder varias preguntas, que se plantean a continuación.

### ¿QUÉ ES UN CENTRO DE EXCELENCIA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

La asistencia a los pacientes con EC o CU requiere la acción coordinada de diversos profesionales sanitarios que forman parte de unidades de atención integral de la EII.

Es necesario disponer de un conjunto de indicadores que permitan analizar de forma objetiva y sistematizada la calidad de la asistencia prestada, para poder evaluar las unidades de atención integral, identificar áreas de mejora y, de este modo, lograr que la atención prestada a los pacientes con EII sea homogénea y excelente.

Un CE es, entonces, esa unidad en EII que luego de cumplir con un proceso de evaluación mediante indicadores elaborados a tal efecto, se certifica que cumple con estándares de calidad que lo acreditan como un CE.

La EII incluye patologías muy complejas y heterogéneas como la CU, EC y colitis indeterminada (CI)<sup>1</sup>. La atención de estos pacientes en las unidades de EII requiere la acción coordinada de equipos multidisciplinarios EII (EMEII) que aporten la evaluación y tratamiento adecuado, de una forma precoz, para evitar así complicaciones

que vemos con frecuencia debido al diagnóstico tardío y en consecuencia el tratamiento en una fase más avanzada de la patología<sup>2</sup>, lo cual complica aún más la evolución tanto de la CU como de la EC y repercute de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes que las sufren.

Tener CE en EII impacta en un diagnóstico oportuno, seguimiento apropiado y tratamiento especializado con criterios homogéneos, teniendo como finalidad mejorar la calidad en la atención de pacientes con EII en Latinoamérica (Fig. 1). La desventaja es que algunos países no puedan aplicar estos indicadores, ya que no cuentan con clínicas especializadas EII, sin embargo tienen servicios de gastroenterología donde se puede cumplir con los requisitos necesarios como CE.

El mejor entorno de atención para los pacientes con EII puede ser una unidad dedicada a la atención de sus pacientes con criterio de excelencia<sup>2</sup>. Hay una serie de pasos que cualquier unidad EII puede y debe desarrollar para optimizar el acceso de los pacientes a atención interdisciplinaria. Una serie de recomendaciones pragmáticas relacionadas con la optimización de unidades de EII se han desarrollado por medio de la discusión entre un gran panel de expertos.

La labor de las unidades EII con sus EMEII debe estar enmarcada como un servicio de excelencia, por lo que es necesario que dispongan de un conjunto de indicadores que permitan analizar de forma objetiva y sistematizada la calidad de la atención prestada, los cuales deben ser medibles en el momento de evaluar las unidades EII, para así identificar fortalezas, debilidades y áreas de mejora, que nos permitan disponer de criterios homogéneos y objetivos y en consecuencia aportar la acreditación que las califique como centros de excelencia en EII<sup>3</sup> en Latinoamérica, propósito que la PANCCO se ha trazado, con la finalidad de lograr que la atención prestada a los pacientes con EII sea de primera calidad.

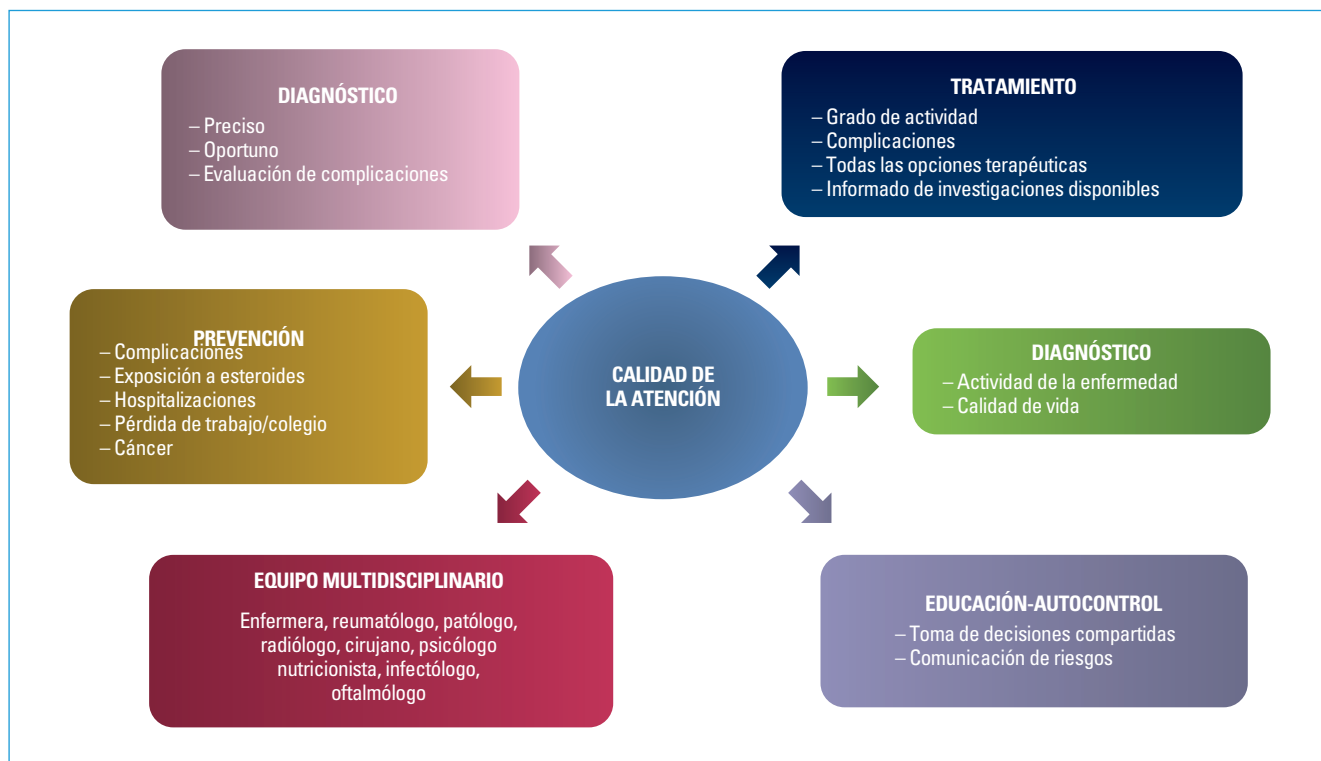


Figura 1. Calidad de atención para el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal.

## ¿HAY EXPERIENCIA PREVIAS DE CREACIÓN DE CENTROS DE EXCELENCIA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN OTROS PAÍSES?

Sí, hay varios CE en EII que han tenido experiencias positivas en el manejo de pacientes con estas enfermedades. Algunos ejemplos incluyen:

- Además de otras centros locales en EE.UU., el centro de EII del Hospital Johns Hopkins: este CE tiene un equipo multidisciplinario que incluye gastroenterólogos, cirujanos, nutricionistas y otros profesionales de la salud.
- El CE en EII del Hospital de la Universidad de Calgary, Canadá: este centro tiene un enfoque centrado en el paciente que incluye la educación del paciente y la familia, la atención multidisciplinaria y el acceso a los últimos tratamientos y tecnologías.
- En el Reino Unido se desarrolla un programa nacional de auditoría de la EII que ha apoyado la elaboración de normas nacionales para la atención de pacientes con CU y EC y en países como Australia y Nueva Zelanda hay programas de atención a pacientes hospitalizados y de calidad en el área de enfermería.

- Sin duda, uno de los mejores trabajos en esta materia existe en España con la experiencia positiva de creación de CE en EII, encomiable labor desarrollada por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa<sup>3</sup> (GETECCU), ejemplo que PANCCO ha tomado para su implementación en Latinoamérica. La misión del GETECCU ha sido, y es, mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la EII, promoviendo, entre otras cosas, la excelencia asistencial. Para ello, uno de los objetivos que persiguen es conseguir que la asistencia prestada a los pacientes sea homogéneamente excelente en todo el territorio nacional, por lo que han venido trabajando durante estos años para identificar y establecer un conjunto de indicadores de calidad que ayuden a definir y evaluar dichas unidades. Esto permitirá, por una parte, estandarizar la atención a los pacientes con EII a nivel nacional y, por otra, establecer un proceso de certificación que confirme las condiciones óptimas de las unidades para la atención, lo que supondrá un elemento diferenciador, reconociendo la excelencia de aquellas que cumplan los requisitos mínimos establecidos. Como PANCCO, nos hemos unido a GETECCU para alcanzar esa meta en nuestros países latinoamericanos.

El punto de partida de GETECCU para la elaboración de esta norma ha sido el documento denominado «Declaración de consenso Delphi: Indicadores de calidad para unidades de atención integral de la enfermedad inflamatoria intestinal»<sup>3</sup>. En dicho documento se identificó un conjunto de indicadores de calidad básicos que podrían ser útiles para la evaluación y certificación de las unidades de atención integral. Posteriormente, GETECCU publicó un documento con el resultado de la normalización de dichos indicadores.

Esta norma creada por GETECCU pretende servir de guía para las unidades de EII, estableciendo los indicadores de calidad de recomendado cumplimiento, con el objetivo de estandarizar la forma de trabajar y garantizar la prestación asistencial al paciente con EII. Desde un principio, se planteó que la norma debía estar centrada en la parte operativa y adaptada a la realidad de las unidades de EII, evaluando los puntos críticos de estas.

## ¿QUÉ HEMOS HECHO COMO PANCCO?

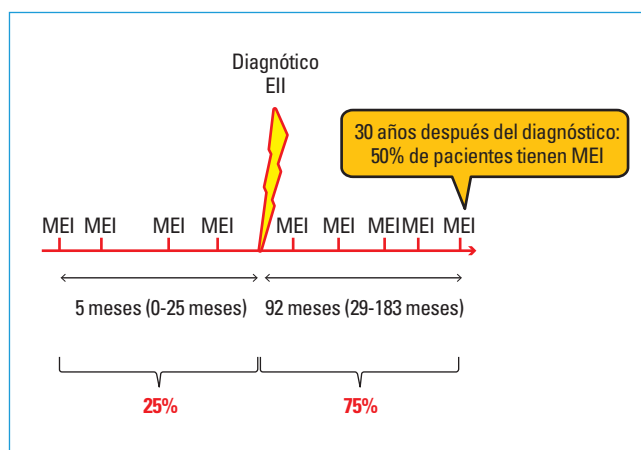
En el año 2022 se publicó en la revista de la Asociación Mexicana de Gastroenterología el *Consenso latinoamericano acerca de indicadores de calidad para clínicas de atención integral para pacientes con EII: PANCCO-GETECCU*<sup>4</sup>, cuyo objetivo fue realizar un consenso para la evaluación de los criterios de aprobación que debe cumplir una unidad EII a nivel latinoamericano para ser considerada un CE.

El consenso está constituido por 52 enunciados<sup>4</sup> divididos en tres tipos: de estructura, de proceso y de resultados. Por su importancia destacamos aspectos relevantes de cada grupo.

### Indicadores de estructura

El CE debe:

1. Disponer de instalaciones para la asistencia ambulatoria en las que puedan administrarse fármacos por vía intravenosa como las diferentes terapias biológicas que se usan (centros de infusión).
2. Estar afiliado a un hospital con servicio de urgencias y de imagen<sup>5,6</sup>, donde se realicen estudios de entero-tomografía, entero-resonancia magnética y a futuro ecografía intestinal.
3. Estar vinculado con un departamento de gastroenterología que disponga de instalaciones de hospitalización, consulta externa en una unidad de EII con enfermera especializada en EII y área de endoscopia diagnóstica y terapéutica en EII, con equipos



**Figura 2.** Manifestaciones extraintestinales en enfermedad inflamatoria intestinal (adaptada de Vavricka et al., 2015<sup>8</sup>). Dx: diagnóstico; MEI: manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria.

de alta definición, de cápsula endoscópica y enteroscopia para diagnóstico y tratamiento de estenosis intraluminales menores de 4 cm.

4. Tener un equipo multidisciplinario EII con coloproctólogo, radiólogo con experiencia en entero-tomografía y entero-resonancia magnética, patólogo enamorado de la EII con formación en el diagnóstico histológico de la CU, EC y CI y en el necesario diagnóstico diferencial anatomopatológico.
5. Debe además seguir las guías nacionales o latinoamericanas sobre el diagnóstico y tratamiento de la EII; y disponer de protocolos para el tratamiento de la EII en pacientes de consulta y hospitalizados.
6. Tener una metodología para determinar la satisfacción del paciente.

### Creación e incorporación de equipos multidisciplinarios de enfermedad inflamatoria intestinal

Uno de los aspectos más importantes dentro de estos indicadores de estructura es la creación e incorporación de equipos multidisciplinarios EII<sup>7</sup> que evalúen en conjunto de manera integral a los pacientes con CU y EC dada la complejidad de estas patologías y a la presencia en un alto porcentaje de pacientes con manifestaciones extraintestinales (MEI)<sup>8,9</sup>, que se pueden ver hasta en un 50% de ellos en el curso de su enfermedad (Fig. 2), las cuales requieren la participación de un grupo de especialistas que deben evaluar exhaustivamente a los pacientes con el fin de obtener los objetivos propuestos como el diagnóstico precoz, la remisión profunda y la evaluación adecuada de las MEI.

Para ello es necesario el manejo multidisciplinario y un cuidado continuo. El equipo EII mínimo debe incluir enfermera, gastroenterólogo, patólogo, radiólogo, cirujanos, nutricionista, psicólogo y especialistas en el manejo de estomas (Fig. 3). Para lograr la mejor evolución de los pacientes es importante la profilaxis de enfermedades, monitorear los efectos adversos de los medicamentos y suministrar al paciente información suficiente y adecuada para lograr su independencia, empoderamiento y participación en su propio cuidado<sup>2</sup>.

Este equipo debe ser ampliado con otras especialidades que se requerirán en cualquier momento en que se presente la necesidad de su evaluación<sup>10,11</sup>.

La incidencia de la EII presenta una tendencia creciente, debido, en gran parte, a los cambios en factores ambientales tales como el nivel de desarrollo económico. El aumento de la incidencia y prevalencia es un motivo por el cual debemos establecer las bases para una mejor atención de los pacientes que están y estarán afectados por estas patologías.

Las unidades especializadas en EII son servicios necesarios en todos los hospitales donde se evalúan pacientes con estas complejas patologías con la finalidad de proporcionarles la atención y el cuidado que ellos requieren. Como se manifiesta en diferentes estudios, este modelo asistencial permite gestionar de forma más eficiente el cuidado de los pacientes, así como acortar significativamente las estancias medias hospitalarias<sup>12</sup>.

### ¿Cuáles son los objetivos principales de las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal especializadas?

Tienen tres objetivos principales:

- Proveer una asistencia sanitaria especializada y personalizada.
- Ofrecer una atención multidisciplinaria con un elevado grado de coordinación entre los diferentes profesionales médicos.
- Asegurar un seguimiento continuo y cercano del paciente, dando una respuesta rápida en periodos de brotes sintomáticos.

Con el fin de garantizar el cumplimiento de estos objetivos, las unidades especializadas deben contar como mínimo con una participación de tres o cuatro gastroenterólogos y de uno a dos profesionales de enfermería especializadas en EII.

Es necesario además, debido a que en un porcentaje de casos se ven manifestaciones extraintestinales y complicaciones relacionadas con la misma enfermedad o asociadas a su estado de desnutrición o a los efectos



**Figura 3.** Integrantes del equipo multidisciplinario de enfermedad inflamatoria intestinal.

adversos de las terapias que reciben, contar con la participación y colaboración de diferentes especialidades médicas. Disponer de una atención multidisciplinaria<sup>13</sup> de estas características permite actuar con rapidez frente a estas situaciones u otros problemas generados durante el transcurso de la enfermedad.

En las unidades especializadas el papel que desempeña enfermería es fundamental, ya que, entre otros, estos profesionales son los responsables de educar al paciente sobre muchos aspectos relacionados con la enfermedad, coordinar las consultas programadas, realizar el seguimiento del paciente y gestionar la atención telemática. Este tipo de atención, cada vez más extendida entre los hospitales, consiste en disponer de canales de atención alternativos (vía teléfono o correo electrónico) para hacer seguimiento, facilitar información, resolver casos de baja complejidad y derivar al especialista en aquellos casos que sea necesario. Con esta iniciativa se evita que el paciente se traslade a urgencias, se presta una atención especializada y se reducen costos por pruebas o visitas innecesarias. El tiempo medio de respuesta debe ser relativamente bajo (inmediato para las consultas telefónicas y de dos o tres días para los correos electrónicos).

### ¿Estrategias que utilizar para mejorar la adherencia al tratamiento?

El papel de la enfermera EII dentro del equipo multidisciplinario EII es fundamental en la parte educativa de los pacientes y en mantener esa comunicación permanente (Fig. 4), lo cual forma parte de ese servicio de excelencia que se debe brindar a los pacientes insistiendo



siempre en la importancia que tiene la adherencia al tratamiento, que llevará a esa mejoría que sin cumplimiento estricto no se logra. Es la responsable de la administración de la medicación biológica en la sala de infusión (Fig. 5), con los cuidados que esto implica para evitar complicaciones.

Revisando de manera breve la función de los demás miembros del equipo multidisciplinario, podemos destacar: un buen patólogo formado en el área es indispensable para establecer el mejor diagnóstico luego de haberle informado en detalle el procedimiento endoscópico realizado, los hallazgos obtenidos y las tomas de biopsias realizadas. Es de especial relevancia establecer con los patólogos EII los datos que no deben faltar en una biopsia para que nos puedan ayudar con un mejor porcentaje de probabilidad diagnóstica. Si bien es cierto que la biopsia no siempre es diagnóstica en EII, la información de anatomía patológica es de gran valor.

En vista de que un 20-40% de los pacientes presentan MEI articulares, se requiere contar en el equipo con un reumatólogo que evalúe síntomas y signos de afectación articular. Diagnosticar precozmente y prevenir las lesiones de piel hace que el dermatólogo sea un miembro importante del equipo EII. La evaluación pretratamiento requiere de un neumonólogo que cumpla las pautas del programa nacional de tuberculosis. El estado nutricional, muchas veces afectado en la EC y CU, debe ser evaluado por un nutricionista adscrito al grupo. La teoría psicósomática también puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la EII, por lo que psicólogos y psiquiatras deben estar incorporados a esta labor multidisciplinaria. Cuando el paciente es candidato para cirugía electiva o de emergencia, debe intervenir un cirujano coloproctólogo y realizar la técnica quirúrgica indicada en cada situación.

La mayoría de profesionales coinciden, y por eso se debe insistir, en que una de las principales acciones de mejora de estas unidades es la introducción de servicios complementarios, como la atención psicológica y nutricional. Así, en muchos casos, el papel del psicólogo es de vital importancia, pues tanto la CU como la EC son patologías con un fuerte impacto en la calidad de vida del paciente, afectando a sus relaciones personales y pudiendo llegar a provocar ansiedad y depresión.

Por otro lado, contar con un plan de nutrición que se adapte a las características de los pacientes también es clave para corregir problemas y evitar complicaciones como la desnutrición. Durante los brotes, por ejemplo, se recomienda evitar la ingesta de fibras, lácteos y grasas. En periodos de remisión, en cambio, se recomienda seguir una alimentación saludable con técnicas de cocción sencillas.



**Figura 4.** Llamada telefónica a paciente por la enfermera del equipo de enfermedad inflamatoria intestinal.



**Figura 5.** Enfermera del equipo de enfermedad inflamatoria intestinal en sala de infusión.



En los últimos años, las unidades especializadas han incorporado protocolos y servicios que están alineados con las buenas prácticas que se observan en centros de referencia a nivel internacional. Dentro de estas prácticas destacan:

- El paciente como centro del modelo asistencial.
- La oferta de cuidado a nivel local.
- La introducción de equipos multidisciplinares.
- El soporte y la educación continua del paciente.
- El uso de las nuevas tecnologías.
- La investigación y formación de los profesionales involucrados.

Los expertos coinciden en que aún existe una gran variabilidad en los servicios, protocolos y líneas de actuación que presentan los centros hospitalarios, factor que se explica, en parte, por el bajo nivel de coordinación, tanto a nivel nacional como regional, con el que se ha llevado a la introducción de las unidades especializadas.

La EII es una patología que cuenta con un alto grado de desconocimiento por gran parte de la sociedad. Por lo general, la población está poco familiarizada con las implicaciones físicas y emocionales, por lo que se tienden a ignorar las necesidades de los pacientes<sup>13</sup>. Por ello, la concienciación social sigue siendo uno de los retos más importantes de la enfermedad y un factor clave para contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se estima que el 75% de los pacientes se han sentido deprimidos en algún momento durante el transcurso de la enfermedad<sup>14</sup>. Esto se debe en parte a diversos factores como el sentimiento de incompreensión, la imprevisibilidad de los brotes, la necesidad de tener un baño cerca de forma permanente, el miedo a las hospitalizaciones y cirugías, el riesgo de complicaciones y el pudor asociado a la EII. Estos factores impactan negativamente en la calidad de vida del paciente y generan repercusiones tanto en la vida personal como laboral.

Los especialistas consideran que el apoyo y comprensión por parte de familiares y amigos es fundamental. Sin embargo, y seguramente debido al desconocimiento general, el 27% de los pacientes declaran que en repetidas ocasiones han sido objeto de burla debido a su frecuente necesidad de ir al baño.

Las actividades diarias más comunes también pueden verse afectadas y limitadas. Por ejemplo, en algunos casos, los pacientes expresan que el simple hecho de ir en metro se convierte en algo prácticamente imposible, debido a que los síntomas de la enfermedad se manifiestan de forma imprevista. Otro ejemplo del impacto negativo en la calidad de vida se presenta en viajes de ocio o profesionales, principalmente aquellos que requieren de varias horas, en estos casos muchos pacientes de entrada los descartan por su condición. Para todos aquellos que

deciden viajar a otras ciudades o países, la organización con antelación es esencial e incluye la recopilación de informes médicos, la preparación de fármacos, la identificación de pautas que seguir en caso de brote y la localización de los puntos de atención hospitalaria del destino en caso de urgencia.

Diversos agentes, incluidos los profesionales médicos, las asociaciones de pacientes y los gestores del sistema sanitario coinciden en que la EII es una patología que presenta una serie de importantes retos asistenciales, entre los que se incluyen:

- Reducción del tiempo de diagnóstico. A pesar de que en los últimos años se ha acortado el tiempo de diagnóstico, gracias al avance tecnológico y a la especialización en la enfermedad, el tiempo medio desde que aparecen los primeros síntomas hasta que finalmente se diagnostica la enfermedad sigue siendo elevado. Actualmente, se estima que el 45% de los pacientes son diagnosticados en un periodo superior a un año, desde la aparición de los primeros síntomas. En numerosas ocasiones, este hecho se debe a la sintomatología intermitente de la EII, que en muchos casos es común con la de otras patologías más frecuentes.
- Mayor coordinación entre los niveles asistenciales y los profesionales sanitarios. La EII es una enfermedad compleja que requiere la intervención de los diferentes niveles asistenciales para su adecuado diagnóstico, control y seguimiento. Por un lado, existen oportunidades de mejora en la coordinación entre los centros de asistencia primaria y atención especializada, principalmente en la fase de diagnóstico, ya que, en ocasiones, la derivación de pacientes se efectúa de forma tardía, incrementando el tiempo medio de diagnóstico de la enfermedad. Durante la fase de control y seguimiento es necesaria la actuación coordinada de los diferentes especialistas que atienden al paciente tanto de forma regular como esporádica, cuando surge algún tipo de complicaciones. Estos profesionales incluyen: gastroenterólogos, enfermería, cirujanos, reumatólogos y dermatólogos, entre otros. Así, es necesario impulsar y reforzar estos modelos de atención multidisciplinaria, ya que, aunque están presente en algunos hospitales, sigue siendo alto el número de centros que no disponen de recursos, mecanismos y protocolos que faciliten esta coordinación. Por último, es necesario introducir canales alternativos de asistencia para resolver casos de baja complejidad que no requieran acudir a urgencias, así como mejorar la coordinación de los servicios de urgencias con

los profesionales especializados en EII para brindar una atención rápida y eficiente en los casos de brote agudo.

- Continuar promoviendo la atención especializada. En los últimos años, en línea con otras enfermedades crónicas, se ha impulsado la creación de unidades especializadas en EII en algunos países. Si bien la mayor parte de los pacientes son atendidos por estas unidades especializadas, se calcula que más del 40% siguen siendo atendidos en centros con menor grado de especialización. Entre estos se incluyen los hospitales con consultas y centros con servicios de gastroenterología, pero sin especialización en la enfermedad. Por lo general, en ambos casos, no se cuenta con una estrecha coordinación con otros especialistas que intervienen también en la atención al paciente. Por este motivo es necesario impulsar la creación y coordinación de unidades especializadas, principalmente en aquellos centros y regiones que cuenten con un alto volumen de pacientes.
- Impulsar la especialización de enfermería. El papel de enfermería en el control y seguimiento de la enfermedad es de especial relevancia, ya que, por lo general, son estos profesionales los que tienen un contacto directo y continuado con el paciente, siendo fundamentales en la educación al paciente en relación con la importancia de una muy buena adherencia al tratamiento y medidas generales que se le recomiendan, así como el cumplimiento de todo el esquema de vacunación que deben recibir, principalmente en las unidades especializadas, así como en los hospitales donde hay unidades EII y en los hospitales de día<sup>14</sup>. En la actualidad, destaca que no existen pautas definidas para la formación de estos profesionales y en muchos casos se han autoformado mediante la experiencia adquirida en el día a día. En este sentido, es necesario facilitar las herramientas para asegurar una formación que promueva y asegure la especialización y, por consiguiente, una mejor atención al paciente durante todo el proceso asistencial.
- Disponibilidad de tratamientos innovadores. Actualmente existen diversos tratamientos disponibles para combatir los brotes de la EII y mantener la remisión de los síntomas. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento, además de que con el tiempo la eficacia de algunos tratamientos disminuye considerablemente. Por otro lado, muchos de los tratamientos actuales presentan importantes efectos secundarios que afectan de manera notable a la calidad de vida de los pacientes,

los cuales muchas veces se pueden evitar con un control y seguimiento estricto.

- Aumentar la concienciación social sobre la enfermedad. La EII es una patología que a pesar de su creciente prevalencia e incidencia en la población, sigue siendo desconocida para la sociedad en general. Es necesario promover una mayor concienciación social sobre ella, incluyendo información sobre sintomatología, factores de riesgo, epidemiología, opciones asistenciales y tratamientos disponibles, así como del alto impacto que esta tiene sobre los pacientes y su entorno.

### Indicadores de proceso<sup>5,15,16</sup>

El CE debe disponer de un registro de todos los pacientes con EII; disponer de un programa de vigilancia de cáncer colorrectal en los pacientes con EII, en consonancia con lo indicado por las guías internacionales; las decisiones de asistencia complejas, incluida la indicación de cirugía, deben tomarse con el EMII; antes de una intervención quirúrgica que pueda conllevar una ostomía temporal o permanente, el paciente con EII debe haber mantenido una entrevista con un enfermero/a especializado/a en ostomías; los gastroenterólogos del CE deben participar en actividades de formación sobre EII; llevar a cabo o participar en proyectos de investigación sobre la EII; antes de iniciar un tratamiento con un fármaco biológico e inhibidores de moléculas pequeñas o inmunosupresores, debe hacerse evaluación completa pretratamiento incluyendo pruebas de detección de la tuberculosis de acuerdo con las recomendaciones vigentes, así como pruebas de detección de la hepatitis B, hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana. Algo de suma importancia, todos los pacientes con EII deben ser vacunados contra la hepatitis B y herpes zóster si no cuentan con el antecedente de infección previa. Nunca olvidar esto: en los pacientes con CUCI y recaída grave refractaria a esteroides, deben obtenerse biopsias rectales para descartar una infección por citomegalovirus.

Antes de iniciar un tratamiento con un fármaco biológico o inhibidor de moléculas pequeñas, los pacientes con EII con algún signo de tuberculosis latente (en la radiografía de tórax o en las pruebas de tuberculina o inmunológicas) deben ser evaluados por el servicio de neumología y recibir un tratamiento antituberculoso adecuado.

Todos los pacientes con EII positivos para HBsAg deben recibir fármacos antivirales mientras son tratados con una terapia biológica o inhibidor de moléculas pequeñas.

En todos los pacientes con EII que han recibido dos o más ciclos de esteroides en un año, debe haberse contemplado un tratamiento con un fármaco inmunomodulador/ biológico/ o inhibidor de moléculas pequeñas.

En los pacientes con recaída grave de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) que no responden a los esteroides intravenosos, debe iniciarse un tratamiento con ciclosporina o infliximab en un plazo de tres a cinco días.

Debe indicarse profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes con EII mientras se encuentren hospitalizados y presenten una recaída grave de la enfermedad.

Debe documentarse en la historia clínica que el paciente ha recibido la información adecuada respecto a los beneficios y riesgos antes de iniciar un tratamiento biológico o inmunosupresor.

Los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores deben ser objeto de un seguimiento con biometrías hemáticas y pruebas de función hepática periódicas, así como una revisión dermatológica anual<sup>17</sup> en caso de uso de tiopurinas.

Los pacientes tratados con terapia biológica deben ser objeto de seguimiento con biometría hemática, reactantes de fase aguda y calprotectina fecal de manera periódica, así como la realización de Quantiferon Gold (según disponibilidad) o prueba de tuberculina anual<sup>17</sup>.

Los reservorios ileoanales solamente deben realizarlos cirujanos generales o colorrectales con experiencia que lleven a cabo un mínimo de cinco operaciones de este tipo al año<sup>18-20</sup>.

Debe documentarse en la historia clínica que el paciente ha recibido la información adecuada respecto a beneficios y riesgos antes de la cirugía<sup>18-20</sup>.

El CE debe contemplar y brindar un manejo integral en aspectos reproductivos de las pacientes con EII. Las pacientes en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado en el CE respecto a fertilidad, embarazo y lactancia<sup>21-23</sup>.

Las pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas o biológicos deben mantener este tratamiento durante el embarazo<sup>21-23</sup>. El rechazo del tratamiento debe ser documentado.

## Indicadores de resultados<sup>18-20</sup>

En los pacientes con EII a los que se practican intervenciones quirúrgicas electivas, las tasas de morbilidad grave que requieren ingreso en unidad de terapia intensiva deben ser menores del 5%.

La mortalidad de la cirugía electiva debe ser inferior al 2%.

Los porcentajes de ileostomía temporal tras una resección ileocecal electiva en pacientes con EII deben ser inferiores al 20% dentro del CE.

En este primer consenso de indicadores de calidad no se estableció ni cuantificó el porcentaje de cumplimiento de los estándares para lograr la excelencia. En el GETECCU se consideró que era el cumplimiento del 90% de excelencia y el 80% avanzado, porcentaje asignado por una agencia evaluadora como *Bureau Veritas*, que ha venido realizando en España dicho trabajo.

Luego de revisar los aspectos claves del consenso es importante insistir en la necesidad de trabajar como un gran equipo para que durante estos años se acrediten en Latinoamérica el mayor número posible de unidades EII como CE EII, que cumplan de forma estricta con los indicadores de estructura, proceso y resultados ya enunciados.

## ¿POR QUÉ ACREDITAR MI UNIDAD DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL COMO CENTRO DE EXCELENCIA?

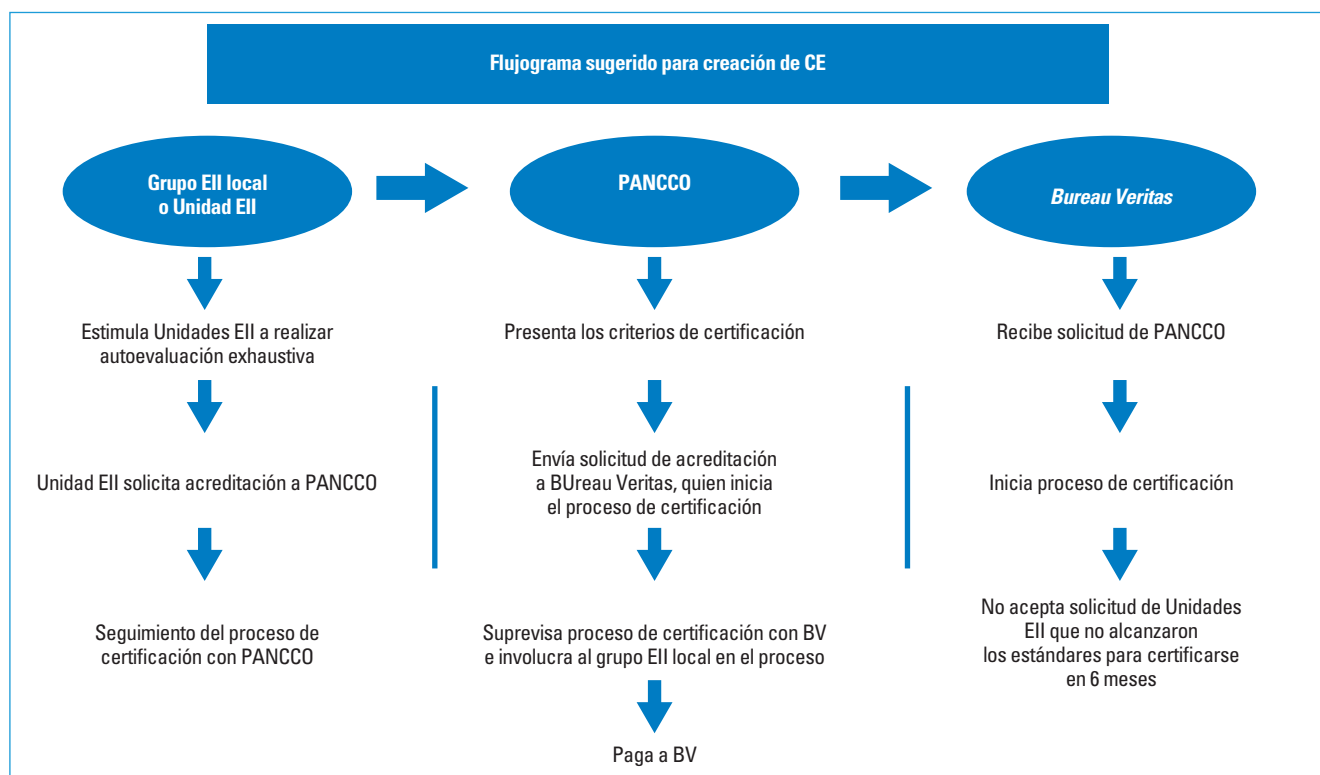
Esta es una pregunta que se debe responder, ya que muchas veces se formula. La respuesta es: porque debemos brindar un servicio de excelencia a nuestros pacientes con una evaluación integral realizadas por un EMELL que proporcione en las mejores condiciones la atención integral que los pacientes necesitan, proporcionándoles así una mejor calidad de vida.

## ¿CUALES SON LOS PASOS QUE SEGUIR PARA ACREDITAR UNA UNIDAD DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL COMO CENTRO DE EXCELENCIA?

Conociendo los indicadores de excelencia tanto de estructura, como de proceso y resultados, evaluamos la posibilidad cierta de postular nuestras unidades EII para que sean acreditadas como CE EII. Hicimos la solicitud a la PANCCO y se recibirá el asesoramiento necesario para la solicitud de la acreditación (Fig. 6).

## CONCLUSIÓN

Como conclusión, luego de revisar detenidamente los diferentes indicadores de estructura, de proceso y resultados de nuestra unidad EII y revisar el funcionamiento actualizado de su EMELL, podemos realizar la autoevaluación objetiva y luego solicitar a la PANCCO se postule nuestra unidad EII como aspirante a la respectiva acreditación y en consecuencia se continúen los pasos establecidos.



**Figura 6.** Pasos que seguir para la acreditación como centros de excelencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). CE: centros de excelencia; PANCCO: Organización Panamericana de Crohn y Colitis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Silva F, Gatica T, Pávez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Las Condes*. 2019;30:262-72.
- Louis E, Dotan I, Ghosh S, et al. Optimizing the inflammatory bowel disease unit to improve quality of care: expert recommendations. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):685-91.
- Calvet X, Panés J, Alfaro N, et al. Delphi consensus statement: Quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units. *J Crohns Colitis*. 2014;8:240-51.
- Yamamoto-Furusho JK, Andrade D, Barahona J, et al. Consenso Latinoamericano acerca de indicadores de calidad para Clínicas de Atención Integral para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: PANCCO-GETECCU. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;87:89-102.
- Kapasi R, Glatter J, Lamb CA, et al. Consensus standards of healthcare for adults and children with inflammatory bowel disease in the UK. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:178-87.
- Negreanu L, Bataga S, Prelipcean CC, et al. Excellence centers in inflammatory bowel disease in Romania: a measure of the quality of care. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23:333-7.
- Lee CK, Melmed G. Multidisciplinary Team-Based Approaches to IBD Management: How Might "One-Stop Shopping" Work for Complex IBD Care? *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):825-7.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1982-92.
- Luzoro A, Sabat P, Guzmán L, et al. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Las Condes*. 2019;30:305-14.
- Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011;141:90-7.
- Hirakawa T, Kato J, Takahashi S, et al. Tu1228 disparity in clinical care for patients with inflammatory bowel disease between specialists and non-specialists. *Gastroenterology*. 2012;142:S-779.
- Mawdsley JE, Irving PM, Makins RJ, et al. Optimizing quality of outpatient care for patients with inflammatory bowel disease: the importance of specialist clinics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:249-53.
- Barreiro-de Acosta M, Marín-Jiménez I, Panadero A. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) and the Association of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients (ACCU) in the management of psychological problems in Inflammatory Bowel Disease patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(2):118-12.
- O'Connor M, Bager P, Duncan J, et al. N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:744-64.
- Negreanu L, Bataga S, Prelipcean CC, et al. Excellence centers in inflammatory bowel disease in Romania: a measure of the quality of care. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23:333-7.
- Fiorino G, Lytras T, Younge L, et al. Quality of care standards in inflammatory bowel diseases: a European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] position paper. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1037-48.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144-64.
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Surgical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:155-68.
- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCOESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1-16.
- Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4-25.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, et al. Special situations in inflammatory bowel disease: First Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Second part). *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:134-55.
- Bitton A, Vutocivi M, Lytvyak E, et al. Selection of quality indicators in IBD: Integrating physician and patient perspectives. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:403-9.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-70.

## CAPÍTULO 13

# Evaluación diagnóstica del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico

Alberto Adrián Solís Ortega y Miguel Ángel Valdovinos Díaz

### DEFINICIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la presencia de síntomas molestos y/o complicaciones, debido al retorno del contenido ácido gástrico hacia el esófago<sup>1</sup>.

### VARIANTES CLÍNICAS

La definición de Montreal clasifica el espectro clínico de la ERGE como se muestra en la figura 1. Los síndromes esofágicos incluyen dos grupos de pacientes: a) aquellos con síntomas típicos de pirosis y regurgitación, y b) los que tienen síntomas atípicos como el dolor torácico no cardiaco. Los síndromes extraesofágicos agrupan a: a) aquellos pacientes con tos, laringitis, asma y erosiones dentales, manifestaciones que tienen una asociación establecida con ERGE, y b) los pacientes con faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media, que son manifestaciones que han sido propuestas como asociadas a reflujo, pero cuya evidencia aún es cuestionable.

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

#### Síntomas y prueba terapéutica

El diagnóstico clínico de sospecha de ERGE se establece con la presencia de síntomas típicos, aunado a una prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones (IBP) con adecuada respuesta, en un paciente sin datos de alarma.

Los síntomas típicos o cardinales de la ERGE son pirosis y regurgitación y se consideran problemáticos cuando ocurren más de dos veces por semana.

La pirosis se define como: ardor retroesternal de carácter ascendente desde el epigastrio hacia la boca.

La regurgitación se define como el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico hacia la boca acompañado frecuentemente de un sabor ácido o amargo<sup>2</sup>.

El dolor torácico puede ser originado por ERGE, sin embargo sus características clínicas son indistinguibles de la angina de pecho, por lo que es imprescindible una evaluación cardiológica que descarte cardiopatía isquémica antes de atribuir este síntoma a la ERGE<sup>3</sup>.

Los síntomas atípicos o extraesofágicos por sí solos no son indicativos de ERGE y requieren de pruebas complementarias que demuestren daño por ácido a nivel de mucosa esofágica (panendoscopia) o exposición anormal al ácido (pH-metría patológica) así como una adecuada respuesta a IBP.

Ante un paciente con sospecha clínica de ERGE se deben descartar los siguientes datos de alarma: edad > 50 años, disfagia, odinofagia, pérdida de peso > 10% en los últimos seis meses, sangrado manifiesto, anemia ferropénica, náuseas y vómitos persistentes. La presencia de cualquiera de estos datos es indicación de endoscopia para la identificación de causas orgánicas<sup>2</sup>.

En un paciente con síntomas típicos sin datos de alarma se procede a una prueba terapéutica que consiste en la administración de IBP a dosis estándar por las mañanas, 30-60 minutos antes del desayuno durante 2-4 semanas<sup>2,4</sup>.

Se considera una prueba positiva con IBP cuando al término del tratamiento existe una disminución de al menos un 50% de la severidad de los síntomas con recurrencia posterior a su suspensión<sup>5</sup>.

#### Esofagograma con bario

Su utilidad en la ERGE radica en la identificación de estenosis y de la presencia de hernia hiatal. La presencia de reflujo de bario de forma espontánea o mediante maniobras de provocación durante un esofagograma no correlaciona con exposición patológica al ácido medido



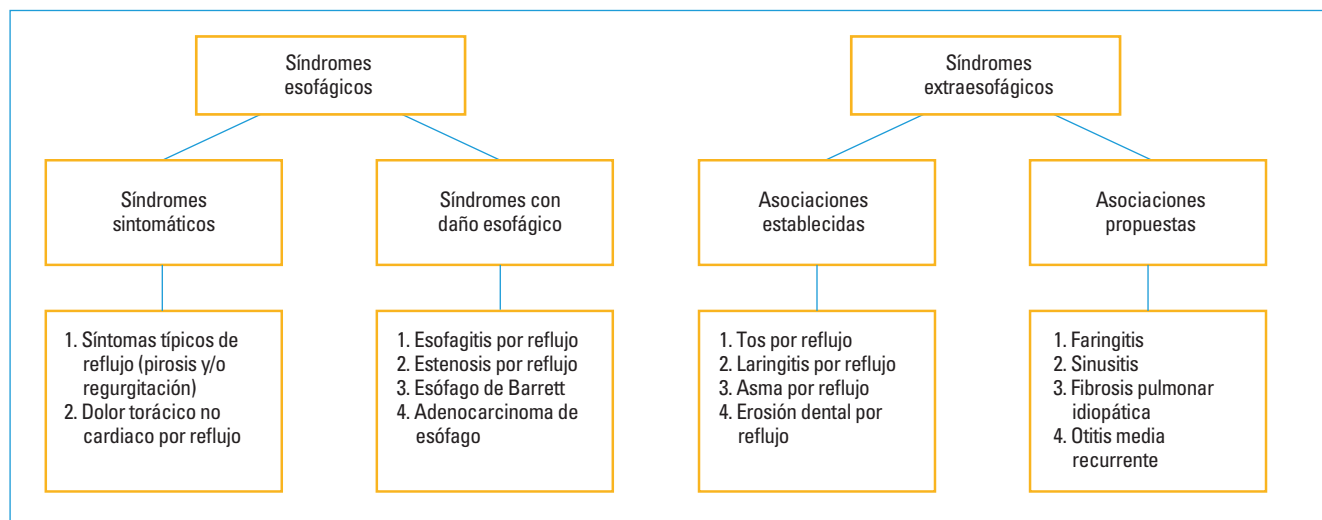


Figura 1. Variantes clínicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) según el Consenso de Montreal (adaptada de Vakil et al., 2006<sup>1</sup>).

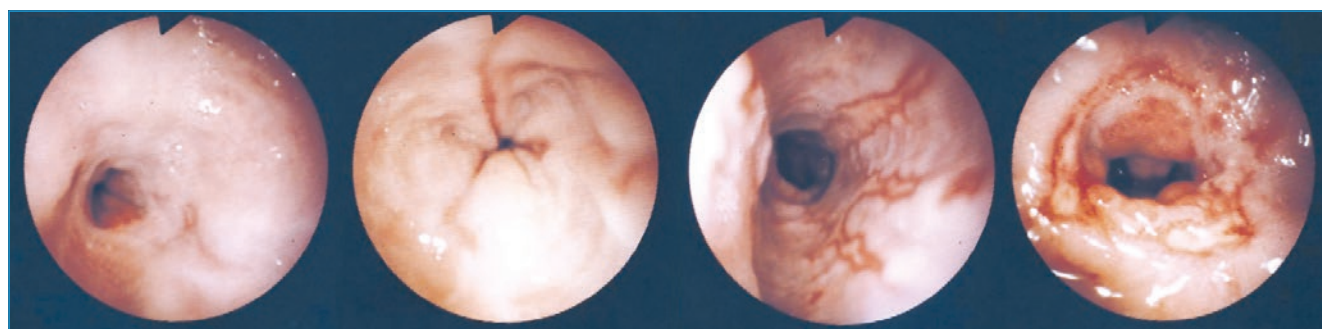


Figura 2. Clasificación de esofagitis por reflujo de Los Ángeles (imagen tomada de Armstrong, 1996<sup>6</sup>).

mediante pH-metría, por lo que no es indicativo de ERGE y no debe indicarse para el diagnóstico de esta condición<sup>6</sup>.

### Endoscopia del tubo digestivo superior

Estudio diagnóstico que permite evaluar el estado de la mucosa esofágica y la presencia de daño o complicaciones derivadas del reflujo.

Está indicada en casos de síntomas de reflujo con datos de alarma, como estudio inicial, o en pacientes con falla a la prueba terapéutica con IBP.

Tres fenotipos se han descrito de acuerdo con los hallazgos endoscópicos: a) enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE); 2) enfermedad por reflujo erosiva, y 3) esófago de Barrett. La clasificación de Los Ángeles (LA) se emplea para describir el grado de extensión de las lesiones esofágicas. Se han establecido cuatro grados en esta clasificación (Fig. 2)<sup>7,8</sup>:

- Grado A:  $\geq 1$  erosión mucosa,  $\leq 5$  mm de longitud, sin extensión entre dos pliegues mucosos.
- Grado B:  $\geq 1$  erosión mucosa,  $\geq 5$  mm de longitud, sin extensión entre dos pliegues mucosos.
- Grado C:  $\geq 1$  erosión mucosa que se extiende  $\geq 2$  pliegues mucosos, involucrando  $< 75\%$  de la circunferencia esofágica.
- Grado D:  $\geq 1$  erosión mucosa que se extiende  $\geq 2$  pliegues mucosos, involucrando  $\geq 75\%$  de la circunferencia esofágica.

Los grados A y B son considerados esofagitis leves y los grados C y D esofagitis graves.

El esófago de Barrett es un diagnóstico histopatológico. Se define como el cambio de un epitelio mucoso normal del esófago que es plano estratificado no queratinizado, por un epitelio columnar de mucosa intestinal con células calciformes. El diagnóstico de sospecha se realiza mediante endoscopia cuando existe una mucosa de color asalmonado que se extiende  $> 1$  cm por arriba de la línea Z o unión escamocolumnar (zona de transición de epitelio esofágico

a gástrico). Este diagnóstico siempre debe ser corroborado mediante histopatología por un patólogo experto<sup>9</sup>.

La clasificación de Praga<sup>10</sup> es la más empleada para establecer la extensión del esófago de Barrett, la cual consiste en medir la longitud circunferencial en centímetros del desplazamiento proximal de la línea Z desde la unión esofagogástrica (inicio de los pliegues gástricos), así como la medida longitudinal de la extensión máxima de mucosa asalmonada desde la unión esofagogástrica (Fig. 3).

Los consensos de Oporto y Lyon consideran evidencia objetiva de ERGE por endoscopia la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Esofagitis grado C o D de LA.
- Estenosis péptica.
- Esófago de Barrett de segmento largo (> 3 cm de longitud circunferencial o máxima) confirmado por patología.

La presencia de hernia hiatal no se considera diagnóstico objetivo de ERGE<sup>11,12</sup>.

El Colegio Americano de Gastroenterología contempla en sus últimas guías a la esofagitis grado B de LA, con síntomas típicos y adecuada respuesta a IBP como evidencia objetiva de ERGE<sup>2</sup>. Esto se ha corroborado más recientemente en un estudio que demostró que en el 100% de los pacientes con esofagitis grado B de LA se pudo realizar el diagnóstico de ERGE por pH-metría<sup>13</sup>.

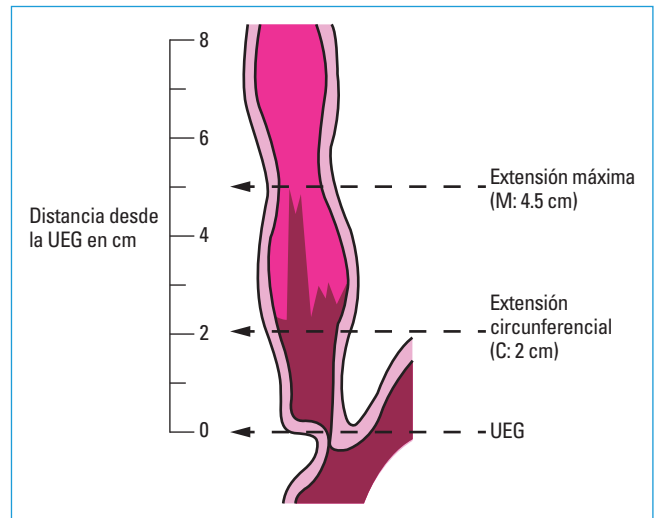
## Medición del reflujo gastroesofágico

La medición del reflujo mediante el monitoreo del pH esofágico se considera el estándar de oro para el diagnóstico de ERGE. Además permite identificar a los trastornos funcionales esofágicos (hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional) que pueden o no estar asociados a la ERGE.

Está indicado en:

- Síntomas de ERGE con prueba terapéutica con IBP y endoscopia negativas.
- ERGE demostrado con refractariedad al tratamiento con dosis doble de IBP.
- Previo a cirugía antirreflujo en ERGE no demostrada.
- Síntomas atípicos o extraesofágicos de reflujo.
- Evaluación de eructos: gástricos vs. supragástricos.

Mediante pH-metría se registran los cambios en el pH en la porción distal del esófago, durante periodos de 24 horas en el caso de sistemas basados en catéter de inserción transnasal, o de 96 h en el caso de sistemas que utilizan cápsula inalámbrica, la cual es adosada a la mucosa esofágica distal mediante endoscopia<sup>14</sup>. La pH-metría con impedancia mide la resistencia al flujo eléctrico, expresada en ohms, a nivel distal y proximal del esófago.



**Figura 3.** Clasificación de Praga del esófago de Barrett (imagen tomada y traducida al español de Sharma, 2006<sup>10</sup>). UEG: unión esofagogástrica.

Permite identificar los diferentes tipos de reflujo: líquido, gaseoso, mixto, ácido, débilmente ácido y débilmente alcalino.

Se clasifica como gas el aumento de la impedancia, que de tener dirección anterógrada (esófago proximal @ distal) se considera aerofagia y eructo cuando es retrógrada (esófago distal @ proximal) el cual, a su vez, puede ser gástrico o supragástrico.

El reflujo líquido se observa como una disminución retrógrada en la impedancia, la cual se considera significativa cuando la caída es > 50% de la basal y abarca los dos sensores más distales.

De acuerdo con el nivel de pH, el reflujo se clasifica como<sup>15</sup>:

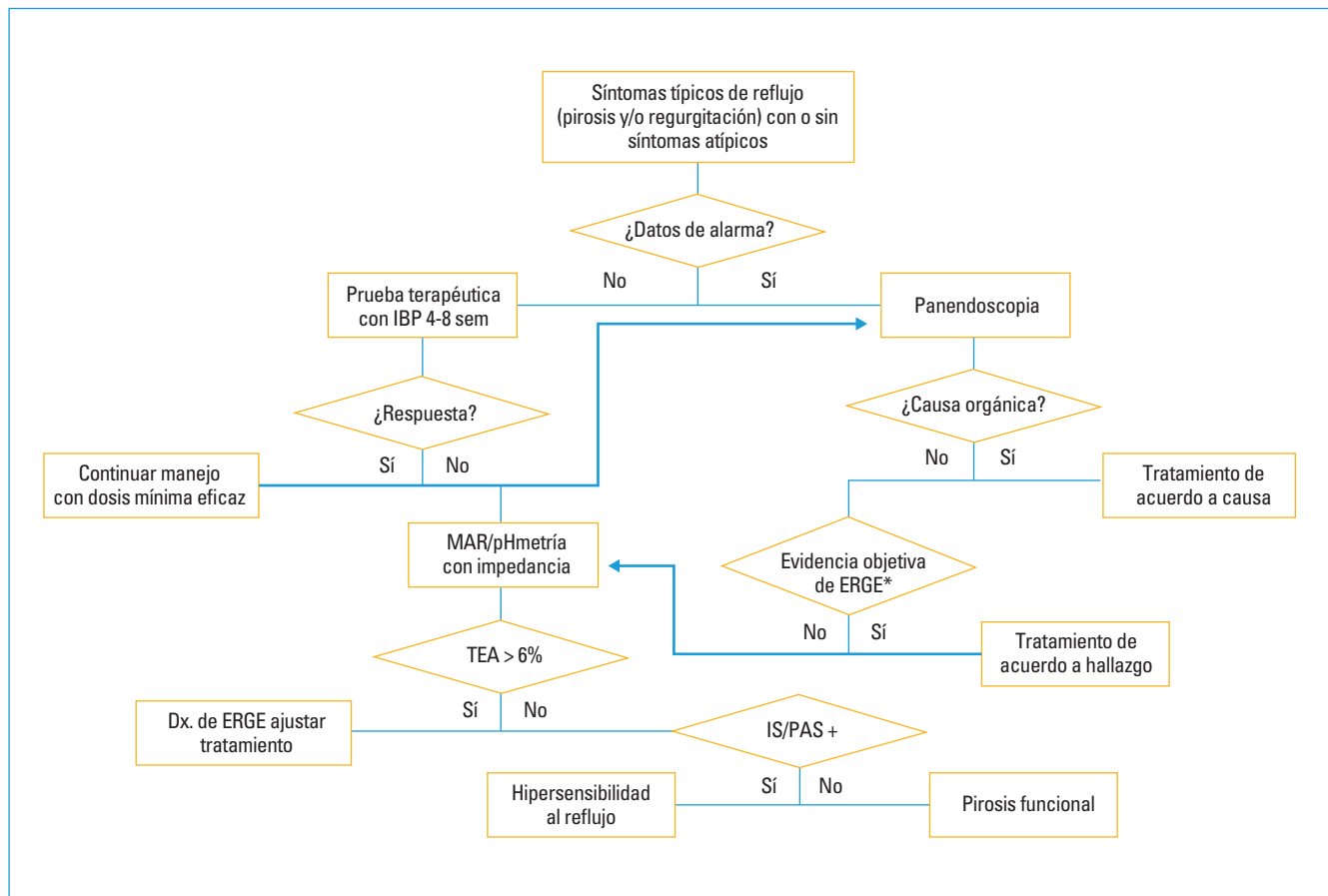
- Ácido: pH < 4.
- Débilmente ácido: pH entre 4 y 7.
- Débilmente alcalino: pH > 7.

La pH-metría esofágica arroja diferentes métricas o parámetros que permiten determinar otros fenotipos de los pacientes e incluyen:

- Tiempo de exposición al ácido (TEA)<sup>12</sup>:

$$\frac{\text{Tiempo con pH} < 4}{\text{Tiempo total del estudio}} \times 100$$

Esta métrica se considera la más útil para definir la presencia de reflujo gastroesofágico normal o anormal. Se considera anormal o patológica cuando el TEA es > 6%, es normal cuando el TEA es < 4 y existe un área gris (TEA entre 4-6%) que se considera equívoco y requiere de otros parámetros de apoyo para sustentar el diagnóstico de ERGE.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico. \*Edad > 50 años, disfagia, odinofagia, pérdida de peso > 10% en los últimos seis meses, anemia ferropénica, sangrado manifiesto, náuseas y vómitos persistentes. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IS/PAS: índice de síntomas/probabilidad de asociación de síntomas; MAR: manometría esofágica de alta resolución; TEA: tiempo de exposición al ácido; Dx: diagnóstico.

– Correlación de síntomas:

Existen dos índices que permiten establecer una asociación de síntomas de reflujo (pirosis, tos o dolor) con episodios de reflujo. Estos son:

- a) Índice de síntomas (IS)<sup>16</sup>, que se calcula con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{\# de síntomas precedidos de reflujo}}{\text{\# total de síntomas}} \times 100$$

Se considera un IS cuando su valor es > 50%.

- b) Probabilidad de asociación de síntomas (PAS)<sup>17</sup>: establece la probabilidad de que los síntomas estén relacionados con el reflujo y no al azar. Se calcula mediante la realización de una prueba exacta de Fisher tomando en cuenta una ventana de tiempo entre el episodio de reflujo y el síntoma, el cual debe de ser ≤ 2 minutos para considerarse relacionado. Se considera un PAS positivo cuando es > 95%.

La pH-metría puede realizarse con o sin uso de IBP, dependiendo de si el paciente tiene ERGE probado o no, respectivamente.

- pH-metría con IBP: corrobora si existe exposición anormal al ácido a pesar de dosis altas de IBP y descartar la coexistencia de ERGE con trastornos funcionales esofágicos como pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo.

- pH-metría sin IBP: se suspende el IBP siete días antes del estudio y se realiza en casos de síntomas de reflujo donde la prueba terapéutica y la endoscopia son negativas, para establecer el diagnóstico objetivo de ERNE o de trastornos funcionales esofágicos<sup>14</sup>.

De acuerdo con los resultados de la pH-metría con impedancia se pueden establecer los siguientes tres fenotipos:

- ERGE objetivo: TEA > 6% independiente de los índices sintomáticos.
- Hipersensibilidad al reflujo: TEA < 6% con IS y PAS positivos.
- Pirosis funcional: TEA < 6% con IS y PAS negativos.

- Sobreposición de ERGE y trastornos funcionales: cuando en un paciente con ERGE demostrada previamente la pH-metría es compatible con hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional.

## Manometría esofágica de alta resolución

La manometría esofágica de alta resolución (MAR) permite la evaluación de los fenómenos de presión y relajación que ocurren a nivel de la unión esofagagástrica (UEG) y cuerpo esofágico mediante la generación, mediante un programa de cómputo, de topogramas de presión, ilustrados como contornos de color, en un continuo de espacio y tiempo. La adición de impedancia permite valorar el tránsito del bolo sin necesidad de exponer al paciente a radiación. Se emplea como complemento diagnóstico en casos de síntomas de ERGE refractario a IBP con endoscopia negativa.

Su utilidad en ERGE radica en:

- Localizar la posición adecuada del extremo distal del catéter de pH-metría, el cual se coloca a 5 cm del margen superior del esfínter esofágico superior<sup>2</sup>.
- Valorar la morfología de la UEG, la presencia y longitud de una hernia hiatal<sup>12</sup>.
- Descartar trastornos motores mayores que simulan síntomas de ERGE<sup>18</sup>.
- Descartar síndrome de rumiación mediante la adición de impedancia y evaluación posprandial con prueba de alimento sólido<sup>18</sup>.
- Determinar la presencia de reserva peristáltica previo a una cirugía antirreflujo para determinar la conveniencia de una funduplicatura total o parcial<sup>19</sup>.
- Valoración de disfagia esofágica no obstructiva asociada a síntomas de ERGE o posterior a funduplicatura<sup>19</sup>.

## Algoritmo diagnóstico

La utilidad demostrada de cada prueba diagnóstica permite diseñar un algoritmo para evaluar al paciente con ERGE (Fig. 4).

## BIBLIOGRAFÍA

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56.
- Gómez-Escudero O, Coss-Adame E, Amieva-Balmori M, et al. The Mexican consensus on non-cardiac chest pain. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84(3):372-97.
- 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(5):984-994.e1.
- Cho JH, Shin CM, Yoon H, et al. Efficacy of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease: a single center, randomized, open-label trial. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):275.
- Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1181-5.
- Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):8-21.
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996;111(1):85-92.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559-87.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392-9.
- Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:1-15.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
- Visaggi P, Del Corso G, Gyawali CP, et al. Ambulatory pH-Impedance Findings Confirm That Grade B Esophagitis Provides Objective Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 30. doi: 10.14309/ajg.0000000000002173. Online ahead of print.
- Gyawali CP, Carlson DA, Chen JW. ACG Clinical Guidelines: Clinical Use of Esophageal Physiologic Testing. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1412-28.
- Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):823-30.
- Vaezi MF. Use of symptom indices in the management of GERD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(3):185-7.
- Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1741-5.
- Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0<sup>o</sup>. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan;33(1):e1405
- Ayazi S. Esophageal Manometry Testing and Anti-Reflux Surgery: The Preoperative Necessity and Prognostic Utility. *Foregut*. 2021;1(3):216-26.

## CAPÍTULO 14

# Diagnóstico y tratamiento de *Helicobacter pylori*

María Fernanda Castillo-Martínez, Fernando García-Villarreal y Francisco Javier Bosques-Padilla

## INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es una enfermedad crónica que afecta a más de la mitad de la población en el mundo; es una bacteria gramnegativa, flagelada, capaz de producir diversos grados de inflamación en la mucosa gástrica<sup>1</sup>. El riesgo de infección es más alto en países en vías de desarrollo y durante la infancia, siendo el contacto de persona a persona la forma de transmisión más frecuente<sup>1,2</sup>. La prevalencia es más alta en África y América Latina en contraste con países de Oceanía (63.4-79.1% vs. 24.4%). A pesar de que la mayoría de las personas infectadas se mantendrá asintomática, puede estar asociada a la presencia de dispepsia y causar síntomas como dolor epigástrico y plenitud posprandial<sup>3</sup>.

Debido a su alta asociación como la principal causa de úlcera péptica, gastritis crónica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico (adenocarcinoma y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica o MALT) en el mundo, se recomienda que en todo paciente con infección se debe ofrecer tratamiento de erradicación<sup>4,5</sup>.

Las principales indicaciones para *screening* de la infección incluyen síntomas de dispepsia no investigada en menores de 55 años con o sin datos de alarma, hallazgos endoscópicos de úlcera péptica o gastritis atrófica, anemia por deficiencia de hierro, antecedente de familiares de primer grado con adenocarcinoma gástrico; otras indicaciones incluyen trombocitopenia inmune, pacientes con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos o aspirina y diagnóstico de MALT<sup>2,6</sup>.

Aunque el tratamiento se encuentra ampliamente disponible, se ha demostrado que la ganancia terapéutica de la erradicación en pacientes con síntomas de dispepsia es de aproximadamente un 10%, y se requiere de un número necesario a tratar de entre 8 a 14 para la mejoría sintomática de un paciente<sup>6,7</sup>. Se ha propuesto que deberán pasar por lo menos seis meses para

atribuir la mejoría sintomática a esta etiología posterior al tratamiento de erradicación<sup>7</sup>. Otras manifestaciones asociadas a la infección por *H. pylori* son la anemia por deficiencias de hierro y vitamina B12, la trombocitopenia autoinmune, las enfermedades cardiovasculares y neurológicas como la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer<sup>8</sup>. *H. pylori* presenta una diversidad genética amplia; los mecanismos fisiopatológicos están basados principalmente en la expresión de la citotoxina formadora de vacuolas, codificada por el gen *vacA* y la proteína antigénica de elevado peso molecular, codificada por el gen asociado a la citotoxina *cagA*; otras formas de daño asociadas se llevan a cabo mediante el daño directo al epitelio (causando disrupción directa en la barrera gástrica), un aumento en la activación de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 8 de forma predominante) y falta de diferenciación entre los linfocitos T reguladores<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Se han desarrollado múltiples pruebas diagnósticas para la identificación de *H. pylori*, tanto invasivas como no invasivas. Las pruebas invasivas requieren la toma de biopsias gástricas mediante endoscopia y su detección se realiza por medio de histología, test rápido de ureasa, cultivo y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR); las no invasivas presentan menor costo e incluyen el test de urea en aliento, la identificación de antígeno en heces y la serología<sup>1</sup>.

- Pruebas invasivas: la decisión de realizar un estudio endoscópico deberá basarse en el cuadro clínico del paciente; algunas indicaciones son la presencia de dispepsia con datos de alarma, la anemia por deficiencia de hierro y la falla al tratamiento empírico<sup>2</sup>.



Tabla 1. Esquemas de erradicación

Esquemas de erradicación	Dosis
Cuádruple con bismuto	Omeprazol 20 mg c/12 h + subsalicilato de bismuto 262 mg c/12 h + metronidazol 500 mg c/8 h + tetraciclina 500 c/6 h (doxiciclina 100 c/12 h) por 10-14 días
Cuádruple sin bismuto (concomitante)	Omeprazol 20 mg c/12 h + metronidazol 500 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h por 14 días
Segunda línea (levofloxacino)	Omeprazol 40 mg c/12 h + levofloxacino 500 mg c/24 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 14 días
Tercera línea (rifabutina)	Omeprazol 40 mg c/12 h + rifabutina 150 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 10-12 días

- Histología: la identificación de *H. pylori* en tejido gástrico tiene una sensibilidad y especificidad mayor al 95%<sup>2</sup>. En el caso de pacientes con datos de gastritis atrófica o metaplasia intestinal por endoscopia, se deberá realizar la toma de biopsias gástricas de acuerdo con el protocolo Sydney para la identificación de *H. pylori*; requiere de cinco biopsias gástricas (dos en antro, sobre la curvatura mayor y menor, una en incisura y dos en cuerpo)<sup>5</sup>. Su detección se realiza mediante la identificación de la bacteria por medio de tinciones como hematoxilina-eosina o plata, aumentando el rendimiento diagnóstico a casi un 100%<sup>2</sup>.
- Test rápido de ureasa: identifica la actividad de la enzima ureasa y es una prueba directa de infección activa por *H. pylori*<sup>8</sup>. Presenta una sensibilidad de hasta el 90-100% con especificidad del 99%; algunas causas de falsos negativos incluyen el uso de inhibidor de bomba de protones (IBP), antibióticos y sangrado de tubo digestivo reciente, por lo que se recomienda que en pacientes con alta sospecha se realice un nuevo test cuatro semanas posterior a la primera<sup>6</sup>.
- Cultivo: el aislamiento por cultivo es complicado, consume tiempo y requiere medios especiales para su crecimiento, por lo que presenta baja sensibilidad, del 80%<sup>1</sup>. Su utilidad cobra importancia en poblaciones con alta tasa de resistencia y falla al tratamiento de primera o segunda línea.
- PCR: es un test con alta sensibilidad y especificidad (> 90%); a diferencia de los test previos, no se modifica su precisión diagnóstica ante la presencia de sangrado de tubo digestivo. Además puede evaluar la expresión de genes y mutaciones que predisponen a resistencia antimicrobiana, por lo que en situaciones especiales pudiera ser de utilidad<sup>1</sup>.
- Pruebas no invasivas: se pueden utilizar como pruebas diagnósticas o para confirmar erradicación

posterior a un esquema de tratamiento. Presentan un costo más bajo y mayor disponibilidad.

- Prueba de aliento con urea marcada: utiliza un isótopo de carbono 13 o 14 (<sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C). Prueba con disponibilidad limitada con sensibilidad del 96% y especificidad del 93%. Debido a que el isótopo de <sup>14</sup>C involucra cierto nivel de radioactividad, este método se pensó que no era apropiado en pacientes embarazadas o niños, pero en la actualidad se considera seguro<sup>2,6</sup>.
- Detección de antígeno en heces: presenta una mejor disponibilidad y se realiza por medio de la determinación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígeno de *H. pylori* en heces mediante el método de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) con una sensibilidad del 94% y especificidad del 97%<sup>2</sup>.
- Serología: basada en la medición del anticuerpo inmunoglobulina (Ig) G, no se recomiendan en poblaciones donde la prevalencia de la infección sea menor al 30% y debido a que posterior a la erradicación los anticuerpos pueden persistir positivos por muchos años, no deberán utilizarse en el contexto de la evaluación en infección activa o erradicación<sup>2,6</sup>.

Importante mencionar que al realizar cualquier prueba es necesario suspender el uso de antibióticos y bismuto e IBP, al menos cuatro y dos semanas previas, respectivamente, ya que dichos fármacos pueden aumentar hasta un 50% los falsos negativos<sup>6</sup>. Para el manejo de síntomas durante esta etapa se recomienda el uso de antihistamínicos H2 o antiácidos<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se debe ofrecer a paciente con síntomas de dispepsia a los que se aplica el *test and treat*, el cual se basa en la búsqueda intencionada de *H. pylori* y su subsecuente erradicación, (Tabla 1) busca una curación en > 90% de los pacientes. En el último consenso de

Maastricht VI se recomienda la valoración del perfil de susceptibilidad y/o antibiograma incluso antes del primer esquema de tratamiento de erradicación, ya que esto permitirá conocer las resistencias locales. De no estar disponible se deberá asumir que hay una prevalencia > 15% de resistencia a claritromicina, por lo que se deberá evitar tratamiento con base en triple terapia con este último<sup>9</sup>. De conocer la tasa de resistencia a claritromicina y que sea < 15%, se podrá ofertar un tratamiento que incluya este antimicrobiano. En un estudio realizado en la Ciudad de México que incluyó a 195 pacientes se encontró una resistencia del 24% a claritromicina<sup>10</sup>.

Actualmente se dispone de tres líneas de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* en zonas con resistencia > 15% a claritromicina que ofrecen una tasa de erradicación >90%.

- El esquema con base en bismuto es el tratamiento de primera elección y consiste en: bismuto + IBP + tetraciclina + metronidazol.
- La segunda línea de tratamiento consiste en: dosis altas de IBP + levofloxacino + amoxicilina, pudiendo agregarse bismuto o no.
- La tercera línea de tratamiento consiste en: dosis altas de IBP + amoxicilina + rifabutina.

Debido a la falta de accesibilidad a las tetraciclinas, se ha propuesto como alternativa el uso de doxiciclina, aunque algunos estudios han demostrado una menor efectividad, por lo que de momento no recomienda. Existe un esquema llamado concomitante que incluye claritromicina que puede utilizarse como segunda elección en zonas donde el bismuto no es accesible, ofreciendo tasas de erradicación de hasta el 92%, que consiste en: IBP + claritromicina + metronidazol + amoxicilina.

El esquema de tratamiento en zonas con resistencia < 15% a claritromicina consiste en: IBP + claritromicina + amoxicilina.

Cabe destacar que la resistencia a amoxicilina, rifabutina y bismuto es muy baja. La duración del tratamiento con cualquier esquema se recomienda por 10 a 14 días, ya que un menor número de días de terapia se asocia a menor número de tasas de erradicación. Es importante corroborar la erradicación con antígenos fecales o test de urea en aliento<sup>6,9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cho J, Prashar A, Jones NL, et al. Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin N Am. 2021;50:261-82.
2. Crowe SE. Helicobacter pylori infection. NEJM. 2019;380(12):1158-65.
3. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396(10263):1689-702.
4. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160:1831-41.
5. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. Gastroenterology. 2021;161:1325-32.
6. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. Revista de Gastroenterología de México. 2018;83(3):325-41.
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64:1353-67.
8. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. World J Gastroenterol. 2020;26(28):4076-93.
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Online ahead of print.
10. Camorlinga-Ponce M, Gómez-Delgado A, Aguilar-Zamora E, et al. Phenotypic and Genotypic Antibiotic Resistance Patterns in Helicobacter pylori Strains From Ethnically Diverse Population in México. Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:539115.

## CAPÍTULO 15

# Tratamiento de sangrado de tracto digestivo alto de origen no variceal

Ángel Ricardo Flores Rendón, Claudia Patricia Jaén Villanueva y Luis Fernando Ochoa Meza

## INTRODUCCIÓN

El sangrado gastrointestinal representa una emergencia médica, se considera el principal motivo de hospitalizaciones por causas digestivas e implica elevados costos y morbimortalidad. Así mismo, en la mayoría de las ocasiones constituye un reto diagnóstico y terapéutico.

El presente capítulo pretende abordar el tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo alto no variceal (HTDANV) y las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles en la actualidad.

## DEFINICIÓN

Se define sangrado del tubo digestivo alto a toda hemorragia que se origina dentro del tracto gastrointestinal proximal al ángulo de Treitz, cuyo origen no es por várices<sup>1</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la mortalidad mundial de la HTDANV es del 5-10%. En EE.UU. de América la incidencia es de 78 por cada 100,000 personas, con mortalidad estimada de 1.9-2.5%<sup>1</sup>. Europa reporta mortalidad similar a la global, con un 10%<sup>2</sup>. En México, la incidencia anual es de 50-170 casos por cada 100,000 habitantes, con mortalidad tan variable como del 10-36%<sup>3</sup>.

Tiene mayor predisposición por el sexo masculino e incrementa con la edad. Cabe destacar que la HTDANV es más frecuente en adultos mayores con comorbilidades, como la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular, así como en quienes usan anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos<sup>1</sup>.

A nivel mundial, la principal etiología es la úlcera péptica, la cual es de suma importancia, ya que tiene relación directa con *Helicobacter pylori*, de ahí la necesidad de

su erradicación una vez confirmado el diagnóstico<sup>1</sup>; en las últimas décadas, la incidencia ha disminuido por su oportuna detección y erradicación, así como por el uso de antsecretorios a dosis altas; paradójicamente la severidad de los episodios va en aumento, esto pudiendo relacionarse con la elevada tasa de resistencia por el uso inadecuado de antibióticos y de la existencia de nuevas cepas<sup>2</sup>. Existen otras causas menos comunes, como el síndrome de Mallory Weiss, gastritis y duodenitis erosiva, angiodisplasias y la lesión de Diulafoy<sup>1</sup>.

## ESTADIFICACIÓN DE RIESGO

El reconocimiento oportuno de los factores de riesgo, así como la adecuada estadificación de estos, forman parte de la fórmula del éxito en el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia gastrointestinal.

Algunos estudios clínicos aleatorizados sugieren que la ventaja de utilizar escalas pronósticas radica en una disminución del costo, menor tiempo de estancia intrahospitalaria y de efectos adversos asociados a complicaciones por un tratamiento tardío y, finalmente, conocer el porcentaje de recidiva posterior a la terapéutica.

En la actualidad es de vital importancia para el gastroenterólogo identificar de forma oportuna a los pacientes portadores de lesiones con alto riesgo de recurrencia de sangrado y muerte. Para lograr esto se han diseñado escalas predictoras donde se han combinado signos clínicos, bioquímicos y hallazgos endoscópicos.

A continuación se resumen las principales escalas implicadas en el éxito de la estadificación oportuna de riesgos:

- El sistema de puntuación *Progetto Nazionale Emorragia Digestiva* (PNED) tiene como objetivo predecir el riesgo de mortalidad. Una puntuación  $\leq 4$  se considera de bajo riesgo, 5-8 se considera de riesgo intermedio y  $\geq 9$  se considera de alto riesgo<sup>2</sup>. Incluye parámetros en las clases 3 y 4 del sistema de

**Tabla 1. Progetto Nazionale Emorragia Digestiva**

Edad	
< 60 años	0
> 60 años	1
> 80 años	2
Estado circulatorio	
Sin choque (PAS > 100, FC < 100)	0
Taquicardia (FC 100)	1
Hipotensión (PAS < 100)	2
Patologías asociadas	
Ninguna	0
Cardiopatías, EPOC	1
IRC, cirrosis, neoplasias	2
Diagnóstico	
Mallory-Weiss sin lesión	0
Cualquier otro diagnóstico	1
Neoplasias	2
Datos recientes de sangrado	
Sin estigmas, presencias de hematina	0
Sangre en el tracto GI, coágulo adherido	2

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; GI: gastrointestinal; PAS: presión arterial sistólica; IRC: insuficiencia renal crónica.

**Tabla 2. Escala de Glasgow-Blatchford**

BUN (mg/dl)	
< 18.2	0
18.2-22.3	2
22.4-28	3
28-70	4
> 70	6
Hemoglobina (g/dl) hombre	
> 13	0
12-13	1
10-12	3
< 10	6
Hemoglobina (g/dl) mujer	
> 12	0
10-12	1
< 10	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≥ 110	0
100-109	1
90-99	2
< 90	3
Otros criterios	
Pulso	1
Melena	1
Síncope	2
Antecedente de enfermedad hepática	2
Insuficiencia cardiaca	+2

BUN: nitrógeno ureico en la sangre.

puntuación del estado físico de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (Tabla 1).

- Escala Glasgow- Blatchford: se trata de una escala que va en rango de 0-23 puntos, utiliza datos clínicos y datos de laboratorio disponibles poco después del ingreso. Se ha demostrado que predice el riesgo de intervención (transfusión y terapia endoscópica o quirúrgica) y muerte en pacientes que presentan hemorragia digestiva<sup>2</sup>. La última actualización de la *European Society of Gastroenterology and Endoscopy* (ESGE) recomienda el uso del puntaje Glasgow-Blatchford para la estratificación del riesgo antes de la endoscopia<sup>4</sup> (Tabla 2).

Los pacientes con un Glasgow-Blatchford ≤ 1 punto tienen un riesgo muy bajo de resangrado, mortalidad dentro de los 30 días o de necesidad de intervención hospitalaria y pueden tratarse de manera segura con endoscopia ambulatoria. Por lo tanto, esta escala debe de usarse para predecir el resultado clínico de todos los pacientes que presentan hemorragia digestiva alta<sup>2</sup>.

- *Rockall* preendoscópico: escala que puede identificar de forma confiable a los pacientes con alto o bajo riesgo de mortalidad. No es preciso para predecir riesgo de resangrado<sup>2</sup> (Tabla 3).
- *Rockall* completo o postendoscópico: este sistema de puntuación (0-11 puntos) tiene como objetivo

**Tabla 3. Rockall preendoscópico**

Edad	
< 60 años	0
60-79 años	1
≥ 80 años	2
Estado circulatorio	
Sin choque (PAS > 100, FC < 100)	0
Taquicardia (FC 100)	1
Hipotensión (PAS < 100)	2
Patologías asociadas	
Ninguna	0
Insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria	2
IRC, insuficiencia hepática, malignidad diseminada	3

FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; IRC: insuficiencia renal crónica.

predecir el riesgo de resangrado y la mortalidad. Una puntuación ≤ 2 se considera de bajo riesgo, 3-4 se considera de riesgo intermedio y ≥ 5 se considera de alto riesgo<sup>2</sup> (Tabla 4).

Los parámetros incluidos en el sistema de puntuación son los mismos que los de la puntuación *Rockall* preendoscopia y los relacionados con el hallazgos o diagnósticos endoscópicos.

- AIMS 65: este sistema de puntuación (0-5 puntos) tiene como objetivo predecir el riesgo de resangrado y la mortalidad; una puntuación  $\geq 2$  se considera alto riesgo. Los parámetros incluidos en el sistema de puntuación son datos bioquímicos y clínicos<sup>2</sup> (Tabla 5).

Se ha comparado con la puntuación Glasgow-Blatchford, siendo superior para predecir riesgo de mortalidad, pero no para predecir resangrado ni necesidad de transfusión<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA NO VARICEAL

Las guías internacionales hacen énfasis en considerar realizar el manejo en tres fases<sup>2</sup>:

- Manejo preendoscópico.
- Manejo endoscópico.
- Manejo postendoscópico.

### Tratamiento preendoscópico

La estabilidad hemodinámica es clave, siendo la meta de la presión arterial sistólica 90-100 mmHg. A lo largo de los años se ha discutido si la terapia hídrica tiene alguna diferencia significativa entre el uso de cristaloides contra coloides, la ESGE mostro como conclusión que los cristaloides son la terapia de elección debido a sus concentraciones y propiedades, pero también por el bajo costo y gran accesibilidad. Si el paciente persistiera hipotenso a pesar de la reanimación hídrica, es apropiado manejarlo en terapia intensiva con reemplazo rápido del volumen intravascular inicialmente usando cristaloides si existe inestabilidad hemodinámica<sup>4</sup>.

Diversos estudios corroboran que la transfusión restrictiva (valor de hemoglobina [Hb] de 7-9 g/dl) es la medida estándar en el tratamiento en pacientes hemodinámicamente estables sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, así como la transfusión liberal (valor de Hb de 8-10 g/dl) en pacientes con enfermedad cardíaca demostrada, por lo que es de vital importancia conocer los antecedentes del paciente para dar un tratamiento individualizado<sup>4</sup>.

- Meta de Hb recomendada según guías internacionales:
  - ESGE: 7-9 g/dl. En pacientes con enfermedad cardíaca demostrada se requiere meta después de transfusión de 10 g/dl<sup>4</sup>.

**Tabla 4. Rockall completo (postendoscópico)**

<b>Edad</b>	
< 60 años	0
> 60 años	1
> 80 años	2
<b>Estado circulatorio</b>	
Sin choque (PAS > 100, FC < 100)	0
Taquicardia (FC 100)	1
Hipotensión (PAS < 100)	2
<b>Patologías asociadas</b>	
Ninguna	0
Cualquier comorbilidad excepto IRC, insuficiencia hepática y/o malignidad diseminada	1
IRC, cirrosis, malignidad diseminada	2
<b>Diagnóstico</b>	
Sin lesión	0
Cualquier otro diagnóstico	1
Malignidad de tracto GI	2
<b>Datos recientes de sangrado</b>	
Puntillero obscuro	0
Sangre en el tracto GI	2
Coágulo adherido	2
Vaso visible sangrante	2

FC: frecuencia cardíaca; GI: gastrointestinal; PAS: presión arterial sistólica; IRC: insuficiencia renal crónica.

**Tabla 5. AIMS 65**

Albúmina < 3 g/dl (30 mg/dl)	1
INR > 1.5	1
Alteración del estado mental	1
Presión arterial sistólica $\leq$ 90 mm Hg	1
Edad $\geq$ 65 años	1

INR: International Normalized Ratio.

- *American College of Gastroenterology* (ACG): < 8 g/dl<sup>2</sup>.
- Grupo Asia-Pacífico: 7-9 g/dl<sup>5</sup>.
- Plaquetas y factores de coagulación: actualmente las directrices ESGE no recomiendan la administración sistemática de plaquetas en contexto de hemorragia digestiva; tampoco se recomienda el uso de transfusión plaquetaria en pacientes con estabilidad hemodinámica ni con antecedentes de uso de agentes antiplaquetarios. No se recomienda el uso de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia digestiva aguda<sup>4</sup>.



Tabla 6. Clasificación de Forrest

	Grado de Forrest	Descripción	Porcentaje de resangrado
Alto riesgo	Ia	Sangrado arterial activo a chorro o en jet	90%
	Ib	Sangrado rezumante	10-30%
	IIa	Vaso visible en el lecho de la lesión	50%
	IIb	Coágulo fresco adherido	25-30%
Bajo riesgo	IIc	Puntos de hematina	10%
	III	Lesión con base limpia, cubierta con fibrina	5%

- Pacientes con terapia antiplaquetaria o anticoagulación: en pacientes que se encuentren tomando aspirina en dosis bajas como monoterapia para el tratamiento primario profilaxis cardiovascular, la aspirina debe de interrumpirse temporalmente y ser reiniciada después de una cuidadosa reevaluación de su indicación clínica.

En pacientes que se encuentren tomando aspirina en dosis bajas como monoterapia para profilaxis secundaria por riesgo cardiovascular, esta no se debe interrumpir. Si por alguna razón se interrumpe, la aspirina debe reiniciarse lo antes posible, preferiblemente dentro de 3-5 días<sup>4</sup>.

- Pacientes con uso de antagonistas de la vitamina K: la ESGE recomienda que el anticoagulante sí sea retirado y en el caso de pacientes con uso de antagonistas de vitamina K que presenten inestabilidad hemodinámica, esta debe de ser suplementada con concentrado de complejo de protombina (CCP) o plasma fresco congelado. Sin embargo, esto no debería retrasar la endoscopia o hemostasia endoscópica de requerirla<sup>4</sup>.
- Pacientes con uso de anticoagulantes orales directos (ACOD): el anticoagulante debe suspenderse y no demorarse la endoscopia. En pacientes con hemorragia grave en curso, se debe considerar el uso de un agente de reversión de ACOD o CCP intravenoso<sup>4</sup>.

### Intervención farmacológica preendoscópica

- Procinéticos: eritromicina intravenosa 250 mg por 30-120 minutos previos. La *British Society of Gastroenterology* (BSG) recomienda su uso de manera seleccionada y bajo el criterio del endoscopista<sup>2</sup>; la utilidad será mejorar la visualización durante la endoscopia.
- IBP: se sugiere que antes de la endoscopia se administren dosis altas intravenosas con IBP en pacientes que presenten hemorragia gastrointestinal

aguda, para reducir la necesidad de terapia endoscópica; sin embargo, esto no debería retrasar el tiempo de endoscopia. Muchos estudios clínicos han demostrado que el uso de IBP mediante bomba de infusión tiene mejor respuesta por la dosis mantenida en el periodo de tiempo indicado, teniendo menores efectos adversos y manteniendo una vida media constante, mientras que el uso de IBP en *bolus* tiene respuesta más rápida, pero a largo plazo tiene menor efectividad<sup>2</sup>. La infusión con IBP antes de la endoscopia no repercuten en la tasa de muerte o resangrado.

### Manejo endoscópico

#### Tiempo de endoscopia

A lo largo de las actualizaciones, se ha debatido sobre el tiempo endoscópico de los pacientes con hemorragia gastrointestinal, todas concluyendo que antes de recomendar endoscopia temprana se debe de haber estabilizado al paciente<sup>6</sup>.

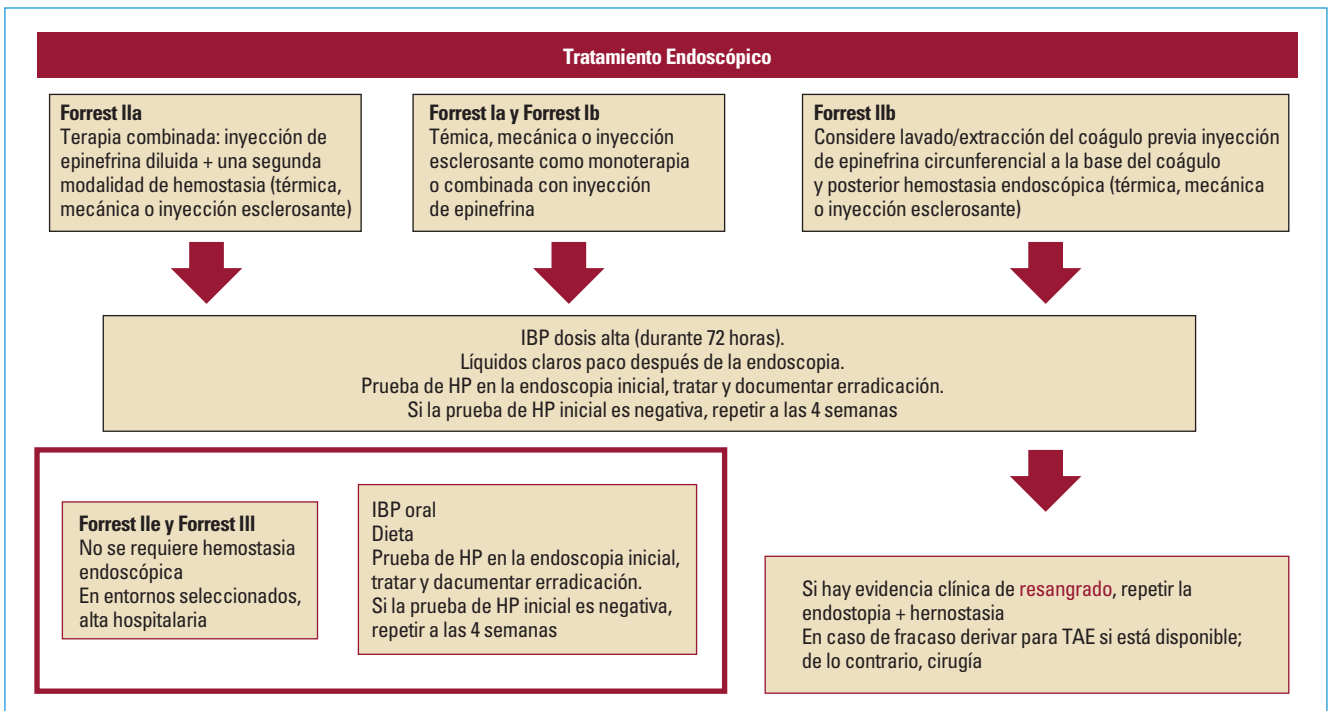
La última actualización del *Asia Pacific Working Group 2018* y el *International Consensus Group 2019* recomiendan que en pacientes de alto y bajo riesgo la endoscopia debe ser realizada en las primeras 24 horas; la realización antes de las 12 horas aumenta la necesidad de tratamiento endoscópico pero no reduce la muerte o el resangrado, sin embargo se deberá individualizar en aquellos pacientes que persisten inestables a pesar del manejo inicial<sup>5</sup>.

Por su incidencia, la mayor parte del tratamiento es dirigido a la úlcera péptica. La ESGE recomienda que se utilice la clasificación de Forrest en todos los pacientes con hemorragia por úlcera péptica para diferenciar estigmas endoscópicos de bajo y alto riesgo. Esta escala es un indicador confiable sobre la elección terapéutica<sup>3</sup> (Tabla 6).

Tabla 7. Tipos de tratamiento		
Tipo de método	Sin contacto con el tejido	En contacto con el tejido
Activo térmicamente	Fotocoagulación con láser Coagulador de argón plasma	Electrocoagulación monopolar Multipolar Sonda térmica
Tópico o inyectable	Pegamento de tejido Factores de coagulación Nanopolvo	Tratamientos con inyección
Combinación		Inyectar + térmico Inyectar + hemoclip
Mecánico		Clips, ligadura en banca, asa no adherible

Principales recomendaciones para manejo endoscópico:

- Las úlceras pépticas Fla o Flb y FIIa deben recibir terapia hemostasia endoscópica, ya que estas lesiones tienen un alto riesgo de sangrado recurrente<sup>4</sup>.
- En pacientes con Forrest IIb el tratamiento endoscópico es controvertido. Si bien anteriormente se consideraba que el tratamiento con IBP pudiera ser suficientes, si se decide eliminar el coágulo, cualquier activo subyacente identificado de sangrado (Fla o Flb) o vaso visible que no sangra (FIIa) debe recibir doble hemostasia endoscópica. Se recomienda terapia combinada: inyección de adrenalina + método mecánico o inyección de adrenalina + método térmico<sup>4</sup>.
- No se recomienda terapia hemostásica en pacientes con estigmas de bajo riesgo (F IIC, F III)<sup>4</sup>.
- No se recomienda terapia hemostásica en pacientes con estigmas de bajo riesgo<sup>4</sup>.
- Inyección de norepinefrina 1:10,000 o 1:20,000 inyectada en la submucosa alrededor de la zona de hemorragia. No se debe de usar como monoterapia<sup>4</sup>.
- Hemospray: polvos hemostáticos que estimula la activación de las plaquetas, aumentando la concentración de factores de coagulación, promoviendo la formación de una barrera mecánica sobre la pared del vaso sangrante creando un tapón de fibrina en el sitio de sangrado. Tasa de éxito del 85-90%, tasa de recurrencia de sangrado del 30-40%<sup>4</sup>.
- Argón plasma: gas inerte que genera hemostasia por medio de una quemadura térmica superficial (2-3 mm)<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Tratamiento endoscópico (adaptada de Gralnek et al., 2021<sup>4</sup>). HP: *Helicobacter pylori*; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ETA: embolización trans arterial.

- Electrocoagulación con láser: coagula el tejido mediante calor, existe riesgo de perforación<sup>4</sup>.
- Hemoclip: sirven para aplicar presión mecánica a un sitio de sangrado, como se hace con clips quirúrgicos o suturas. Son útiles en pacientes desnutridos o con coagulopatía. En ocasiones son difíciles de colocar dependiendo del sitio del sangrado, grado de fibrosis o tipo de lesión. Son de elevado costo<sup>3</sup>.
- Clips sobre el endoscopio (Ovesco): se pueden utilizar en capas más profundas de la pared gastrointestinal. Han tenido buen resultado para tratar sangrado recurrente y perforación intestinal (Tabla 7)<sup>4</sup>.
- La terapia con IBP debe administrarse por vía intravenosa. Bolus seguido de infusión continua (80 mg y luego 8 mg/hora) durante 72 horas después de la endoscopia<sup>4</sup>.
- Terapias con IBP en dosis altas administradas como *bolus* intravenoso (dosificación dos veces al día) o en formulación oral (dos veces al día) pueden considerarse como regímenes alternativos. Sin embargo no tienen incidencia sobre la mortalidad<sup>4</sup>.

## Second look

Se recomienda la realización de *second look* en caso de recurrencia de sangrado<sup>4</sup>.

## Definición de sangrado recurrente

Se define como pérdida de 2 g/l después de la estabilización. Todas las guías indican la realización de *second look* en caso de presentarse nuevamente signos clínicos de hemorragia<sup>4</sup> y el tratamiento deberá ser endoscópico (Fig. 1).

## Manejo postendoscópico

Se recomienda usar IBP en dosis alta terapia para pacientes que reciben hemostasia endoscópica, y para pacientes con estigmas de úlcera FIIb (coágulo adherente) no tratado endoscópicamente<sup>4</sup>.

## Identificación de *H. pylori* y erradicación

La prueba rápida de ureasa o biopsia son las indicadas debido a su elevada sensibilidad y especificidad. En caso de un resultado negativo, la guía europea recomienda repetir la prueba confirmatoria y comenzar tratamiento de erradicación si resulta positiva<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rockey DC. Causes of upper gastrointestinal bleeding in adults [Internet]. UpToDate; 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults>
2. Orpen-Palmer J, Stanley AJ. Update on the management of upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2022;1(1):e000202.
3. Blanco-Vela CI, Peláez-Luna M, Hernández-Guerrero AI, et al. Guía clínica IV. Guías de diagnóstico y manejo endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal. *Endoscopia*. 2017;29(3):173-95.
4. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32.
5. Sung JY, Chiu PWY, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an 2018 update. *Gut*. 2018;67:1757-68.
6. Kim J, Gong EJ, Seo M, et al. Timing of endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding *Sci Rep*. 2022;12(1):6833.

## CAPÍTULO 16

# Lo nuevo en métodos endoscópicos avanzados

Ángel Ricardo Flores Rendón, Alejandro González Arredondo y Lluvia Mariel Moye Haro

### INTRODUCCIÓN

La endoscopia gastrointestinal (GI) es una herramienta vital para el diagnóstico y tratamiento de diversos trastornos GI. Los avances recientes en la endoscopia GI han ampliado sus capacidades y mejorado su seguridad y eficacia. Los métodos endoscópicos avanzados son técnicas mínimamente invasivas que se utilizan para diagnóstico y tratamiento de una variedad de trastornos. Los avances recientes en este campo han ampliado la gama de procedimientos disponibles y mejorado su seguridad y eficacia. Métodos que permiten la eliminación de lesiones grandes o complejas dentro del tracto GI, como tumores en etapa temprana o pólipos premalignos mediante técnicas de disección submucosa endoscópica (ESD, *Endoscopic Submucosal Dissection*) y resección de espesor total, el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de endoscopia del tercer espacio, en donde se logra acceder y operar dentro del espacio potencial creado entre las capas del tracto GI, ampliando en gran medida la gama de opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con trastornos GI como la miotomía endoscópica peroral (POEM, *Peroral Endoscopic Myotomy*) para pacientes con acalasia o trastornos espásticos esofágicos. Otra vertiente que ha tenido un avance considerable es la terapia endoscópica bariátrica, en la que destacan métodos como la gastroplastia endoscópica en manga en conjunto con dispositivos de sutura endoscópica que a su vez funcionan para el cierre de perforaciones o fístulas del tracto GI, prevenir la migración de *stents* o para crear anastomosis entre diferentes segmentos del tracto GI. Otro avance importante en los métodos endoscópicos avanzados es el uso de la terapia guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-GE, *Endoscopic Ultrasonography-Guided Gastroenterostomy*). La EUS-GE permite la administración de tratamientos específicos, como la ablación por radiofrecuencia o la braquiterapia, en áreas específicas del tracto GI.

En general, los avances recientes en métodos endoscópicos avanzados están transformando el diagnóstico y

el tratamiento de los trastornos GI, ofreciendo alternativas mínimamente invasivas a los enfoques quirúrgicos tradicionales con mayor seguridad y eficacia. En esta revisión abordaremos algunos procedimientos con amplia reproducibilidad y evidencia que respalda su uso clínico. Existen procedimientos novedosos que aún se encuentran en estudios de seguridad o en modelos biológicos que sin duda acontecerán el futuro en este campo y la atención de los pacientes.

### ENDOSCOPIA DEL TERCER ESPACIO

Durante las últimas décadas, la endoscopia GI intervencionista ha visto un aumento significativo en sus capacidades gracias a los avances en dispositivos y técnicas.

En la era actual, los endoscopistas han logrado acceso al segundo espacio (cavidad peritoneal) y al tercer espacio (espacio intramural o submucoso) a través de un túnel submucoso con válvula de seguridad de colgajo mucoso<sup>1</sup>. Esta técnica se utilizó inicialmente en la POEM para pacientes con acalasia, y desde entonces se ha adaptado en otras técnicas como la extirpación de tumores subepiteliales en esófago, estómago y recto; además de otras técnicas de miotomía como en divertículos esofágicos y para piloromiotomía en pacientes con gastroparesia. La endoscopia submucosa o del tercer espacio generalmente es segura y los eventos adversos (EA) importantes son poco comunes, lo que permite que la mayoría de los procedimientos se realicen en una sala de endoscopia. Los EA más comunes encontrados durante la endoscopia submucosa incluyen aquellos relacionados con la insuflación, sangrado y perforaciones. En general el instrumental necesario es similar al utilizado en una disección submucosa; unidad electroquirúrgica con bioimpedancia, capuchón transparente en la punta del endoscopio, insuflación con CO<sub>2</sub>, métodos de inyección submucosa y diferentes tipos de cuchillos o bisturís endoscópicos, además de dispositivos de cierre como hemoclips o sutura endoscópica<sup>1,2</sup>.

## Miotomía endoscópica peroral

La POEM es de las técnicas más estudiadas en cuanto a técnicas de tercer espacio, y es la preferida para acalasia tipo III y los trastornos espásticos esofágicos. Los resultados en acalasia se valoran mediante la puntuación de Eckhardt y la evidencia actual sobre POEM demuestra resultados prometedores a corto y mediano plazo en varias series grandes y metaanálisis. Grandes estudios multicéntricos en Japón e India informaron un éxito clínico del 94.7 y 90.9% respectivamente en el seguimiento de un año. En cuanto a los resultados a mediano plazo con seguimiento a dos y tres años, lograron tasas de éxito del 91 y 88.5% respectivamente<sup>7</sup>. La información sobre resultados a largo plazo (> 5 años) después de la terapia con POEM es limitada; dos estudios informaron tasas de éxito clínico del 83% y del 87.1% después de cinco y cuatro años, respectivamente<sup>1-3</sup>.

En México, en una experiencia en un centro en la que se incluyeron 50 pacientes a los que se les realizó el tratamiento con POEM, se obtuvo éxito clínico en el 96% a los tres meses y se mantuvo durante el seguimiento a 6, 12, 18 y 24 meses posteriores al POEM, con una mediana de puntuación de Eckhardt de 2 puntos. El efecto adverso más frecuente fue el enfisema subcutáneo y no se presentó ninguna muerte relacionada. Tardíamente se presentó reflujo clínico y esofagitis leve en el 15 y 35% respectivamente, a los cuales se les trató con inhibidor de bomba de protones con éxito<sup>3</sup>.

La POEM es un tratamiento de rescate seguro y eficaz para la acalasia recurrente posterior a miotomía laparoscópica. En pacientes con fracaso después de una miotomía de Heller laparoscópica (MHL) y posteriormente tratados con POEM se observó éxito clínico en el 94% a largo plazo. Sin embargo, una miotomía laparoscópica previa fue un factor predictor de fracaso al éxito con POEM de rescate a largo plazo, y no hubo aumento de riesgo de EA mayores en estos pacientes. Estos resultados sugieren que, aunque POEM es segura y eficaz como rescate en caso de fracaso al tratamiento quirúrgico, los resultados pueden ser inferiores a paciente vírgenes, aunque también se debe tener en cuenta la posibilidad de la progresión de la enfermedad<sup>2,3</sup>. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los principales EA del tratamiento con POEM; en comparación con la miotomía de hÉller laparoscópica, con el argumento lógico que en esta se realiza una funduplicatura postmiotomía. Estudios informaron una ERGE posprocedimiento en el 12 al 21% de los pacientes, sin embargo ensayos recientes muestran una incidencia del 40 al 60%. Al contrario que en Asia, la ERGE se ha reportado con mayor frecuencia en POEM en comparación con la miotomía de Heller, con el argumento lógico de que en esta se realiza una funduplicatura posmiotomía. En un metaanálisis, los

pacientes sometidos a POEM fueron más propensos a desarrollar síntomas de ERGE (*odds ratio* [OR]: 1.69), esofagitis erosiva (OR: 9.31) y exposición ácida anormal (OR: 4.30) en comparación con los que se sometieron a miotomía de MHL. Otro metaanálisis informó una exposición ácida anormal del 39 vs. 16.8% y esofagitis erosiva en el 29.4 vs. 7.6% para POEM y MHL, respectivamente. En el manejo con inhibidores de la bomba de protones en la ERGE post-POEM se ha reportado adecuada respuesta, sin embargo las recaídas son significativas, lo cual requiere tratamiento a largo plazo. Existen series pequeñas que combinan POEM y funduplicatura endoscópica transoral, reportando una técnica factible como alternativa a una funduplicatura laparoscópica a corto plazo, sin embargo existe escasa evidencia a largo plazo<sup>4</sup>.

## Píloro-miotomía endoscópica peroral gástrica

La gastroparesia es un trastorno del tracto de salida gástrico que se caracteriza por un síndrome clínico causado por vaciado gástrico retrasado en ausencia de obstrucción mecánica. Los síntomas incluyen plenitud posprandial, saciedad temprana, náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal, los cuales se miden con la escala GCSI (*Gastroparesis Cardinal Symptom Index*). Esta entidad en la mayoría de los pacientes se caracteriza por no responder a las modificaciones dietéticas y la farmacoterapia, por lo que se han desarrollado alternativas endoscópicas como la colocación de *stents* transpilóricos; estos han mostrado beneficio a corto plazo, pero con altas tasas de migración del *stent*. Un tratamiento eficaz es la piloroplastia laparoscópica, en la que se logra liberación del esfínter pilórico, sin embargo esta es una técnica invasiva y representa riesgos y comorbilidades. Debido a esto, se desarrolló la piloromiotomía endoscópica gástrica transoral (G-POEM, *Gastric Peroral Endoscopic Myotomy*), con técnica basada en la POEM esofágica, solo que a través de un túnel proximal al píloro para acceder a la realización de la miotomía del esfínter pilórico. Al momento hay estudios que reportan resultados excelentes a corto plazo y aceptables a mediano plazo, logrando éxito clínico del 66 al 100%. Otros estudios han demostrado que la G-POEM tiene un éxito clínico en el 76% de los pacientes con gastroparesia refractaria, lo que es comparable a los pacientes sometidos a piloroplastia quirúrgica (77%). En pacientes con gastroparesia idiopática que ya han recibido tratamiento con inyección con toxina botulínica o estimulación gástrica, estas parecen tener un efecto positivo predictivo para la eficacia de la G-POEM. Una serie de 29 pacientes obtuvo resultados inferiores con G-POEM para la gastroparesia diabética vs. gastroparesia posquirúrgica o idiopática (57 vs. 80 y 93% a los tres meses; 43 vs. 50 y 92% a los seis



meses). Se ha encontrado que la diabetes, el sexo femenino y en mayor significancia, la duración de los síntomas, eran predictores de fracaso posterior a G-POEM. La selección de pacientes para G-POEM todavía se basa en gran medida en la subjetividad de los síntomas; se han realizado intentos de utilizar sonda de imagen endoluminal funcional (EndoFLIP, por sus siglas en inglés) u otras técnicas para evaluar la distensibilidad o la relajación del esfínter pilórico, sin embargo no han proporcionado resultados consistentes. Esto adquiere especial atención debido a los EA a largo plazo del reflujo duodenogástrico post-G-POEM. Si bien la G-POEM parece funcionar mejor para la gastroparesia postoperatoria, su efectividad para otras indicaciones es menos predecible. Vale la pena señalar que la mayoría de los datos sobre G-POEM provienen de pequeñas cohortes de pacientes y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución<sup>2,5,6</sup>.

### Septotomía endoscópica de divertículo de Zenker

El divertículo de Zenker es un divertículo esofágico proximal al esfínter esofágico superior que ocurre debido a la herniación de la mucosa a través de un defecto en el músculo cricofaríngeo. Se presenta predominantemente en pacientes de la 3.ª edad y produce síntomas de disfagia, regurgitación y aspiración. El tratamiento consiste en cirugía abierta (miotomía del cricofaríngeo y diverticulotomía o diverticulopexia) o el abordaje endoscópico con miotomía o septotomía endoscópica transoral (Z-POEM, *Zenker Peroral Endoscopic Myotomy*). Se ha reportado seguridad y eficacia en las técnicas endoscópicas descritas; estas se prefieren por la menor invasividad y una estancia hospitalaria más corta. No obstante, un metaanálisis reportó una recurrencia más alta con el tratamiento endoscópico vs. cirugía, posiblemente debido a la división incompleta del tabique cricofaríngeo<sup>7</sup>.

### Resección endoscópica de lesiones subepiteliales por tunelización submucosa

Los tumores subepiteliales del tracto GI pueden surgir de la capa submucosa o de la capa muscular propia. La gran mayoría son benignos; sin embargo, algunas variantes como los tumores del estroma GI (GIST, *Gastrointestinal Stromal Tumors*) pueden tener potencial maligno, en especial los > 3 cm. La técnica con tunelización y ESD, y la resección endoscópica de espesor total se han posicionado como alternativas factibles, efectivas y seguras en estas lesiones. La resección submucosa a través de tunelización

(en técnica de tercer espacio) ha demostrado ser mejor que la ESD, ya que el hecho de formar un túnel mantiene la integridad de la capa mucosa y un ambiente de mayor seguridad. La evaluación previa a la realización de esta técnica incluye endoscopia, ultrasonido endoscópico (USE) y tomografía computarizada para caracterizar el tamaño, la ubicación y la extensión de la lesión. Se puede realizar una biopsia con aguja fina guiada por USE si se requiere un diagnóstico histopatológico previo. Después de una inyección submucosa, se crea un túnel submucoso y se realiza una disección alrededor de la superficie de la lesión y entre la mucosa, luego se enuclea la lesión. La mayoría de los estudios han informado de la resección submucosa con tunelización en el tracto GI superior (esófago y estómago), aunque también se ha informado en lesiones rectales. Una revisión que incluyó 703 pacientes con lesiones en el tracto GI superior reportó una tasa de resección completa del 99.8% y no se informó recurrencia tumoral en el seguimiento máximo a 36 meses. Los factores asociados a una tasa de resección en bloque fallida, tiempo de procedimiento largo y mayor incidencia de EA fueron un tamaño > 3.5 cm, forma irregular y lesiones ubicadas en el fondo gástrico o en la curvatura menor<sup>8,9</sup>.

### DISECCIÓN SUBMUCOSA ENDOSCÓPICA

La ESD es una técnica de resección local para neoplasias superficiales, que ha superado algunas de las limitaciones de la resección mucosa endoscópica (REM) con asa. La ESD es capaz de extirpar en bloque, lesiones mucosas grandes y con fibrosis en la submucosa. Esto permite una evaluación histológica más precisa y mejores resultados para los pacientes. Sin embargo, la ESD es técnicamente desafiante y conlleva un mayor riesgo de EA en comparación con una REM. Las indicaciones de ESD para neoplasias del tracto GI, a diferencia de la REM, no están limitadas por el tamaño o la ubicación. En general, los tumores restringidos a la mucosa o la invasión a la submucosa leve son candidatos para ESD, aunque los criterios de invasión difieren según el segmento GI que evaluar. La inspección de la lesión debe ser idealmente con equipos con imagen mejorada y apoyarse idealmente en USE para determinar la invasión transmural. Las pautas actuales recomiendan la resección endoscópica de lesiones visibles que surgen del esófago de Barrett, en general con REM como terapia de primera línea, sin embargo, la ESD tiene sus indicaciones precisas. En un estudio, la ESD proporcionó tasas de resección curativa y R0 más altas que la REM, permitiendo una evaluación histopatológica más precisa, lo que la hace más adecuada para casos con una mayor posibilidad de un componente invasivo no reconocido. En pacientes que

se sometieron a ESD por adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, la supervivencia a los seis años fue del 94 y 92% se mantuvo sin recurrencia. La ESD es la estrategia preferida para cáncer gástrico temprano. En un metaanálisis, en los pacientes con cáncer gástrico temprano tratados con ESD se logró una mayor resección en bloque en comparación con los pacientes tratados con REM (OR: 9.7 vs. 5,7) y la recurrencia fue menor con ESD. Sin embargo, el riesgo de perforación fue mayor con ESD en comparación con REM. Las modalidades de resección endoscópica de neoplasias colorrectales han llevado a reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal y es más rentable que la cirugía. Por lo tanto, las neoplasias colorrectales grandes, complejas y superficiales deben remitirse a centros donde se cuente con experiencia en ESD. Lesiones colorrectales grandes de morfología irregular, patrón tipo V de Kudo, con depresión central, se consideran las más adecuadas para la ESD, en especial lesiones de extensión lateral, mayores de 20 mm y en región rectosigmoidea. La resección fragmentaria con REM da como resultado tasas significativamente más altas de recurrencia neoplásica en comparación con la resección en bloque con ESD (10 a 20% vs. 1 a 2% por ESD). La ESD ofrece altas tasas de resección en bloque curativa, y la muestra producida permite una evaluación patológica más precisa y en caso de una resección R0 por ESD se puede evitar la necesidad de cirugía adicional. Un estudio comparó ESD con cirugía laparoscópica, encontrando tasas de supervivencia general del grupo de ESD del 91.5% vs. la resección laparoscópica (87.4%), la supervivencia libre de enfermedad fue del 90.4 y el 87.4%, respectivamente. Ocurrieron recurrencias sistémicas en dos pacientes en el grupo de ESD y en un paciente en el grupo laparoscópico<sup>10</sup>.

## TÉCNICAS BARIÁTRICAS ENDOSCÓPICAS

La cirugía bariátrica es un método altamente efectivo para tratar la obesidad y sus comorbilidades relacionadas. Procedimientos como el *bypass* gástrico en Y de Roux y la gastrectomía en manga han dado como resultado una pérdida de peso significativa y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, sigue siendo una intervención quirúrgica con riesgos asociados y datos sugieren una recaída ponderal en los primeros cinco años en cerca del 50% de los pacientes. Las terapias bariátricas endoscópicas (TBE) han surgido como una alternativa menos invasiva y más segura a los métodos quirúrgicos tradicionales. Si bien es posible que las TBE no logren el mismo nivel de pérdida de peso que la cirugía bariátrica, son efectivas en el tratamiento de pacientes con un índice de masa corporal de entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup> y aquellos en los que la farmacoterapia ha fallado. Además de ser una alternativa para pacientes

que presentan reganancia ponderal y requerirán de reintervención. Las técnicas bariátricas endoluminales han tenido un desarrollo considerable en procedimientos restrictivos, modalidades malabsortivas y modulación del vaciado gástrico mediante neuroestimulación eléctrica<sup>11,12</sup>.

## Gastroplastia endoscópica transoral

La gastroplastia endoscópica consiste en reducir el tamaño del estómago mediante el uso de dispositivos de sutura endoscópica transmural para crear una aposición mucosa a mucosa, similar a la gastrectomía en manga quirúrgica. Se han patentado diferentes dispositivos de sutura endoscópica, entre los cuales incluyen EndoCinch, TOGA system, Esophyx, KUMC Successive Suturing Device, Overstitch Endoscopic Suturing System, G Prox, NDO plicator, etc. Cada uno tiene sus debilidades, problemas de uso y seguridad. Se ha reportado resultados consistentes con el dispositivo OverStitch (Apollo Endosurgery), con una pérdida de peso promedio de hasta de 33 kg en los primeros 12 meses, y del 16 al 30% de exceso de peso después de seis meses, con mantenimiento hasta el mes 24 de seguimiento. Hubo una tasa general de 1.3% de EA moderados, sin EA graves ni fatales. Un estudio prospectivo con seguimiento a cinco años reportó una pérdida de total de peso en promedio del 15.9%, la cual se mantuvo en el 5 y 10% en el 90 y el 61% de los pacientes respectivamente, sin EA graves. Se ha reportado que la gastroplastia endoscópica produce mejoras significativas en los marcadores del síndrome metabólico, como el nivel de hemoglobina glucosilada. Alrededor del 1% de los pacientes experimentan EA en los que se incluyen colecciones perigástricas, hemorragia y trombosis venosa, que en su mayoría se manejan de manera conservadora. El consenso brasileño del 2021 estimó que hasta ese momento se habían realizado al menos 12,000 procedimientos en el mundo con solo un reporte de muerte asociada por trombosis venosa y tromboembolia pulmonar. En conclusión, la gastroplastia endoscópica es una intervención mínimamente invasiva y eficaz para la pérdida de peso, aunque al momento se encuentran en amplio desarrollo y mejora de los dispositivos de sutura endoscópica<sup>11,12</sup>.

## ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO INTERVENCIONISTA

### Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica transgástrica dirigida por ultrasonido endoscópico

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es difícil de realizar en pacientes con *bypass* en Y de Roux debido a su anatomía alterada, lo que ha llevado

al surgimiento de la CPRE transgástrica dirigida por USE (EDGE, *Endoscopic Ultrasound-Directed Transgastric ERCP*) como una alternativa completamente endoscópica. El procedimiento EDGE consiste en crear una fístula entre la bolsa gástrica o el yeyuno proximal y el estómago excluido utilizando un *stent* metálico de aposición del luminal (LAMS, *Lumen-Apposing Metal Stents*) bajo guía ultrasonográfica y realizar una CPRE a través de dicha fístula (LAMS) usando un duodenoscopio tradicional y accesorios estándar. Las series de casos han mostrado altas tasas de éxito técnico y clínico y bajas tasas de EA. Sin embargo, debido a la novedad del procedimiento es complicado informar a los pacientes sobre las indicaciones apropiadas, las tasas de éxito y las complicaciones, esto condiciona un desafío para los endoscopistas. Además, los datos que comparan EDGE con otros enfoques establecidos, como la CPRE asistida por laparoscopia o enteroscopia, son limitados. Una de las complicaciones que pudieran ocurrir es la persistencia de una fístula gastrogástrica o yeyunogástrica después de ocho semanas del procedimiento, dependiendo del abordaje original del EDGE. En un estudio multicéntrico con 178 pacientes que fueron sometidos a EUS-EDGE, el 10% mostraron persistencia de la fístula, de los cuales todos fueron sometidos a procedimiento de cierre endoscópico, con éxito en todos los casos. Se observó que en los pacientes con diabetes *mellitus* fue un factor predictor de desarrollo de fístula persistente, sin embargo se requiere más investigación en esta área<sup>13,14</sup>.

### Gastroenterostomía guiada por ultrasonido endoscópico

La obstrucción del tracto de salida gástrico causado por enfermedades benignas y malignas puede reducir la calidad de vida debido a síntomas como náuseas, vómitos y mala ingesta de alimentos por vía oral. La cirugía ha sido tradicionalmente el tratamiento principal para este trastorno, sin embargo, la intervención endoscópica con *stents* metálicos autoexpandibles (SEMS, *Self-Expandable Metal Stent*) a través de la obstrucción luminal se ha utilizado para el tratamiento de la obstrucción maligna. La decisión de la colocación de un *stent* enteral endoscópico en general se prefiere para pacientes con expectativa de vida corto. Sin embargo, la permeabilidad del *stent* puede ser una preocupación debido al crecimiento tumoral que causa obstrucción. Los avances recientes han llevado a la necesidad de estrategias mínimamente invasivas para aliviar obstrucción del tracto de salida gástrico. La EUS-GE es una opción viable para pacientes sintomáticos, independientemente del tamaño de la estenosis y el tipo de enfermedad. Antes del

procedimiento, una tomografía computarizada previa puede ser útil para seleccionar el sitio de punción, siendo la vista coronal la más útil. Se debe tener especial cuidado en pacientes con cáncer gástrico o pancreático que tengan invasión a la pared gástrica o extensión cuerpo, porción distal del duodeno o yeyuno proximal y alrededor del ligamento de Treitz debido a que puede no ser factible en estos casos. Los pacientes con obstrucción gástrica pueden tener una gran cantidad de residuos alimentarios gástricos que deben eliminarse antes de la EUS-GE. Lo ideal es que los pacientes eviten la ingesta de alimentos o sigan una dieta baja en previo al procedimiento. La técnica consiste en la colocación transgástrica mediante guía por EUS de un LAMS para anastomosar dichas porciones del tracto GI (gastroenteroanastomosis). Series de casos mostraron que la tasa de éxito técnico es de aproximadamente el 90%. Se requiere mayor investigación para determinar el mejor manejo entre EUS-GE, *stent* metálico intraluminal duodenal o GE quirúrgica, aunque en realidad se debe considerar un enfoque multidisciplinario en estos pacientes<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nabi Z, Nageshwar Reddy D, Ramchandani M. Recent Advances in Third-Space Endoscopy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(4):224-32.
2. Bapaye A, Korrapati SK, Dharamsi S, et al. Third Space Endoscopy: Lessons Learnt From a Decade of Submucosal Endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(2):114-29.
3. Hernández-Mondragón OV, Solórzano-Pineda OM, González-Martínez MA, et al. Miotomía endoscópica peroral para el tratamiento de acalasia y otros trastornos motores del esófago. Resultados a corto y mediano plazo en un centro de referencia en México. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84(1):1-10.
4. Rosch T, Repici A, Boeckxstaens G. Will reflux kill POEM? *Endoscopy*. 2017;49:625-8.
5. Inoue H, Ueno A, Shimamura Y, et al. Peroral endoscopic myotomy and fundoplication: a novel NOTES procedure. *Endoscopy*. 2019;51:161-4.
6. Mekaroonkamol P, Dacha S, Wang L, et al. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy reduces symptoms, increases quality of life, and reduces health care use for patients with gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:82-9.
7. Ishaq S, Sultan H, Siau K, et al. New and emerging techniques for endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: state-of-the-art review. *Dig Endosc*. 2018;30:449-60.
8. Du C, Chai NL, Ling-Hu EQ, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: an effective and safe therapy for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *World J Gastroenterol*. 2019;25:245-57.
9. Jain D, Desai A, Mahmood E, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection of upper gastrointestinal tract tumors arising from muscularis propria. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:262-72.
10. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(6):591-622.
11. Choi HS, Chun HJ. Recent Trends in Endoscopic Bariatric Therapies. *Clin Endosc*. 2017;50(1):11-6.
12. Staudenmann DA, Sui Z, Saxena P, et al. Endoscopic bariatric therapies for obesity: a review. *Med J Aust*. 2021;215(4):183-8.
13. Forster E, Elmunzer BJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:155-7.
14. Runge TM, Chiang AL, Kowalski TE, et al. Endoscopic ultrasound-directed transgastric ERCP (EDGE): a retrospective multicenter study. *Endoscopy*. 2021;53(6):611-8.
15. Itoi T, Baron TH, Khashab MA, et al. Technical review of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy in 2017. *Dig Endosc*. 2017;29(4):495-502.

## CAPÍTULO 17

# Actualización en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Jorge Aquino Matus, Melanie Figueroa Palafox y Luis Raúl Valdovinos García

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las patologías gastrointestinales más prevalentes, con 783.95 millones de casos en 2019 en todo el mundo. Los mecanismos fisiológicos que previenen o compensan dicho reflujo son múltiples y complementarios entre sí, incluyendo la producción de saliva intacta, la integridad del mecanismo de deglución, de la peristalsis esofágica primaria y secundaria, y de la *zonula ocludens* esofágica, así como el tono adecuado del EI con una baja frecuencia de relajaciones espontáneas, la superposición adecuada de la crura diafragmática del EI y el vaciamiento gástrico normal, entre otros. Por tanto, la alteración en uno o varios de los mecanismos compensatorios favorece la aparición de reflujo gástrico hacia el esófago, los síntomas y el daño a la mucosa y estructuras proximales<sup>1</sup>. La ERGE de larga evolución y sin un tratamiento efectivo puede complicarse con estenosis esofágica (péptica), esofagitis erosiva y hemorrágica, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. En la actualidad se dispone de múltiples estrategias con distintos mecanismos de acción y efectividad para la desafiante ERGE, enfocados en el alivio de síntomas, mejoría de la calidad de vida y prevención del desarrollo de complicaciones.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las intervenciones en el estilo de vida deben recomendarse a todos los pacientes con ERGE y tradicionalmente incluyen evitar los alimentos que precipitan pirosis y regurgitación como alcohol, bebidas carbonatadas, café, cítricos, colorantes, condimentos, chocolate, menta y tomate, entre otros. Adicionalmente, se recomienda elevar la cabecera de la cama 15 a 20 cm, evitar alimentos por lo menos 2 horas antes de acostarse o comidas copiosas por las noches, cesar el tabaquismo y la pérdida de peso.

La grasa visceral y abdominal incrementa la presión intraabdominal (gástrica) y el riesgo de ERGE, alcanzando una prevalencia del 22 hasta el 70% en personas obesas. La pérdida significativa de peso (> 2 kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal) y el cese del tabaquismo pueden normalizar la exposición esofágica al ácido y mejorar los síntomas relacionados con ERGE<sup>2</sup>.

## ANTIÁCIDOS Y BARRERAS BIOADHESIVAS

Tradicionalmente son medicamentos de venta libre y ampliamente disponibles, sin embargo su efecto en el alivio de síntomas típicos es transitorio y la evidencia respecto al manejo prolongado, cicatrización en esofagitis erosiva y prevención de complicaciones es escasa y de baja calidad.

### Antiácidos

Los antiácidos (p. ej., bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, trisilicato de magnesio) neutralizan el ácido por medio de una reacción ácido-base y evitan su contacto con la mucosa. Algunos antiácidos pueden absorberse y desarrollar complicaciones electro-líticas (p. ej., hipercalcemia).

### Alginatos

Los alginatos (p. ej., alginato de sodio) forman una barrera mecánica protectora de ácido algínico de pH neutro, desplazando la bolsa ácida gástrica posprandial y han demostrado alivio de síntomas en pacientes con ERGE no erosiva, pero son menos efectivos que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de histamina (ARH<sub>2</sub>).



## Barreras bioadhesivas

El sucralfato forma un complejo viscoso con el exudado proteico de la mucosa ulcerada y la protege del ácido gástrico, pepsina y sales biliares. La evidencia respecto a su eficacia en ERGE es escasa pero similar a los ARH<sub>2</sub>, sin embargo no se recomienda administrar en conjunto con otros antiácidos o antisecretores debido a que necesita de un medio ácido para activarse.

El Esoxx One® es un bioadhesivo compuesto de ácido hialurónico y sulfato de condroitina con poloxámero 407 que forma una barrera protectora de la mucosa esofágica al ácido clorhídrico y que en combinación con IBP por dos semanas mejoró los síntomas de ERGE y calidad de vida<sup>3</sup>.

En la actualidad, el uso de antiácidos y barreras bioadhesivas se limita al alivio sintomático temporal de pacientes con ERGE bajo tratamiento con IBP, así como pacientes con síntomas nocturnos ocasionales y durante el embarazo.

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H<sub>2</sub> DE HISTAMINA

La gastrina libera histamina producida por las células similares a las enterocromafines gástricas y al unirse al receptor H<sub>2</sub> de las células parietales se secreta ácido clorhídrico. Los ARH<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) bloquean la unión de la histamina al receptor H<sub>2</sub> y desde los años 70 hasta los años 90 fueron el pilar en el tratamiento de la ERGE. En comparación con placebo producen mayor alivio sintomático y cicatrización de lesiones, con la desventaja de menor efectividad terapéutica en esofagitis grave y desarrollo de taquifilaxia luego de dos a cuatro semanas. En la actualidad su uso se restringe a pacientes bajo terapia de IBP y con síntomas nocturnos persistentes, específicamente en aquellos con evidencia objetiva de reflujo ácido nocturno.

## PROCINÉTICOS

Los procinéticos estimulan la motilidad gastrointestinal al incrementar la frecuencia o fuerza de las contracciones peristálticas mediante varios mecanismos (p. ej., agonismo de los receptores de la familia 4 del receptor 5-hidroxitriptamina [5-HT<sub>4</sub>] o antagonismo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>) y aunque tradicionalmente se han indicado para la ERGE, la evidencia respecto a su eficacia es limitada y de baja calidad. La buspirona, la mosaprida y la prucaloprida mejoran la motilidad esofágica pero el efecto sobre los síntomas típicos de ERGE es

controvertido. Actualmente el único escenario clínico potencial donde se recomienda adicionar un procinético a la terapia con IBP es en casos donde se documenta un retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia)<sup>4</sup>.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los IBP son prodrogas que se absorben intactas en el duodeno, se acumulan y activan en el entorno ácido (pH < 4) de los canalículos de la membrana basolateral de las células parietales para luego unirse de manera covalente con enlaces disulfuro a las H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa activas y por tanto su efecto terapéutico excede su vida media. El primer inhibidor de la secreción ácida fue el timoprazol en 1975, sin embargo no fue comercializado debido a efectos adversos (crecimiento de la glándula tiroides y atrofia del timo). El omeprazol se descubrió en 1979, se comercializó en 1988 y demostró alivio sintomático y completo más rápido en comparación con los ARH<sub>2</sub>, además de superioridad en la cicatrización de esofagitis. La mayoría de los IBP tienen un metabolismo primario hepático a través del citocromo CYP2C19 y por tanto deben considerarse las interacciones farmacológicas en pacientes con polifarmacia.

Históricamente los IBP se clasifican en primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol), segunda generación (rabeprazol y esomeprazol) y tercera generación (ilaprazol y dexlansoprazol). Los IBP de segunda y tercera generación muestran una inhibición ácida más rápida y profunda además de un alivio sintomático por 24 horas en comparación con los IBP de primera generación. El dexlansoprazol es el enantiómero R del lansoprazol y tiene una liberación doble retardada a diferentes pH (doble pico plasmático). El ilaprazol tiene la vida media plasmática más larga y su metabolismo no es afectado por los polimorfismos genéticos del citocromo CYP2C19. En la tabla 1 se resumen las características farmacológicas de los IBP.

El tratamiento estándar con IBP en pacientes con ERGE dura de 8 a 12 semanas, con alivio sintomático en cuatro semanas del 80% de pacientes con ERGE erosivo y del 60% con ERGE no erosivo. El alivio de síntomas típicos usualmente ocurre antes de la curación completa de la mucosa esofágica, por consiguiente, en pacientes con ERGE erosivo debe procurarse completar el tiempo de tratamiento. Todos los IBP son efectivos en dosis estándar para la curación de esofagitis erosiva, sin embargo se han reportado diferencias en la potencia de supresión ácida con menor eficacia con pantoprazol o lansoprazol y mayor eficacia con esomeprazol y rabeprazol, en comparación con omeprazol.



**Tabla 1. Características farmacológicas de los inhibidores de bomba de protones**

Fármaco	Biodisponibilidad	Unión a proteínas	Vida media	Metabolismo	Dosis diaria estándar
Omeprazol	30-40%	95%	0.5-1 h	CYP2C19	20 mg
Lansoprazol	80-85%	97%	1.6 h	CYP2C19	15 mg
Pantoprazol	77%	98%	1-1.9 h	CYP2C19 CYP3A4	40 mg
Esomeprazol	64-90%	97%	1-1.5 h	CYP2C19	40 mg
Rabeprazol	52%	96.3%	1-2 h	CYP2C19	20 mg
Dexlansoprazol	37-55%	96%	1-2 h	CYP2C19	30 mg
Ilaprazol	35%	98.9%	5 h	CYP2C19 CYP3A4	10 mg

Adaptada de Strand et al., 2017<sup>5</sup>.

Debido a que los IBP inhiben las bombas H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa activas, estos deben administrarse 30 a 60 minutos antes del desayuno o antes de la cena en pacientes con síntomas nocturnos. Si los síntomas típicos persisten por más de cuatro semanas se recomienda incrementar o dividir la dosis del IBP o cambiarlo a otra generación y si al término del tratamiento persisten los síntomas se debe suspender el IBP y confirmar el diagnóstico de ERGE por medio de pH-metría con impedancia de 24 horas.

Los IBP son el tratamiento médico más efectivo en ERGE y aunque su uso prolongado se ha asociado a mayor riesgo de infecciones gastrointestinales, neumonía, cáncer gástrico, osteoporosis, enfermedad renal crónica, deficiencia de vitaminas y minerales, cardiopatía isquémica y evento vascular cerebral, la evidencia actual únicamente ha demostrado mayor riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (odds ratio [OR]: 2.26; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.70-7.34)<sup>4</sup> y, por tanto, los beneficios establecidos del tratamiento con IBP superan los riesgos teóricos en la población general. Debe prevalecer la máxima de «la menor dosis, por el menor tiempo», de acuerdo con el contexto clínico de cada paciente.

## BLOQUEADORES DE ÁCIDO COMPETITIVOS DE POTASIO

Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (BAC-P) (fexuprazán, keverprazán, revaprazán, tegoprazán y vonoprazán) actúan en el transportador H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de la membrana luminal en las células parietales, sin embargo, y a diferencia de los IBP, la unión iónica la previene el intercambio de K<sup>+</sup> y por consiguiente la acidificación de la secreción de la bomba<sup>6</sup>. Los BAC-P tienen varias ventajas sobre los IBP, incluyendo estabilidad al ácido, acción inmediata en la bomba de protones incluyendo las recién sintetizadas, niveles plasmáticos más rápidos y estables,

vida media más larga y metabolismo primario por CYP3A4, con un perfil de seguridad similar. En comparación con IBP (vonoprazán vs. lansoprazol), los BAC-P alcanzan mayor proporción de tiempo con pH intragástrico mayor a 4 desde el primer día.

En la actualidad, los BAC-P han demostrado no inferioridad en comparación con IBP en la ERGE erosiva, incluyendo tasa de curación de la mucosa y alivio de síntomas típicos. La mayoría de los estudios se han realizado en Asia (Corea del Sur y Japón) y se encuentra en proceso de aprobación en EE.UU. Existe evidencia limitada de su uso en el embarazo.

## BACLOFENO

Las relajaciones transitorias del EEI (RTEII) son el mecanismo principal del reflujo gastroesofágico, sin embargo en comparación con controles sanos únicamente favorecen el reflujo proximal (7 cm por arriba del EII). El baclofeno es un agonista de los receptores del ácido gamma-aminobutírico, incrementa el tono del EII y disminuye la frecuencia de las RTEII posprandiales, los eventos de reflujo nocturno y los eructos<sup>4</sup>. Actualmente la evidencia respecto al alivio sintomático es escasa incluso contra placebo, además la disponibilidad comercial del medicamento es reducida, y muestra baja tolerancia por efectos adversos (mareo, somnolencia, estreñimiento).

## CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Hasta el 45% de los pacientes con ERGE bajo tratamiento con IBP reportan síntomas persistentes<sup>4</sup>. La selección del paciente ideal es el pilar del tratamiento quirúrgico en la ERGE y está prácticamente reservada para el ERGE refractario verdadero. Se debe contar con una pH-metría

con impedancia de 24 horas, manometría esofágica de alta resolución y panendoscopia, ya que los resultados definirán el tipo de cirugía antirreflujo que realizar.

En pacientes con regurgitación como síntoma principal se debe diferenciar del síndrome de rumiación, ya que en este último grupo no está indicada la cirugía antirreflujo. La mayor probabilidad de éxito se observa en los pacientes con evidencia objetiva de ERGE (esofagitis C o D de Los Ángeles), hernia hiatal, síntomas típicos persistentes o síntomas atípicos con probabilidad de asociación con síntomas típicos (probabilidad de asociación con síntomas > 95%) por pH-metría con impedancia de 24 horas. Adicionalmente, también puede considerarse en pacientes jóvenes con uso de IBP prolongado, intolerancia o efectos adversos a los IBP.

### Funduplicatura de Nissen

La funduplicatura de Nissen se considera el estándar de oro en la cirugía antirreflujo debido a su eficacia de más del 90% a 10 años y mejoría en los parámetros fisiológicos de la ERGE<sup>7</sup>. En la actualidad ha evolucionado hacia la funduplicatura laparoscópica con una tasa de recurrencia del 10-27% en tres a cinco años. Se reportan tasas de éxito clínico similares en funduplicaturas parciales (tipo Toupet o Dor), sin embargo se recomienda que la cirugía se realice por un cirujano experto, ya que se reducen las complicaciones postoperatorias (infección, hemorragia, perforación y disfagia). Se estima que hasta el 17% de los pacientes sometidos a cirugía antirreflujo presentan recurrencia de síntomas típicos de ERGE y uso de IBP a cinco años<sup>4</sup>.

### Derivación biliodigestiva en Y de Roux

En pacientes con obesidad y ERGE, la funduplicatura tradicional puede herniarse o desmantelarse debido al aumento de la presión intraabdominal. La derivación biliodigestiva en Y de Roux (hepaticoyeyunostomía) disminuye la cantidad de ácido por el pequeño remanente gástrico y la cantidad de reflujo biliar debido al asa alimentaria larga. Actualmente se considera la cirugía de elección para este tipo de pacientes debido a que controla el reflujo y la obesidad, con una baja tasa de recurrencia de síntomas típicos de ERGE posterior a la cirugía. Lamentablemente, no existen estudios aleatorizados que comparen la derivación biliodigestiva en Y de Roux contra funduplicatura en pacientes obesos y debido a la técnica quirúrgica más compleja debe realizarse en centros de concentración con cirujanos expertos. Adicionalmente, se debe considerar que la alteración de la anatomía

gastrointestinal puede favorecer la aparición de deficiencia de vitamina B12 o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado<sup>8</sup>.

### Aumento del esfínter magnético (LINX®)

El sistema de manejo de reflujo LINX® (Thorax® Medical Inc., Minnesota, EE.UU.) consiste en un collar de cuentas de titanio con núcleos magnéticos que refuerza el EEl y evita el reflujo gastroesofágico. El dispositivo demostró mejoría en calidad de vida, reducción en el uso de IBP y en el tiempo de exposición al ácido, con una baja tasa de complicaciones incluyendo disfagia (4% a tres años) y erosiones (0.3% a cuatro años). El dispositivo LINX® demostró mejoría en el 96% de los pacientes con ERGE y regurgitación contra el 19% de los pacientes tratados con doble dosis de IBP<sup>9</sup>. El dispositivo LINX® tiene la ventaja sobre la funduplicatura de su técnica quirúrgica menos compleja y mínimamente invasiva, la facilidad de reversión, menor probabilidad de distensión por gas y mayor facilidad de eructos y vómitos, con la desventaja de no poder realizar resonancia magnética (1.5 T).

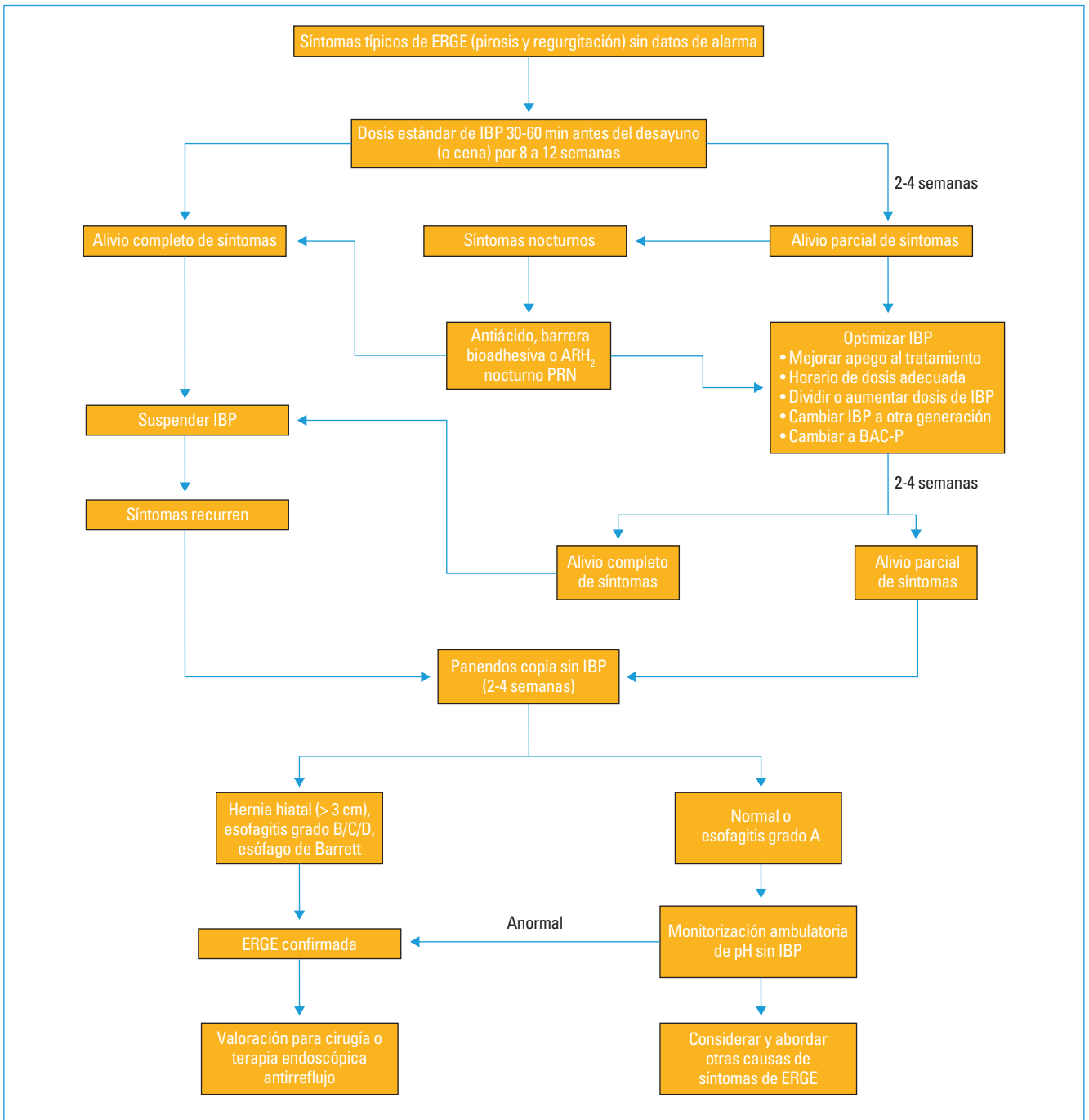
En la actualidad, el uso del dispositivo LINX® está reservado para pacientes con ERGE documentada y alivio parcial con IBP sin hernia hiatal, en ERGE con regurgitación y en pacientes con ERGE posterior a cirugía bariátrica<sup>4</sup>.

### TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

La cirugía antirreflujo es la intervención estándar para el tratamiento de pacientes con ERGE, motilidad esofágica normal y sin hernia hiatal (o hernia por deslizamiento menor de 3 cm). Sin embargo, para los pacientes que no desean la cirugía antirreflujo y tienen respuesta parcial a IBP existen opciones endoscópicas, pero no se recomiendan en pacientes con esofagitis erosiva grado C o D de Los Ángeles, estenosis esofágica (péptica) o esófago de Barrett de segmento largo.

### Tratamiento antirreflujo por ablación (STRETTA)

El sistema STRETTA (Mederi Therapeutics®, Connecticut, EE.UU.) aumenta el EEl mediante tecnología de ablación por radiofrecuencia con un catéter y balón en el EEl y cardias. Entre los mecanismos de acción propuestos están la hipertrofia de la *muscularis propria*, reducción de la frecuencia de RTEII y alteración de la sensibilidad distal del esófago<sup>7</sup>. El STRETTA fue autorizado en 2010 y en 2013 la



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). ARH<sub>2</sub>: antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de histamina; BAC-P: bloqueadores de ácido competitivos de potasio; IBP: inhibidores de la bomba de protones; pH: metría; PRN: *pro re nata* (por razón necesaria).

Sociedad Americana de Cirujanos Endoscópicos y Gastrointestinales (ASGE) lo recomendó en pacientes con ERGE que rehúsan la funduplicatura de Nissen, sin embargo la evidencia reporta resultados contradictorios respecto a mejoría en calidad de vida, alivio de síntomas típicos y disminución en el uso de IBP. El Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) no recomienda el uso de STRETTA<sup>4</sup>.

### Funduplicatura transoral sin incisión

En la funduplicatura transoral sin incisión (TIF), a través del dispositivo EsophyX Z<sup>®</sup> (EndoGastric Solutions Inc., Washington, EE.UU.) se crea una plicatura de serosa a serosa de 3 a 5 cm de longitud y funduplicatura parcial de 200° a 300° con unos sujetadores en T. En el TIF 2.0 se realiza una manga

rotacional del cardias y del fondo gástrico alrededor del esófago distal e intraabdominal de 2 a 4 cm y se repara la hernia hiatal vía laparoscópica con cierre de la crura<sup>7</sup>. La recomendación actual es en pacientes con ERGE y regurgitación, con mejoría en la calidad de vida y reducción en el uso de IBP; sin embargo, a pesar del alivio sintomático temprano, a largo plazo no reduce el tiempo de exposición al ácido y los pacientes deben reiniciar el IBP por síntomas típicos<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

La ERGE es un desafío para el diagnóstico y tratamiento adecuado (Fig. 1), tanto para el médico de primer contacto como para el especialista. Actualmente y además de las medidas no farmacológicas que se aplican a todos los pacientes, el pilar del tratamiento de la ERGE continúa siendo el IBP, con opciones quirúrgicas y endoscópicas en caso seleccionados. Los BAC-P son un tratamiento emergente y prometedor en el tratamiento de ERGE.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1207-16.
2. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):175-82.e3.
3. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, et al. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):631-42.
4. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56.
5. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27-37.
6. Wong N, Reddy A, Patel A. Potassium-Competitive Acid Blockers: Present and Potential Utility in the Armamentarium for Acid Peptic Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022;18(12):693-700.
7. Shah A, Kim MP. Gastroesophageal Reflux Disease in 2023. *Thorac Surg Clin NA.* 2023;33(2):125-34.
8. Lim R, Beekley A, Johnson DC, et al. Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2018;3(1):e000219.
9. Bell R, Lipham J, Louie BE, et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1736-43.e2.
10. Testoni S, Hassan C, Mazzoleni G, et al. Long-term outcomes of transoral incisionless fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: systematic-review and meta-analysis. *Endosc Int open.* 2021;9(2):E239-46.

## CAPÍTULO 18

# Aspectos nutricionales en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal

Nallely Bueno Hernández y Martha Alison Santoyo Chávez

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se compone principalmente por dos entidades: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). En ambas patologías se debe realizar su evaluación desde un enfoque multidisciplinario tomando en cuenta el cuadro clínico de la enfermedad, el estado nutricional y los hábitos dietéticos del paciente. Dentro de la elaboración de la historia clínica nutricional es importante evaluar la composición corporal, los parámetros bioquímicos, la actividad física y las manifestaciones clínicas del estado nutricional.

El cuidado nutricional en pacientes con EII es importante y se enfoca principalmente en la prevención de la desnutrición, de deficiencias específicas de algunos micronutrientes y de cambios negativos en la composición corporal. Las alteraciones del estado nutricional se presentan con mayor frecuencia cuando la enfermedad se encuentra activa y se considera una población con un alto riesgo de malnutrición, por lo cual se debe realizar un tamizaje, diagnóstico y seguimiento oportuno<sup>1</sup>.

## EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO DURANTE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En pacientes con EII la malnutrición es altamente prevalente y se refleja en disminución del peso, grasa, músculo, vitaminas y minerales. Se ha visto que la valoración nutricional únicamente con el índice de masa corporal no permite valorar de forma integral el estado de los pacientes<sup>2</sup>.

El diagnóstico nutricional requiere valorar factores clínicos, antropométricos, bioquímicos y dietéticos realizados por personal médico y de nutrición; para esto la nota SOAP (subjeto, objetivo, análisis y plan) permite obtener amplia información del paciente de forma

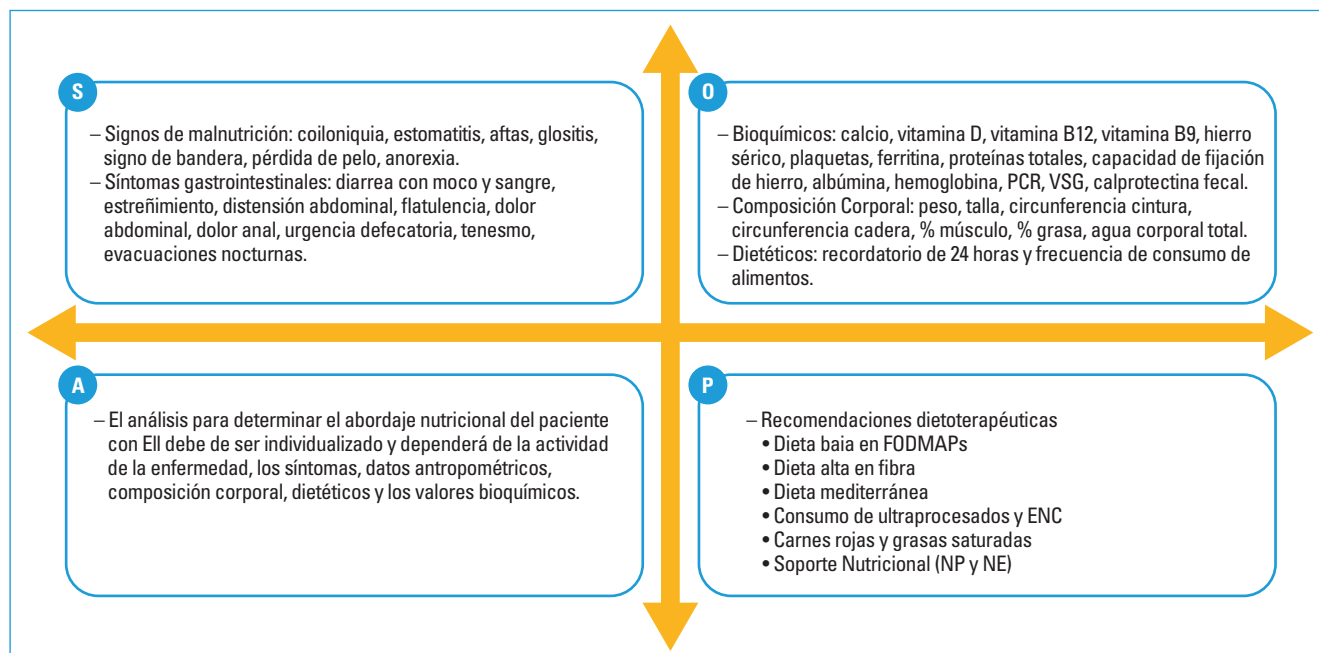
sistematizada para poder llevar a cabo un correcto abordaje. En la figura 1 se muestran los datos necesarios para desarrollar una nota SOAP y realizar la evaluación integral del paciente con EII. En el apartado de síntomas se consideran manifestaciones clínicas de deficiencias nutricionales comunes en pacientes con CUCI y EC; en el apartado de objetivo, las recomendaciones de los organismos internacionales para la evaluación de parámetros bioquímicos relacionados con la actividad de la enfermedad y el estado nutricional, sumando la cuantificación del consumo de alimentos para estimar posibles deficiencias de vitaminas y minerales; en análisis se debe integrar toda la valoración anterior para estimar la mejor estrategia de tratamiento de acuerdo con su capacidad de consumo, síntomas y deficiencias; finalmente, en plan de tratamiento se propone un aporte calórico y/o suplementación además de un plan de alimentación que ofrezca mayores beneficios para evitar desnutrición durante la actividad de la enfermedad (Fig. 1)<sup>3-5</sup>.

## Complicaciones clínicas relacionadas con desnutrición

La prevalencia de desnutrición en pacientes con EC es una de las más comunes durante la actividad de la EII puede ir del 65 al 75% y en pacientes con CUCI del 18 al 62%.

El origen y manifestaciones de la desnutrición en la EII es multifactorial, incluye una ingesta nutricional subóptima, alteraciones en los requerimientos energéticos y de nutrientes, alteraciones del metabolismo, déficit de absorción de nutrientes y aumento del gasto energético basal. Diversos estudios han demostrado que en pacientes con EII existen dos factores asociados a la desnutrición: el primero es que evitan comer debido a síntomas gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea secundarios al tratamiento farmacológico, las cirugías o los sangrados recurrentes; y segundo por los





**Figura 1.** Valoración Subjetiva, Objetiva, Análisis y Plan (SOAP) aplicable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

VSG: velocidad de sedimentación globular; NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral; ENC: edulcorantes no calóricos; FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

ayunos prolongados durante los periodos de hospitalización, dietas restrictivas en periodos largos, procedimientos quirúrgicos y endoscópicos y el miedo a que ciertos alimentos les activen la enfermedad<sup>1,6</sup>.

Las deficiencias de nutrientes específicos pueden variar dependiendo de la actividad de la enfermedad, si es CUCI o EC y la ingesta de alimentos, sin embargo las más comunes y que deben buscar en estos pacientes son la deficiencia de vitamina D, hierro, calcio, vitamina B12, vitamina B9, proteínas totales y albúmina<sup>7,8</sup>. El análisis de todas estas variables determinará el plan de alimentación y nutrición más eficiente (Fig. 1).

## TERAPIAS NUTRICIONALES EN ENFERMEDAD NUTRICIONAL

Diversos estudios han mostrado que dentro de los factores ambientales más importantes relacionados con la actividad de la EII está la dieta, tanto en la etiología como en el curso de la enfermedad, lo anterior debido a que la microbiota intestinal, el sistema inmunitario y la función de barrera epitelial se encuentran regulados por metabolitos, vitaminas y minerales derivados de la alimentación<sup>9</sup>. Cada vez con más los estudios que evalúan diversas terapias dietéticas con el objetivo de inducir la remisión en pacientes y prevenir la progresión de la enfermedad<sup>10,11</sup>.

## Dieta baja en FODMAP

Este tipo de dieta, baja en alimentos FODMAP (por sus siglas en inglés de: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), ha mostrado que podría reducir los síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) y EII, ya que estos alimentos son escasamente absorbidos en el intestino delgado, por lo que permanecen en la luz intestinal ejerciendo un efecto osmótico que provoca paso de agua hacia la luz, además al no ser absorbidos pasan intactos al colon, donde son fermentados por las bacterias colónicas dando lugar a la formación de gases y ácidos orgánicos<sup>12,13</sup>, por lo anterior la eliminación o disminución de su consumo puede mejorar los síntomas de pacientes con EII y en especial de los que además cursan con SII<sup>14</sup>.

Se han establecido puntos de corte para considerar que una dieta es baja en FODMAP: fructanos < 0.2 g por ración, galactanos < 0.2 g por ración, lactosa ≤ 4 g por ración, polioles < 0.3 g por ración, fructosa < 0.2 g y exceso de glucosa por cada 100 g de alimento. La implementación de la dieta consiste en dos fases: una de restricción de todos los alimentos ricos en FODMAP durante seis a ocho semanas y una fase de exposición donde se reintroducen estos alimentos y se determina su tolerancia de forma cualitativa y cuantitativa en cada paciente<sup>15</sup>.

En pacientes con EII la dieta baja en FODMAP se ha asociado con mejora en los marcados fecales de

inflamación intestinal como la calprotectina fecal, la calidad de vida y reducción de la actividad de la enfermedad<sup>16</sup>. Es importante mencionar que el mayor beneficio se ha visto en pacientes que cursan con sobreposición de síntomas de SII, algunos trastornos funcionales digestivos y en fases tempranas de la EII, donde han referido mejoría clínica significativa en todos los síntomas excepto en el estreñimiento. Dentro de esta dieta también se ha visto que el gluten se puede ver restringido en su consumo y en consecuencia el bajo consumo de gluten se ha relacionado con menor presencia de síntomas como distensión, dolor abdominal, diarrea y náuseas, incluso en pacientes que no presentan enfermedad celíaca<sup>17</sup>.

### Dieta alta en fibra

Estudios recientes han mostrado que el consumo de fibra tiene un efecto prebiótico, ya que los metabolitos generados por la microbiota como el butirato podrían actuar como factores protectores para la actividad de la EII y disminuir el riesgo de cáncer de colon<sup>18,19</sup>; sin embargo existe controversia debido a que estudios recientes sugieren que podrían existir factores confusores como la presencia de gluten, FODMAP y otros componentes de la dieta que podrían tener algún efecto negativo en los síntomas de los pacientes<sup>20</sup>.

Por otra parte, las dietas vegetarianas han mostrado que al minimizar el consumo de alimentos procesados, alimentos de origen animal y grasas saturadas, y fomentar un mayor consumo de verduras, frutas, leguminosas, oleaginosas, cereales integrales y alimentos ricos en soja, podrían tener efectos antiinflamatorios comparados con una dieta estándar; sin embargo el mecanismo por los cuales proporcionan estos beneficios no se han descrito con claridad y no ha mostrado su efecto a largo plazo y con un tamaño de muestra grande<sup>21</sup>.

### Dieta mediterránea

La dieta mediterránea se ha relacionado con la disminución de enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas como síndrome metabólico, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad de Alzheimer y cáncer de colon. Los beneficios de esta dieta se han atribuido al aumento en el consumo de oleaginosas, cereales integrales, aceite de oliva, pescado, huevo, bajo consumo de carnes rojas, consumo moderado de vino, y un elevado consumo de verduras y frutas<sup>22,23</sup>. Esta dieta promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta, los cuales disminuyen los síntomas gastrointestinales y actúan como

mediadores del proceso inflamatorio e inmunitario<sup>24</sup>. Por otra parte, se ha visto que en pacientes con EII disminuye la actividad de la enfermedad, los marcadores de inflamación como la calprotectina fecal y la proteína C reactiva, incluso en subgrupos de pacientes con EII y enfermedad por hígado graso no alcohólico reduce los parámetros de esteatosis hepática<sup>25</sup>.

### Consumo de ultraprocesados y edulcorantes no calóricos

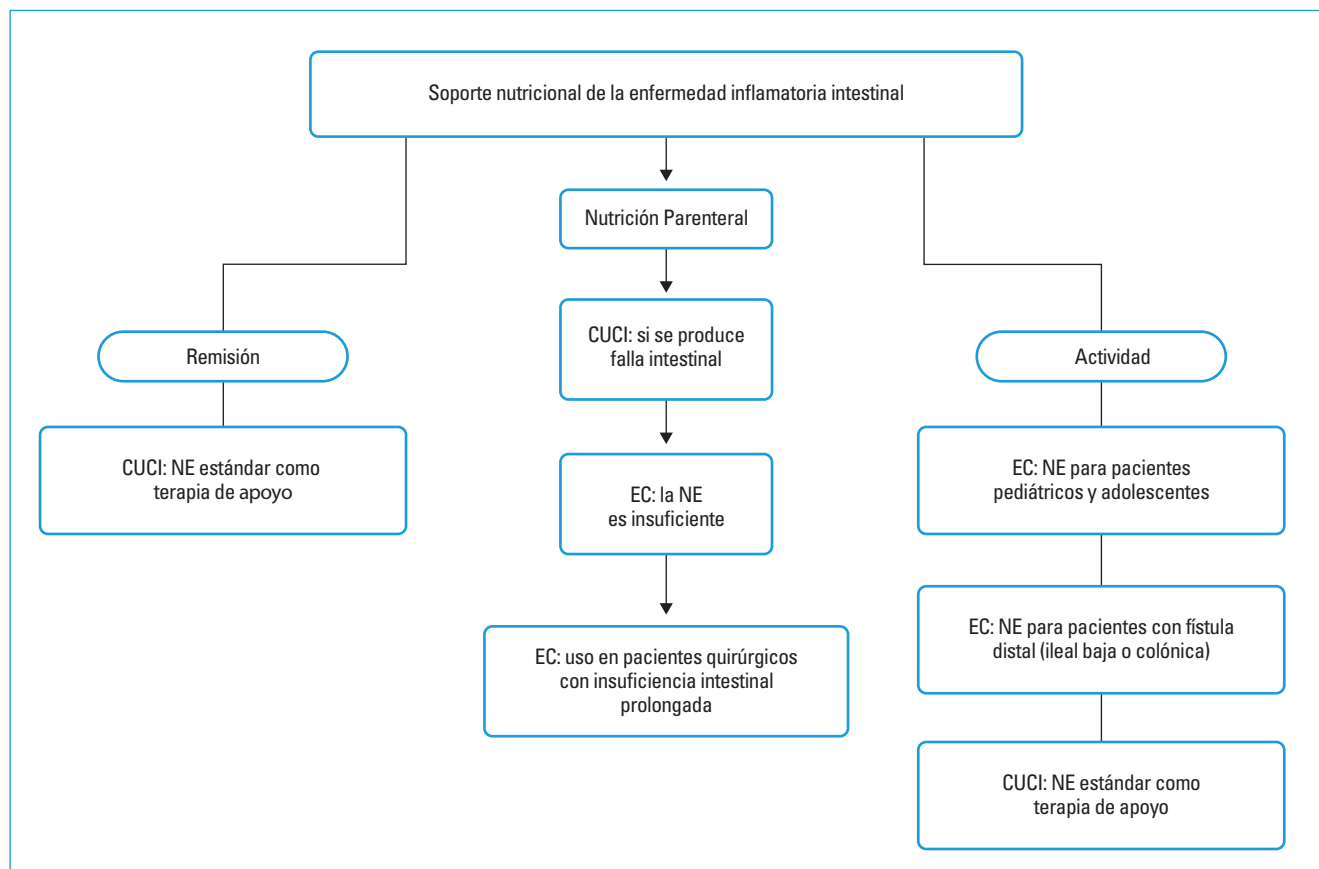
Dentro de los múltiples riesgos relacionados con el desarrollo de la EII está la alimentación con elevadas cantidades de productos procesados debido al tipo de ingredientes que contienen como: aditivos, sabores artificiales, azúcares *añadidos*, estabilizadores, emulsionantes, edulcorantes no calóricos y conservadores que pueden dañar la barrera intestinal, desencadenar una cascada de inflamación y cambios en la respuesta inmunitaria del paciente<sup>26</sup>.

Estos compuestos desencadenan translocación bacteriana y en el caso de presencia de *Escherichia coli*, aumento de la adherencia bacteriana al epitelio intestinal que podría conducir al sobrecrecimiento bacteriano y mayor infiltración de bacterias en las vellosidades intestinales. Por otra parte, el consumo de alimentos procesados se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como cáncer de colon, enfermedades cardiovasculares y mayor incidencia de EII<sup>26</sup>.

Específicamente, los edulcorantes no calóricos, que actualmente se consumen en elevadas cantidades en la dieta occidental como una alternativa para el consumo de alimentos dulces, se ha relacionado de forma negativa con la homeostasis intestinal<sup>27</sup> y con mayor presencia de síntomas gastrointestinales como diarrea, molestias posprandiales y estreñimiento, entre otros trastornos gastrointestinales<sup>28</sup>.

### Carnes rojas y grasas saturadas

Cada vez son más los estudios que recomiendan disminuir el consumo de carnes rojas, carnes procesadas y grasas saturadas en pacientes con EII, específicamente la carne roja se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar EII. En un estudio donde se comparó a un grupo de personas que tenían consumo esporádico de carne roja con otro grupo que reportó consumo frecuente, se vio que la probabilidad de desarrollar EII fue mayor en el grupo de mayor consumo, además se asoció con mayor número de recaídas y actividad de la enfermedad<sup>29</sup>.



**Figura 2.** Soporte nutricional en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral; EC: enfermedad de Crohn; CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática.

Otro elemento relacionado con la EII son las grasas, ya que existe una alteración en el metabolismo de lípidos cuando la enfermedad está presente, esta alteración se relaciona con inflamación crónica que persiste incluso en la enfermedad inactiva<sup>30</sup>.

Por otra parte, un desequilibrio en el consumo de ácidos grasos omega 3 y omega 6 se ha relacionado con mayor actividad de la EII. Se ha reportado que mayor consumo de ácidos grasos omega 6 representa un mayor riesgo de desarrollar CUCI, mientras que el consumo elevado de ácidos grasos omega 3 y ácido docosahexaenoico disminuye el riesgo de desarrollar CUCI, sin embargo el desequilibrio en el consumo de estos dos ácidos grasos en la dieta se considera un riesgo para el desarrollo de EII<sup>31</sup>.

### SOPORTE NUTRICIONAL EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Debido a que la malnutrición en pacientes con EII puede ir del 20 al 85%, el soporte nutricional (SN) por

medio de nutrición enteral (NE) y/o nutrición parenteral (NP) es clave para tratamiento, tanto de forma preventiva como durante el curso de la desnutrición, además es uno de los abordajes terapéuticos clave para pacientes con problemas de déficit de micronutrientes, bajos niveles de absorción y pérdidas de peso involuntarias. En términos generales las recomendaciones de la Asociación Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) se basan en indicar una ingesta proteica de 1.2 a 1.5 g/kg/día y calórica de 48 kcal/kg/día, mantener la hidratación con más de 500 ml/día de soluciones isotónicas salinas de glucosa oral, considerar nutrición enteral si la ingesta no es la adecuada y suplementación aislada de los nutrientes deficientes como hierro, vitamina B12, vitamina B9, calcio y vitamina D<sup>32</sup>.

El SN debe de ser individualizado debido a que el uso que depende de la actividad de la enfermedad, funcionalidad del tracto gastrointestinal y la entidad de la EII a tratar. En la EC se ha observado que la NE en pacientes pediátricos puede conducir a la remisión, ayuda a mejorar las deficiencias nutricionales existentes y en población

adulta ayuda a disminuir los niveles de proteína C reactiva y síntomas gastrointestinales; en pacientes con EC que están programados para una intervención quirúrgica, el protocolo ERAS (*Enhance Recovery After Surgery*) recomienda el uso de NE total cuando el acceso del tracto digestivo sea factible<sup>3</sup>. En pacientes con EC no existe evidencia que demuestre efectos adversos del uso de NP, incluso se recomienda su administración por vía central o vía periférica dependiendo del tiempo que se requiera<sup>32</sup>.

En pacientes con CUCI la implementación de SN tiene como objetivo principal llegar a la remisión de la enfermedad, la NE se debe iniciar en pacientes con CUCI, ya que se ha visto mejoran el estado nutricional y se relaciona con menor número de complicaciones a menos que exista alguna contraindicación. Cuando la enfermedad está activa el uso de NE estándar con fórmulas poliméricas sin uso de algún suplemento extra ha demostrado beneficios y el uso del NP solamente está indicado cuando exista falla intestinal (Fig. 2)<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

El apoyo nutricional se considera un punto clave para el tratamiento de los pacientes con EII. Realizar un abordaje multidisciplinario, incluyendo una evaluación nutricional completa a lo largo de la enfermedad, permitirá prevenir deficiencias de vitaminas y minerales, cambios en la composición corporal y aumento de la calidad de vida de la enfermedad.

El patrón dietético que siguen los pacientes, el tipo de alimentos que excluyan o consuman con mayor frecuencia, también puede influir en el curso de la enfermedad, la actividad, los síntomas gastrointestinales, cambios en la composición corporal y alteración de los valores bioquímicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321-47.
- Wędrychowicz A, Zajac A, Tomasiak P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1045.
- Fitzpatrick JA, Melton SL, Yao CK, et al. Dietary management of adults with IBD — the emerging role of dietary therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(10):652-69.
- Einav L, Hirsch A, Ron Y, et al. Risk Factors for Malnutrition among IBD Patients. *Nutrients*. 2021;13(11):4098.
- Balestrieri P, Ribolsi M, Pier M, et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020;12(2):372.
- Pizzoferrato M, Lopetu Scaldaferrì F, So LR, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1-11.
- Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):797-808.
- Marcil V, Levy E, Amre D, et al. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1428-41.
- Sáez-González E, Mateos B, López-Muñoz P, et al. Bases for the Adequate Development of Nutritional Recommendations for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2019;11(5):1062.
- Shivashankar R, Lewis JD. The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(5):22.
- Gómez Ayala A-E. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Terapia nutricional*. Elsevier. 2008 Apr 1;22(4):48-53.
- Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. Clinical-alimentary tract. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75.e5.
- Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. 2020;158(1):176-88.e7.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y manejo de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 2: tratamiento actual (versión española). *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(1):32-73.
- Jian L, Anqi H, Gang L, et al. Food Exclusion Based on IgG Antibodies Alleviates Symptoms in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1918-25.
- Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2019;67-68:110542.
- Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, et al. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1194-7.
- Schreiner P, Yilmaz B, Rossel JB, et al. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(6):767-81.
- Jiang Y, Jarr K, Layton C, et al. Therapeutic Implications of Diet in Inflammatory Bowel Disease and Related Immune-Mediated Inflammatory Diseases. 2021;13(3):890.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
- Grosse CSJ, Christophersen CT, Devine A, et al. The role of a plant-based diet in the pathogenesis, etiology and management of the inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(3):137-45.
- Roncoroni L, Gori R, Elli L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(4):751.
- Salas-Salvadó J, Mena-Sánchez G, Jordi Salas-Salvadó C. Nutr Clin Med El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutr Clin Med*. 2017;11(1):1-8.
- Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N. The Role of Dietary Nutrients in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019;9:3183.
- Chicco F, Magri S, Cingolani A, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1-9.
- Narula N, Wong ECL, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2021;374:n1554.
- Sünderhauf A, Pagel R, Künstner A, et al. Saccharin Supplementation Inhibits Bacterial Growth and Reduces Experimental Colitis in Mice. *Nutrients*. 2020;12(4):1122.
- Mendoza-Martínez VM, Zavala-Solares MR, Espinosa-Flores AJ, et al. Is a Non-Caloric Sweetener-Free Diet Good to Treat Functional Gastrointestinal Disorder Symptoms? A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(5):1095.
- Tasson L, Canova C, Vettorato MG, et al. Influence of Diet on the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):2087-94.
- Bueno-Hernández N, Mañe-Almero J, Cortes I, Yamamoto-Furusho JK. Role of nutrition in inflammatory bowel disease (IBD) new therapeutic approaches and recent outcomes. *Journal of Nutritional Therapeutics*, 2012, 1, 132-137.
- Schreiner P, Martinho-Grueber M, Studerus D, et al. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101(Suppl1):120-35.
- Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutr Hosp*. 2022;39(3):632-53.

## CAPÍTULO 19

# Utilidad de la mesalazina en la enfermedad inflamatoria intestinal

Carlos Manuel del Real Calzada y Javier Ivanovychs Carrillo Rojas

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica que afecta el tracto gastrointestinal e incluye la colitis ulcerativa crónica (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada. Estas entidades resultan de una compleja interacción entre factores ambientales y factores propios del huésped, entre ellos, la predisposición genética, defectos en la barrera intestinal y la respuesta inmunitaria desregulada. El curso clínico alterna periodos de remisión con recaídas, presentando afectación que inicia en el recto y se extiende proximalmente en el caso de CU, o en cualquier segmento, desde la boca hasta el ano, en el caso de la EC. El primer pico de incidencia ocurre entre la segunda y la cuarta década de la vida, durante la edad económicamente más productiva y con gran impacto en todos los aspectos de la calidad de vida, generando altos costos para su atención.

Los compuestos derivados del ácido 5-amino 2-hidroxibenzoico (5-ASA) representan la primera línea de tratamiento en esta entidad. La sulfasalazina es el fármaco más antiguo de este grupo, con más de 70 años de uso en esta entidad. Hay cuatro fármacos pertenecientes al grupo de los 5-ASA: sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; en México solo se encuentran disponibles los primeros dos.

El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes indicaciones de uso de la mesalazina en la EII.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS DE LOS 5-AMINOSALICILATOS

El primer fármaco de este grupo que se empleó en el tratamiento de la EII fue la sulfasalazina. Se trata de un profármaco compuesto por 5-ASA unido a sulfapiridina por medio de un enlace azoico, que se rompe por las bacterias colónicas con actividad azorreductasa. La sulfapiridina

pertenece al grupo antibiótico de las sulfonamidas, con escaso efecto farmacológico, pero con utilidad para prevenir la absorción del fármaco en los sitios proximales del tracto gastrointestinal. También causa la aparición de efectos secundarios en el 20 a 30% de los pacientes, por lo que se han desarrollado nuevos fármacos que preservan el efecto terapéutico de 5-ASA sin estar ligados a sulfapiridina. Se clasifican en dos grupos: profármacos y fármacos recubiertos (Tabla 1).

Para que la molécula de 5-ASA sea efectiva, debe llegar al sitio de acción deseado. Sin un sistema de entrega o unido como profármaco, la mayor parte de 5-ASA se absorbe en el estómago e intestino delgado, y solo alrededor del 10 a 20% llega al colon. Los profármacos preservan el enlace azoico (por lo que solo serán efectivos en colon) pero se unen a otra molécula de 5-ASA (olsalazina) o a una molécula inerte de 4-aminobenzoil- $\beta$ -alanina (balsalazida).

Las formulaciones recubiertas protegen contra la degradación gástrica; la cobertura está formada por metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo (Eudagrit®) e inicia la liberación del 5-ASA en el intestino delgado distal a un pH de 6 (Eudagrit® L 100) o 7 (Eudagrit® S 100). También existen formulaciones de liberación controlada que consisten en microgránulos de 5-ASA cubiertos de una membrana semipermeable de etilcelulosa, que permiten el paso inalterado a través de estómago e inician la liberación paulatina del fármaco en yeyuno.

La tecnología multimatrix combina un mecanismo de liberación controlada (dependiente de tiempo) y retardada (dependiente de pH). Consta de excipientes hidrofílicos y lipofílicos dentro de un recubrimiento entérico gastrorresistente que retrasan la liberación inicial hasta que se alcanza un pH > 7 (en íleon terminal). Al romperse, los excipientes hidrofílicos interactúan con los fluidos gastrointestinales y hacen que la tableta se hinche y forme una masa de gel viscoso exterior. Al avanzar a través del colon, las piezas de la masa de gel se separan gradualmente del núcleo y liberan el compuesto activo. Los excipientes lipofílicos retrasan



**Tabla 1. Formulaciones comerciales de mesalazina oral**

Nombre comercial	Presentación	Sistema de entrega	Sitio de inicio de liberación
Asacol®	Tabletas 400 y 800 mg	Tableta de liberación retardada con cubierta entérica Eudagrit S 100	Íleon distal
Salofalk®	Tabletas 500 mg	Tableta de liberación retardada con cubierta entérica Eudagrit L 100	Íleon distal
Pentasa®	Tabletas 500 mg Granulado 1 y 2 g	Gránulos de liberación retardada cubiertos de etilcelulosa	Yeyuno
Ateka®	Comprimido 1.2 g	Tableta de liberación prolongada y retardada (tecnología multimatrix)	Colon

la penetración de los fluidos intestinales en el núcleo, reduciendo la velocidad de disolución del 5-ASA. Esta formulación permite la dosificación una vez al día<sup>1</sup>.

Existen, además, presentaciones tópicas en forma de supositorios, enemas y espumas. La principal ventaja de la administración por esta ruta en comparación con la vía oral es el menor número de obstáculos fisiológicos para alcanzar el sitio de acción, con lo que se logra una mayor concentración local y una menor absorción sistémica, reduciendo la posibilidad de efectos secundarios. La dosificación por esta vía ha demostrado beneficio para inducir y mantener la remisión clínica en CU leve a moderada, especialmente en proctitis. Es importante tomar en cuenta la extensión de la enfermedad. Los supositorios liberan el fármaco únicamente en el recto (aproximadamente 8 a 10 cm del margen anal) por lo que solo son útiles en caso de proctitis; las espumas alcanzan el colon sigmoidees y los enemas pueden distribuirse hasta el ángulo esplénico. Administrar los fármacos por la noche es práctico para muchos pacientes y asegura la retención por más tiempo.

Se desconoce el mecanismo preciso por el que actúan estos fármacos, pero la mayor evidencia respalda un efecto local tópico. Han sido descritos muchos potenciales sitios de acción que incluyen el bloqueo de ciclooxigenasas y lipooxigenasas, activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibición en la síntesis de citocinas proinflamatorias (interleucinas 1, 2 y 8) y del factor de necrosis tumoral alfa. También se ha demostrado que el 5-ASA bloquea la síntesis de ADN en los linfocitos, lo que impide la expansión clonal de poblaciones con potencial patógeno y es uno de los mecanismos a los que se atribuye el efecto quimiopreventivo de estos fármacos<sup>1</sup>. En este sentido, una revisión sistemática evaluó la relación entre el uso de 5-ASA y el riesgo para desarrollar cáncer colorrectal en pacientes con EII. En el grupo con CU la reducción de riesgo fue del 50% (riesgo relativo [RR]: 0.50; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.43-1.33), mientras que en los pacientes con EC la asociación fue débil y no significativa. Dicho efecto no se observó al evaluar la sulfasalazina (RR: 0.72; IC95%: 0.51-1.01)<sup>2</sup>.

## USO DE LA MESALAZINA EN LA COLITIS ULCERATIVA

Los compuestos de 5-ASA representan el primer escalón terapéutico para la enfermedad leve a moderada de acuerdo con un enfoque de tratamiento progresivo. Más del 90% de los pacientes reciben un 5-ASA en el primer año de tratamiento, y entre el 60 y el 90% continúan su uso de forma prolongada. Estos medicamentos pueden emplearse por vía oral y rectal y, por lo tanto, es importante definir la extensión de la enfermedad al momento de iniciar el tratamiento, ya que esto sugiere la mejor ruta de administración. El enfoque actual es emplear los 5-ASA tópicos para la proctitis y la terapia combinada (vía oral y rectal) para la colitis izquierda y la pancolitis<sup>3-5</sup>.

### Inducción de la remisión en colitis ulcerativa con actividad leve a moderada

La evidencia actual respalda el uso de los compuestos orales en la inducción de la remisión de la enfermedad leve a moderadamente activa. Los compuestos 5-ASA han demostrado superioridad al compararse con placebo.

Los ensayos ASCEND investigaron la respuesta clínica de acuerdo con diferentes esquemas de dosis. El ASCEND I asignó aleatoriamente a 301 pacientes con enfermedad leve a moderada a recibir 2.4 o 4.8 g/día de mesalazina. Al evaluar la respuesta global a seis semanas no se observaron diferencias significativas (51 vs. 56%;  $p=0.441$ ), pero al realizar el análisis por subgrupos, los pacientes con enfermedad moderada tuvieron mejor respuesta con dosis iniciales más altas (57 vs. 72%). El ASCEND II incluyó a 386 pacientes con enfermedad leve a moderada para recibir mesalazina 2.4 o 4.8 g/día por seis semanas; el 72% de pacientes con enfermedad moderada que recibieron 4.8 g/día presentaron respuesta en comparación con el 59% de quienes recibieron 2.4 g/día ( $p=0.036$ ). Finalmente, el ASCEND III incluyó a 772 pacientes con enfermedad moderadamente activa; en un periodo de seguimiento de seis semanas, el

**Tabla 2. Recomendaciones de GETECCU para el uso de los 5-ASA en CU con actividad leve a moderada**

	<b>Inducción de la remisión</b>	<b>Mantenimiento de la remisión</b>
Proctitis	5-ASA tópico (supositorio) a dosis $\geq 1$ g/día	5-ASA tópico (supositorio) a dosis $\geq 1$ g/día al menos tres veces por semana
Colitis izquierda y extensa	5-ASA tópico (enema) combinado con 5-ASA oral ( $\geq 2.4$ g/día)	5-ASA oral a dosis $\geq 1.5$ g/día y considerar la adición de 5-ASA rectal (enemas)

CU: colitis ulcerosa; GETECCU: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa; 5-ASA: 5 aminosalicilatos.

43% de los pacientes que recibieron 4.8 g/día de mesalazina lograron la remisión clínica en comparación con el 35% de los pacientes que recibieron 2.4 g/día ( $p = 0.04$ )<sup>3</sup>.

Una revisión sistemática analizó como resultado primario la efectividad de 5-ASA oral, 5-ASA tópico o terapia combinada (oral + rectal) comparados entre sí o con placebo. Al evaluar la remisión clínica y endoscópica, los mejores resultados en el grupo de colitis izquierda y pancolitis se obtuvieron con dosis estándar de balsalazida (RR: 0.51; IC95%: 0.33-0.80;  $p = 0.93$ ), terapia combinada (RR: 0.62; IC95%: 0.48-0.80) y mesalazina oral en altas dosis (RR: 0.80; IC95%: 0.74-0.87;  $p = 0.57$ ); en este grupo, la mesalazina tópica no fue superior a placebo. En los pacientes con proctitis, la mesalazina tópica obtuvo los mejores resultados (RR: 0.46; IC95%: 0.37-0.58;  $p = 0.99$ ) y fue superior a la mesalazina oral en dosis alta y dosis estándar<sup>6</sup>.

En conclusión, los pacientes suelen responder con dosis iniciales de 2 a 3 g/día de mesalazina por vía oral y de los estudios previos se sugiere que dosis más altas pueden considerarse en quienes no presentan mejoría inicial o tienen mayor severidad de los síntomas.

## Mantenimiento de la remisión

El objetivo de la terapia de mantenimiento es disminuir el riesgo de brotes y en los pacientes que han alcanzado la remisión con 5-ASA, se recomienda continuar el tratamiento con el mismo grupo farmacológico. La eficacia y seguridad ha sido estudiada en múltiples ensayos clínicos, con lo que se han emitido diversas recomendaciones.

En primer lugar, hay evidencia suficiente para demostrar superioridad sobre placebo en términos de remisión clínica y endoscópica. En una revisión de Cochrane<sup>7</sup>, el 37% de los pacientes que recibieron tratamiento con 5-ASA recayeron en un lapso de 6 a 12 meses, en comparación con el 55% de los pacientes en el grupo placebo (RR: 0.68; IC95%: 0.61-0.76). Los eventos adversos en el grupo terapéutico se presentaron en el 1% de los participantes, lo que respalda su adecuado perfil de seguridad.

En esta misma revisión se ha evaluado la efectividad de mesalazina en comparación con sulfasalazina. Se

encontró que, en un periodo de seguimiento de 6 a 18 meses, el 48% de los pacientes que recibieron mesalazina presentaron recaída en comparación con el 43% en el grupo de sulfasalazina (RR: 1.14; IC95%: 1.03-1.27). No obstante, una limitación habitual en la práctica clínica para el uso de sulfasalazina es la presentación de efectos secundarios.

Evidencia con alto nivel de certeza en pacientes con enfermedad quiescente sugiere que la dosificación una vez al día es igual de efectiva para el mantenimiento de la remisión que la posología fraccionada. No se encontró diferencia en los resultados de seguridad, específicamente, en el porcentaje de efectos adversos y suspensión del tratamiento por esta razón, lo que representa una ventaja en términos de adherencia terapéutica.

Algunas de las recomendaciones de consenso sobre el uso de los 5-ASA se enlistan en la tabla 2.

## USO DE LA MESALAZINA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

A diferencia de la CU, donde el beneficio de los compuestos de mesalazina está ampliamente demostrado, no se han observado los mismos resultados en la EC. A pesar de que no se respalda con firmeza su uso, los 5-ASA continúan siendo los medicamentos prescritos con mayor frecuencia (hasta en el 50% de los pacientes), habiendo una importante discordancia entre la mejor evidencia disponible y la práctica clínica actual. Se han propuesto diversas hipótesis para justificar dicha intervención, entre ellas el adecuado perfil de seguridad, el bajo costo y el discreto beneficio observado en la enfermedad leve a moderada.

La última revisión sistemática de Cochrane para evaluar el beneficio de los aminosalicilatos en la inducción de la remisión fue publicada en 2016, sin encontrar superioridad de mesalazina sobre placebo para este desenlace. La sulfasalazina, empleada en dosis de 3 a 6 g/día, demostró un beneficio modesto para la inducción de la remisión al compararse con placebo, pero únicamente en pacientes con enfermedad limitada al colon; no obstante, el beneficio no fue superior al evaluarse frente a corticosteroides (RR: 0.68)<sup>8</sup>. Del mismo modo, tampoco se ha demostrado

superioridad de mesalazina sobre placebo para el mantenimiento de la remisión alcanzada con tratamiento médico<sup>9</sup>.

De acuerdo con lo anterior, la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) emite recomendaciones en contra del uso de 5-aminosalicilatos tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en la EC<sup>10</sup>, mientras que la guía de consenso del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) emite una recomendación condicional para el uso de sulfasalazina en el tratamiento de los síntomas en EC leve a moderada, confinada al colon<sup>11</sup>.

Un escenario distinto se plantea en el contexto de mantenimiento de la remisión inducida quirúrgicamente. Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2019 evaluó diversas intervenciones, teniendo como desenlace primario la recaída clínica. Al comparar la terapia con 5-ASA vs. no realizar intervención, no se demostró eficacia, a diferencia de lo observado al compararse frente a placebo; en esta evaluación, el porcentaje de recaída en un periodo de 48 semanas a 72 meses fue del 36% en quienes recibieron 5-ASA, comparado con el 43% en el grupo placebo (RR: 0.83; IC95%: 0.72-0.96), con un número necesario que tratar de 13 para prevenir una recaída<sup>12</sup>. En este sentido, la guía de consenso de la ECCO emite una sugerencia a favor del uso de altas dosis de mesalazina en pacientes con resección ileal aislada, mientras que el ACG se pronuncia en contra de dicha recomendación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Veloso P, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;167:89-103.
2. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1179-92.
3. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:1-106.
4. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, et al. Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(1):1-57.
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17.
6. Barbeiro B, Segal JP, Quraishi N, et al. Efficacy of oral, topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis. J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1184-96.
7. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000544.
8. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD008870.
9. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD003715.
10. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
11. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;4(4):481-517.
12. Gjuladin-Hellon T, Gordon M, Iheozor-Ejirofor Z, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD008414.

## CAPÍTULO 20

# ¿Siguen siendo vigentes los esteroides en la enfermedad inflamatoria intestinal?

Rosa María Miranda Cordero

### USO DE CORTICOSTEROIDES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Desde hace más de 70 años, los corticosteroides se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Truelove y Witts demostraron la eficacia de los corticosteroides para inducir la remisión<sup>1</sup>. Sin embargo, no son efectivos como terapia de mantenimiento y están asociados a eventos adversos e incremento en la mortalidad<sup>2</sup>.

Un estudio realizado en EE.UU. reportó las tendencias en el tratamiento en un periodo de 2008 a 2016, que incluyó 16,260 pacientes con enfermedad de Crohn y 28,129 con colitis ulcerativa. La monoterapia con corticosteroides fue la más frecuente en enfermedad de Crohn (26%) y la segunda en colitis ulcerativa (16%). El 63% de los pacientes con enfermedad de Crohn recibieron dos o más ciclos. Se observó una subutilización de fármacos ahorradores de corticosteroides y de biológicos<sup>3</sup>.

En 2017, en una encuesta realizada a médicos del Reino Unido, la mayoría reconocieron su falta de confianza para manejar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y 2/3 partes solicitaron una mayor educación en el tema<sup>4</sup>.

Por otro lado, existen diferencias en la práctica clínica en relación con las dosis empleadas de esteroides. Las dosis recomendadas vienen de los estudios del *National Cooperative Crohn's Disease Study* de EE.UU. (NCCDS), el *European Cooperative Crohn's Disease Study* (ECCDS) y del *Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif* (GETAID), y han sido extrapolados a la colitis ulcerativa. El grupo de EE.UU. recomienda dosis inicial de prednisona de 0.5-0.75 mg/kg/día (40-60 mg/día), el grupo europeo utiliza metilprednisolona 48 mg/día (equivalente a 60 mg de prednisona, con menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona) y GETAID prednisolona a 1 mg/kg/día. Las dosis superiores a 60 mg/día no han demostrado mayor eficacia<sup>2</sup>.

Como consecuencia de los eventos adversos derivados del uso crónico de los corticosteroides, se han establecido objetivos e indicadores de calidad para limitar la exposición innecesaria.

La Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) establece como objetivo del tratamiento el mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica libre de corticosteroides<sup>5</sup>.

Con el surgimiento de nuevas moléculas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, es importante posicionar el uso de los corticosteroides en la práctica clínica actual<sup>4</sup>.

### CORTICOSTEROIDES EN LA COLITIS ULCERATIVA

En 1955 Truelove y Witts publicaron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, para evaluar la eficacia de 100 mg de cortisona por día, en una cohorte de 210 pacientes con colitis ulcerativa. A las seis semanas, el 41.3% de los pacientes tratados con cortisona presentaron remisión comparado con el 15.8% del grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Los pacientes que recibieron esteroides presentaron un tiempo más corto para la mejoría endoscópica evaluada por rectosigmoidoscopia ( $p = 0.02$ )<sup>1</sup>.

En 2011, un metaanálisis de cinco estudios controlados realizado por Ford et al. reportó que los corticosteroides son más efectivos que el placebo para inducir la remisión (riesgo relativo [RR] de no remisión: 0.65; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.45-0.93)<sup>4</sup>.

En el caso de la proctitis, los esteroides tópicos son superiores al placebo para inducir la remisión clínica (RR acumulado: 2.12; IC95%: 1.48-3.06) y respuesta endoscópica (RR: 1.44; IC95%: 1.21-1.70). En cinco estudios con 376 pacientes, la respuesta endoscópica se logró tanto con esteroides tópicos como con aminosalicilatos tópicos (RR: 1.08; IC95%: 0.82-1.4)<sup>4</sup>.

En los últimos años se han desarrollado corticosteroides de segunda generación. La budesonida multimatriz (MMX) de liberación colónica 9 mg al día ha demostrado ser superior al placebo para inducir la remisión y respuesta clínica [RR: 2.86, IC95%: 1.62-5.04 y RR: 1.46, IC95%: 1.11-1.93, respectivamente]. Los eventos adversos no fueron diferentes entre budesonida MMX y placebo (RR: 0.88, IC95%: 0.33-2.41 y RR: 1.04, IC95%: 0.79-1.37, respectivamente). En dos estudios con 510 pacientes, la respuesta endoscópica fue más probable con budesonida MMX comparado con placebo (RR: 1.43; IC95% 1.10-1.84)<sup>5</sup>.

El dipropionato de beclometasona es otro corticosteroide de segunda generación; en una revisión sistemática de cinco estudios controlados fue superior a los aminosalicilatos para lograr la mejoría clínica en colitis ulcerativa de leve-moderada ( $p = 0.003$ )<sup>4</sup>.

## CORTICOSTEROIDES EN LA COLITIS AGUDA SEVERA

En los 70, Truelove et al. publicaron los resultados de un estudio con 87 pacientes con colitis aguda severa (ASUC) que recibieron 60 mg de metilprednisolona intravenosa/día más 100 mg de hidrocortisona rectal cada 12 horas. Al quinto día, el 60% de los pacientes se encontraban asintomáticos, el 15% presentaban respuesta clínica parcial y el 25% fueron sometidos a colectomía.

En 2007, una revisión sistemática de 32 estudios con 1,991 pacientes que presentaban ASUC reportó una respuesta con el uso de hidrocortisona, metilprednisolona y betametasona, del 67% (IC95%: 65-69%). El 29% de los pacientes fueron sometidos a colectomía y se reportó una mortalidad del 1%. Sin cambios en los desenlaces en el periodo de 1974-2006<sup>6</sup>.

En ASUC se recomienda metilprednisolona 40-60 mg/día o hidrocortisona 100 mg intravenosa cada 6 horas y evaluar la respuesta al tercer día. En caso de no presentar respuesta, considerar terapia de rescate o colectomía. No existe un beneficio al extender el tratamiento más allá del séptimo día<sup>6,7</sup>.

## CORTICOSTEROIDES PARA MANTENER LA REMISIÓN EN LA COLITIS ULCERATIVA

Los corticosteroides están indicados para inducir la remisión, no son de utilidad en la terapia de mantenimiento. El uso prolongado se asocia con eventos adversos.

Truelove y Witts estudiaron a 68 pacientes con colitis ulcerativa que lograron inducir la remisión con

corticosteroides. Se observó que la cortisona de 50 mg al día no era efectiva para mantener la remisión. En otros estudios, la prednisona de 15 mg/día no presentó diferencias comparada con placebo después de seis meses. Tampoco existe evidencia para budesonida MMX como terapia de mantenimiento. En relación con la mejoría endoscópica, en un ensayo clínico no controlado de 157 pacientes que recibieron corticosteroides durante tres meses, el 61.8% persistían con actividad endoscópica<sup>4</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CORTICOSTEROIDES EN LA COLITIS ULCERATIVA

Se recomienda el uso de esteroides sistémicos intravenosos como terapia de primera línea en la inducción a la remisión en ASUC y orales en actividad moderada-severa. Se consideran segunda línea para la inducción a la remisión en colitis ulcerativa moderada-severa refractarios o intolerantes a los aminosalicilatos<sup>5-7</sup>. En la terapia de inducción con corticosteroides, se sugiere un ciclo con prednisona 40 mg/día o de 0.5 a 1 mg/kg/día con reducción gradual de 5 mg por semana<sup>7</sup>. Evaluar la respuesta en dos semanas después de iniciar el tratamiento y no prolongar el tratamiento por más de 8-12 semanas<sup>5,6,9</sup>. Evitar el destete rápido, cursos cortos (< 3 semanas) y dosis inefectivas de prednisona (< 15 mg/día)<sup>7</sup>.

Se recomienda el uso de budesonida MMX de liberación colónica 9 mg/día por ocho semanas, para la inducción a la remisión en colitis ulcerativa de leve a moderada de cualquier extensión refractarios o intolerantes a los aminosalicilatos antes del uso de esteroides sistémicos<sup>5,8,9</sup>.

## CORTICOSTEROIDES EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

En 1979 el NCCDS, realizado en EE.UU. por Summers et al., demostró la superioridad de prednisona (60%) sobre placebo (30%) para la inducción a la remisión en 295 pacientes con enfermedad de Crohn. En 1984, el ECCDS, dirigido por Malchow et al., reportó la superioridad de metilprednisolona sobre placebo, para inducir la remisión clínica a las seis semanas en una cohorte de 215 pacientes<sup>2</sup>.

En 2008, una revisión Cochrane demostró la superioridad de los corticosteroides comparados con placebo (RR: 1.99; IC95%: 1.51-2.64;  $p < 0.00001$ ) y con aminosalicilatos (RR: 1.65; IC95%: 1.33-2.03;  $p < 0.00001$ ). Dos ensayos clínicos reportaron la eficacia de prednisona y metilprednisolona comparada con placebo. Las dosis de



prednisona se calcularon de 0.50-0.75 mg/kg con dosis máxima de 60 mg/día y con destete semanal de 5 mg/semana en un periodo de 8-12 semanas<sup>10</sup>.

En la enfermedad de Crohn luminal no complicada, con actividad moderada-severa, se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para inducir la remisión. Se encuentran contraindicados en presencia de abscesos o sepsis no controlada.

Han demostrado ser dos veces más efectivos comparados con placebo para inducir la remisión (RR: 1.99; IC95%: 1.51-2.64)<sup>10</sup>.

En 1994 se desarrolló una nueva formulación de glucocorticoides, la budesonida de liberación ileal, la cual tiene una alta actividad antiinflamatoria tópica y baja absorción sistémica, con una afinidad 15 veces mayor que la prednisona para los receptores de glucocorticoides (5 mg de budesonida equivalen a 12 mg de prednisona).

La budesonida está indicada en la enfermedad de Crohn leve-moderada, limitada al íleon y/o colon ascendente<sup>10</sup>.

Una revisión Cochrane realizada por Rezaie et al., con tres ensayos clínicos, demostró la superioridad de budesonida 9 mg/día comparada con placebo para inducir la respuesta (RR: 1.46; IC95%: 1.03-2.07) y la remisión clínica (RR: 1.93; IC95%: 1.37-2.739) en enfermedad de Crohn con actividad moderada de intestino delgado y/o afección limitada a colon ascendente.

Cinco ensayos clínicos demostraron que la budesonida de liberación ileal fue inferior para inducir la remisión comparada con corticosteroides sistémicos (RR para la falla de inducir remisión: 1.20; IC95%: 1.01-1.44)<sup>11</sup>.

Un metaanálisis en 2018 no demostró superioridad de budesonida comparada con placebo en el mantenimiento de la remisión<sup>4</sup>.

Hasta finales de los 90, los corticosteroides se consideraron primera línea para inducir la remisión, sin embargo la evidencia reporta remisión clínica completa en el 48% de los pacientes, remisión clínica parcial en el 32%, el 20% son resistentes desde el inicio y el 45% desarrollan dependencia.

El GETAID ha demostrado que los corticosteroides no modifican la enfermedad, con poca eficacia en la mejoría endoscópica o la prevención de recaídas. En este estudio los pacientes recibieron prednisona 1 mg/kg/día por siete semanas, el 29% alcanzaron remisión clínica y endoscópica. El 71% de los pacientes mostraban actividad endoscópica y el 9% empeoramiento. Únicamente el 13% de los pacientes con remisión clínica presentaban mejoría endoscópica<sup>2</sup>.

Tres estudios con 269 pacientes han demostrado que no son superiores comparados con placebo para el mantenimiento de la remisión (RR: 1.02; IC95%: 0.81-1.29)<sup>11</sup>.

En 2003, una revisión Cochrane reportó que los corticosteroides no disminuyen el riesgo de recaídas a los

24 meses<sup>4</sup>. Por otro lado, los eventos adversos son cinco veces más frecuentes en pacientes que reciben corticosteroides vs. placebo (31.8 vs. 6.5%; RR: 4.89; IC95%: 1.98-12.07). Hasta el 50% de los pacientes presentan eventos adversos como insomnio, acné, incremento de peso, hipertensión, hiperglucemia, edema, glaucoma, dispepsia, psicosis, retraso en el crecimiento, osteopenia y osteoporosis<sup>10</sup>.

De acuerdo con los datos recopilados en el registro TREAT por Lichtenstein et al., se demostró que el uso prolongado de corticosteroides se encuentra asociado a un incremento en la mortalidad (RR: 2.14; IC95%: 1.55-2.95;  $p < 0.001$ )<sup>2</sup>.

Un metaanálisis de estudios observacionales concluyó que los corticosteroides incrementan el riesgo de infecciones posquirúrgicas (RR: 1.68; IC95%: 1.24-2.28)<sup>4</sup>.

Al igual que en los pacientes con colitis ulcerativa, es importante identificar a los pacientes que son refractarios, dependientes o que han recibido más de un ciclo de corticosteroides para escalar el tratamiento o considerar la cirugía<sup>10</sup>.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

La *Crohn's and Colitis Foundation of America* (CCFA) establece que el uso racional de corticosteroides es un indicador de calidad en las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal. Otro indicador de calidad se considera la introducción de fármacos ahorradores de corticosteroides después de cuatro meses de tratamiento. Selinger et al. estudiaron a 2,385 pacientes, observando que el 28% recibieron esteroides en los últimos 12 meses y el 14.8% presentaban exceso o dependencia. La exposición y el exceso de esteroides fueron más bajos en centros donde se implementan programas de mejoría en la calidad comparados con centros sin ningún control (exposición: 23.8 vs. 31.0%,  $p < 0.001$ ; exceso: 11.5 vs. 17.1%,  $p < .001$ ). En los centros de intervención se observó una disminución a la exposición y al exceso en el periodo 2015-2017 (exposición: 30.0-23.8%,  $p = 0.003$ ; exceso: 13.8-11.5%,  $p = 0.17$ ). El exceso de esteroides en la enfermedad de Crohn está asociado con el uso de aminosalicilatos (RR: 1.72; IC95%: 1.24-2.09), mientras que en los pacientes con colitis ulcerativa, la monoterapia con tiopurinas (RR: 1.97; IC95%: 1.19-3.01)<sup>12</sup>.

En 2015, siete centros que llevaron a cabo programas para la mejoría en la calidad de atención se enfocaron en reducir el exceso de corticosteroides. En el periodo de seguimiento, lograron una exposición más baja a corticosteroides (23.8 vs. 31%;  $p < 0.001$ )<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Indicaciones para el uso de corticosteroides de acuerdo con las guías nacionales e internacionales vigentes**

<b>Colitis ulcerativa AMG 2018<sup>7</sup></b>	<b>Colitis ulcerativa AGA 2020<sup>8</sup></b>	<b>Colitis ulcerativa ECCO 2022<sup>5</sup></b>	<b>Colitis ulcerativa PANCCO 2022<sup>9</sup></b>	<b>Enfermedad de Crohn ECCO 2020<sup>10</sup></b>	<b>Enfermedad de Crohn AGA 2021<sup>11</sup></b>
<p>Uso de esteroides orales como segunda línea para inducir la remisión en Colitis leve-moderada refractaria a aminosalicilatos</p> <p>Los esteroides orales se recomiendan como primera línea en colitis moderada-severa</p> <p>La budesonida MMX es una alternativa en la colitis de leve-moderada</p> <p>Los esteroides intravenosos deben ser primera línea en ASUC</p> <p>Los esteroides no se recomiendan en el mantenimiento de la remisión</p>	<p>En CU leve-moderada refractaria a 5-ASA optimizados, de cualquier extensión se sugiere iniciar prednisona oral o budesonida MMX</p> <p>En ASUC, se recomienda metilprednisolona 40-60 mg/día, no prolongar más de 3-5 días, considerar rescate con infliximab o ciclosporina</p>	<p>Se indica el uso de prednisona oral en pacientes ambulatorios con actividad moderada-severa, por un máximo de 3 meses</p> <p>Considerar terapia ahorradora de corticosteroide si reciben &gt; 1 ciclo de esteroide al año</p> <p>Uso de corticosteroides de liberación colónica para la inducción a la remisión en CU leve-moderada</p>	<p>Se recomienda el uso de esteroides orales para inducir remisión en CU moderada a severa de cualquier extensión</p> <p>Evaluar en 2-4 semanas del inicio</p> <p>La dosis inicial de prednisona oral sugerida es 40-60 mg/día sin exceder las 12 semanas</p> <p>Se sugiere el uso de budesonida MMX 9 mg/día por 8 semanas para la inducción de remisión en CU leve-moderada, de cualquier extensión</p>	<p>Se recomienda budesonida para la inducción a la remisión en actividad leve-moderada limitada al íleon y/o colon ascendente</p> <p>Se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para inducir la remisión en Crohn moderada-severa</p>	<p>Uso de corticosteroides para la inducción a la remisión en Crohn de moderada-severa</p> <p>NO se recomiendan para el mantenimiento de la remisión</p>
<p>5-ASA: 5-aminosalicilatos; AGA: <i>American Gastroenterological Association</i>; AMG: Asociación Mexicana de Gastroenterología; ASUC: colitis ulcerativa aguda severa; CU: colitis ulcerosa; ECCO: Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y Colitis; MMX: multimatriz; PANCCO: <i>Pan American Crohn's and Colitis Organisation</i>.</p>					

**Tabla 2. Indicaciones vigentes para el uso de corticosteroides**

<p>En la colitis ulcerativa y en la enfermedad de Crohn luminal no complicada, con actividad moderada-severa, se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para inducir la remisión</p> <p>Establecer estrategias para disminuir el exceso de corticosteroides</p> <p>Evaluar respuesta a las 2 semanas de tratamiento</p> <p>Identificar a los pacientes que presentan dependencia: incapacidad de disminuir la dosis de prednisona &lt; 10mg/día en 3 meses o recaída en los 3 meses siguientes de suspenderla</p> <p>Identificar a los pacientes refractarios: enfermedad activa con dosis óptimas de prednisona (0.75 mg/kg/d) después de 2-4 semanas</p>	<p>Los esteroides no son de utilidad en la terapia de mantenimiento, el uso prolongado se asocia con efectos adversos<sup>6</sup>.</p> <p>No usar corticosteroides por más de 12 semanas<sup>4</sup></p> <p>El uso de fármacos ahorradores de corticosteroides y/o biológicos debe considerarse si el paciente ha recibido más de 1 ciclo durante el último año, o si presenta criterios de enfermedad refractaria, dependiente o intolerante a corticosteroides<sup>5-7</sup></p>
<p><i>Adaptada de Raine et al., 2022<sup>8</sup>; Harbord et al., 2017<sup>9</sup>; Yamamoto-Furusho et al., 2018<sup>10</sup>; Feuerstein et al., 2020<sup>11</sup>; Juliao-Baños et al., 2022<sup>12</sup>; Torres et al., 2020<sup>13</sup> y Feuerstein et al., 2021<sup>14</sup>.</i></p>	

En la tabla 1 se resumen las principales indicaciones para el uso de corticosteroides de acuerdo con las guías nacionales e internacionales más recientes.

La tabla 2 muestra las indicaciones vigentes para el uso de corticosteroides.

## CONCLUSIONES

Los corticosteroides son efectivos para inducir la remisión, no se encuentran indicados como terapia de mantenimiento, además de asociarse a eventos adversos e incremento en la mortalidad.

La remisión libre de corticosteroides debe considerarse un objetivo de tratamiento.

La evaluación oportuna de la respuesta es importante para detectar a los pacientes no respondedores y escalar el tratamiento, con fármacos ahorradores de corticosteroides, biológicos o moléculas pequeñas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8.
2. Kumar A, Cole A, Segal J. A review of the therapeutic management of Crohn's disease *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1-19.

- Siegel C, Yang F, Eslava S, et al. Real-world treatment pathway visualizations show low use of biologic therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *J Crohns Colitis*. 2017;11:S61-2.
- Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, et al. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory Bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1316-29.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2-17.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769-84.
- Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83:144-167.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al.; on behalf of the American Gastroenterological Association. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61.
- Juliao-Baños F, Grillo-Ardila CF, Alfaro I, et al. Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;87:342-61.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
- Feuerstein J, Ho E, Shmidt E. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496-508.
- Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, et al. Assessment of steroid use as a key performance indicator in inflammatory bowel disease-analysis of data from 2385 UK patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1009-18.

## CAPÍTULO 21

# Inmunomoduladores en enfermedad inflamatoria intestinal

Arturo Mayoral Zavala

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada, con perfiles fisiopatológicos similares; el inicio es típicamente en adultos jóvenes y la enfermedad usualmente es seguida de un curso crónico de remisión y recaída.

El manejo de los pacientes con EII es complejo, requiere un abordaje personalizado que toma en consideración el fenotipo de la enfermedad, duración, actividad y extensión, así como una historia detallada de las intervenciones terapéuticas y su efecto específico en el curso de la enfermedad. El conocimiento del perfil de seguridad y los eventos adversos de estos medicamentos es fundamental para informar al paciente de la decisión terapéutica.

Previo a la introducción del infliximab en 1998 la terapia médica para la EII estaba limitada a esteroides, 5-aminosalicilatos, inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexato [MTX]) y ocasionalmente inhibidores de calcineurina<sup>1</sup>.

Una revisión sistemática de la literatura, en donde se evaluó los desenlaces primarios como remisión clínica (inducción o mantenimiento), respuesta clínica y curación de la mucosa, así como desenlaces secundarios, calprotectina fecal, hospitalización, muerte y necesidad de cirugía.

Para la inducción a la remisión clínica, la azatioprina y la 6-mercaptopurina mostraron no tener ventaja sobre el placebo, MTX o ácido 5-aminosalicílico en la EC. El MTX mostró no tener diferencias estadísticamente significativas vs. placebo, 6-mercaptopurina o ácido 5-aminosalicílico en CU. La azatioprina y la 6-mercaptopurina no tuvieron ventaja sobre el placebo en la inducción de la respuesta clínica en la EC. Tres metaanálisis mostraron la superioridad de tacrolimús vs. placebo para la inducción a la respuesta clínica en CU. El rango de respuesta para ciclosporina fue del 41.7% en estudios controlados aleatorizados y del 55.4% en no controlados, para CU.

Para la inducción de la curación mucosa, un metaanálisis mostró un rango favorable con tacrolimús vs. placebo

para CU. Para los resultados secundarios no se encontraron metaanálisis que específicamente evaluaran calprotectina fecal, hospitalización o muerte. Con baja o muy baja calidad de la evidencia para evaluar necesidad de colectomía para tacrolimús o ciclosporina en CU. Concluyendo que es escasa la evidencia de alta calidad que evalúa la terapia convencional en la EII moderada a severa, especialmente para el mantenimiento de la remisión, la curación de la mucosa y la calprotectina fecal<sup>2</sup>.

### INMUNOMODULADORES

Las tiopurinas, incluyendo azatioprina y 6-mercaptopurina, así como el MTX, han sido empleados en el tratamiento de la EII con beneficio terapéutico y eventos adversos bien establecidos.

Las tiopurinas son antagonistas de las purinas que inhiben la síntesis de ADN y ARN, ejercen un efecto antiproliferativo e inhibitorio poco específico sobre diferentes células del sistema inmunitario, especialmente sobre los linfocitos T. El metabolito activo de las tiopurinas, la 6-tioguanina, se inserta en el ADN de los leucocitos, afectando a los mecanismos de síntesis y reparación del ADN, previniendo la proliferación de las células T y desencadenando su apoptosis, sin embargo su mecanismo de acción más probable es por medio de la interferencia en la señalización Rac1 esencial para los mecanismos de coestimulación leucocitaria. Otro interesante efecto es que disminuyen la inmunogenicidad de los fármacos biológicos, al reducir la formación de anticuerpos frente a estos.

Las dosis recomendadas de azatioprina son de 2-2.5 mg x kg/día y de la 6-mercaptopurina de 1-1.5 mg/kg/día. Entre el 15 y el 40% de los pacientes cuando usan tiopurinas desarrollan eventos adversos que llevan a la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco y estos pueden ser idiosincráticos o dependientes de la dosis. Las reacciones idiosincráticas incluyen alteraciones gastrointestinales como

náuseas y vómitos, malestar general, cefalea, estomatitis, alopecia y *rash*.

La pancreatitis inducida por tiopurinas ocurre en el 4% de los pacientes, particularmente las primeras semanas de tratamiento. La mielotoxicidad es un evento adverso dependiente de la dosis que es más frecuente durante los primeros meses de tratamiento, siendo la incidencia del 3% por cada 100 personas/año. Las tiopurinas se han asociado con un riesgo incrementado de neoplasias.

Esto sugiere que el genotipo de la *tiopurin metil transferasa* debe realizarse en todos los pacientes previo al inicio de inmunomodulador. Adicionalmente datos recientes en variantes de la nudix hidrolasa 15 (NUDT15) han mostrado ser causa de mielosupresión inducida por tiopurinas en pacientes del este de Asia y Europa<sup>3</sup>.

### Uso en enfermedad de Crohn

Se ha recomendado el uso temprano de las tiopurinas en el curso de la EC en un esfuerzo por prevenir recaídas de moderada a severa y para mantener la remisión, sin embargo tienen un lento inicio de acción. Por lo tanto, no son ideales para la inducción a la remisión, ya que no hay beneficio vs. placebo. Sin embargo, han mostrado ser efectivas para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC dependiente de esteroides, teniendo un efecto ahorrador de esteroides. Las tiopurinas también se ha utilizado para prevenir la recurrencia en la EC postoperatoria, sin embargo han mostrado un efecto modesto con un riesgo estimado absoluto del 8% sobre el placebo y un número necesario que tratar (NNT) para reducir la recurrencia clínica a un año de 13. El NNT para la reducción de la recurrencia endoscópica severa (Rutgeerts > i2) a un año es de 7.

### Uso en colitis ulcerosa

Las tiopurinas no son usualmente introducidas como primera línea de tratamiento en pacientes con CU, solo después de falla o recaída posterior a uno o más ciclos de esteroides, una vez que se ha optimizado la dosis de compuestos del 5-aminosalicílico o si el paciente tuvo un brote grave que requirió mantenimiento de la remisión.

Su eficacia en prevenir la recaída después de la remisión inducida por esteroides se ha demostrado con un NNT de 5 y un 23% de reducción del riesgo absoluto comparada con el placebo. Adicionalmente cuando se compara con mesalazina, la azatioprina muestra significativamente mejores rangos de remisión libre de esteroides (53 vs. 19%).

Para el mantenimiento de la remisión las tiopurinas están recomendadas en pacientes con actividad moderada a grave que respondieron a esteroides o en dependientes de esteroide. Las tiopurinas podrían ser usadas como terapia adyuvante en pacientes con actividad grave que respondieron a inhibidores de calcineurina o infliximab. Esta estrategia parece ser más efectiva en pacientes naïfs a tiopurinas<sup>3,4</sup>.

### METOTREXATO

Es un análogo antagonista del ácido fólico, bloquea la dihidrofolato reductasa, inhibe la síntesis de ADN y por lo tanto la proliferación celular, especialmente de linfocitos. Se sugiere que el efecto antiinflamatorio se debe a la liberación extracelular de adenosina, que es un potente antiinflamatorio que inhibe la migración y activación de monocitos/macrófagos, neutrófilos, linfocitos B y células dendríticas mediante receptores específicos. Este doble mecanismo de acción se ve reflejado en los eventos adversos.

Al igual que sucede con las tiopurinas, el tratamiento con MTX disminuye la inmunogenicidad de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF). La dosis recomendada en la fase de inducción es de 25 mg/semana durante 16 semanas. La dosis de mantenimiento recomendada es 15 mg/sc/semana, sin embargo se han observado tasas de pérdida de respuesta de hasta el 70-80%, que en el 55% de los casos son recuperables al aumentar la dosis a 25 mg/semana. La administración concomitante de ácido fólico disminuye las náuseas y los efectos adversos gastrointestinales, la hepatotoxicidad y la suspensión del fármaco por cualquier otro motivo<sup>5</sup>.

### Metotrexato como monoterapia en la enfermedad de Crohn

Dos estudios controlados con placebo mostraron la eficacia del MTX en la EC. El estudio de inducción a 16 semanas, con un total de 141 pacientes con EC dependiente de esteroides, aleatorizados, que recibieron 25 mg intramuscular/semana o placebo; la remisión clínica libre de esteroides con un score en el Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) < 150 se obtuvo en el 39% del grupo de MTX vs. 19% del grupo placebo ( $p = 0.025$ ).

Los pacientes en remisión al final de la semana 16 de la fase de inducción fueron incluidos en el estudio de mantenimiento a 40 semanas. Un total de 76 pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir MTX 15 mg/semana



**Tabla 1. Indicaciones y eficacia de inmunomoduladores (IMM) en enfermedad inflamatoria intestinal (EII).**

Indicación	RR (IC95%)	Calidad de la evidencia	Comentarios
EC, ahorrador de esteroides (TP y MTX)	TP: 3.69 (2.15-6.42) MTX: 1.95 (1.9-3.48)	Baja	Uso temprano posiblemente no superior al placebo o al tratamiento convencional  Uso IM 25 mg/semanal, oral no es efectivo
Mantenimiento de la remisión	TP: 2.32 (1.55-3.49) MTX: 1.67 (1.05-2.7)	Moderada Baja	Continuar el tratamiento previene recaídas RR: 0.39, IC95%: 0.21-0.74  Uso IM 15 mg/semana después de haber inducido a la remisión con esteroides
Mantenimiento de la inducción a la remisión quirúrgica (TP)	Riesgo de recaída 0.74 (0.58-0.94)	Baja	Recurrencia endoscópica grave con Ruggerts $\geq$ I2 45% a los 6 meses y 65% a los 2 años
Terapia combinada con infliximab (TP)	Riesgo de falla para lograr remisión 0.78 (0.62-0.9)	Moderada	Pacientes con EC temprana naïf a ambos agentes, niveles de infliximab, marcadores de inflamación y anticuerpos anti-infliximab
Colitis ulcerosa Mantenimiento de remisión inducida con esteroides (TP)	Riesgo para fallar al mantenimiento de la remisión 0.68 (0.54-0.86)	Baja	Debe evaluarse respuesta entre las semanas 10 y 12

EC: enfermedad de Crohn; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: intramuscular; MTX: metotrexato; RR: riesgo relativo; TP: tiopurinas.

o placebo. La remisión clínica libre de esteroides se obtuvo en un alto porcentaje de pacientes comparados con el placebo (65 vs. 39%;  $p = 0.04$ ).

Una revisión Cochrane con un total de 333 pacientes con moderada calidad de la evidencia mostró que el MTX a dosis de 15 mg intramuscular es superior al placebo en el mantenimiento de la remisión. El tiempo de respuesta clínica media fue de nueve semanas y la remisión clínica a la semana 22. Esta lenta respuesta hace que las guías actuales recomienden el MTX como una opción de mantenimiento de la remisión, pero no como un agente para la inducción<sup>4,6</sup>.

### Metotrexato como monoterapia en la colitis ulcerosa

En contraste a lo observado en la EC, el MTX no ha mostrado evidencia de su eficacia en la CU. Un estudio aleatorizado, el METEOR, evaluó el MTX como un agente para la inducción a la remisión, doble ciego, controlado con placebo, evaluando la eficacia de MTX 25 mg intramuscular o subcutáneo semanalmente, en pacientes con CU dependiente de esteroides. El resultado primario y secundario a la semana 16 fue la remisión libre de esteroides y la curación endoscópica. Con resultados del 31.7 vs. 19.6% ( $p = 0.15$ ) y del 35 vs. 25.5% ( $p = 0.28$ ), respectivamente.

El potencial papel del MTX en el mantenimiento de la remisión libre de esteroides fue evaluado en el estudio MERIT UC, doble ciego, placebo controlado. El desenlace primario fue la sobrevida libre de recaída sin la necesidad

de adicionar terapias como esteroides, inmunosupresores o biológicos, manteniendo la remisión a semana 48. Sin diferencias entre los grupos ( $p = 0.86$ )<sup>4</sup> (Tabla 1).

### Metotrexato en combinación con agentes biológicos

Se ha enfocado el papel de los inmunosupresores en el manejo de la EII, tendencia de la potencial reducción de inmunogenicidad de las terapias biológicas, un problema que concierne a un 23-46% de los pacientes en el tiempo y se ha asociado con pérdida de la respuesta de estos agentes. Dos estudios, el SONIC y el UC SUCCESS mostraron un impacto positivo de la combinación de tiopurinas con infliximab, en los resultados de pacientes con EC y CU, asociado con la reducción de la inmunogenicidad al infliximab, en pacientes que recibieron terapia combinada en ambos estudios. Más recientemente se ha asociado el uso de la inmunosupresión con tiopurinas y MTX relacionado con disminución de la inmunogenicidad para infliximab y adalimumab. Este efecto parece ser particularmente relevante en pacientes que son portadores de al menos una copia del gen HLA-DQA1\*05.

El efecto de la azatioprina y el MTX al parecer son similares en pacientes con EC, para pacientes con CU la azatioprina ha mostrado resultados superiores. En este contexto las guías de manejo sugieren la combinación de un inmunomodulador con anti-TNF para reducir el riesgo de inmunogenicidad.



**Figura 1.** Propuesta de abordaje para considerar tiopurinas o metotrexato (MTX) en la enfermedad de Crohn (EC). IM: intramuscular; SC: subcutáneo; VEB: virus de Epstein-Barr.

Los biológicos no anti-TNF más recientemente aprobados tienen menor rango de inmunogenicidad. Un estudio de cohorte retrospectiva evaluó el impacto de la combinación de terapia con inmunomodulador en 363 pacientes con ustekinumab y en 263 con vedolizumab, el 40.5% recibieron terapia combinada con metotrexato, después del periodo de seguimiento a un año, el tratamiento combinado no tuvo impacto en la respuesta o remisión clínica, remisión endoscópica y duración de la terapia, comparado con la monoterapia con biológico.

Un análisis *post hoc* del estudio UNITI sugiere que no hay un beneficio adicional para agregar un inmunomodulador (tiopurinas o MTX) a ustekinumab, ya que se ha mostrado un comportamiento de una baja inmunogenicidad (incidencia de formación de anticuerpos a un año del 2.3%). Comparando los rangos de formación de anticuerpos entre pacientes cuando recibían terapia combinada vs. monoterapia con ustekinumab, fue del 2.6 vs. 1.9%, respectivamente<sup>5</sup>.

A continuación, se muestra en la gráfica una propuesta de abordaje para considerar tiopurinas o MTX en la EC (Fig. 1).

Es importante resaltar el escrutinio y la evaluación recomendadas previo al inicio de MTX (Tabla 2).

Otros fármacos inmunosupresores que se han empleado en el manejo de la EII son los inhibidores de la calcineurina como ciclosporina, tacrolimús y micofenolato de mofetilo, sin embargo, con el advenimiento de la

terapia anti-TNF y de los biológicos no anti-TNF y pequeñas moléculas, prácticamente solo están reservados como rescate ante falla o contraindicación absoluta a la terapia biológica o la no disponibilidad de estas opciones terapéuticas. No habiendo mostrado superioridad la ciclosporina vs. infliximab en la CU aguda grave<sup>7</sup>.

## CUÁNDO ESTÁN INDICADOS LOS INMUNOMODULADORES

Existen diferentes guías de manejo nacionales e internacionales que dirigen, de acuerdo con el nivel de evidencia, la indicación de inicio de los inmunosupresores.

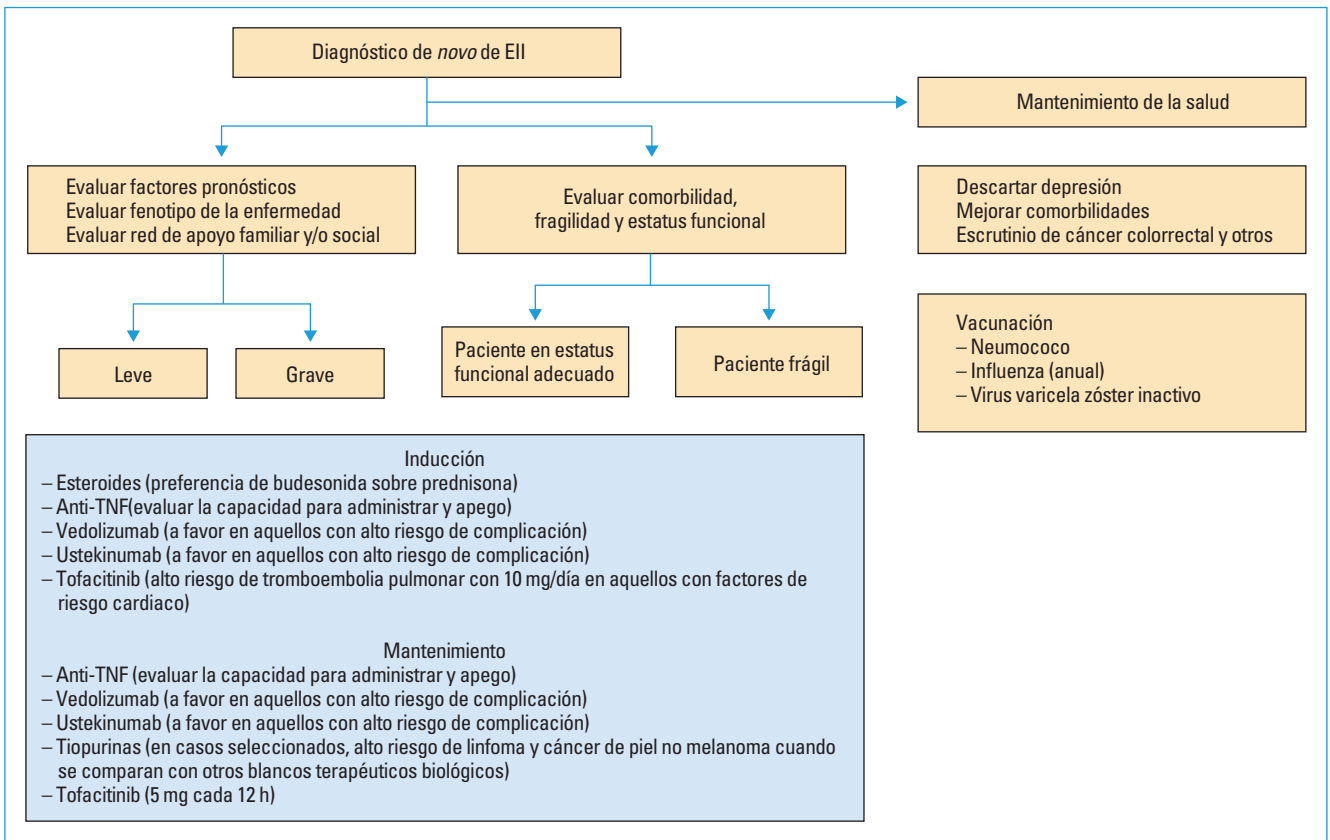
Las guías ECCO no recomiendan el uso de tiopurinas en monoterapia para la inducción a la remisión en la EC luminal de moderada a severa. Se recomienda la terapia combinada con tiopurinas cuando se inicia infliximab para la inducción a la remisión en EC moderada a grave, cuando han tenido una inadecuada respuesta a la terapia convencional. Para el mantenimiento de la remisión, las tiopurinas están recomendadas en pacientes dependientes de esteroides. No recomendando la introducción temprana de tiopurinas en pacientes con diagnóstico reciente de EC para el mantenimiento de la remisión.

En relación con el MTX se recomienda la administración parenteral para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC dependiente de esteroides. Se sugiere

**Tabla 2. Pruebas recomendadas antes y durante la terapia con metotrexato (MTX)**

Factores asociados con toxicidad	Evaluación clínica	Evaluación bioquímica	Valoración radiológica	Vigilancia sugerida durante el tratamiento
Enfermedad hepática preexistente	Enfermedad hepática preexistente	Conteo de leucocitos	Radiografía de tórax para descartar enfermedad pulmonar intersticial	Conteo de leucocitos
Alteración de función renal	Obesidad	Enzimas hepáticas: ALT y AST		Enzimas hepáticas: ALT y AST, albúmina
Hipoalbuminemia	Consumo de alcohol excesivo	Albúmina		Creatinina
Niveles bajos de folato sérico		Creatinina		Fase de inducción: semanas 2,4 y 8 Fase de mantenimiento: cada 4-12 semanas Biopsia hepática y elastografía hepática no están recomendadas de manera sistemática
Consumo excesivo de alcohol				

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.



**Figura 2.** Algoritmo de manejo propuesto por la American Gastroenterological Association. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TNF: factor de necrosis tumoral.

la continuación de las tiopurinas en la EC en pacientes con remisión de largo plazo con tiopurinas como terapia de mantenimiento, ya que el riesgo de recaída es alto con la suspensión del tratamiento. En pacientes con EC cuando se obtuvo la remisión a largo plazo con la terapia

combinada de infliximab e inmunosupresores, se sugiere la monoterapia con infliximab; así mismo en aquellos pacientes con EC con remisión a largo plazo de la terapia combinada de adalimumab más inmunosupresores, se sugiere la monoterapia con adalimumab<sup>8,9</sup>.

Las guías de práctica clínica de la *American Gastroenterological Association* (AGA) para el manejo de la CU de moderada a grave recomiendan en pacientes ambulatorios evitar el uso de la monoterapia con tiopurinas para la inducción a la remisión, y en aquellos pacientes ambulatorios con actividad moderada a grave, en remisión, se sugiere el uso de las tiopurinas como monoterapia, en lugar de no tratar, para el mantenimiento de la remisión. En pacientes ambulatorios con CU moderada a grave, se sugiere evitar el uso de MTX en monoterapia para inducción o mantenimiento de la remisión.

En pacientes ambulatorios con CU de moderada a grave en remisión, la AGA no hace recomendación en favor o en contra, del uso de monoterapia con biológicos, en vez de la monoterapia con tiopurinas para el mantenimiento de la remisión. En pacientes ambulatorios con CU moderada a grave se sugiere el uso temprano de agentes biológicos con o sin inmunomodulador, sobre la terapia *step up* después de falla a 5-aminosalicilatos<sup>9</sup>.

En tanto que el consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la CU recomienda que en pacientes que han logrado la remisión sintomática con corticosteroides orales, se sugiere el uso de tiopurinas para mantener la remisión libre de esteroides. En pacientes sin respuesta a corticosteroides o tiopurinas se recomienda el uso de anti-TNF para inducir la remisión libre de esteroides y en aquellos pacientes dependientes de esteroides se recomienda la terapia anti-TNF. Cuando se inicie la terapia con anti-TNF la recomendación es en monoterapia o combinado con tiopurinas para inducir la remisión clínica y endoscópica, dependiendo del agente anti-TNF usado<sup>10</sup>.

Un grupo especial de atención en la evaluación y tratamiento de la EI es el del adulto mayor, ya que presentan comorbilidades mayores, especialmente neoplasia y riesgo de infección, las terapias inmunosupresoras son efectivas, pero con un perfil de seguridad menos favorable. Con un algoritmo de manejo propuesto por la AGA<sup>11</sup> (Fig. 2).

En conclusión, podemos decir que la terapia con inmunomoduladores es una estrategia vigente y una buena

alternativa en el manejo de la EI, decisión conjunta con el paciente, tomando en cuenta los potenciales beneficios, los potenciales riesgos y los desenlaces en cada caso específico. Son fármacos de amplia disponibilidad, de bajo costo, tienen un lento inicio de acción, por lo que no son de utilidad en la inducción a la remisión, pero sí en su mantenimiento, solos o en terapia combinada. Sin embargo, el nivel de evidencia en diversos metaanálisis es bajo o moderado y solo en algunos casos alto<sup>2</sup>. Debiendo contar idealmente con un escrutinio basal analizando los múltiples escenarios clínicos, estatus bioquímico, serológica o actividad enzimática, entre otros, para identificar contraindicaciones o alto riesgo de toxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pudipeddi A. Safety comparison of therapies used in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(Suppl1):20-1.
2. Mourao Cintra Damiao AO, Freitas Cardoso de Azevedo M, de Sousa Carlos A, et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(9):1142-57.
3. Sattler L, Hanauer SB, Malter L. Immunomodulatory Agents for Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease (Review safety of anti-TNF, Anti-Integrin, Anti IL-12/23, JAK Inhibition, Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator, Azathioprine / 6-MP and Methotrexate). *Curr Gastroenterol Rep*. 2021;23:30.
4. Sharara A. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34:125-131.
5. AlAmeel T, Al Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(4):250-60.
6. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496-508.
7. Ahuja D, Singh S. Comparative efficacy trials in inflammatory bowel disease: current and future implications for practice. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38:337-46.
8. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
9. Feuerstein J, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450-61.
10. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):144-67.
11. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160:445-1.

## CAPÍTULO 22

# Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Luis Enrique Salgado Cruz y Andrea Fabiola Hernández Trejo

### COLITIS ULCERATIVA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha ido incrementando su incidencia mundial para colitis ulcerativa (CU), así como en Latinoamérica<sup>1</sup>. El manejo inicial de la CU será con terapia farmacológica, pero hasta un 30% requerirá colectomía<sup>2</sup>, siendo indicada en casos de colitis ulcerativa aguda severa (CUAS), enfermedad refractaria a tratamiento médico/dependiente de esteroide o displasia/cáncer.

### Colitis ulcerativa aguda severa

La CUAS puede ser la manifestación inicial al diagnóstico de la CU en un 10-20% de los pacientes, y hasta un 40% de ellos requerirá una colectomía de urgencia<sup>2</sup>. Habitualmente se determina la severidad empleando la escala de Truelove-Witts modificada. El espectro puede variar: una falla en la respuesta al tratamiento médico, o en menor número de pacientes sangrado de tubo digestivo, megacolon tóxico o perforación colónica. Inicialmente se da manejo médico intenso como primera línea de tratamiento con base en corticosteroides, dejando los anti-factor de necrosis tumoral (TNF) o ciclosporina como segunda línea<sup>2</sup>. El manejo multidisciplinario (gastroenterología/cirugía) de los pacientes desde el día 1 es de suma importancia, ya que el retraso en el tratamiento quirúrgico más allá de cinco a siete días sin respuesta al tratamiento médico está asociado a mayor morbilidad y mortalidad. Una vigilancia estrecha por el equipo multidisciplinario, con monitorización de signos vitales y variables clínicas como el dolor y distensión abdominal, número de evacuaciones, presencia de sangre en heces, así como dilatación colónica en estudios de imagen, podrán ayudar a una selección apropiada de los pacientes que no responden al manejo médico<sup>2,3</sup>. Debido al deterioro clínico que presentan los pacientes con CUAS, se realiza un tratamiento quirúrgico en dos a tres etapas, lo cual permite la

optimización de los pacientes con menor riesgo de complicaciones abdominales como fuga de anastomosis, infección y sepsis. Lo habitual es una primera etapa en la que se realiza una colectomía subtotal con ileostomía terminal y preservación del recto. El rectosigmoides remanente puede ser manejado con procedimiento de Hartmann, sigmoidostomía (fístula mucosa) o un muñón cerrado en la pared abdominal. En la segunda etapa se realiza la proctectomía con o sin restauración con un reservorio ileoanal en J derivando el tránsito intestinal con una ileostomía en asa. La tercera etapa la tendremos en aquellos casos con restauración con reservorio ileoanal, e implica el cierre de ileostomía. Si existe el recurso humano y tecnológico, se deberá de optar por un tratamiento quirúrgico de mínima invasión<sup>2,3</sup>.

En todos los pacientes se deberá de optimizar el estado general lo mejor posible una vez iniciado el tratamiento médico con corrección de la anemia, desequilibrios hidroelectrolíticos y estado nutricional, así como tromboprofilaxis<sup>3</sup>.

### Colitis ulcerativa crónica

Los pacientes dependientes de esteroides con dosis de prednisolona mayores a 20 mg/día por más de seis semanas, está asociado a cinco veces más riesgo de complicaciones infecciosas y en el corto plazo a complicaciones específicas del reservorio<sup>2</sup>. Esto debe de facilitar la toma de decisiones respecto al tratamiento quirúrgico, como disminuir las dosis de los corticosteroides o realizar un procedimiento no restaurador en primera etapa. La conducta habitual respecto a la terapia con anti-TNF era permitir pérdida de la concentración del medicamento con un periodo de ventana, y posteriormente realizar la intervención quirúrgica, esto con la intención de disminuir la posibilidad de complicaciones infecciosas en el postoperatorio. Actualmente, con base en la información obtenida del estudio PUCCINI, conocemos que los



pacientes expuestos a terapia anti-TNF en un periodo de tres semanas y que son sometidos a cirugía abdominal por EII no presentan mayores complicaciones, ni necesidad de estomas derivativos por el uso de la terapia, que aquellos pacientes que no estuvieron expuestos independientemente de la concentración del anti-TNF (18.1% con anti-TNF vs 20.2% sin anti-TNF)<sup>4</sup>. La consideración más importante para la toma de decisiones en el riesgo quirúrgico deberá estar basado en el estado general del paciente, así como la utilización de corticosteroides en su tratamiento.

Respecto a los agentes biológicos nuevos (vedolizumab), se tiene poca información al respecto, pero en diferentes series reportadas no parece haber mayor índice complicaciones asociadas al uso de esta terapia. Otras moléculas como ustekinumab o moléculas pequeñas, aunque con menos datos parecen ser seguros en el perioperatorio, y en aquellos pacientes sin complicaciones puede reiniciarse la terapia dos semanas después de la cirugía<sup>5</sup>.

## Procedimientos quirúrgicos

### Procedimientos no restauradores

Dentro de los procedimientos no restauradores se tiene la posibilidad de realizarlo en una sola etapa con una proctocolectomía (PCT) e ileostomía terminal, o como en los casos de CUAS una colectomía total e ileostomía terminal en primera etapa y una segunda etapa completando la proctectomía. En pacientes no susceptibles de restauración un reservorio continente de Kock puede ser una alternativa a una ileostomía terminal<sup>1</sup>. Las ventajas que podrán ofrecer son eliminar por completo el órgano enfermo y evitar las complicaciones asociadas al reservorio ileal, no olvidando las posibles complicaciones de la ileostomía<sup>2</sup>.

### Procedimientos restauradores

Los procedimientos restauradores son de elección en la mayoría de los casos, siendo la restauración con un reservorio ileoanal en J el más común de ellos. La restauración podrá ser llevada a cabo en una a tres etapas. En la restauración de una etapa se realiza la PCT con un reservorio ileoanal en J sin derivación. Con mucho mayor frecuencia se realiza una restauración en dos etapas: PCT con reservorio ileoanal en J con ileostomía derivativa en la primera fase y cierre de la ileostomía en la segunda. En la restauración en dos etapas modificada se realiza como

primera fase una colectomía subtotal con recto *in situ* e ileostomía terminal y en la segunda una proctectomía con reservorio ileoanal en J sin derivación. La restauración en tres etapas es el abordaje descrito en pacientes con CUAS.

## Procedimientos alternativos a la proctocolectomía

Un selecto grupo de pacientes puede ser susceptible de realizar una restauración con una anastomosis ileo-rectal. Pacientes susceptibles a este procedimiento son aquellos con mínima afectación rectal y sin displasia en recto. Las ventajas que ofrece es una mejor función que un reservorio ileal, con la desventaja de mayor riesgo de cáncer de recto y de proctitis persistente refractaria a tratamiento médico<sup>2</sup>. Algunos estudios han encontrado que la apendicectomía en pacientes refractarios a tratamiento médico disminuye la posibilidad de colectomía, con conservación del colon en un 71% de los pacientes a 3.6 años<sup>6</sup>.

## Colitis ulcerativa y cáncer colorrectal

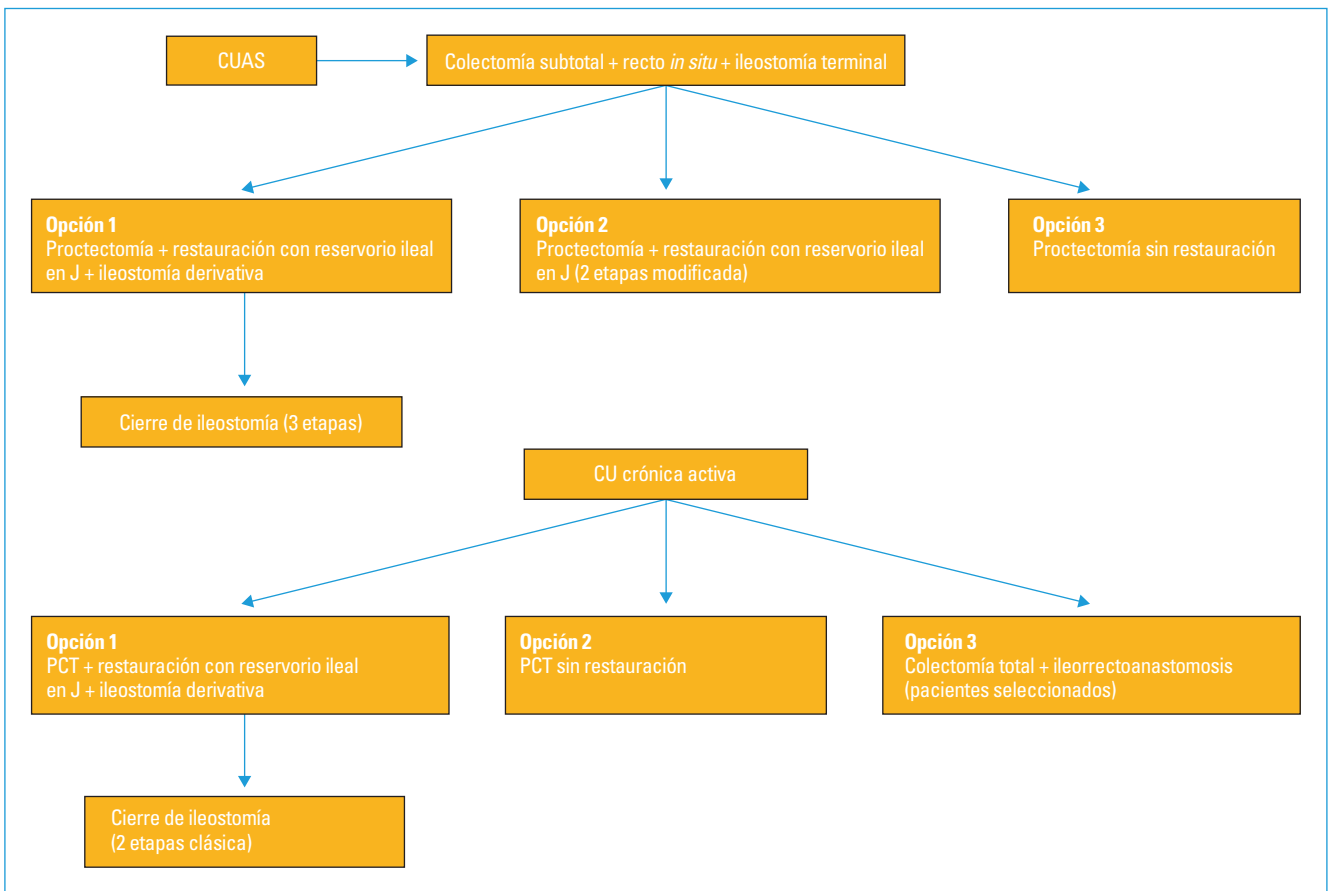
La CU crónica es una causa de cáncer colorrectal, afectando en mayor medida a pacientes con enfermedad refractaria, de larga extensión y aquellas con colangitis esclerosante primaria. En los casos de displasia invisible, incapacidad de estudiar por completo el colon por estenosis, paciente con pobre apego al seguimiento, displasia de alto grado en presencia de colangitis esclerosante primaria (CEP), se deberá analizar en un entorno multidisciplinario la necesidad de colectomía. El procedimiento estándar es una PCT con o sin restauración<sup>7</sup>.

En casos seleccionados, como pacientes con una posibilidad seguimiento endoscópico adecuado, colitis inactiva o leve (score de Mayo 0-1), sin CEP, se ha encontrado que pueden ser susceptibles de colectomía segmentaria<sup>8</sup>.

Ver figura 1 de tratamiento quirúrgico de CU.

## ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha ido incrementando su incidencia a nivel mundial, tanto para CU como para enfermedad de Crohn (EC)<sup>9,10</sup>. En la actualidad en el continente europeo ha habido una disminución en la tasa de intervenciones quirúrgicas por EC, y se estima que el 10-30% de los pacientes requieren cirugía en un periodo de cinco años<sup>10</sup>. La cirugía en la EC ha sido



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento quirúrgico colitis ulcerosa (CU). CUAS: colitis ulcerativa aguda severa; PCT: proctocolectomía.

destinada a tratar las complicaciones de la enfermedad, aunque en la actualidad puede ser llegar a ser considerada una terapia inicial. Hasta un 75% de los pacientes con EC van a ser sometidos a un intervención quirúrgica a lo largo de su vida<sup>11</sup>.

### Enfermedad de Crohn abdominal

La EC en tubo digestivo superior es una presentación asociada a mayor complejidad. Tiene una incidencia reportada del 13-41%, y se ha observado una mayor incidencia al diagnóstico en los últimos años<sup>10,11</sup>, con un variabilidad en la presentación desde úlceras hasta estenosis, y en menor medida enfermedad fistulizante. La EC esofágica habitualmente puede ser manejada con terapia médica y dilatación endoscópica. La EC gástrica con estenosis en la región antropilórica puede ser tratada con antrectomía e Y de Roux. Se pueden emplear estricturoplastias en segmentos cortos a nivel duodenal<sup>11</sup>.

La presentación más común de la EC es la enfermedad ileocecal. Por décadas, el tratamiento de la EC ileocecal

con componente inflamatorio ha sido de forma inicial médico. Sin embargo, a partir de los hallazgos del *Lytic trial* se ha propuesto la resección ileocecal como opción inicial de tratamiento, en el cual se encontró que en pacientes con EC ileocecal inflamatoria limitada sometidos a resección ileocecal de forma inicial, el 26% requirieron de infliximab a los cuatro años de seguimiento y el 37% de los pacientes con infliximab requirieron cirugía<sup>9</sup>. Estos hallazgos han sido reproducidos en otros centros. La EC ileocecal estenótica será mejor tratada con cirugía.

La EC complicada con absceso intrabdominal mayor a 3 cm deberá ser tratada de manera inicial con drenaje percutáneo adicional a la antibioticoterapia. El tratamiento quirúrgico está asociado a mayores complicaciones y mayor riesgo de estoma. Se debe tomar en cuenta el estado clínico deteriorado de los pacientes con EC activa y sepsis asociada al absceso. El drenaje percutáneo ofrece una resolución en el 74-100% de los casos<sup>9</sup>. El control de la sepsis asociada al absceso permitirá la optimización del estado nutricional del paciente, con una combinación de nutrición enteral y parenteral, o parenteral total<sup>11</sup>.

Hasta un 30% de los pacientes con un drenaje exitoso podrán mantenerse en observación sin tratamiento quirúrgico de intervalo<sup>9</sup>. Factores como estenosis o un segmento de afectación corto pueden considerarse como indicación de tratamiento quirúrgico una vez optimizado el estado clínico del paciente. El drenaje previo y la optimización facilita un tratamiento quirúrgico de mínima invasión<sup>11</sup>.

La EC obstructiva será manejada de forma conservadora con reposo digestivo, hidratación intravenosa, apoyo nutricional parenteral para lograr optimizar el estado del paciente, y se inicia terapia con corticosteroide en primera línea. En los casos con oclusiones intestinales parciales y recurrentes se deberá de plantear el tratamiento quirúrgico<sup>9</sup>. La finalidad principal de la cirugía es el restablecimiento de la calidad de vida con la mínima morbilidad posible. El 75% de los pacientes con un patrón estenosante precisarán cirugía a lo largo de su vida, y entre un 6-16% requerirá tratamiento quirúrgico urgente. Las indicaciones quirúrgicas en estenosis sintomáticas son el fracaso al tratamiento médico o endoscópico, y en las estenosis asintomáticas, aquellas con sospecha o riesgo de malignidad. La resección intestinal es la técnica quirúrgica más empleada, está indicada en estenosis cortas, pacientes sin cirugía previa, sospecha/presencia de transformación neoplásica, en displasia no resecable endoscópicamente, hemorragia y en aquellas situaciones donde no se pueda realizar otra técnica quirúrgica por las condiciones locales. Solo se reseca el segmento intestinal que presenta la complicación. La estricturoplastia es la técnica quirúrgica por la cual se aumenta el diámetro de la luz intestinal, sin resección<sup>12</sup>. Tiene una tasa de recurrencia mayor y una supervivencia libre de recurrencia menor respecto a la resección intestinal. Está indicada en estenosis sintomática sin perforación, fístula o sospecha de malignidad, afectación difusa del intestino delgado, resección previa, síndrome del intestino corto y recidivas anastomóticas<sup>12,13</sup>.

La estenosis colónicas no deberán de ser tratadas con estricturoplastias por el potencial riesgo de malignidad. En colon, la resección segmentaria se recomienda en estenosis únicas y cortas (< 20 cm) siendo el resto del colon normal. Se debería intentar incluir en la resección el mesocolon. La colectomía subtotal está indicada cuando hay afectación de varios segmentos del colon o en la parte distal. La colectomía segmentaria se asocia a mayores complicaciones pero a menor tasa de estoma a largo plazo<sup>9</sup>. La creación de un estoma derivativo puede enfriar la severidad del cuadro y con el plan de optimizar el tratamiento médico. Hasta 2/3 de los pacientes logran revertir su estoma. La PCT total con ileostomía terminal se recomienda ante la afectación multifocal de rectosigma,

enfermedad perianal compleja o resistencia al tratamiento médico combinado<sup>11</sup>.

La confirmación o sospecha de perforación, es indicación de tratamiento quirúrgico, con resección del segmento afectado.

La EC colónica podrá requerir de un tratamiento quirúrgico en diferentes escenarios. El primero se trata una EC colónica severa con megacolon tóxico y en menor medida por sangrado. El tratamiento ideal en ese escenario será una colectomía subtotal e ileostomía.

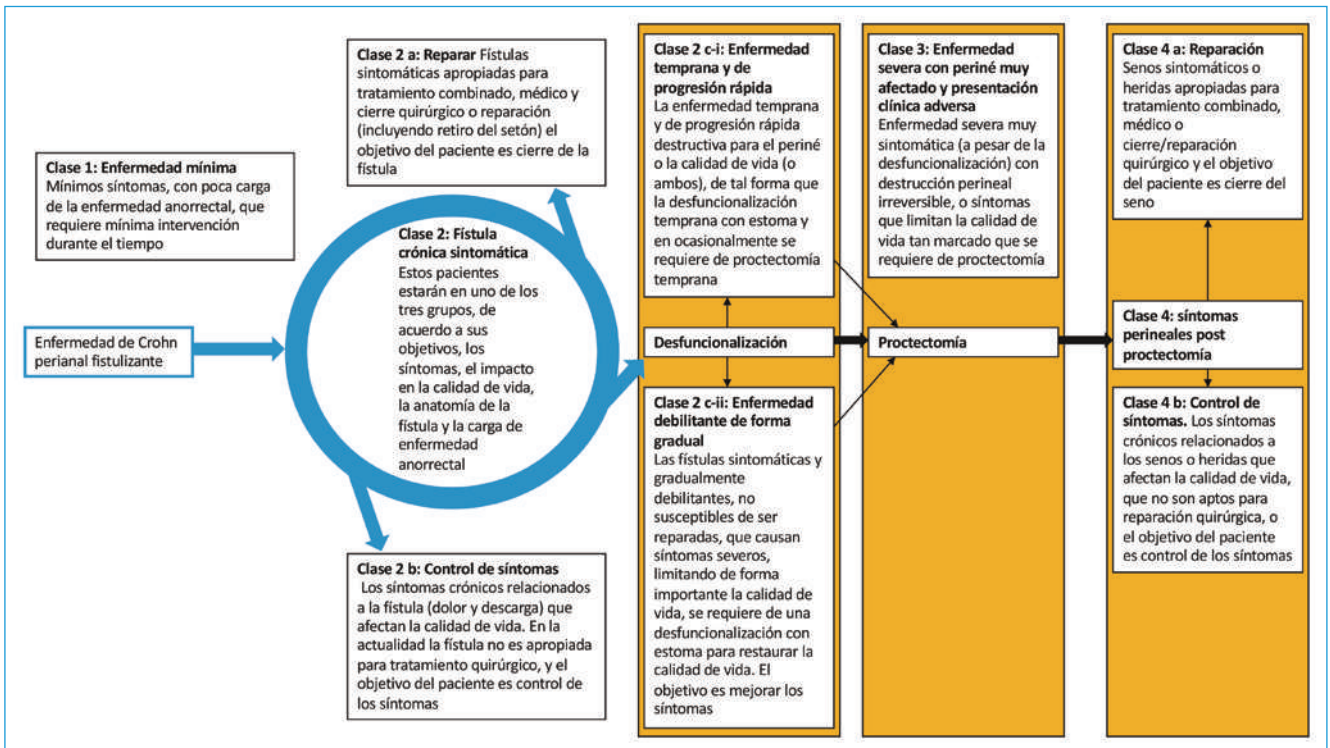
## Enfermedad de Crohn perianal

La enfermedad perianal (EP) inicia con el proceso inflamatorio/ulceración de la mucosa, con posterior progresión a penetración, absceso y fistulización. Del 10 al 15% de los pacientes tendrán EP al diagnóstico y en el 10% será el sitio de inicio de la enfermedad<sup>10</sup>. Es factor de mal pronóstico considerado como una EC más agresiva. Es común que se identifiquen fístulas complejas.

En la primera fase de análisis de la EP se deberá identificar y controlar la sepsis con drenaje de abscesos y control de fístula con setón. Idealmente la planeación será en combinación de una resonancia magnética o ultrasonido endoanal con exploración bajo anestesia. Posteriormente se valora la actividad luminal de la EC, y se iniciará un manejo médico agresivo, con terapia de combinación con infliximab + azatioprina, además de el empleo de ciprofloxacino y metronidazol<sup>9,11</sup>. Una vez controlada la fase aguda se decidirá entre retirar el setón y buscar cierre espontáneo de fístula con el anti-TNF, o plantear un cierre quirúrgico<sup>11</sup>. En la actualidad se ha desarrollado una clasificación de fístulas perianales en EC por Geldof et al. y permite definir una estrategia de tratamiento, desde un tratamiento médico, cierre quirúrgico (EP con fístulas 2a), control de síntomas asociados la fístula (EP con fístulas 2b), derivación con estoma (EP con fístulas 2ci y 2cii), proctectomía (EP con fístulas 3), síntomas perineales posterior a proctectomía (EP con fístulas 4a y 4b)<sup>14</sup>. Los dos procedimientos de cierre quirúrgico más recomendados son el colgajo de avance rectal y la ligadura del trayecto fistuloso en el espacio interesfintérico. Hasta un 70% de los pacientes con derivación por EP terminarán en proctectomía (Fig. 2)<sup>9</sup>.

## Optimización preoperatoria

Es de suma importancia alcanzar una optimización del estado nutricional de los pacientes con el empleo de nutrición enteral, nutrición enteral y parenteral o nutrición



**Figura 2.** Clasificación de la enfermedad de Crohn perianal fistulizante (tomada de Geldof et al., 2021<sup>4</sup>).

parenteral total. Objetivo que alcanzar: niveles de albúmina mayores a 3.5 g/l para disminuir los riesgos asociados a la intervención quirúrgica. Optimizar el uso de corticosteroides disminuyendo las dosis lo más posible en balance con la descompensación en la actividad de la EII. Dosis de prednisolona mayores a 20 mg/día por más de seis semanas es un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias. En casos de no ser alcanzados se deberá plantear la necesidad de un estoma. La exposición a tiopurinas, así como los agentes biológicos (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) no confieren un riesgo para el perioperatorio de los pacientes<sup>9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Juliao-Baños F, Grillo-Ardila CF, Alfaro I, et al. Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. *Rev Gastroenterol Mex.* 2022;87:342-61.
- Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(2):179-89.
- Yamamoto T, Carvello M, Lightner AL, et al. Up-to-date surgery for ulcerative colitis in the era of biologics. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):391-8.
- Hyman NH, Cheifetz AS. PUCINI: Safety of Anti-TNF in the Perioperative Setting. *Gastroenterology.* 2022;163(1):44-6.
- Cohen BL, Lincango E, Holubar SD. How to Manage Targeted Immune Suppressants (Biologics and Oral Small-molecule Drugs) Perioperatively for Inflammatory Bowel Disease and non-Inflammatory Bowel Disease surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Mar 16;S1542-3565(23)00147-7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.042. Online ahead of print.
- Welsh S, Sam Z, Seenan JP, et al. The role of appendectomy in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(11):e147-e148.
- Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Mechanisms and management. *Gastroenterology.* 2022;162(3):715-30.
- Frontali A, Cohen L, Bridoux V, et al. Segmental colectomy for ulcerative colitis: is there a place in selected patients without active colitis? An international multicentric retrospective study in 72 patients. *J Crohns Colitis.* 2020;14(12):1687-92.
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):155-68.
- Zhao M, Gónczi L, Lakatos PL, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573-87.
- Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, et al. Surgical management of Crohn's disease: A state of the art review. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1133-45.
- Loras C, Mañosa M, Andújar X, et al. Documento de posicionamiento. Recomendaciones del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de la estenosis en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(4):315-34.
- Butt WT, Ryan EJ, Boland MR, et al. Strictureplasty versus bowel resection for the surgical management of fibrostenotic Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:705-17.
- Geldof J, Iqbal N, LeBlanc JF, et al. Classifying perianal fistulising Crohn's disease: an expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials. *The Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:576-84.

## CAPÍTULO 23

# Perfil para el uso de la terapia anti-factor de necrosis tumoral

Obduaris Miguelina Díaz Espaillat

### ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL CON EVIDENCIA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los fármacos biológicos son moléculas proteicas elaboradas a partir de organismos vivos. Los anti-factor de necrosis tumoral (TNF) representan un grupo de estos fármacos, cuyo mecanismo de acción es bloquear el TNF involucrado en varias enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Dentro de los anti-TNF con evidencia en la EII citamos el infliximab, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab. Los primeros dos tienen evidencia tanto para enfermedad de Crohn (EC) como para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), en cambio el golimumab solo tiene evidencia para CUCI y el certolizumab en EC. En este capítulo conoceremos algunos detalles técnicos de estos fármacos, sus indicaciones en EII y su perfil de seguridad<sup>1</sup>.

#### Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1, murino-humano, elaborado con tecnología de ADN recombinante, a partir de células de mieloma de ratón, y tiene la capacidad de unirse al TNF de membrana y el soluble. Su uso en la EII data de 1998, cuando se aprobó como tratamiento para la EC. Hoy en día tiene indicación para EC y CUCI. El estudio ACCENT I muestra la eficacia del infliximab para lograr respuesta clínica y posteriormente remisión en pacientes con EC, en ese orden; permitió establecer las dosis y frecuencia adecuadas, planteando el siguiente esquema como apropiado para lograr los objetivos<sup>1</sup>:

- Dosis de inducción: 5 mg/kg en la semana 0, 2 y 6.
- Dosis de mantenimiento, una vez pasada la inducción: 5 mg/kg cada ocho semanas.

El equipo de investigadores también pudo establecer una dosis de optimización en caso de que se perdiera la respuesta, pudiendo administrarse hasta 10 mg/kg en

cada medicación. Asimismo, en otro brazo del estudio, ACCENT II, se demostró la efectividad del infliximab en la EC fistulizante, convirtiéndolo en el anti-TNF de preferencia en esa forma de manifestación<sup>1</sup>.

En otro grupo de investigación, para el estudio SONIC, se constató que la terapia combinada (infliximab + azatioprina) es más eficaz para inducir la remisión. Un factor que se relaciona con esta eficacia mayor es el control de la inmunogenicidad en contra del infliximab condicionada por no ser un biológico 100% humano<sup>1,2</sup>.

Los estudios ACT 1 y 2 estudiaron el uso de infliximab en pacientes con CUCI con fracaso a por lo menos un tratamiento convencional, aportando información a favor de la remisión clínica y curación mucosa<sup>1</sup>.

Una gran proporción de los pacientes desarrollará anticuerpos contra infliximab (20%), lo que puede implicar reacciones adversas durante la medicación. En estos casos una sugerencia es dar una premedicación con esteroides previo a la infusión. Otra preocupación es que estos anticuerpos se asocian a una pérdida de respuesta, donde las medidas a tomar son: uso de terapia combinada con inmunomodulador (azatioprina) para bloquear la inmunogenicidad, aumentar la dosis, acortar los intervalos de medicación o cambiar de biológico. Hacer mediciones de fármaco y anticuerpo puede ayudar en la toma de decisiones<sup>1,3</sup>.

#### Adalimumab

El adalimumab es el primer anti-TNF completamente humano, tiene aprobación tanto para EC como para CUCI, su comercialización data del 2003. Los estudios CLASSIC I y II evaluaron su efectividad en pacientes con EC naïfs a anti-TNF, documentando la efectividad de este fármaco en la inducción y el mantenimiento de la remisión. Los estudios ULTRA 1 y 2 demostraron lo mismo en pacientes con CUCI. Se propone como válido el siguiente esquema de dosis de administración subcutánea<sup>1,2</sup>:



Dosis de inducción:

- Semana 0: 160 mg.
- Semana 2: 80 mg.
- Semana 4: 40 mg.

Dosis de mantenimiento:

40 mg quincenal.

El hecho de ser un fármaco humanizado supone una menor tasa de inmunogenicidad, sin embargo hay una pequeña cantidad de pacientes (8% por año) que puede desarrollar anticuerpos, en estos casos se propone optimización del tratamiento con aumento de la dosis o disminución de la frecuencia<sup>1,3</sup>.

## Golimumab

Inicialmente, el golimumab fue aprobado para enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis; en 2013 se aprobó para CU. Los estudios PURSUIT-SC y PURSUIT *Maintenance* fueron los que demostraron su eficacia en pacientes con CUCI refractaria a 5-aminosalicilatos (5-ASA) y tiopurinas. Su administración es vía subcutánea, mediante el siguiente esquema<sup>1,2,4</sup>:

Dosis de inducción:

- Semana 0: 200 mg.
- Semana 2: 100 mg.

Dosis de mantenimiento:

- Peso menor a 80 kg: 50 mg cada 4 semanas.
- Peso mayor a 80 kg: 100 mg cada 4 semanas.

## Certolizumab

EL certolizumab pegol es un fragmento Fab pegilado en contra del anti-TNF alfa. Tiene evidencia en la inducción de remisión en pacientes con EC de moderada a severa. No tiene aprobación para su uso en la Unión Europea. Los brazos de los estudios PRECISE son la principal evidencia del efecto del certolizumab en la EC, donde hay información a favor de la respuesta y remisión clínica<sup>5,6</sup>.

Este anti-TNF viene en presentación subcutánea, con la siguiente dosificación<sup>5,6</sup>:

- Dosis de inducción: 400 mg en las semana 0, 2 y 4.
- Dosis de mantenimiento: 400 mg cada 4 semanas.

## PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Previo al inicio del tratamiento con anti-TNF el paciente debe someterse a un protocolo estricto de tamizaje de infecciones oportunistas y cribado de neoplasias, debido a que se considera un tratamiento con estado de

inmunosupresión alta, sobre todo si se combina con otros fármacos inmunomoduladores. Ahora bien, si se toman las medidas de lugar, de forma general estos ofrecen un buen perfil de seguridad<sup>1</sup>.

El registro SABER (*Safety Assessment of Biologic therapy*) ofrece información que deja claro que el riesgo de infecciones oportunistas es mayor en los expuestos a anti-TNF, resaltando como las más frecuentes la tuberculosis (TB), neumocistis y nocardiasis. Ahora bien, la mayoría de estos pacientes (los infectados) tenían terapia combinada con esteroides (en el 79% de los casos) o inmunomoduladores como el metotrexato<sup>1</sup>.

Aunque el paciente no tenga manifestaciones clínicas de TB, está protocolizado buscar TB latente en todos los candidatos a terapia biológica, debido a la alta probabilidad de reactivación. En caso de una TB latente, se recomienda dar isoniazida como profilaxis por nueve meses e iniciar la medicación con anti-TNF tres a cuatro semanas después del inicio de la profilaxis<sup>1,7</sup>.

En esa misma línea debe realizarse serología para virus de la hepatitis B en todos los pacientes con EII, ante el riesgo de reactivación de la replicación viral al iniciar la inmunosupresión. Aquellos con antígeno de superficie positivo deben recibir tratamiento antiviral antes, durante y hasta 12 meses después de suspendida la medicación con terapia biológica. En caso de una hepatitis B «curada» es mandatoria la monitorización con carga viral durante el tratamiento. Otros virus oportunistas comunes son la varicela zóster y el citomegalovirus<sup>1,8</sup>.

Es importante revisar y completar el esquema de vacunación previo al inicio de anti-TNF, recordando que está contraindicada la colocación de vacunas de microorganismos vivos atenuados durante la exposición a anti-TNF, lo que también limita la respuesta inmunitaria del resto de las vacunas<sup>1,8</sup>.

La relación entre anti-TNF y cáncer no está muy clara, ahora bien, se ha identificado una asociación entre estos y el cáncer de piel tipo melanoma, por lo que de forma global debe indagarse sobre la historia de neoplasias, e idealmente tratar al paciente previo a la medicación. En los pacientes con terapia combinada (anti-TNF + tiopurinas) existe un riesgo superior para linfoma, por lo que individualizar cada caso es pertinente al elegir el tratamiento, por ejemplo, los ancianos tienen un riesgo mayor para linfoma e infecciones<sup>1</sup>.

En cuanto al embarazo y la lactancia, no existe información concreta que apoye que la medicación con estos biológicos sea perjudicial para la madre y/o para el niño, una recomendación válida es suspender la medicación antes de iniciar el tercer trimestre, con fines de evitar exposición al fármaco para el recién nacido y así poder iniciar esquemas de inmunización de forma

inmediata. La presencia de estas moléculas en la leche materna es en cantidades minúsculas, por lo que no se contraindica la lactancia en las pacientes con EI medecadas con anti-TNF<sup>1</sup>.

Existen otros efectos adversos, menos comunes, pero que deben ser tomados en cuenta, tales como manifestaciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad y afectación cardíaca entre otros<sup>1</sup>.

## PERFIL DE PACIENTE PARA USO DE ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ENFERMEDAD DE CROHN

El paciente prototipo de paciente para uso de anti-TNF es aquel con EC de moderada a severa con respuesta pobre o intolerancia a esteroides e inmunosupresores, recaída temprana (antes de los seis meses). Es decir, con falta de respuesta al tratamiento convencional. La actividad moderada-severa está definida como un CDAI (Índice de la actividad de la EC) mayor a 220, un CDEIS (*Crohn's disease index of severity*) o un SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) mayor a 6<sup>5</sup>.

Sin embargo, un gran grupo de pacientes, con factores de mal pronóstico, califican para estrategia *Top Down*, que establece iniciar con el escalón más alto de la pirámide de tratamiento, en este caso la terapia biológica. Los datos de mal pronóstico son<sup>5</sup>:

- Tabaquismo.
- Recurrencia posquirúrgica.
- EC extensa en intestino delgado.
- Enfermedad esofágica y gastroduodenal refractaria.
- Necesidad de más de dos ciclos de esteroides en un año.
- Hospitalización frecuente.
- Actividad severa.
- Cirugía en los primeros cinco años de diagnóstico: resección colónica,  $\geq 2$  resecciones intestino delgado, necesidad de estoma definitivo.
- Edad < 40 años.
- Enfermedad perianal y fistulizante.
- Patrón estenosante.
- Pérdida de > 5 kg antes del diagnóstico.

Una introducción temprana de los anti-TNF (antes de los dos años del diagnóstico) puede augurar una mejor respuesta al tratamiento. La elección del tipo de anti-TNF va a estar dada por la disponibilidad, características del paciente, riesgos, los costos y preferencias del paciente<sup>5</sup>.

En estudios comparativos el certolizumab ha mostrado eficacia inferior para inducir la remisión en relación con el infliximab combinado con azatioprina y el adalimumab en monoterapia<sup>5</sup>.

En cuanto a la terapia combinada (infliximab + azatioprina), se ha cuestionado la continuación de las tiopurinas en pacientes que ya fallaron a esta e iniciaron biológicos, entendiendo que no representan un beneficio terapéutico. Ahora bien, tomando en cuenta la inmunogenicidad, sobre todo en el caso del infliximab, es válido pautar una estrategia combinada<sup>5</sup>.

En la EC perianal fistulizante el anti-TNF que tiene mayor evidencia es el infliximab, logrando cierre completo de las fístulas con una respuesta sostenida por más de un año. En ese mismo orden, agregar un inmunomodulador (tiopurinas) pudiera mejorar los resultados. El adalimumab también se muestra como una alternativa en estos casos, pero con menor calidad de la evidencia<sup>5</sup>.

Finalmente, este grupo de fármacos tiene un papel en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en pacientes con resecciones intestinales, a sabiendas de que más del 60% presentará recidiva de la enfermedad en el primer año después de la cirugía. Los que tienen mayor riesgo de recurrencia son fumadores, con resecciones previas y estenosis largas<sup>1,9</sup>.

## PERFIL DE PACIENTE PARA USO DE ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Uno de los roles bien definidos de los anti-TNF en el manejo de la CUCI es en el tratamiento del brote grave refractario a esteroides, donde el infliximab tiene un papel protagónico, ya que, aparte de ser una terapia de rescate, puede usarse luego en el mantenimiento de la remisión<sup>1,4</sup>.

Los anti-TNF deben ser contemplados como una opción de tratamiento en la corticoddependencia. Este último concepto está definido como la incapacidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día por el posterior desarrollo de síntomas o la recaída antes de los tres meses luego de suspendido los esteroides. En estos casos los anti-TNF son una herramienta eficaz para el ahorro de esteroides, incluyendo a los que han fallado al tratamiento con tiopurinas, asociando estos resultados a una menor tasa de colectomía<sup>4</sup>.

Indicadores pronóstico que nos deben hacer pensar en la introducción temprana de terapia biológica en CUCI son: pacientes con pancolitis, con hospitalizaciones por actividad y que necesiten esteroides sistémicos (dos rescates en un año). Con dichos elementos se podría predecir una enfermedad más severa y refractaria<sup>1,4</sup>.

Finalmente, la pouchitis o reservoritis crónica no respondedora a antibióticos ni probióticos, está contemplada

para que pueda ser tratada con anti-TNF, donde la evidencia apoya al infliximab y al adalimumab específicamente<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GETECCU. Manual Práctico Conductas en la Actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. GETECCU; 2019.
2. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86:70-85.
3. Garrido Treviño LF, Bastán Fabián D, Martínez Vázquez M. Medición del antígeno de necrosis tumoral e inmunogenicidad en la optimización de la terapia. En: Alfí E, editor. Nuevos Objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Takeda; 2021. pp. 189-200.
4. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1450-61.
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
6. López Gómez JG, Navarro Gerrard. Empleo del certolizumab pegol en la enfermedad de Crohn. En: Alfí E, editor. Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Takeda; 2021. pp. 149-158.
7. Sicilia B, Vicente R, Arias L, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el cribado y tratamiento de la infección tuberculosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(1):51-66.
8. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15:879-913.
9. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
10. Barreiro-de Acosta M, Marín-Jimenez I, Rodríguez-Lago I, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la reservoritis en la colitis ulcerosa. Parte 2: Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;10:649-58.

## CAPÍTULO 24

# ¿Los biocomparables ofrecen más ventajas?

Jesús Gerardo López Gómez

### INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, la terapia biológica se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII); y aunque son clínicamente eficaces para inducir y mantener la remisión clínica, la cicatrización de la mucosa y el cierre de fístulas, su disponibilidad y utilización han sido en ocasiones limitadas debido a sus elevados costos. Los medicamentos biocomparables se definen como los fármacos no innovadores que han demostrado características de calidad, eficacia y seguridad comparables al medicamento de referencia.

La introducción de los medicamentos biocomparables puede brindar la posibilidad de reducir el costo de los tratamientos e incrementar su disponibilidad en el momento en el que expiren las patentes de los medicamentos de referencia, con base en el supuesto de un menor costo.

En la lengua española los términos biosimilar y biocomparable se pueden utilizar intercambiamente, sin embargo en México se tuvo que escudriñar la nomenclatura, para evitar confusión, ya que existe una marca de medicamentos registrados y protegidos bajo la legislación como «biosimilares»<sup>1</sup>.

### DESARROLLO DE LOS BIOCOPARABLES

La aprobación regulatoria de los biocomparables se basa en la totalidad de la evidencia que respalda la comparabilidad del biosimilar propuesto y el medicamento de referencia.

Se requieren pruebas exhaustivas de comparabilidad para demostrar la biosimilitud y para demostrar que las diferencias encontradas no son clínicamente significativas. La eficacia y seguridad de estos agentes ha sido probada, en su mayoría, en ensayos clínicos realizados en

pacientes con artritis reumatoide para posteriormente extrapolar estos resultados a otras indicaciones. En este contexto, extrapolar significa que una vez la biosimilitud se ha establecido en una o más indicaciones, un biocomparable puede ser aprobado para más indicaciones terapéuticas, incluso las mismas que el agente de referencia. La validez de la extrapolación actualmente está en debate, sin embargo ha sido aprobada por múltiples agencias reguladoras internacionales con el fin de reducir los costos del tratamiento<sup>2</sup>.

Otro concepto es el de la intercambiabilidad, misma que se define por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como un proceso con dos puntos: a) el biocomparable genera un resultado clínico, en un paciente enfermo, igual que el producto de referencia, y b) el riesgo, seguridad y eficacia no disminuyen o se ven alterados al cambiar entre productos, con el resultado que se obtendría al continuar con el mismo agente de referencia<sup>3</sup>.

Los biosimilares se autorizaron por primera vez para el tratamiento de la EII en 2013, con la aprobación de la Agencia Europea de Medicinas (EMA) de CT-P13 en todas las indicaciones de infliximab. Posteriormente, la EMA y la FDA aprobaron varios biosimilares de infliximab y adalimumab. Hasta la fecha, la aprobación de biosimilares para el tratamiento de la EII se ha basado en la «extrapolación», donde se permite la aprobación en indicaciones autorizadas del producto de referencia más allá de las evaluadas en ensayos clínicos de biosimilares<sup>4</sup>.

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS BIOCOPARABLES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La experiencia mundial en el uso de biocomparables en EII está ayudando a respaldar su uso clínico.

Kolar et al. valoraron la experiencia con infliximab biocomparable en un estudio prospectivo que incluyó 74

pacientes con cambio del medicamento de referencia a infliximab biocomparable. No encontraron un aumento de la inmunogenicidad en los pacientes, y el tipo y la frecuencia de los acontecimientos adversos fueron comparables a los del biológico original en ambas cohortes. Por lo que se concluyó que el cambio de los pacientes con EII del biológico original al biocomparable de infliximab es eficaz y seguro<sup>5</sup>.

Lukas et al. estudiaron el cambio de adalimumab original a biocomparable SB5 en pacientes con EII en una experiencia de un centro de tercer nivel. Un total de 93 pacientes que se sometieron al cambio a adalimumab SB5 fueron evaluados en la cohorte SWITCH. El grupo de control consistió en otros 93 pacientes que continuaron con adalimumab original. Mostrando resultados clínicos y bioquímicos similares del tratamiento con el biocomparable SB5 en comparación con el fármaco original. No se registró ningún acontecimiento adverso grave<sup>6</sup>.

Resultados similares fueron encontrados por Goll et al. en el estudio NOR-SWITCH, en el cual a las 52 semanas demostró no haber diferencia en eficacia y seguridad en el uso de biocomparable o infliximab original, demostrando que su uso es seguro y eficaz<sup>7</sup>.

Reinisch et al. determinaron la eficacia y seguridad de la nueva formulación subcutánea (SC) de infliximab CT-P13 (CT-P13 SC) comparada con la formulación intravenosa (IV) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) durante el periodo de tratamiento de un año. Un total de 44 pacientes fueron incluidos en el estudio. Los resultados de la respuesta clínica fueron comparables entre las cohortes IV y SC después de la aleatorización en la semana 6 hasta la semana 30, mientras que la remisión clínica parece ser numéricamente más alta en las cohortes SC en la semana 54. En total se notificaron reacciones en el sitio de la inyección en el 11.4% de los pacientes. La nueva formulación SC de infliximab CT-P13 puede ampliar las opciones de tratamiento para el uso del biocomparable al proporcionar una alta eficacia y seguridad durante el tratamiento de mantenimiento<sup>8</sup>.

Radin et al. analizaron los datos de ensayos clínicos disponibles que investigaron la validez de la extrapolación de la indicación de infliximab CT-P13 para el tratamiento de la EII en pacientes no tratados previamente y en pacientes que cambiaron del biológico original al biocomparable, centrándose en la eficacia clínica, la seguridad y la inmunogenicidad. Se incluyeron 11 estudios con un total de 1,007 pacientes con EII (570 pacientes con EC, 435 con colitis ulcerosa crónica idiopática [CUCI] y dos pacientes con EII sin clasificar). En general, no se observaron diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre el biológico original y el biocomparable CT-P13. Al evaluar la seguridad de CT-P13, encontraron que el 9.2%

de los pacientes experimentaron efectos adversos (4.1% de reacciones relacionadas con la infusión y 4.3% de infecciones)<sup>9</sup>.

CT-P13 es el biocomparable de infliximab con más datos documentados para EII y hasta la fecha la mayoría de los estudios han demostrado que es eficaz, bien tolerado e intercambiable. En un estudio retrospectivo de vigilancia poscomercialización se evaluaron la seguridad y eficacia en 173 pacientes de 15 centros de Corea del Sur. Se encontró que fue bien tolerado y eficaz independientemente de si los pacientes habían recibido infliximab previamente o no. En pacientes con EC moderada a grave sin tratamiento anti-factor de necrosis tumoral [TNF] previo, la respuesta clínica y las tasas de remisión fueron del 87.2 y 69.2% en la semana 14 y del 79.5 y 59.0% en la semana 30, respectivamente. Para los pacientes con CUCI moderada a grave sin anti-TNF previo, el 75.5% logró respuesta en la semana 14 y el 72.2% en la semana 30, con una tasa de remisión del 49.1% en la semana 14 y el 37.0% en la semana 30. Los eventos adversos ocurrieron en el 10% de los casos y en su mayoría fueron de gravedad leve a moderada. En general, estos hallazgos enfatizan la similitud clínica entre el CT-P13 y el biológico original<sup>10</sup>.

Más recientemente, la eficacia y seguridad a largo plazo fue demostrada por Kim et al. en un análisis retrospectivo de 368 pacientes con EII (227 con EC y 141 con CUCI) tratados con CT-P13 en 16 hospitales de referencia de Corea. La respuesta clínica y remisión a cinco años (17.6 y 17.6% para EC y 6.7y 6.7% para CUCI, respectivamente) parece no ser inferior al biológico original. Adicionalmente, se observó una reducción significativa del índice de actividad de la Clínica Mayo a la semana 14, año 1 y año 3 en comparación con la basal ( $2.6 \pm 2.2$ ,  $1.7 \pm 2.2$  y  $1.8 \pm 2.5$  vs.  $6.5 \pm 1.8$ ; todos  $p < 0.05$ ) y los niveles de marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) también disminuyeron significativamente en la semana 14, año 1 y año 3 en comparación con los basales (todos  $p < 0.05$ )<sup>11</sup>.

En Japón, Nakagawa et al. demostraron que las incidencias de reacciones adversas en pacientes sin tratamiento biológico previo eran comparables a las notificadas en el estudio poscomercialización del infliximab original en pacientes japoneses con EII que no habían sido tratados con biológico (EC 24.4 vs. 24.0% y CUCI 28.1 vs. 18.5%)<sup>12</sup>.

En otro estudio japonés sobre la vigilancia poscomercialización, los pacientes que recibieron infliximab CT-P13 en un periodo de 28 meses a partir de enero de 2015 fueron seguidos durante dos años. No hubo diferencias en la incidencia de tuberculosis y lesión hepática al comparar con el biológico original (tuberculosis: 2 pacientes [0.31%] con CT- P13, 10 pacientes [0.24%] con el



biológico original,  $p = 0.75$ ; lesión hepática: 18.5% con CT-P13, 15.4% con el biológico original,  $p = 0.22$ )<sup>13</sup>.

Una revisión sistemática de Feagan et al. demostró la eficacia y seguridad del cambio entre infliximab biocomparable y el original, encontrando un total de 113 artículos de revistas y 149 resúmenes. De los cuales, 70 se consideraron relevantes y fueron incluidos en el análisis. La mayoría de las publicaciones fueron estudios observacionales no controlados. Se identificaron datos de seis ensayos controlados aleatorizados. En general, la evidencia no mostró tasas de seguridad o eficacia clínicamente importantes asociadas con el cambio<sup>14</sup>.

En una cohorte australiana que incluyó un total de 219 pacientes (120 EC y 99 CUCI) se completaron 12 meses de seguimiento, con 104 cambios a infliximab biocomparable y 115 restantes que permanecieron con el original. El criterio de valoración principal fue el empeoramiento de la enfermedad, junto con la interrupción o intensificación de la terapia biológica. El resultado primario ocurrió en 11 pacientes (10.5%) en el grupo biocomparable y ocho pacientes (6.9%) en el grupo de control. El riesgo relativo (RR) fue 1.55 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.58-4.22;  $p = 0.38$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción o intensificación de infliximab entre las cohortes durante la duración del seguimiento, con la necesidad de cambio o intensificación en la terapia en el grupo biocomparable de 22 (21.2%) y 16 (13.9%) pacientes respectivamente ( $p = 0.21$ )<sup>15</sup>.

Ebada et al. realizaron una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis sobre la seguridad y eficacia del biosimilar de infliximab CT-P13 en pacientes con EI. Se incluyeron 32 estudios con un total de 3,464 pacientes con EI tratados con infliximab CT-P13. Las tasas agrupadas de respuesta clínica entre la EC y la colitis ulcerosa (CU) a las 8-14 semanas fueron 0.81 (IC95%: 0.72-0.87) y 0.68 (IC95%: 0.63-0.72), respectivamente, y en 48-63 semanas fueron 0.69 (IC95%: 0.48-0.85) y 0.54 (IC95%: 0.45-0.63) respectivamente. Después de cambiar del biológico original a infliximab CT-P13, las tasas agrupadas de respuesta clínica sostenida entre la EC y la CU a las 30-32 semanas fueron 0.84 (IC95%: 0.57-0.96) y 0.96 (IC95%: 0.58-0.99), respectivamente; y a las 48-63 semanas fueron 0.51 (IC95%: 0.22-0.79) y 0.83 (IC95%: 0.19-0.99) respectivamente<sup>16</sup>.

El estudio VOLTAIRE-CD, realizado por Hanauer et al., tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de BI 695501 con el producto de referencia adalimumab en pacientes con EC activa de moderada a grave. Se incluyeron 147 pacientes y se asignaron aleatoriamente a BI 695501 ( $n = 72$ ) o al producto de referencia adalimumab ( $n = 75$ ). En la semana 4, 61 (90%) de 68 pacientes en el grupo BI 695501 y 68 (94%) de 72 en el grupo de producto de

referencia de adalimumab tuvieron respuesta clínica (RR: 0.945; IC90%: 0.870-1.028). La seguridad y la eficacia fueron similares en pacientes con EC tratados con BI 695501 o con el producto de referencia adalimumab<sup>17</sup>.

## VENTAJAS DE LOS BIOCAMPARABLES

Los productos biológicos representan un costo significativo para el tratamiento de la EI, y los altos costos limitan el acceso de los pacientes. Sin embargo, la expiración de la patente de los productos biológicos ha permitido el desarrollo de biosimilares de menor costo, lo que ha llevado a una mayor competencia en el mercado y reducciones de precios.

En la EI, los datos existentes respaldan el potencial de los biocomparables para ahorrar costos y mejorar el acceso de los pacientes a los productos biológicos, y se espera que los análisis de rentabilidad se actualicen continuamente<sup>18</sup>.

Los ahorros de costos previstos por la adopción de biocomparables se confirman en la experiencia del mundo real. En el año fiscal 2017-2018, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido ahorró 324 millones de libras al cambiar a biocomparables o genéricos para diez medicamentos, con casi 100 millones de libras ahorradas por la adopción de biocomparables de infliximab<sup>19</sup>.

Los posibles ahorros de costos de los biocomparables para los sistemas de atención médica pueden ser sustanciales. La corporación RAND estima que los biocomparables pueden generar ahorros de hasta \$150 mil millones de dólares en gastos directos en medicamentos biológicos entre 2017 y 2026<sup>20</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los productos biológicos han transformado el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas como la EI. Los biosimilares han demostrado ser medicamentos biológicos sin diferencias clínicamente significativas en seguridad o eficacia de los originales autorizados, los cuales pueden estimular la competencia en el mercado y tienen el potencial de ampliar el acceso de los pacientes a los productos biológicos dentro de las recomendaciones de tratamiento. Sin embargo, maximizar los beneficios de los biosimilares requiere la cooperación entre múltiples partes interesadas. Los reguladores y los desarrolladores deben colaborar para garantizar que los biosimilares lleguen a los pacientes rápidamente sin comprometer los estrictos estándares de calidad, seguridad o eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, et al. Update on biosimilars in inflammatory bowel disease: Position and recommendations in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(4):414-23.
2. Kim H, Alten R, Avedano L, et al. The Future of Biosimilars: Maximizing Benefits Across Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Drugs.* 2020;80:99-113.
3. Parrish RH. Biosimilar Interchangeability and Emerging Treatment Strategies for Inflammatory Bowel Diseases: A Commentary. *Gastroenterol Insights.* 2021;12(3):293-301.
4. Rudrapatna VA, Velayos F. Biosimilars for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Pract Gastroenterol.* 2019;43(4):84-91.
5. Kolar M, Duricova D, Bortlik M, et al. Infliximab Biosimilar (Remsima™) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):91-100.
6. Lukas M, Malickova K, Kolar M, et al. Switching from originator adalimumab to the biosimilar sb5 in patients with inflammatory bowel disease: Short-term experience from a single tertiary clinical centre. *J Crohns Colitis.* 2020;14(7):915-9.
7. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med.* 2019;285(6):653-69.
8. Reinisch W, Jang BI, Borzan V, et al. A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year result from a Phase I open-label randomised controlled trial in patients with active Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(Suppl 1):S066-S067.
9. Radin M, Sciascia S, Roccatello D, et al. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Bio Drugs.* 2017;31(1):37-49.
10. Mak JWY, Sung JY. The Use of Biologics and Biosimilar in Asian patients with IBD: Are we ready? *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(8):1269-70.
11. Kim NH, Lee JH, Hong SN, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1523-32.
12. Nakagawa T, Kobayashi T, Nishikawa K, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 is interchangeable with its originator for patients with inflammatory bowel disease in real world practice. *Intest Res.* 2019;17(4):504-15.
13. Sagami S, Nishikawa K, Yamada F, et al. Post-marketing analysis for biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease compared with external data of originator infliximab in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2091-100.
14. Feagan BG, Lam G, Ma C, et al. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(1):31-40.
15. Haifer C, Srinivasan A, Menon S, et al. Switching Australian patients with moderate to severe inflammatory bowel disease from originator infliximab to biosimilar Inflectra: Interim results from a multicenter parallel cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(S2):115-65.
16. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(10):1633-52.
17. Hanauer S, Liedert B, Balsler S, et al. Safety and efficacy of BI 695501 versus adalimumab reference product in patients with advanced Crohn's disease (VOLT-AIRE-CD): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):816-25.
18. Gulacsi L, Pentek M, Rencz F, et al. Biosimilars for the management of inflammatory bowel diseases: economic considerations. *Curr Med Chem.* 2019;26:259-69.
19. NHS Improvement. The NHS saves £324 million in a year by switching to better value medicines [internet]. Reino Unido: NHS; 2018 [actualizado: 18 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2018/07/nhs-saves-324-million-year-switching-to-better-value-medicines/#:~:text=News-,The%20NHS%20saves%20%C2%A3324%20million%20in%20a,switching%20to%20better%20value%20medicines&text=The%20NHS%20saved%20%C2%A3324,to%20be%20achieved%20this%20year>
20. Mulcahy A, Hlavka J, Case S. Biosimilar Cost Savings in the United States: Initial Experience and Future Potential. *Rand Health Q.* 2018;7(4):3.

## CAPÍTULO 25

# Utilidad de vedolizumab en enfermedad intestinal inflamatoria

Alejandra Canales Barragán y Manuel Alejandro Martínez Vázquez

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es un estado autoinmune heterogéneo de inflamación crónica, de etiología multifactorial y con fisiopatología compleja. El abordaje de cada paciente es único, la elección de tratamiento depende de la severidad, la extensión y el patrón de actividad de la enfermedad (respuesta previa al tratamiento, edad del paciente, los efectos adversos de los medicamentos y las manifestaciones extraintestinales). Los biológicos se utilizan en la EII moderada y severa, siendo los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) los primeros en ser estudiados y utilizados. El abordaje terapéutico actual busca desarrollar inhibición de vías alternas de señalización que bloquean el desarrollo de la fisiopatología de la enfermedad. En este camino el vedolizumab (VDZ) es el primer y hasta este momento único biológico desarrollado específicamente para esta enfermedad.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El VDZ es un anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe selectivamente la migración de las células T del tracto gastrointestinal antagonizando la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y su ligando MAdCAM-1, expresada en la vasculatura intestinal<sup>1</sup>. Está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) activa leve a severa, refractario al tratamiento convencional y a los inhibidores del TNF- $\alpha$ . Es decir, bloquea la translocación celular de los linfocitos de la sangre al tejido inflamatorio intestinal, disminuyendo el proceso inflamatorio local.

### Indicaciones de la terapia con vedolizumab

El VDZ está indicado principalmente para el tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en

pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta, intolerantes al tratamiento convencional o falla a un antagonista del TNF- $\alpha$ <sup>1</sup>. Igualmente se puede indicar en pacientes con EC activa, de moderada a grave, que cuenten con las características ya mencionadas.

### DOSIFICACIÓN

La dosis de tratamiento recomendada de VDZ puede variar dependiendo del subtipo de EII. El abordaje terapéutico se divide en dos fases, la inducción de remisión y el mantenimiento. En la fase de inducción de pacientes con CU se recomienda administrar VDZ intravenoso de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6. En la fase de mantenimiento se administran 300 mg cada ocho semanas, en caso de no lograr el mantenimiento se puede cambiar el abordaje terapéutico a 300 mg cada cuatro semanas. En los pacientes con EC la fase de inducción es similar, se recomienda una dosis de VDZ intravenoso de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6, y cada ocho semanas en la etapa de mantenimiento. En aquellos pacientes que no han mostrado una respuesta óptima al tratamiento se ha demostrado benéfico administrar una dosis extra de 300 mg en la semana 10, y si logran entrar en remisión se recomienda continuar cada ocho semanas.

### ENSAYOS CLÍNICOS EN COLITIS ULCERATIVA

La eficacia, tolerabilidad y seguridad del VDZ fueron comprobadas mediante diversos ensayos clínicos GEMINI (estudios aleatorizados y ensayos doble ciego controlados con placebo). Dentro del estudio GEMINI 1 se aprobó el uso de VDZ en 800 pacientes con CU moderada a severa refractaria al tratamiento estándar o que mostraron una respuesta negativa a los antagonistas del TNF- $\alpha$  o

esteroides. Se dividió en dos grupos cohortes de inducción, en un estudio doble ciego con 374 pacientes asignados aleatoriamente a recibir 300 mg IV de VDZ o placebo durante la semana cero y en la segunda semana<sup>2</sup>. Se agregó un segundo grupo cohorte de ciego abierto de pacientes que recibieron VDZ (*open label*) con el propósito de lograr el tamaño de muestra requerido para la fase de mantenimiento. En la fase de inducción se logró una respuesta clínica del 47.1% en pacientes con VDZ y del 25.5% en pacientes placebo dentro de la semana 6<sup>2</sup>.

A aquellos pacientes de ambos grupos que lograron la remisión clínica en la sexta semana se les administraron 300 mg de VDZ cada cuatro u ocho semanas, o placebo hasta la semana 52. Los resultados de remisión clínica en la semana 52 durante la fase de mantenimiento demostraron resultados parecidos a los de inducción. Aquellos en tratamiento de cada cuatro semanas mostraron una respuesta clínica del 44.8%, del 41.8% en el grupo de cada ocho semanas y del 15.9% los de placebo<sup>2</sup>.

En GEMINI 1 la severidad de la enfermedad se basa en la clasificación de Mayo. Los pacientes deben cumplir con un puntaje entre 6 y 12 más un puntaje subendoscópico  $\geq 2$ . Las puntuaciones en la clasificación de Mayo se manejan entre 0-12, entre más alto el puntaje, mayor gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, la respuesta clínica al VDZ se define como una reducción en la puntuación de Mayo de al menos 3 puntos más una disminución de al menos el 30% de la puntuación inicial, con una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  y una subpuntuación absoluta de sangrado rectal  $\leq 1$ .

Conclusiones del estudio GEMINI 1, aquellos pacientes en etapa de inducción o mantenimiento bajo tratamiento de VDZ mostraron una mayor remisión clínica. Asociada a tasas más altas de remodelación de la mucosa y una remisión libre de esteroides sin mostrar una diferencia clara entre las cuatro y ocho semanas de tratamiento.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN

A diferencia de GEMINI 1, donde se estudió a pacientes con CU, GEMINI 2 utilizó un grupo poblacional de pacientes con EC. De esta forma se observó la respuesta al tratamiento con VDZ en los dos diferentes fenotipos de EII.

GEMINI 2 es un estudio doble ciego compuesto de 368 pacientes con EC activa sin respuesta a esteroides, fármacos inmunosupresores o fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Para medir la respuesta al tratamiento se utilizó el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI). El grupo población del estudio contaban con un CAI de 220-450, más uno de los siguientes hallazgos: proteína C reactiva  $> 2.87$  mg/l, una

colonoscopia donde se documentaron  $\geq 3$  úlceras grandes o  $\geq 10$  úlceras aftosas o una calprotectina fecal  $\geq 250$   $\mu\text{g/g}$  en conjunto con un estudio de imagen que revele la presencia de úlceras (tomografía computarizada, resonancia magnética, radiografía o una cápsula endoscópica).

Se administraron 300 mg de VDZ o placebo dentro de la semana cero y la segunda semana. Igualmente se agregó un grupo ciego abierto de 747 pacientes. Con una respuesta de remisión en la etapa de inducción del 31.4 con VDZ y del 25.7 en placebo durante la 6.ª semana<sup>2</sup>.

En la fase de mantenimiento, 461 pacientes recibieron 300 mg de VDZ cada cuatro u ocho semanas o placebo hasta la semana 52. Los resultados demostraron que aquellos pacientes que recibieron VDZ lograron una mayor remisión clínica. Con buenos resultados libres de esteroides, sin embargo con poca mejoría en el recambio de la mucosa intestinal.

En GEMINI 3 se estudió un grupo de 315 pacientes con EC activa moderada o severa, sin respuesta a esteroides, fármacos inmunosupresores o fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Se administraron aleatoriamente 300 mg de VDZ o placebo dentro de la semana cero, la segunda semana y la sexta semana. A diferencia de los estudios previos, aquí se observó una remisión clínica hasta la décima semana. Se permitió una 4.ª dosis de VDZ durante la décima semana, en pacientes que continúan con la enfermedad activa en la etapa de inducción buscando lograr la remisión<sup>2</sup>. La revisión del 2018 por Scribano proporciona una tabla comparativa de los resultados de la fase III de los ensayos controlados aleatorizados (GEMINI) en pacientes con CU y EC activa tratados con VDZ (Tabla 1).

## EVIDENCIA VIDA REAL

El estudio VICTORY tuvo el objetivo de cuantificar la seguridad y la eficacia de VDZ en pacientes con CU, e identificar predictores de respuesta al tratamiento. El grupo de estudio constaba de pacientes con síntomas activos y al menos un seguimiento clínico o endoscópico después del inicio del VDZ independientemente del estado de respuesta después de la inducción. De estos, el 71% tuvo tratamiento previo con anti-TNF- $\alpha$ <sup>3</sup>. El resultado del estudio dependió de la variabilidad de las características de los pacientes, características de la enfermedad, y la temporalidad del inicio de tratamiento con VDZ.

El éxito del VDZ se midió por diversos parámetros. Primero se analizó la efectividad del tratamiento en aquellos pacientes que lograron la remisión clínica y endoscópica en GEMINI 1 dentro de los primeros 6-12 meses con una respuesta clínica acumulativa del 36 al 51% respectivamente<sup>3</sup>. En segundo término, se engloban diferentes

**Tabla 1. Resultados de la fase III de los ensayos controlados aleatorizados en pacientes tratados con vedolizumab en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn**

Estudio	n (pacientes)	Etapa del ensayo	Tratamiento	Respuesta clínica (%)	Remisión clínica (%)	Remisión libre de esteroides	Cicatrización de la mucosa
GEMINI 1	374	Inducción	300 mg	47.1	16.9	–	40.9
			Placebo	25.5	5.4	–	24.8
		Mantenimiento	300 mg cada 4 semanas	–	44.8	45.2	56.0
			300 mg cada semanas	–	41.8	31.4	51.6
GEMINI 2	368	Inducción	300 mg	31.4	14.5	–	–
			Placebo	25.7	6.8	–	–
		Mantenimiento	300 mg cada 4 semanas	45.5	36.4	28.8	–
			300 mg cada 8 semanas	43.5	39	31.7	–
GEMINI3	315	Inducción	300 mg	–	15.2	–	–
			Placebo	–	12.1	–	–

Adaptada de Scribano, 2018<sup>2</sup>.

aspectos de medición para abordar los resultados acumulativos de efectividad. La remisión clínica se define como una reducción de los síntomas y la severidad del CU  $\leq$  50% tomando como referencia la evaluación global del médico (PGA). Se logró una respuesta a los 96 días, una remisión a los 195 días, y los pacientes vírgenes a los inmunosupresores anti-TNF- $\alpha$  mostraron una respuesta y una remisión más a los 77 días<sup>3</sup>. La remisión libre de corticosteroides fue en aquellos pacientes que se les dio una dosis única de esteroides al inicio en conjunto con VDZ y lograron cumplir con alguno de los diferentes criterios previamente mencionados para probar la efectividad del tratamiento. Con resultados a los 215 días, y en pacientes vírgenes a los inmunosupresores anti-TNF $\alpha$  mostraron una respuesta de 147 días<sup>3</sup>. Por último, la remisión endoscópica se determinó con un puntaje de Mayo  $\leq$  0, y una respuesta al tratamiento  $\leq$  1. Con resultados a los 195 días, sin embargo, sin lograr resultados en pacientes vírgenes a los inmunosupresores anti-TNF- $\alpha$ <sup>3</sup>.

Se comprobó la seguridad del VDZ mediante la tasa de efectos adversos presentados en los pacientes durante el transcurso del tratamiento. Con un total de 15 reacciones de infusión de las 2,483 que se pusieron, con predominio de *rash* durante la primera y segunda dosis de VDZ<sup>3</sup>. Se presentaron infecciones severas en un 6%, principalmente por *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, y colitis por citomegalovirus. Todos los pacientes que presentaron infecciones severas tuvieron exposición previa a anti-TNF- $\alpha$ . Se presentaron eventos adversos en un 4%, de origen infeccioso y no infeccioso que llevaron al abandono del tratamiento. La exposición previa al antagonista del TNF- $\alpha$  incrementa la incidencia de riesgo de requerir una colectomía, entre mayor exposición previa, mayor el riesgo<sup>1</sup>. Un

grupo de pacientes mostraron ser refractarios al tratamiento y terminaron en colectomía. Se mostraron resultados del 6 y 13% de incidencia a los 6 y 12 meses respectivamente<sup>3</sup>. Aquellos sin exposición previa a los anti-TNF- $\alpha$  obtuvieron cifras menores de intervención quirúrgica. No se asoció a leucoencefalopatía multifocal progresiva ni a malignidad, como lo son otros tratamientos de anticuerpos monoclonales como los antagonistas del TNF y el inhibidor de integrinas natalizumab<sup>1</sup>.

## VEDOLIZUMAB A LARGO PLAZO

El GEMINI LTS es un estudio abierto de fase III que inició en mayo de 2009 en el cual se inscribió a pacientes con CU o EC de cuatro ensayos clínicos anteriores y pacientes sin tratamiento previo con VDZ. Se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia a largo tiempo y seguridad del tratamiento. Se tomaron en consideración los resultados informados por los pacientes y fueron criterios de valoración exploratorios. No se reportaron nuevos efectos adversos al tratamiento que comprometieran su seguridad y se garantizó su uso a largo tiempo con resultados de eficacia de una remisión continua de 400 semanas en etapa de mantenimiento del 33% en paciente con CU y del 28% en Crohn<sup>4</sup>.

## MODELOS PREDICTIVOS DE RESPUESTA A VEDOLIZUMAB

La necesidad de predecir ha sido ampliamente discutida y se han desarrollado instrumentos como este con validación externa de un modelo de predicción clínica



para los resultados del tratamiento con VDZ, con un buen rendimiento y precisión generales. Mismo que constituye una herramienta para ayudar a guiar a los proveedores sobre el posicionamiento adecuado de VDZ dentro de los algoritmos de tratamiento actuales. Según este modelo, el posicionamiento ideal de VDZ puede ser temprano en el curso de la enfermedad antes de la exposición a los antagonistas del TNF y antes del desarrollo de complicaciones relacionadas con la EC. Las variables que toma en cuenta el modelo son estas: proteína C reactiva, remisión clínica, remisión sin corticosteroides, cicatrización de mucosas, remisión profunda sin corticosteroides y TNF<sup>5</sup>.

## UTILIDAD EN POUCHITIS

Un ensayo reciente doble ciego controlado con placebo en pacientes con reservoritis crónica (pouchitis), donde el VDZ fue más eficaz que el placebo con respecto al punto final primario de mPDAI (*Modified Pouchitis Disease Activity Index*), de forma interesante concluye a favor de VDZ sobre placebo. También se observaron con respecto a la remisión definida por mPDAI en la semana 34 (diferencia: 17 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0-35), respuesta definida por mPDAI en la semana 14 (diferencia: 30 puntos porcentuales; IC95%: 8-48) y en la semana 34 (diferencia: 22 puntos porcentuales; IC95%: 2-40) y remisión definida por PDAI en la semana 14 (diferencia: 25 puntos porcentuales; IC95%: 8 a 41) y en la semana 34 (diferencia: 19 puntos de porcentaje; IC95%: 2-37)<sup>6</sup>.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, el VDZ es un anticuerpo monoclonal humanizado, que, debido a su mecanismo de inhibición selectivo de integrinas, ayuda a disminuir la respuesta inflamatoria crónica en la mucosa intestinal. La efectividad y seguridad del fármaco se comprobó mediante los estudios previamente mencionados, cada uno con diferentes parámetros y variables. A diferencia de los agentes antagonistas del TNF- $\alpha$ , el VDZ demostró un rango de seguridad aceptable para los pacientes. Los efectos adversos encontrados fueron del 4-6%, específicamente englobando el riesgo de infecciones graves y eventos adversos complicados. Con estos resultados el VDZ se muestra como una opción segura de tratamiento para la inflamación crónica de la mucosa, sin ser un riesgo para la salud del paciente.

Se lograron resultados positivos en cuanto la respuesta al tratamiento con VDZ y la inducción de remisión en pacientes con CU activa moderada a severa a diferencia

de los pacientes con EC activa moderada a severa. En GEMINI 1 un grupo considerable de pacientes logró resultados clínicos y endoscópicos de gran importancia alcanzando la remisión dentro de la sexta semana y en la etapa de mantenimiento se logró la remisión libre de corticosteroides. Podemos decir que la temporalidad de la dosis de infusión es independiente a los resultados obtenidos. Debido a que se observaron cambios mínimos entre los pacientes que recibían cada cuatro o seis semanas su dosis de VDZ. En los pacientes con EC la respuesta al tratamiento con VDZ reportó cierta mejoría clínica y un porcentaje bajo de pacientes lograron entrar en remisión. Una de las características más importantes observadas fue la poca respuesta de cicatrización de la mucosa<sup>7</sup>. Incluso como los resultados no fueron los esperados se recomienda una dosis extra de VDZ dentro de la décima semana buscando lograr la remisión, siendo un pequeño porcentaje quienes lo lograron. Analizando los resultados en GEMINI 1 y en VICTORY podemos observar que la eficacia del VDZ en CU está inversamente correlacionada con la exposición previa a los antagonistas del TNF- $\alpha$ , con una reducción del efecto de mayor magnitud observada en aquellos pacientes que han fracasado con más de dos agentes antagonistas del TNF $\alpha$ . Debido a que la eficacia del tratamiento se ve significativamente afectada por la exposición previa a los antagonistas del TNF- $\alpha$ . Llevando a considerar la manera en que se escala el tratamiento, poniendo de primera instancia el abordaje de VDZ en pacientes con enfermedad de CU activa moderada a severa.

La seguridad y eficacia del VDZ es buena y con datos sólidos en corto y largo plazo (GEMINI LTS) además de vida real.

Es importante que el clínico se familiarice con herramientas o modelos predictivos para que pueda perfilar al paciente de la mejor manera.

## BIBLIOGRAFÍA

- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and crohn's disease. *Gut*. 2016;66(5):839-51.
- Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-67.
- Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1345.
- Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-65.
- Dulai PS, Boland BS, Singh S, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(3):687-95.e10.
- Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al.; EARNEST Study Group. Vedolizumab for the Treatment of Chronic Pouchitis. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1191-200.
- Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1007-1018.e7.

## CAPÍTULO 26

# Eficacia del ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisángela Meza López

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluye a dos entidades que son la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas pueden presentar un curso clínico que no responde a tratamiento convencional e incluso a terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) a pesar de la optimización de este, por lo cual existen nuevas terapias con diferentes mecanismos de acción que permitan un mejor control de la EII, disminuyendo así las complicaciones y mejorando la calidad de vida. Entre las nuevas terapias se encuentran inhibidores de interleucinas (IL) como ustekinumab, risankizumab, mirikizumab y guselkumab<sup>1</sup>. En el presente capítulo se enfoca a todos los aspectos relacionados con ustekinumab.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 $\kappa$  que se une a la subunidad p40 que comparten las IL 12 y 23, por lo que inhibe la acción de ambas<sup>2</sup>. Estudios *in vitro* demostraron que el ustekinumab impide la interacción entre estas moléculas y su receptor localizado en la membrana celular, IL-12R $\beta$ <sup>2</sup>, pero no puede inhibir a las IL que ya se encuentren unidas al receptor<sup>3</sup>.

La IL-23 es una citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos y células dendríticas en el epitelio intestinal, y es un mediador crucial para la diferenciación y maduración de los linfocitos Th17, así como la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos<sup>4</sup>. La unión de IL-12 a sus receptores en los linfocitos lleva a la proliferación de Th1<sup>4</sup> y la activación de estos junto con Th17 aumenta la producción de IL proinflamatorias como IL-17, TNF- $\alpha$  e interferón gamma, lo que perpetúa la inflamación a nivel intestinal<sup>5</sup>.

## ESTUDIOS PIVOTALES

### Colitis ulcerosa crónica idiopática

El estudio UNIFI fue un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que estudió la eficacia de ustekinumab como terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderado a grave que no hayan tenido respuesta o hayan presentado efectos adversos a la terapia convencional, anti-TNF- $\alpha$  y/o vedolizumab<sup>6</sup>.

En la fase de inducción, 961 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 130 mg de ustekinumab por vía intravenosa (IV), 6 mg/kg o placebo. Aquellos pacientes que presentaron respuesta clínica a las ocho semanas fueron incluidos en la fase de mantenimiento. Durante el mantenimiento a 523 pacientes se les administró 90 mg subcutáneo (SC) de ustekinumab cada ocho semanas, 90 mg SC cada 12 semanas o placebo hasta la semana 40<sup>6</sup>.

Los resultados en la fase de inducción mostraron que el ustekinumab fue superior al placebo para remisión clínica en los grupos de 130 mg, 6 mg/kg o placebo (15.6, 15.5 y 5.3% respectivamente;  $p < 0.001$ ), mejoría endoscópica (26.3, 27 y 13.8% respectivamente;  $p < 0.001$ ), respuesta clínica (51.3, 61.8 y 31.1% respectivamente;  $p < 0.001$ ) y remisión histológica/endoscópica de la mucosa (20.3, 18.4 y 8.9% respectivamente;  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>.

Durante el mantenimiento se encontró que el ustekinumab fue superior al placebo a la semana 44 para mantenimiento de la remisión clínica en los grupos de 90 mg SC cada 12 semanas, 90 mg cada ocho semanas y placebo (38.4, 43.8 y 24% respectivamente;  $p < 0.001$ ); mantenimiento de la respuesta clínica (68, 71 y 44.6% respectivamente;  $p \leq 0.001$ ); mejoría endoscópica (43.6, 51.5 y 28.6% respectivamente;  $p < 0.001$ ) y remisión libre de esteroides (37.8, 42 y 23.4% respectivamente;  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>.

## Enfermedad de Crohn

Para la EC, los estudios fase III que se llevaron a cabo fueron UNITI-1 y 2 para inducción a la remisión y IM-UNITI para mantenimiento de la remisión, los cuales consistieron en tres estudios aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo. En el estudio UNITI-1 se enlistaron pacientes con historia de haber sido tratados con algún anti-TNF- $\alpha$ , mientras que en el UNITI-2 se incluyeron aquellos con enfermedad refractaria o intolerante al tratamiento convencional (inmunomoduladores o glucocorticoides) y aquellos que presentaron respuesta en la fase de inducción continuaron en el estudio IM-UNITI de mantenimiento<sup>7</sup>.

En ambas fases de inducción los pacientes fueron asignados de forma aleatoria (UNITI-1: 741 pacientes, de los cuales aproximadamente el 50% eran no respondedores o con efectos adversos a anti-TNF- $\alpha$  y UNITI-2: 628 pacientes) para recibir una infusión IV de 130 mg de ustekinumab, aproximadamente 6 mg/kg o placebo. Aquellos con respuesta a la terapia de inducción en la semana 8 se aleatorizaron en tres grupos para recibir 90 mg de ustekinumab SC cada ocho o 12 semanas, o placebo hasta la semana 44<sup>7</sup>.

En la cohorte UNITI-1, el ustekinumab fue superior al placebo en relación con respuesta clínica a la semana 8: 33.5% para 130 mg, 37.8% para 6 mg/kg y 20.2% para placebo ( $p = 0.001$  y  $p < 0.001$  respectivamente); la remisión clínica se alcanzó en el 15.9% de los que recibieron 130 mg IV, el 20.9% a dosis de 6 mg/kg y el 7.3% con placebo ( $p = 0.003$  y  $p < 0.001$  respectivamente). Para la cohorte UNITI-2, los resultados mostraron respuesta clínica a la semana 8, fue del 47.4% para 130 mg, el 57.9% para 6 mg/kg y el 32.1% para el grupo placebo ( $p < 0.001$  para ambas dosis), mientras que la remisión clínica fue del 30.6% en aquellos con 130 mg, el 40.2% en 6 mg/kg y el 19.6% con placebo ( $p = 0.009$  y  $p < 0.001$  respectivamente)<sup>7</sup>.

En la fase de mantenimiento los resultados reportaron que ustekinumab fue superior al placebo para lograr remisión clínica a la semana 44 en el 48.8% para la dosis de 90 mg cada 12 semanas, el 53.1% en 90 mg cada ocho semanas y el 35.9% para placebo ( $p = 0.040$  y  $p = 0.005$  respectivamente); la respuesta clínica fue mayor en aquellos pacientes con ustekinumab con 58.1, 59.4 y 44.3% respectivamente ( $p = 0.03$  y  $p = 0.02$ ); el mantenimiento de la remisión clínica y la remisión libre de esteroides fue estadísticamente significativo solo en aquellos que recibieron ustekinumab cada ocho semanas comparado con placebo (66.7 contra 45.6%,  $p = 0.007$  para mantenimiento de la remisión y 46.9 contra 29.8%,  $p = 0.004$  para la remisión libre de esteroides)<sup>7</sup>.

La eficacia y seguridad demostrada en los estudios pivotaes fase III llevaron a la aprobación para el uso de

ustekinumab en pacientes con CUCI moderada a grave refractaria o intolerante a corticosteroides, inmunomoduladores y/o terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>2</sup>.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO

El ustekinumab fue aprobado inicialmente en 2009 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de psoriasis, posteriormente se aprobó para artritis psoriásica en el 2013, para EC en el 2016 y finalmente para CUCI en el 2019<sup>2</sup>.

El esquema aprobado por la FDA para EII se basa en una fase de inducción de ustekinumab en infusión IV con dosis de acuerdo con el peso del paciente:  $\leq 55$  kg se administran 260 mg, entre 55 kg y 85 kg se administran 390 mg, y  $> 85$  kg 520 mg (aproximadamente 6 mg/kg), con esquemas de intervalo de administración de ocho a 12 semanas por vía subcutánea<sup>2</sup>; dependiendo de si el paciente se encuentra en remisión sostenida se podría optar por el esquema de cada 12 semanas<sup>8</sup>.

A diferencia de los anti-TNF- $\alpha$ , donde está indicado el uso concomitante con inmunomoduladores (especialmente tiopurinas), se demostró que aumenta la farmacocinética del fármaco al disminuir la inmunogenicidad<sup>9</sup>. En el caso de ustekinumab no es necesario el uso concomitante de inmunomoduladores, ya que se ha observado que no presenta cambios en la concentración sérica de ustekinumab, en su depuración, ni en los niveles de anticuerpos antifármaco<sup>10-12</sup>. Se han reportado baja inmunogenicidad con una incidencia de anticuerpos antifármaco en el 3.4% en pacientes con CUCI y el 2.7% en pacientes con EC<sup>10,11</sup>.

La evidencia hasta el momento señala que el tratamiento combinado con tiopurinas no está asociado con mayor eficacia de ustekinumab para CUCI ni para EC<sup>13</sup>, por lo tanto, actualmente no está indicada la terapia combinada con inmunomodulador más ustekinumab en el tratamiento de la EII.

## Optimización del tratamiento

La optimización es una práctica que se utiliza en aquellos pacientes con pobre respuesta o falla al tratamiento y que no presentan inmunogenicidad (anticuerpos contra el fármaco). Consiste en acortar los intervalos de administración de cada 12 a ocho semanas o bien de cada ocho semanas a mensual. Para la optimización es indispensable la medición sérica de niveles de fármaco, así como de anticuerpos contra este, sin embargo para ustekinumab la evidencia sobre el momento ideal para la medición de niveles y para la optimización del tratamiento aún no es

clara. Se ha sugerido que esta medición se realice en pacientes que no respondieron a la inducción y en aquellos hayan perdido respuesta durante la fase de mantenimiento (no respondedores secundarios)<sup>14</sup>.

Un estudio multicéntrico realizado en Finlandia en pacientes con EC en tratamiento con ustekinumab reportó que hasta un tercio de los pacientes requirieron optimización del fármaco (disminuir el intervalo de las dosis) en donde las principales razones para la optimización fueron la respuesta insuficiente (71%) y pérdida de respuesta (13.5%)<sup>15</sup>. Un estudio retrospectivo que incluyó 110 pacientes con EC fueron sometidos a optimización del tratamiento (90 mg de ustekinumab SC cada cuatro semanas), se encontró que el 28% alcanzó remisión clínica y el 42% presentó respuesta clínica<sup>16</sup>.

En pacientes con CUCI tratados con ustekinumab se reportó que la necesidad de optimización del tratamiento fue del 42.6%, donde las principales razones fueron la no respuesta a la terapia de inducción y pérdida de respuesta durante el mantenimiento, de estos pacientes optimizados el 55% presentó remisión y el 67.5% respuesta clínica entre las 12-16 semanas posterior a la optimización<sup>17</sup>.

Se ha reportado que la optimización temprana del tratamiento (primeras 16 semanas) está asociada a mejores desenlaces clínicos<sup>18</sup>. A pesar de que los resultados parecen estar a favor de la optimización como medida para mejorar la respuesta o lograr la remisión en pacientes seleccionados, aún falta evidencia para establecer el papel de esta en la terapia con ustekinumab, además la disponibilidad de la medición de niveles puede llegar a ser una medida costosa y no accesible para todos los hospitales.

## EFICACIA

El estudio de extensión a tres años a partir del estudio UNIFI para CUCI reportó que la remisión sintomática se logró en alrededor del 50% de los pacientes, con resultados similares para la remisión sintomática libre de esteroides (51.2 y 55.1% para dosis cada 12 y ocho semanas respectivamente)<sup>19</sup>. Por otra parte, los estudios de extensión para EC a cinco años a partir del IM-UNITI reportaron remisión clínica en el 34.4 y 28.7% con dosis cada ocho o 12 semanas respectivamente, donde la mayoría de los pacientes se encontraban sin esteroides<sup>12</sup>.

Un metaanálisis realizado en 2020 reportó que a entre las 8-16 semanas de la inducción con ustekinumab en pacientes con EC la remisión clínica se logró en el 34%, y para CUCI fue del 31% a las 12-16 semanas posteriores a la dosis de inducción<sup>20</sup>. La respuesta clínica se reportó en el 60% posterior a la inducción y el 42% al año de tratamiento para pacientes con EC<sup>20</sup>.

El estudio GETAID fue una cohorte multicéntrica de pacientes con CUCI en tratamiento con ustekinumab donde se estudió su eficacia entre las semanas 12 y 16, encontrándose remisión clínica en el 39.8%, respuesta clínica en el 53.4%, remisión clínica libre de esteroides en el 35% y una disminución significativa en los niveles de proteína C reactiva<sup>21</sup>. El estudio ENEIDA siguió a estos pacientes a largo plazo y reportó una tasa de remisión clínica similar, con un 39% de pacientes a la semana 24, un 33% a la semana 52 y hasta un tercio lograron remisión libre de esteroides<sup>13</sup>.

Los porcentajes de discontinuación del tratamiento varían de acuerdo con los distintos estudios, en el estudio GETAID se reportó una suspensión del tratamiento del 9.7% entre las 12 a las 16 semanas<sup>21</sup>. Mientras que otros estudios reportan porcentajes más altos que van desde el 36 hasta el 46%, sin embargo estos porcentajes se calcularon a tiempos mayores que 16 semanas<sup>12,21,22</sup>. Las principales razones para la suspensión del tratamiento son la falta de respuesta, pérdida de respuesta, efectos adversos y necesidad de intervención quirúrgica<sup>12,13,21-23</sup>.

## Enfermedad de Crohn fenotipo fistulizante

La terapia de primera línea actualmente para la EC fistulizante son los anti-TNF- $\alpha$  combinados con tiopurinas y/o antibióticos, sin embargo, a pesar de las medidas de tratamiento oportunas en estos pacientes, aproximadamente solo la mitad logran remisión sostenida<sup>24</sup>, por lo que se ha buscado la eficacia de otras terapias biológicas como ustekinumab.

El estudio BioLap realizado en Francia fue una cohorte retrospectiva que estudió la eficacia del ustekinumab en 207 pacientes con EC con afectación perianal activa y en remisión. Se encontró que de los pacientes que se encontraban con actividad de la enfermedad, el 38.5% lograron mejoría clínica a los seis meses, el 50% de los que contaba con estudio de imagen presentaron mejoría en la resonancia magnética, mientras que en aquellos sin enfermedad activa el 22% presentaron recurrencia a los seis meses<sup>24</sup>.

Un metaanálisis encontró que el 41% de los pacientes con enfermedad fistulizante presentaron respuesta clínica y el 17% remisión después de una sola dosis de ustekinumab, y la proporción de la respuesta aumentó hasta el 56% después de un año de terapia<sup>25</sup>. Por otro lado, en el estudio IM-UNITI se señaló que el 77.4% de los pacientes con fístula presentaron respuesta, definida como reducción  $\geq 50\%$  en el drenaje de fístulas<sup>12</sup>. Las diferencias entre los porcentajes de respuesta entre distintas series pueden estar influenciadas por el tiempo de seguimiento de estos pacientes, indicando probablemente que a mayor tiempo de tratamiento las tasas de respuesta aumentan, sin

embargo aún faltan estudios prospectivos y diseñados con el objetivo de valorar la eficacia de ustekinumab en la enfermedad perianal y/o fenotipo fistulizante.

### Predictores de no respuesta

Se ha expuesto que los factores asociados a menores concentraciones séricas de ustekinumab durante el mantenimiento e inducción son aquellos relacionados con la inflamación o gravedad de la enfermedad como los niveles de proteína C reactiva, calprotectina fecal y los relacionados con la depuración del fármaco como albúmina y anticuerpos anti-fármaco tanto en CUCI como en EC<sup>10,11</sup>, por lo que se sugiere que entre mayor sea el grado de inflamación la distribución se ve afectada y por lo tanto su biodisponibilidad. El estudio ENEIDA reportó que niveles más altos de proteína C reactiva son un marcador predictor para no lograr la remisión a la semana 16, mientras que niveles más bajos de gravedad endoscópica correlacionaron con mayor remisión clínica a la semana 16<sup>13</sup>.

Un punto importante que considerar para la eficacia del ustekinumab es que la mayoría de los pacientes con EI incluidos en los estudios tienen antecedente de enfermedad refractaria a tratamiento con biológicos (anti-TNF- $\alpha$  o vedolizumab), y como se ha reportado en distintas series, el uso previo de biológico es un factor para menores tasas de respuesta, remisión clínica, remisión libre de esteroides y menor interrupción del tratamiento, entre otros desenlaces<sup>12,19,21</sup>, por lo que su mayor valor como terapia de elección para la EI puede encontrarse en pacientes sin antecedente de refractariedad o intolerancia a otras terapias biológicas, especialmente a los anti-TNF- $\alpha$ .

Factores como la duración de la enfermedad, localización y fenotipo, sexo o tabaquismo no se han asociado como predictores de falta de respuesta o falla a esta<sup>26</sup>. Un estudio reportó que la edad avanzada fue un factor asociado a menor respuesta al tratamiento<sup>27</sup>, mientras que en el estudio UNITI-1 se reportó que una menor edad se asoció a respuesta clínica<sup>7</sup>, estableciendo así que el ustekinumab pudiera ser una terapia más efectiva en pacientes jóvenes.

### USTEKINUMAB VS. ADALIMUMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN

Hasta la fecha solo se ha reportado un estudio cara a cara (*head to head*) de ustekinumab comparado con otra clase de biológico. El estudio SEAUVE fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que comparó la eficacia de ustekinumab contra adalimumab en pacientes con EC moderada a grave refractaria al tratamiento convencional sin antecedente de haber utilizado un biológico, y reportó que la eficacia en la inducción y mantenimiento

de la remisión clínica fue comparable a la semana 52 para ambas terapias biológicas (65% para ustekinumab y 61% para adalimumab) y con perfil de seguridad bueno sin diferencias significativas entre ambos<sup>28</sup>.

Estudios de la vida real han evaluado de manera retrospectiva el uso de ustekinumab contra vedolizumab en pacientes con historia de tratamiento con anti TNF- $\alpha$  en pacientes con EC y se ha reportado que ustekinumab fue superior a vedolizumab para alcanzar respuesta clínica durante el mantenimiento<sup>29,30</sup>. En otro estudio francés se reportó que ustekinumab fue superior en lograr remisión clínica libre de esteroides a la semana 54 comparado con vedolizumab (50.6 contra 40.6%;  $p = 0.047$ ) y así como también para normalizar los niveles de calprotectina fecal a la semana 14 con menores tasas de suspensión y no respuesta primaria<sup>30</sup>. Otros autores reportaron que ustekinumab fue superior a vedolizumab para lograr respuesta clínica durante la inducción pero no existieron diferencias significativas durante el mantenimiento de la remisión a la semana 52<sup>22</sup>. El perfil de seguridad es comparable entre ambas terapias<sup>22,30,31</sup>.

Hasta el momento, solamente un estudio reportó que no hubo diferencias en las semanas 14 y 52 entre ustekinumab y vedolizumab para la remisión clínica libre de esteroides, remisión clínica, necesidad de hospitalización y tratamiento quirúrgico<sup>31</sup>.

### SEGURIDAD

En los estudios de seguimiento se reportaron como efectos adversos más comunes la nasofaringitis, infección de vías respiratorias altas y empeoramiento de la actividad de la enfermedad<sup>19</sup>, y las tasas de seguridad reportaron ser similares entre los pacientes que recibieron placebo y ustekinumab<sup>12</sup>. Otros efectos adversos no infecciosos reportados en la literatura fueron artralgias, *rash*, prurito y cefalea<sup>20</sup>.

El riesgo de infecciones e infecciones graves es muy bajo, ya que se ha reportado para ustekinumab tasa para infecciones del 8% y para infecciones graves del 3.9%, las infecciones reportadas principalmente fueron pulmonares (14%) y gastrointestinales (7%), y no se ha presentado ninguna infección por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>20</sup>, así como tampoco se han asociado con el desarrollo de cáncer<sup>20</sup>.

### POBLACIONES ESPECIALES

#### Embarazo y lactancia

Debido a las características bioquímicas del ustekinumab se puede asumir que las concentraciones fetales de este fármaco son mínimas durante el inicio de la



gestación, y por lo tanto durante la organogénesis<sup>32</sup>. En un metaanálisis en pacientes con EII se reportó que no hubo diferencia en cuanto a tasas de abortos espontáneos, anomalías congénitas y partos eutócicos en pacientes embarazadas con ustekinumab comparado con la población general<sup>20</sup>.

La recomendación actual en el embarazo es que el ustekinumab se puede continuar, sin embargo es importante administrar la última dosis ocho a 12 semanas antes de la fecha estimada de parto o cesárea<sup>32</sup>. Estudios en modelos animales reportaron que los niveles de ustekinumab son bajos en la leche materna, además de que por sus características se asume que la molécula sufre proteólisis al llegar al estómago; actualmente no está contraindicada la lactancia en madres que se encuentren bajo tratamiento con ustekinumab<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con ustekinumab es eficaz y seguro para la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI o EC moderada a grave refractarios o intolerantes a tratamiento convencional y biológico incluyendo terapia anti-TNF- $\alpha$  e incluso vedolizumab. Debido a su alto perfil de seguridad puede ser considerado de primer línea en pacientes adultos mayores con antecedentes de neoplasias y que padezcan otras comorbilidades que contraindiquen el uso de inmunomoduladores o terapia anti-TNF. Debido a su baja inmunogenicidad puede ser usado como monoterapia sin la necesidad de agregar una tiopurina o metotrexato. Actualmente ya lo tenemos aprobado para su uso en EC y CUCI en nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

- Santiago P, Braga-Neto M, Loftus E. Novel Therapies for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2022;18(8):453-65.
- Stelara®: package insert. Maryland: Janssen Pharmaceuticals; 2023.
- Stelara®: package insert. Amsterdam: Janssen Pharmaceuticals; 2022.
- Almoradi A, Hanzel J, Sedano R, et al. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *Bio Drugs*. 2020;34(6):713-21.
- Roda G, Chien S, Kotze P, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22.
- Sands B, Sandborn W, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
- Feaga B, Sandborn W, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
- Samaan M, Campbell S, Cunningham G, et al. Biologic therapies for Crohn's disease: optimising the old and maximising the new. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1210.
- Colombel J, Adedokun O, Gasink C, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1525-32.e1.
- Adedokun O, Xu Z, Marano C, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2244-55.e9.
- Adedokun O, Xu Z, Gasink C, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Clin Ther*. 2022;44(10):1336-55.
- Sandborn W, Rebeck R, Wang Y, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578-90.e4.
- Chaparro M, Garre M, Iborra M, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1846-51.
- Papamichael K, Cheifetz A, Melmed G, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-68.e3.
- Sipponen T, Af Björkstén C, Hallinen T, et al. A nationwide real-world study on dynamic ustekinumab dosing and concomitant medication use among Crohn's disease patients in Finland. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(6):661-70.
- Ollech J, Normatov I, Peleg N, et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):104-10.
- Dalal R, Eस्कilsen S, Barnes E, et al. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2399-401.
- Manlay L, Boschetti G, Pereira B, et al. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(12):1289-99.
- Abreu M, Rowbotham D, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16(8):1222-34.
- Honap S, Meade S, Ibrahim H, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):1018-35.
- Amor A, Filippi J, Abitbol V, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1039-46.
- Vincenzo M, Dolby V, Clark T, et al. A propensity score-matched, real-world comparison of ustekinumab vs. vedolizumab as a second-line treatment for Crohn's disease. The Cross Pennine study II. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(7):856-66.
- Thunberg J, Björkqvist O, Hedin C, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(7):631-9.
- Chapuis-Biron C, Kirchgessner J, Pariente B, et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(11):1812-20.
- Attaubi M, Burisch J, Seidelin J. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):53-8.
- Gisbert J, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2020;14(5):694-709.
- Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:640813.
- Sands B, Irving P, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200-11.
- Parrot L, Dong C, Carbonnel F, et al. Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):380-8.
- Manlay L, Boschetti G, Pereira B, et al. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(12):1289-99.
- Meyer A, Furnery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Comparative real-world effectiveness of vedolizumab and ustekinumab for patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(12):1454-62.
- Gisbert J, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs*. 2020;80(11):1085-100.

## CAPÍTULO 27

# Estratificación del riesgo y tratamiento personalizado en enfermedad inflamatoria intestinal

Fabián Juliao Baños

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad heterogénea, cada vez más común en nuestro medio, y en la cual es importante estratificar el riesgo individual para predecir el pronóstico, y tratar de realizar una medicina personalizada, porque ninguna estrategia de tratamiento va a ser efectiva para todos los pacientes<sup>1</sup>. Adicionalmente, sería muy interesante determinar la probabilidad de cada paciente de responder a determinado tratamiento, y su riesgo individual de desarrollar toxicidad a determinado fármaco. Existen progresos en medicina de precisión en EII que ayudan a predecir el curso de la enfermedad y el resultado del tratamiento. Por ejemplo, no hay duda de que un curso indolente de la EII requiere un tratamiento estándar, pero si el curso es más complicado, requiere un manejo más agresivo<sup>2</sup>.

## FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES

Tanto en enfermedad de Crohn (EC) como en colitis ulcerativa (CU) se han establecido factores pronósticos clínicos encontrados en diversos estudios. Un estudio noruego del grupo IBSEN, en 519 pacientes con CU, determinó que al momento del diagnóstico, una edad mayor de 40 años, CU extensa, necesidad de esteroides sistémicos y elevación de proteína C reactiva (PCR) > 30 mg/l o velocidad de sedimentación globular (VSG) > 30 mm/h son factores de riesgo de colectomía en los primeros 10 años de enfermedad<sup>3</sup>. Una revisión sistemática de 20 estudios de cohortes demostró que el sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 0.78 [0.68-0.90]) y el tabaquismo (OR: 0.55 [0.33-0.91]) tienen menor riesgo de colectomía, y

pacientes con colitis extensa (OR: 3.68 [2.39-5.69]), con necesidad de esteroides (OR: 2.10 [1.05-4.22]) y que han requerido hospitalización (OR: 4.13 [3.23-5.27]) tienen mayor riesgo<sup>4</sup>.

De otra parte, en el contexto de un paciente con CU aguda severa (CUAS) también se han determinado factores de riesgo tanto individuales como compuestos<sup>5</sup>. Un estudio retrospectivo con 196 pacientes en Oxford (Reino Unido) encontró que si un paciente presentaba un criterio de Truelove-Witts, la tasa de colectomía es del 8.5%, si tenía dos criterios era del 31%, y del 48% si presentaba tres criterios positivos<sup>6</sup>. Un estudio posterior encontró en 49 pacientes en Oxford (Reino Unido) que la combinación de 3-8 deposiciones al día y PCR > 45 mg/dl al día 3 de inicio de esteroides intravenosos, o más de ocho deposiciones al día, fue predictivo de colectomía en el 85% de los pacientes, a esto se le denomina el Índice de Oxford o de Travis<sup>7</sup>. Adicionalmente, se ha encontrado que niveles de calprotectina fecal, una proteína derivada del neutrófilo, por encima de 1,922.5 µg/g predicen colectomía en un 87% de los pacientes, a 1.1 años de seguimiento<sup>8</sup>. Un estudio prospectivo con 49 pacientes encontró que niveles de calprotectina fecal > 1,000 µg/g al día 3 de terapia con esteroides es predictor de no respuesta. De otro lado, una placa de rayos X de abdomen que muestre una dilatación colónica > 5.5 centímetros se asocia con un riesgo del 75% de colectomía<sup>5</sup>. Un índice más reciente demostró que niveles de albúmina ≤ 30 g/l, PCR ≥ 50 mg/l y Mayo score endoscópico de 3, predicen un 78.2% de no respuesta a esteroides intravenosos<sup>9</sup>.

Un estudio portugués en 1,210 pacientes con CU encontró que pacientes con colitis extensa, que han requerido hospitalización, sin inmunosupresores y refractarios a terapia con esteroides, tienen un 88% de riesgo de colectomía. Mientras que pacientes de sexo masculino,

< 40 años y colitis extensa tienen un 72% de riesgo de enfermedad progresiva, definida como la presencia de estenosis, pólipos postinflamatorios, colectomía, hospitalización, dos cursos o dependencia a esteroides, necesidad de terapia inmunosupresora o biológica<sup>10</sup>.

En EC también se han descrito factores pronósticos de la enfermedad<sup>11</sup>. Un estudio retrospectivo francés con 1,123 pacientes identificó el uso de esteroides (OR: 3.1 [2.2-4.4]), la edad < 40 años (OR: 2.1 [1.3-3.6]) y la presencia de enfermedad perianal (OR: 1.8 [1.2-2.8]) como factores de riesgo independiente de EC discapacitante dentro de cinco años del diagnóstico; se definió discapacitante como el uso de más de dos cursos de esteroides y/o dependencia a esteroides, presencia de síntomas discapacitantes por más de 12 meses, necesidad de hospitalización, requerimiento de terapia inmunosupresora, resección intestinal o cirugía para enfermedad perianal<sup>12</sup>. Un segundo estudio belga con 361 pacientes con EC encontró que el comportamiento estenosante (*hazard ratio* [HR]: 2.11 [1.39-3.20]) y pérdida de peso > 5 kg (HR: 1.67 [1.14-2.45]) al diagnóstico, se asociaron a enfermedad severa<sup>13</sup>. Adicionalmente, un estudio de 306 pacientes con EC demostró que pacientes con compromiso ileal (HR: 9.25 [4.10-20.87]) e ileo-colónico (HR: 5.74 [2.33-14.13]) tienen mayor riesgo de desarrollo de complicaciones<sup>14</sup>.

El tabaquismo se ha asociado con comportamiento estenosante y fistulizante en EC, además de mayor uso de inmunosupresores, terapia biológica y cirugía. El fumador pasivo también tiene mayor riesgo de uso de inmunosupresores y terapia biológica<sup>15</sup>. Adicionalmente, la medición de marcadores serológicos y genéticos (mutación NOD2) puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo de progresión en EC<sup>16</sup>. La actividad endoscópica también se ha asociado a un incremento en la tasa de cirugía. Un estudio francés con 102 pacientes encontró que sujetos con úlceras colónicas profundas, que cubran más del 10% de la superficie de un segmento del colon, presentaban más resección colónica que pacientes sin úlceras (RR: 5.43 [2.64-11.18])<sup>17</sup>.

Una reciente revisión sistemática con 93 estudios, en 16,064 pacientes con EII asociada a enfermedades inmunomediadas comparado con 3,451,414 sin estas enfermedades, encontró que la combinación se asocia con colitis extensa (RR: 1.38 [1.25-1.52]), y con mayor riesgo de cirugía relacionada con EII (RR: 1.17 [1.01-1.36]). Adicionalmente, se asocia con mayor riesgo de recibir inmunomoduladores (RR: 1.15 [1.06-1.24]) y terapia biológica (RR: 1.19 [1.08-1.32])<sup>18</sup>.

De otra parte, un estudio retrospectivo demostró que la infección por *Clostridioides difficile* se ha incrementado en pacientes con EII, y se ha asociado a mayor

riesgo de hospitalización y de colectomía (20%)<sup>19</sup>. Una revisión sistemática con 12 estudios encontró que la infección por *C. difficile* se asoció con mayor riesgo de colectomía a largo plazo en pacientes con EII (OR: 2.23; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.18-4.21) y en pacientes con CU (OR: 2.96; IC95%: 1.19-7.34)<sup>20</sup>. Una revisión sistemática más reciente con 22 estudios estableció que el uso previo de antibióticos (< 30 días) (OR: 1.85; IC 95%: 1.36-2.52), el compromiso colónico en EC (OR: 2.76; IC 95%: 1.75-4.35) y el uso de terapia biológica (OR: 1.65; IC95%: 1.18- 2.30) se asociaron a mayor riesgo de infección<sup>21</sup>. Adicionalmente, la infección por citomegalovirus se asocia a mayor riesgo de hospitalización, colectomía y severidad de la EII<sup>22</sup>.

## FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y SEROLÓGICOS

Muchos estudios han demostrado que mutaciones en el gen *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain 2*) se asocian con un riesgo incrementado de complicaciones en EC. Un metaanálisis con 49 estudios incluyó 8,893 pacientes, de los cuales 2,897 presentaban mutación NOD2. La presencia de una sola mutación NOD2 incrementa en un 8% el riesgo de enfermedad complicada (estenosante o penetrante), el cual se incrementa al 41% con dos mutaciones. El riesgo quirúrgico se incrementa un 58% con cualquier mutación NOD2<sup>23</sup>.

Un metaanálisis con 10 estudios de cohortes con 2,365 pacientes investigó la presencia de *anti-Saccharomyces cerevisiae antibody* (ASCA) en pacientes con EC, encontrando asociación con edad de inicio temprano (OR: 2.25; IC95%: 1.41-3.57), compromiso ileal (1.70 [1.05-2.77]), comportamiento complicado (2.09 [1.71-2.57]), enfermedad perianal (1.49 [1.14-1.94]) y riesgo de cirugía (1.61 [1.29-2.01])<sup>24</sup>.

En un estudio en 796 pacientes pediátricos con EC, se les realizó pruebas para anti-Cbir1 (*flagellin*), *anti-outer membrane protein C*, ASCA y *anti-perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA), encontrando que, a mayor reactividad, peor pronóstico de la enfermedad de Crohn<sup>25</sup>.

Se ha desarrollado un modelo para predecir riesgo individual de complicaciones en EC, a partir de un estudio con 243 pacientes, de los cuales 142 presentaron una complicación, encontrando que el compromiso del intestino delgado (HR: 2.12; IC: 1.05-4.29), el compromiso perianal (HR: 4.12; IC: 1.01-16.88), la presencia de ASCA (HR: 1.35; IC: 1.16-1.58), Cbir (HR: 1.29; IC: 1.07-1.55) y mutación NOD2 (HR: 2.13; IC: 1.33-3.40) son factores de mal

**Tabla 1. Factores pronósticos en enfermedad inflamatoria intestinal**

Factores de riesgo clínico	Biomarcadores séricos, fecales y genéticos
Edad joven al diagnóstico	Proteína C reactiva
Actividad endoscópica severa	Calprotectina fecal
Esteroides desde diagnóstico	Albúmina
Infecciones: <i>Clostridioides</i> y citomegalovirus	ASCA (+) (EC)
Extensión de la enfermedad: colitis extensa (CU), > 20 cm intestino delgado, más del 50% del colon (EC)	p-ANCA (+) (CU)
Curso complicado EC: penetrante, estenosante, perianal	Anti-Cbir (+) (EC)
Manifestaciones extraintestinales/ enfermedades inmunomediadas	Mutación NOD2 (EC) HLA-DQA1*05 (inmunogenicidad anti-TNF)

ASCA: *anti-Saccharomyces cerevisiae antibody*; CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn; NOD2: *nucleotide-binding oligomerization domain 2*; p-ANCA: autoanticuerpos tipo IgG contra neutrófilos; TNF: factor de necrosis tumoral.

pronóstico<sup>26</sup>. Un resumen de los principales factores pronósticos en EII, se muestra en la tabla 1.

## PREDICIENDO RESPUESTA A TRATAMIENTO

Estudios en mucosa colónica de pacientes con EC y CU han identificado cuatro genes (*IL13Ra2*, *IL6*, *IL11* y *TN-FAIP6*) que distinguen pacientes respondedores o no a infliximab<sup>27</sup>. Otro enfoque prometedor es la utilización de imagen confocal. En un estudio de 25 pacientes antes de tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (TNF) se marcó adalimumab con fluorescencia y se diseminó en el colon inflamado, permitiendo estratificar a los pacientes en dos grupos, aquellos con < 20 células positivas tuvieron un 15% de respuesta clínica en la semana 12, mientras que aquellos > 20 células tuvieron una tasa de respuesta del 92%<sup>28</sup>. El estudio observacional PANTS (*Personalising anti-TNF therapy in Crohn's disease Study*), en 950 pacientes con EC en RU, reportó una relación robusta entre la formación de anticuerpos contra infliximab y el portador de haplotipo HLA-DQA1\*05<sup>29</sup>.

Otro estudio demostró que la expresión de cuatro genes (*PIWIL1*, *MAATS1*, *RGS13* y *DCHS2*) en mucosa colónica inflamada se asocia a respuesta endoscópica a vedolizumab, pero no a anti-TNF<sup>30</sup>.

## FUTUROS PREDICTORES

En una cohorte de 328 pacientes con EII, se identificaron cinco proteínas (ITGAV, EpCAM, IL-18, SLAMF7 e IL-8), las cuales pueden distinguir un grupo de pacientes de alto riesgo definidos como aquellos que necesitan biológicos o cirugía, sin embargo este panel necesita validación prospectiva<sup>27</sup>. El proyecto PredictSURE IBD

(PredictIMMUNE, Cambridge, Reino Unido) es un panel de expresión genética de células T CD8+, el cual permite diferenciar pacientes con EII en alto y bajo riesgo, sin embargo, el uso de esteroides altera sus resultados, lo cual limita su aplicación<sup>28</sup>. El estudio PROFILE se encuentra en curso y pretende utilizar biomarcadores para establecer pronóstico y plantear el uso de medicina personalizada en EII<sup>29</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Verstockt B, Parkes M, Lee JC. How Do We Predict a Patient's Disease Course and Whether They Will Respond to Specific Treatments? *Gastroenterology*. 2022;162(5):1383-95.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
- Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, et al; IBSEN Study Group. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(12):1456-62.
- Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156-63.
- Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1211-21.
- Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*. 2011;60:3-9.
- Travis S, Farrant J, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
- Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):673-8.
- Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1211-21.
- Magro F, Dias CC, Portela F, et al. Development and validation of risk matrices concerning ulcerative colitis outcomes-Bayesian network analysis. *J Crohns Colitis*. 2019;13:401-9.
- Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*. 2011;60(12):1754-63.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948e54.

14. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-55.
15. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1385-94.
16. Lichtenstein GR, Targan SR, Dubinsky MC, et al. Combination of genetic and quantitative serological immune markers are associated with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2488-96.
17. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):947-53.
18. Attauabi M, Zhao M, Bendtsen F, et al. Systematic Review with Meta-analysis: The Impact of Co-occurring Immune-mediated Inflammatory Diseases on the Disease Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):927-39.
19. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345-51.
20. Law CC, Tariq R, Khanna S, et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of Clostridium difficile infection on the short- and long-term risks of colectomy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1011-20.
21. Balram B, Battat R, Al-Khoury A, et al. Risk Factors Associated with Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(1):27-38.
22. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, et al. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1162-71.
23. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):699-712.
24. Zhang Z, Li C, Zhao X, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2944-54.
25. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105-11.
26. Siegel CA, Horton H, Siegel LS, et al. A validated web-based tool to display individualized Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic, and genetic variables. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:262-71.
27. Arijis I, Li K, Toedter G, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2009;58:1612-9.
28. Martin JC, Chang C, Boschetti G, et al. Single-cell analysis of Crohn's disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF Therapy. *Cell*. 2019;178:1493-508.
29. Powell Doherty RD, Liao H, Satsangi JJ, et al. Extended analysis identifies drug-specific association of 2 distinct HLA class II haplotypes for development of immunogenicity to adalimumab and infliximab. *Gastroenterology*. 2020;159:784-7.
30. Verstockt B, Verstockt S, Veny M, et al. Expression levels of 4 genes in colon tissue might be used to predict which patients will enter endoscopic remission after vedolizumab therapy for inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1142-51.



## CAPÍTULO 28

# Terapia con inhibidores de las Janus cinasas

Fabián Juliao Baños

### INTRODUCCIÓN

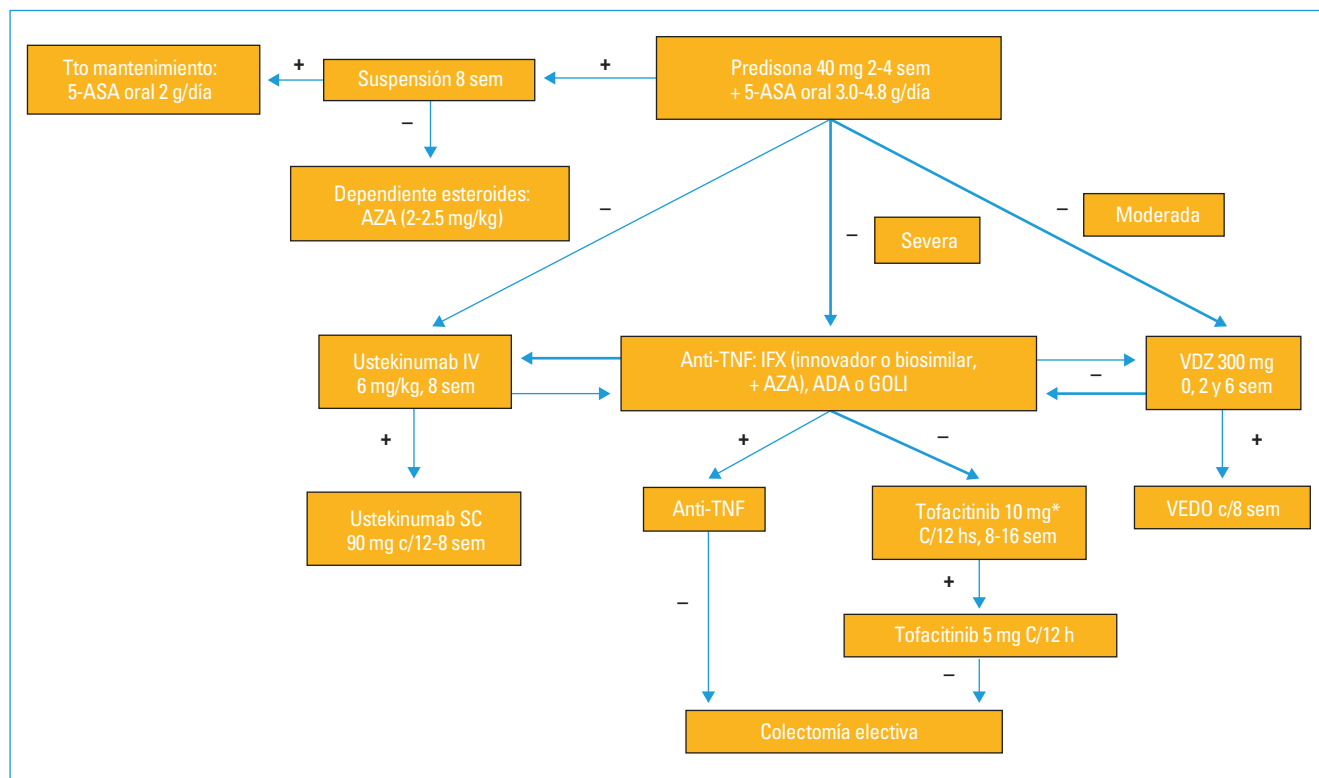
El uso de terapia biológica en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ha cambiado el pronóstico de muchos pacientes, sin embargo muchos de ellos no responden o pierden respuesta a esos medicamentos, y algunos lo suspenden por eventos adversos. Por lo anterior, se han desarrollado nuevos tratamientos, con mecanismos de acción diferentes, con el objetivo de mejorar la eficacia y la seguridad. Dentro de esos nuevos medicamentos están las pequeñas moléculas, que se diferencian de los biológicos en que tienen un peso molecular menor de 1 kDa, vida media más corta, falta de inmunogenicidad, sitio de acción intracelular y administración por vía oral<sup>1</sup>.

Los inhibidores de las Janus cinasas (JAK) han surgido como una nueva estrategia de manejo, modular citocinas en patologías inmunomediadas. Los cuatro miembros de la familia JAK (JAK-1, JAK-2, JAK-3, y tirosina cinasa 2 [TYK2]) son parte de un complejo de receptores transmembrana de citocinas que son activadas por la unión de un ligando, lo que conduce a fosforilación y activación de una familia de proteínas STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, STAT 1, 2, 3, 4, 5A, 5B y 6), que se unen al ADN. Aunque JAK1, JAK2 y TYK2 se encuentran en múltiples células, JAK3 se expresa en células del sistema hematopoyético, en células mieloides y linfoides. Dependiendo del ligando y el receptor, se activan diferentes combinaciones de JAK y STAT, con un alto grado de especificidad, lo que lleva a regular procesos biológicos como apoptosis, proliferación, migración y diferenciación de varios tipos de células como células T, B, macrófagos y células epiteliales, entre otras. Los inhibidores JAK tienen la posibilidad de bloquear varias citocinas, involucradas en la fisiopatología de la EII, lo cual puede mejorar la eficacia terapéutica pero con mayor toxicidad y eventos adversos<sup>2</sup>.

### INHIBIDORES JAK EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En la patogénesis de colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) se ha visto involucrada la vía JAK. El tofacitinib es un inhibidor pan-JAK con mayor acción en JAK-1 y JAK-3, y en menor extensión en JAK-2 y TYK-2. Inicialmente fue aprobado en 2012 para el tratamiento de la artritis reumatoide, luego en 2017 para artritis psoriásica, en 2018 para CU y en 2022 para espondilitis anquilosante<sup>3</sup>. El tofacitinib se evaluó en pacientes con CU moderada a severa, en un estudio fase II, aleatorizado y controlado con placebo, encontrando una respuesta clínica a la semana 8 del 78% en el grupo asignado a tofacitinib 15 mg cada 12 horas, comparado con el 42% con placebo ( $p < 0.01$ )<sup>4</sup>. Posteriormente se realizaron dos estudios aleatorizados controlados con placebo (OCTAVE 1 y 2) que comparaban tofacitinib 10 mg cada 12 horas con placebo, logrando mejor tasa de remisión clínica a las ocho semanas en los dos estudios, 18.5% (OCTAVE 1) y 16.6% (OCTAVE 2) de pacientes con tofacitinib, vs. 8.2% (OCTAVE 1) y 3.6% (OCTAVE 2) de pacientes con placebo. Los pacientes respondedores fueron aleatorizados a recibir tofacitinib 10 o 5 mg cada 12 horas o placebo por 52 semanas, las tasas de remisión fueron del 40.6, 34.3 y 11.1% ( $p < 0.001$ ), respectivamente<sup>5</sup>. Un estudio fase II con tofacitinib en EC no mostró diferencia significativa comparado con placebo<sup>6</sup>. En la figura 1 se muestra un algoritmo de manejo de pacientes con CU moderada a severa y posicionamiento de tofacitinib.

El upadacitinib es un anti JAK-1 selectivo. El estudio fase IIb U-ACHIVE encontró que pacientes con dosis de upadacitinib de 45 mg al día tuvieron mejor tasa de remisión clínica a la semana 8 comparada con placebo (19.6 vs. 0%;  $p = 0.002$ )<sup>7</sup>. En el programa de fase III se realizaron



**Figura 1.** Algoritmo de manejo de pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa. \*El tofacitinib puede ser tratamiento de primera línea en ausencia de factores de riesgo cardiovasculares y de tromboembolia venosa. 5-ASA: 5-aminosalicilatos; AZA: azatioprina; GOL: golimumab; IFX: infliximab; TNF: factor de necrosis tumoral; Tto: tratamiento; VDZ: vedolizumab.

dos estudios de inducción (U-ACHIVE y U-ACCOMPLISH) y un solo estudio de mantenimiento (U-ACHIEVE maintenance). Más pacientes lograron remisión clínica en los grupos de upadacitinib 45 mg al día comparados con placebo ( $p < 0.0001$ )<sup>8</sup>.

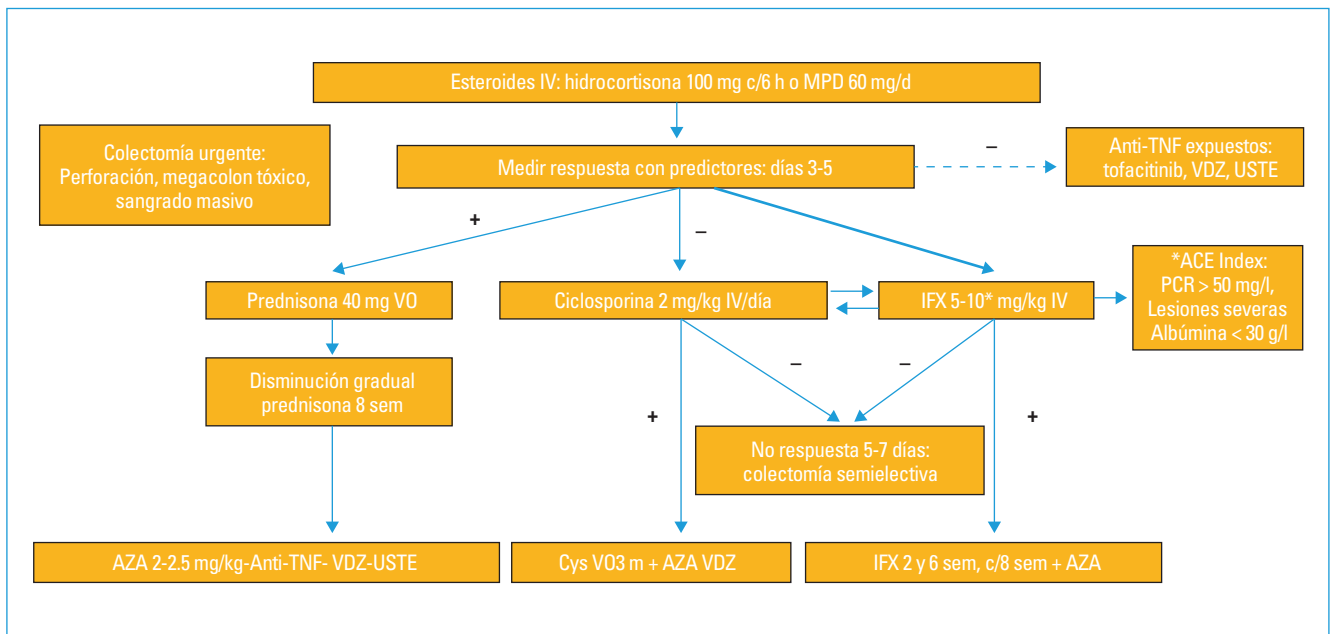
En el estudio de mantenimiento, la tasa de remisión clínica fue mejor en los grupos de upadacitinib (42% con 15 mg y 52% con 30 mg) comparados con el grupo de placebo (12%;  $p < 0.001$ )<sup>9</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis en red reciente, en pacientes con terapia biológica o pequeñas moléculas con CU moderada o severa, con 23 estudios y 10,061 pacientes, demostró que el upadacitinib es el medicamento más efectivo en inducir remisión clínica, pero también el de mayor riesgo de eventos adversos<sup>10</sup>.

El estudio CELESTE determinó la eficacia del upadacitinib en pacientes con EC moderada a severa que han fallado a anti-factor de necrosis tumoral (TNF) o son intolerantes. A las 52 semanas, las tasas de remisión fueron mayores en el grupo de upadacitinib 6 mg cada 12 horas comparado con placebo, (27 vs. 11%, respectivamente)<sup>11</sup>. Un estudio de extensión a 30 meses de seguimiento (CELESTE OLE) demostró que la tasa de remisión clínica fue mantenida en todos los grupos de upadacitinib (61% con

15 mg; 54% con 30 mg y 55% en aquellos que recibieron 15 mg y fueron escalados a 30 mg día). La respuesta endoscópica fue similar en todos los grupos (68, 67 y 40%, respectivamente)<sup>11</sup>.

El filgotinib es otro anti-JAK 1 selectivo. El estudio fase IIb/III SELECTION, aleatorizado, doble ciego, en pacientes con CU moderada a severa, demostró que 200 mg de filgotinib es eficaz y bien tolerado, comparado con placebo<sup>12</sup>.

Se publicó recientemente una revisión sistemática con 25 estudios y 11,074 pacientes, para comparar el comienzo de acción entre terapia biológica y pequeñas moléculas en pacientes con CU moderada a severa, encontrando que upadacitinib y tofacitinib fueron superiores a los otros agentes para inducir respuesta y remisión clínica a las dos semanas de tratamiento<sup>13</sup>. Varios estudios han demostrado un inicio de respuesta rápido de tofacitinib desde el día 3 de tratamiento<sup>14,15</sup>. Por lo anterior, se han publicado series de casos donde se utiliza tofacitinib para el manejo de pacientes con CU aguda severa hospitalizados, que ya han estado expuestos a terapia con anti-TNF con resultados alentadores, por lo que se ha recomendado recientemente por consensos de expertos para su utilización en esta indicación<sup>16</sup> (Fig. 2).



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de paciente con colitis ulcerativa aguda severa hospitalizados. AZA: azatioprina; Cys: ciclosporina; IFX: infliximab; MPD: metilprednisolona; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral; USTE: ustekinumab; VDZ: vedolizumab.

## SEGURIDAD DE INHIBIDORES DE JAK CINASAS

Un aspecto importante al utilizar nuevos medicamentos es su seguridad. En una reciente revisión sistemática, en 66,159 pacientes con enfermedades inmuno-mediadas expuestos a inhibidores JAK, no hubo incremento de mortalidad comparado con placebo (riesgo relativo [RR]: 0.72; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.40-1.28). La mortalidad fue de 0.37 por 100 personas-año<sup>17</sup>.

En los pacientes del programa de estudios OCTAVE se encontró un mayor riesgo de desarrollar herpes zóster en paciente con tofacitinib (5.6%), esta asociación es dependiente de la dosis, y fue más frecuente en > 60 años y en pacientes con uso previo de anti-TNF<sup>14</sup>. Con otros anti-JAK como upadacitinib también se han visto casos de herpes zóster. Con el uso de tofacitinib se ha visto incremento el colesterol vinculados a lipoproteínas de baja (LDL) y alta (HDL) densidad, sobre todo en los primeros dos meses de tratamiento<sup>18</sup>. En un estudio en artritis reumatoide se encontró mayor riesgo de casos de embolia pulmonar y muerte en pacientes con tofacitinib, comparado con anti-TNF (19 casos en 3,884 pacientes-año vs. 3 casos en 3,982 pacientes-año, respectivamente). El riesgo fue mayor en pacientes con historia de malignidad, > 50 años y en aquellos con más de un riesgo cardiovascular<sup>20</sup>. Por lo anterior, se recomienda no utilizar tofacitinib en este grupo de población y hacerlo

en la menor dosis posible. Otra recomendación es no usar anti-JAK en embarazo, debido a que atraviesa la placenta en el primer trimestre, y tampoco se recomienda utilizarlo en la lactancia<sup>19</sup>.

Otros inhibidores JAK, como peficitinib, ritlecitinib y brepocitinib, se están estudiando en ensayos clínicos para determinar su eficacia y seguridad en EII<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66:199-209.
2. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323-37.
3. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299-314.
4. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
6. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66:1049-59.
7. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2139-49.
8. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomized trial. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, et al. Efficacy and safety of Upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158:2123-38.

10. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-70.
11. D'Haens G, Panès J, Louis E, et al. Upadacitinib was efficacious and well tolerated over 30 months in patients with Crohn's disease in the CELEST extension study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2337-46.
12. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2372-84.
13. Attaubi M, Dahl EK, Burisch J, et al. Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;57:101866.
14. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):139-47.
15. Long MD, Afzali A, Fischer M, et al. Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis (TOUR): Early Response After Initiation of Tofacitinib Therapy in a Real-world Setting. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(4):570-8.
16. Dulai PS, Rai V, Raffals LE, et al. Recommendations on the Appropriate Management of Steroids and Discharge Planning During and After Hospital Admission for Moderate-Severe Ulcerative Colitis: Results of a RAND Appropriateness Panel. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1288-95.
17. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, et al. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158:1554-73.
18. Winthrop KL, Loftus EV Jr, Baumgart DC, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection rates from the ulcerative colitis clinical programme. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):914-29.
19. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real world data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1400-13.
20. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American gastroenterological association IBD parenthood project working group. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:627-41.

## CAPÍTULO 29

# Utilidad de los moduladores de esfingosinas

Guillermo Veitia

### INTRODUCCIÓN

El arsenal de tratamientos médicos para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha ampliado significativamente en la última década. Un cambio importante ha sido la introducción de terapias orales de moléculas pequeñas, que son alternativas prometedoras a fármacos biomoleculares tradicionales. Las terapias de modulación del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), una de ellas, el ozanimod, aprobado en mayo del 2021 por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) moderada a grave, actualmente en estudio para enfermedad de Crohn (EC), funcionan en la interacción entre S1P y receptores S1P1, que regulan la salida de linfocitos del bazo y ganglios linfáticos a la circulación sistémica, reduciendo así la inflamación intestinal en la EII.

La CU y la EC son enfermedades inflamatorias intestinales crónicas que afectan el tracto gastrointestinal, con una prevalencia mundial en incremento y que por lo general requieren tratamiento prolongado<sup>1</sup>, ya que son patologías muy complejas y heterogéneas que deben ser diagnosticadas precozmente para que también, de forma adecuada y temprana, se indique el tratamiento que actúe sobre el origen de la enfermedad. Durante la última década ha habido cambios significativos con mejoras tanto en la comprensión de los procesos de la enfermedad como en los enfoques terapéuticos. El pilar de la terapia médica implica el uso de inmunomodulación para inducir la remisión, actuar durante el mantenimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitando así serias complicaciones que se pueden presentar, entorpeciendo el pronóstico de la EII.

La introducción de terapias anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) a finales de la década de 1990 revolucionó el ámbito de la terapia médica. Siguiendo a la aprobación inicial de infliximab, que de acuerdo con múltiples publicaciones y consensos, sigue siendo uno de los mejores, otros agentes biológicos endovenosos y subcutáneos

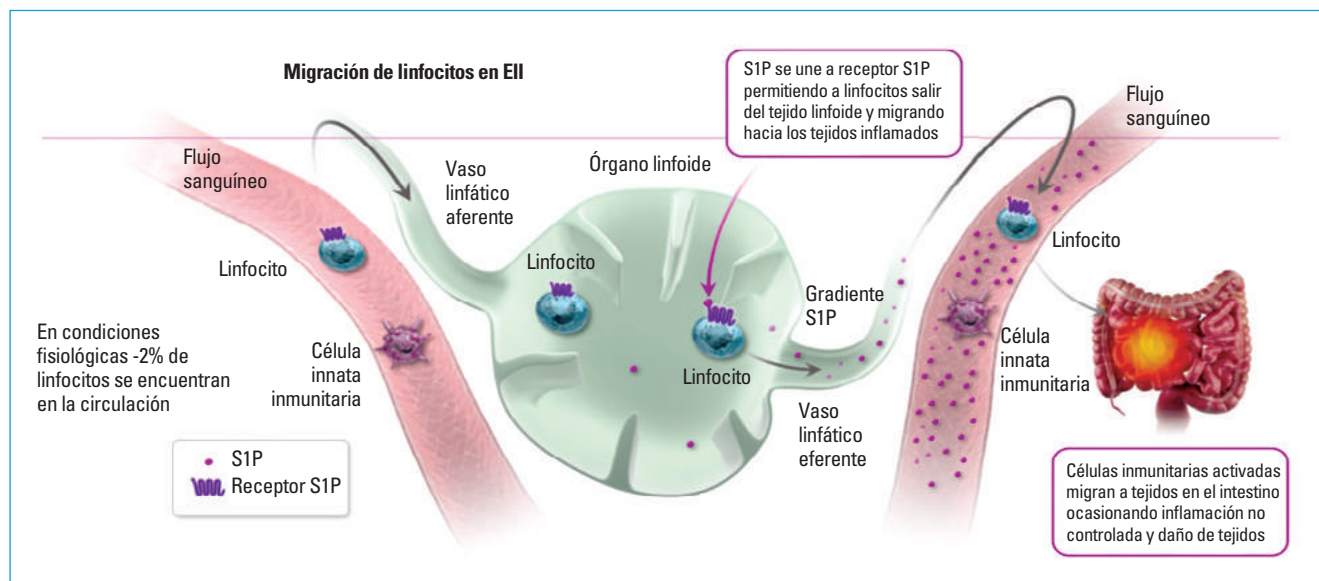
se han sumado al arsenal médico<sup>2-4</sup>, los cuales van a estar indicados en caso de intolerancia o pérdida de respuesta primaria o secundaria, hecho este que se puede presentar hasta en un 30 a 40% de los pacientes<sup>5</sup>, así como también por su eficacia y seguridad, surgir como terapias de primera línea en muchas situaciones.

La comprensión de la patogénesis y los mecanismos moleculares relacionados con la enfermedad son un objetivo importante en el desarrollo de terapias nuevas y efectivas. Los moduladores de S1P forman una clase de moléculas pequeñas orales actualmente en desarrollo clínico para la EII, que han mostrado efectos prometedores.

La S1P es un fosfolípido derivado de la esfingosina que actúa uniéndose a su receptor S1PR, que está involucrado en la regulación de varios procesos biológicos que incluyen supervivencia celular, diferenciación, migración, proliferación, respuesta inmunitaria y tráfico de linfocitos. Los linfocitos T juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. En el tejido inflamado hay un desequilibrio entre linfocitos T ayudadores (Th), reguladores y niveles de citocinas. El eje S1P/S1PR y su metabolismo se han relacionado con procesos inflamatorios en la EII. Los moduladores de S1P regulan la respuesta inflamatoria al afectar el tráfico y número de linfocitos, su actividad y la producción de citocinas, contribuyendo así a la función de barrera intestinal.

Los moduladores del receptor S1P funcionan de manera diferente a otros tratamientos para la CU<sup>6</sup>: los esteroides suprimen todo el sistema inmunitario, no solo el del intestino. Los inmunomoduladores también suprimen el sistema inmunitario, lo que previene la inflamación. Los aminosalicilatos (5-ASA) disminuyen la inflamación en el revestimiento del tracto gastrointestinal. Los inhibidores de la Janus cinasa (JAK) bloquean una enzima para evitar que active las células que desencadenan la inflamación. Los productos biológicos y biosimilares son anticuerpos a base de proteínas que evitan la inflamación. Estos incluyen medicamentos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), antiintegrinas y antiinterleucinas (anti-IL). El





**Figura 1.** Migración de linfocitos en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (adaptada de Danese et al., 2018<sup>9</sup>). S1P: esfingosina-1-fosfato.

ozanimod, el más estudiado hasta ahora, es un modulador de los receptores de S1P, que se une de forma selectiva a los subtipos 1 y 5 de los receptores de S1P. El ozanimod produce la retención de los linfocitos en los tejidos linfoides. El mecanismo por el que ejerce sus efectos terapéuticos en la CU puede ser la reducción de la migración de los linfocitos al intestino<sup>7</sup>.

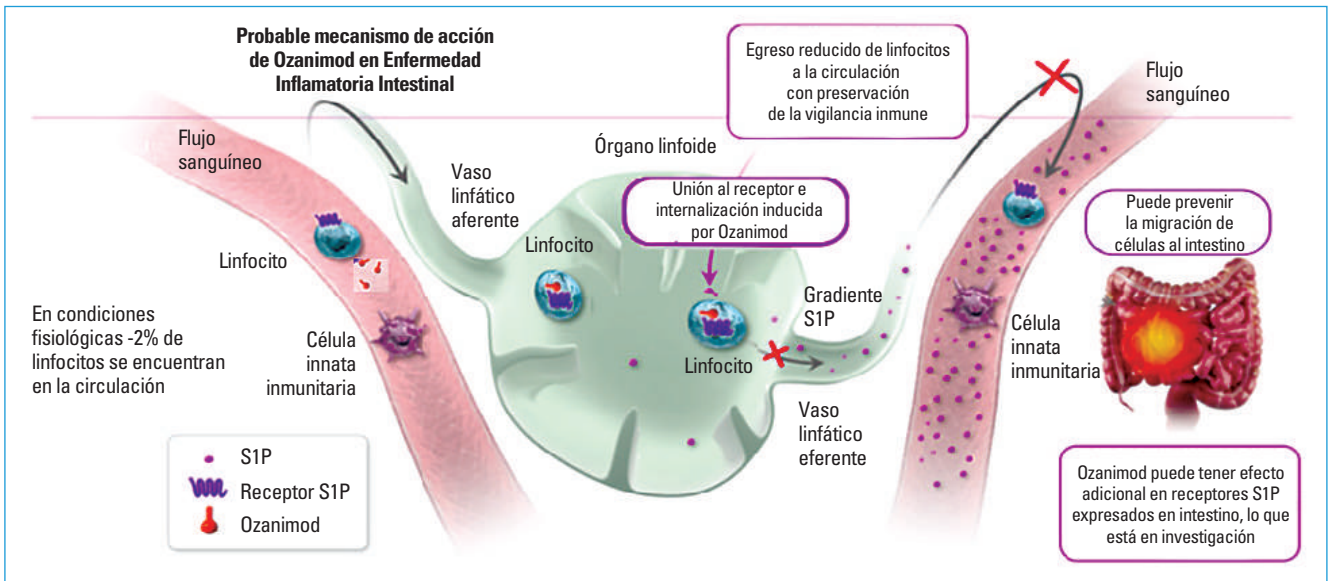
La S1P es un intermediario en el metabolismo de los esfingolípidos y su participación en las membranas biológicas se conoce desde hace muchos años. Es secretada por plaquetas activadas, mastocitos y otros tipos de células, por lo que se encuentra en altas concentraciones en la sangre y en menores concentraciones en el espacio intersticial. Funciona como agonista de una familia de receptores acoplados a proteínas G, los cuales desencadenan efectos intracelulares por medio de la generación de segundos mensajeros y la activación de enzimas y otras proteínas efectoras.

Hasta hoy se han descrito cinco receptores: S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 y S1P5. Entre ellos hay una similitud de aproximadamente el 50% y se sabe que se expresan de manera diferente en los distintos tejidos. Un aspecto particularmente interesante de la S1P es su papel en la inmunidad, pues sus receptores están presentes en diversas células del sistema inmunitario y regulan sus funciones<sup>8</sup>. Por ejemplo, una función muy importante es la participación del esfingolípidos y su receptor S1P1 en el egreso de los linfocitos de los ganglios linfáticos (Fig. 1). Cuando los linfocitos están en ganglios linfáticos y no se presenta ningún antígeno como señal de activación, la expresión del receptor S1P1 en la membrana plasmática es alta,

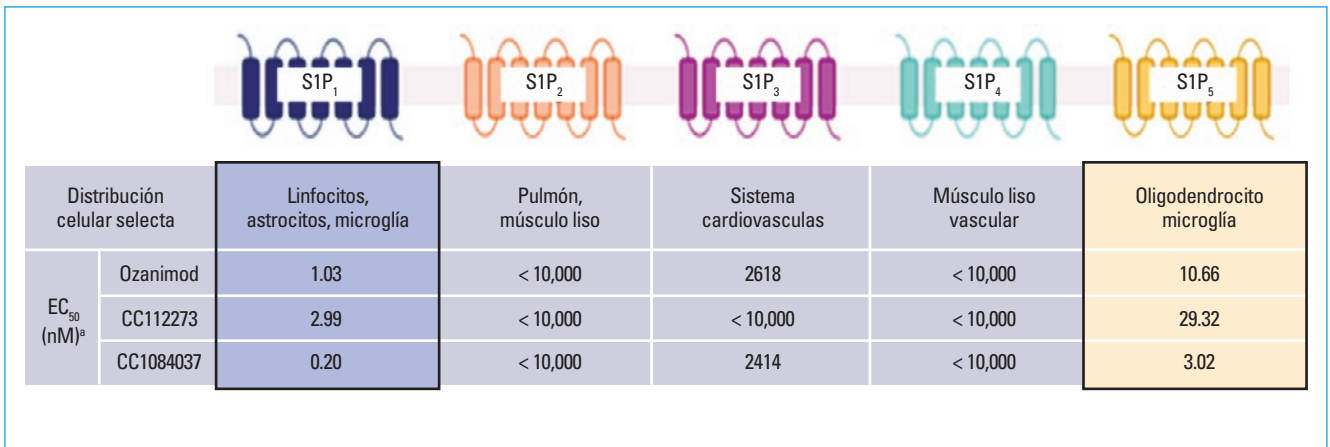
permitiendo que los linfocitos respondan migrando al gradiente de S1P que existe en su entorno. Dicho gradiente se encuentra entre el líquido intersticial de la corteza, médula y centros germinales del ganglio donde la S1P se encuentra en bajas concentraciones, y los senos cortical y medular que tiene altas concentraciones. Por allí pasa la linfa para salir por los vasos eferentes. Entonces, podríamos decir que los linfocitos son atraídos por el esfingolípidos, al cual perciben a través de sus receptores S1P1, migran a la linfa y de allí pasan a la circulación general. Es decir, el tráfico de los linfocitos de los ganglios a la circulación es regulado por la concentración relativa de este esfingolípidos y la presencia del receptor S1P1 en estas células (Fig. 2); dicho tráfico es fundamental para mantener el nivel de linfocitos circulantes y por ende en la respuesta inmunitaria del organismo.

Los nuevos moduladores de S1PR están en desarrollo clínico para la esclerosis múltiple y se están evaluando sus usos para tratar otras enfermedades inmunomediadas, como la EII, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la psoriasis (Fig. 3).

Estos conceptos básicos tienen muchas implicaciones relevantes en la práctica clínica. En el caso que nos ocupa la industria farmacéutica ha desarrollado compuestos que funcionan como agonistas activando al receptor S1P1 de los linfocitos y otras células, pero rápidamente lo internalizan y lo degradan. El resultado a nivel sistémico es que los linfocitos tienen menos receptores S1P1 y después de su activación ya no responden correctamente al gradiente de S1P, quedándose atrapados en el ganglio linfático. Esto desencadena una disminución en la cuenta



**Figura 2.** Potencial mecanismo de acción del ozanimod en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (adaptada de Danese et al., 2018<sup>9</sup>). S1P: esfingosina-1-fosfato.



**Figura 3.** El ozanimod y sus metabolitos activos son selectivos para S1P1 y S1P5 y tienen poca actividad sobre otros receptores S1P (S1P2, S1P3 y S1P4) (adaptada de Proia et al., 2015<sup>10</sup> y Tran et al., 2019<sup>11</sup>). S1P: esfingosina-1-fosfato.

linfocitaria hemática (linfopenia) y disminuye la respuesta inmunitaria; es decir, este tipo de compuestos funcionan en cierta medida como inmunomoduladores negativos (inmunosupresores), por lo que se están probando en modelos experimentales de rechazo y de enfermedades autoinmunes.

### TRÁFICO DE LEUCOCITOS

El reclutamiento alterado de leucocitos se reconoce como un contribuyente clave a la inflamación crónica en la patogenia de la EII. Hay varias moléculas que regulan

el tráfico de leucocitos desde los ganglios linfáticos a los sitios de inflamación en el tracto gastrointestinal. Un objetivo es la integrina  $\alpha 4 \beta 7$ , una glucoproteína que reside en la superficie de los linfocitos T y B que interactúan con las células de la dirección de la molécula de adhesión 1 en la vasculatura intestinal, lo que permite parar la salida de linfocitos hacia el intestino. El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado específico para la integrina  $\alpha 4 \beta 7$ , permite el bloqueo selectivo del tráfico de linfocitos en el intestino y actualmente es una modalidad terapéutica ampliamente utilizada tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión tanto en EC como en CU<sup>12,13</sup>.

## OZANIMOD PARA LA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA: ESTUDIO TRUE NORTH

Los resultados de la fase III del ensayo clínico controlado con placebo para el uso de ozanimod en la CU moderada a grave fueron publicados en *The New England Journal of Medicine*<sup>14</sup>.

El ozanimod es un modulador del receptor de S1P que se une con una alta afinidad a los subtipos 1 (S1P1) y 5 (S1P5) de este receptor, causando una internalización de los receptores S1P1 en los linfocitos, regulando su flujo en los nódulos linfáticos, previniendo su movilización a sitios inflamatorios y reduciendo la cantidad de linfocitos periféricos. Su uso había sido aprobado previamente para el manejo de formas recurrentes de esclerosis múltiple.

Fue un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del ozanimod en pacientes con CU moderada a grave en la fase de inducción a la semana 10 y en fase de mantenimiento a las 52 semanas<sup>15</sup>.

Se incluyeron pacientes con CU moderada a grave definida por una puntuación total de escala Mayo Clínica de 6 a 12, con un subpuntaje endoscópico de 2 puntos o más, con sangrado rectal y con un subpuntaje en número de evacuaciones mayor a 1. Las dosis de aminosalicilatos y prednisona debían mantenerse estables dos semanas previas a la colonoscopia de tamizaje y los esteroides debían reducirse paulatinamente una vez que el paciente entrara en la fase de mantenimiento.

Se estableció como obligatoria la vacuna de varicela-zóster o una serología de vacuna de varicela-zóster con presencia de inmunoglobulina G 30 días previos a la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con falla previa a dos biológicos, afección cardíaca conocida o historia de uveítis o edema macular.

Posterior a la fase de reclutamiento se incluyeron los pacientes en la fase de inducción, para lo cual se crearon dos cohortes. En la cohorte 1 los pacientes se aleatorizaron con una razón 2:1 para recibir hidrocortisona de ozanimod 1 mg al día (equivalente a 0.92 mg del fármaco) o placebo, una vez al día, de una forma doble ciego.

Se incluyó al 30% de pacientes tratados previamente con un anti-TNF en la cohorte 1; otros pacientes previamente expuestos a estos medicamentos fueron incluidos en la cohorte 2 de etiqueta abierta hasta completar el 50% de la población, en la cual los participantes recibieron ozanimod a la misma dosis.

A los grupos de intervención se les aumentó la dosis de ozanimod de forma progresiva en el transcurso de

siete días para minimizar el riesgo de bradicardia. Se incluyeron 645 pacientes en la cohorte 1 (216 recibieron placebo y 429 ozanimod) y 367 pacientes en la cohorte 2 (todos recibieron el fármaco).

Se definió la respuesta clínica como reducción en la puntuación de Mayo  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  de la puntuación basal o en la escala de Mayo endoscópico de  $\geq 2$  puntos, así como reducción en el sangrado rectal  $\geq 1$  punto. Se definió remisión clínica como una puntuación de sangrado rectal de 0, frecuencia de evacuaciones con una puntuación de 1 o menos y una puntuación endoscópica de 1 o menos.

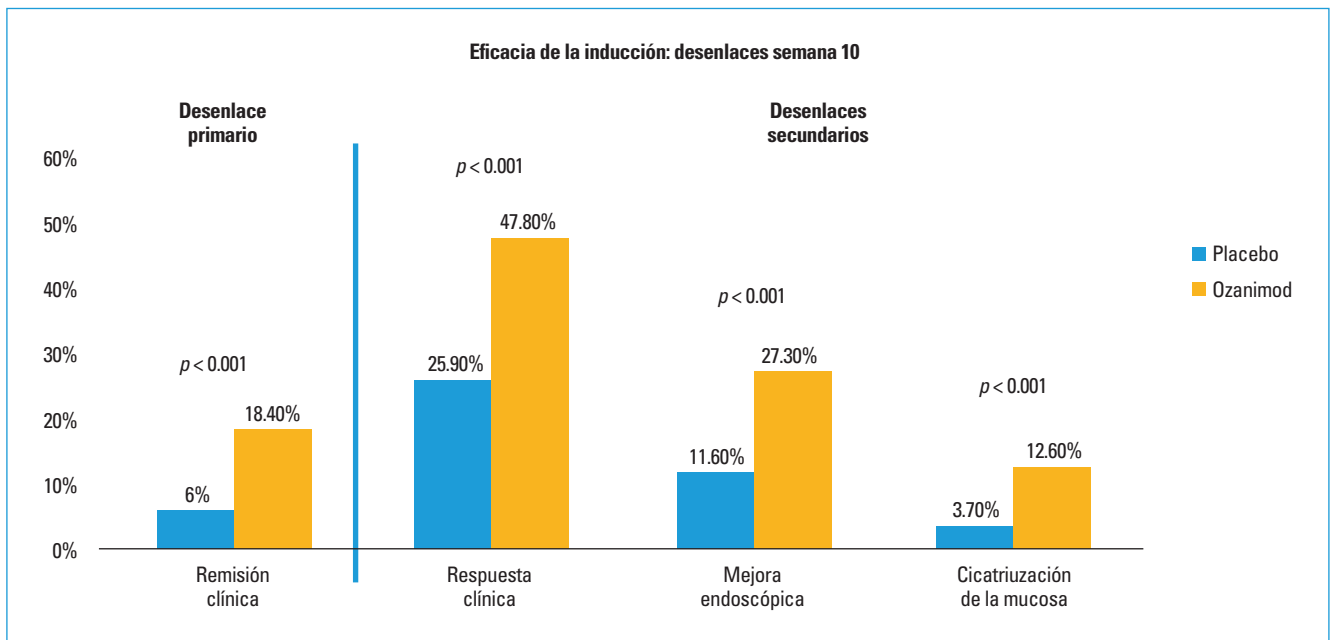
Los pacientes con respuesta clínica a ozanimod a la semana 10 fueron elegibles para una nueva aleatorización para recibir el fármaco o placebo para la fase de mantenimiento hasta la semana 52. Aquellos que respondieron a placebo continuaron con este en la fase de mantenimiento. El desenlace primario a las semanas 10 y 52 fue el porcentaje de pacientes con remisión clínica; los desenlaces secundarios a la semana 10: porcentaje de pacientes con respuesta clínica, mejoría endoscópica y cicatrización de la mucosa.

Los desenlaces secundarios a la semana 52: porcentaje de pacientes con respuesta clínica, mejoría endoscópica, mantenimiento de la remisión clínica, remisión libre de esteroides, cicatrización de la mucosa y remisión clínica mantenida<sup>15</sup>.

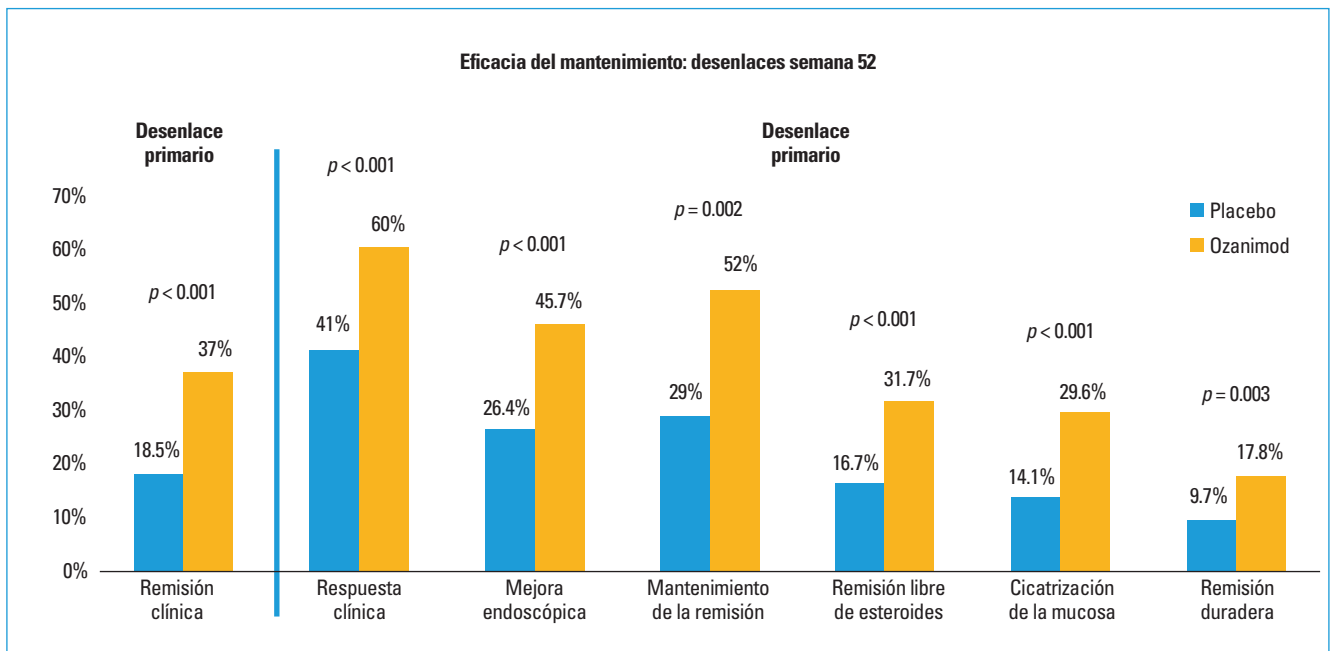
Se evaluó la seguridad basándose en la presencia de efectos adversos a lo largo del ensayo. Se establecieron como efectos adversos de interés: bradicardia, anomalías en la conducción cardíaca, edema macular, cáncer, infecciones serias u oportunistas y efectos pulmonares y hepáticos.

Los resultados en las fases de inducción y mantenimiento se muestran en las figuras 4 y 5<sup>15</sup>. Tanto en la fase de inducción como en la de remisión fueron superiores de manera estadísticamente significativa en el grupo de intervención contra el grupo placebo, incluso desenlaces que se consideran actualmente la meta principal, como la cicatrización de la mucosa, alcanzándose en un porcentaje alto de pacientes desde la semana 10 y logrando el mantenimiento de este hasta la semana 52, mientras que la remisión y la respuesta clínica se lograron inducir y mantener igualmente en un alto porcentaje de los pacientes.

En cuanto al perfil de seguridad, el grupo de ozanimod tuvo más efectos adversos que el grupo placebo en la fase de mantenimiento, mientras que en la fase de inducción fueron similares. La frecuencia de infecciones serias en los dos grupos fue menor del 2%. Se reportó el fallecimiento de un paciente con antecedente de



**Figura 4.** Resultados de la fase de inducción (adaptada de Sandborn et al., 2021<sup>14</sup>).



**Figura 5.** Resultados de fase de mantenimiento en la semana 52 (adaptada de Sandborn et al., 2021<sup>14</sup>).

cardiopatía isquémica, quien adquirió influenza y falleció por síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Cabe recordar que los pacientes fueron previamente tamizados para búsqueda de infección previa o inmunización de vacuna de varicela-zóster, por lo que únicamente en 3 de 796 pacientes del grupo de intervención

ocurrió infección por este virus. Este hecho es algo que hay que tomar en cuenta al momento de indicar ozanimod en la práctica clínica.

En cuanto a los eventos adversos (EA) de interés, se presentaron en menos del 0.3% de los pacientes y se resolvieron al suspender el fármaco. Respecto al cáncer, se

documentó un caso de carcinoma de células basales en la fase de inducción y cuatro casos en la fase de mantenimiento (células basales, mama y colorrectal).

El ozanimod, incluido en el grupo de moléculas pequeñas, es el primer fármaco en su clase en demostrar efectividad para su uso en inducción y mantenimiento de la remisión de la CU. Una gran ventaja de este fármaco es su vía de administración oral, siendo el único, junto con los inhibidores de JAK, con esta vía de administración.

Una consideración que tener presente antes de su uso en los pacientes con CU será la verificación de ausencia de morbilidades cardiovasculares en los pacientes debido al riesgo de bradicardia reportado previamente. Aún quedan por ver los resultados de la fase de extensión de este estudio para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad a largo plazo.

Afortunadamente, con el tiempo han surgido nuevos objetivos terapéuticos y nuevas moléculas que nos permiten tener un mayor arsenal terapéutico para los pacientes con EI. Sin duda, la evidencia de seguridad y eficacia de ozanimod es otra opción en el camino del tratamiento para los pacientes con CU; en el futuro contar con una gran cantidad de opciones terapéuticas permitirá hacer una individualización en la terapia de estos pacientes, potenciando al máximo la respuesta y disminuyendo al mínimo su pérdida y, lo más importante, posibilitando una mejor calidad de vida.

La eficacia del ozanimod para la inducción y el mantenimiento para la CU activa de moderada a grave se examinó previamente al estudio True North en el ensayo de fase II TOUCHSTONE<sup>16</sup>. Este fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 197 adultos con CU moderada a grave, definida como una puntuación de Mayo clínico de 6 a 12 y subpuntuación endoscópica de 2 o 3, realizada en 57 centros en 13 países. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción equivalente para recibir placebo, ozanimod 0.5 mg u ozanimod 1 mg/día durante 32 semanas. Los pacientes podían estar en dosis estables de 5-ASA orales o prednisona ( $\leq 30$  mg por día) pero haber discontinuado los agentes biológicos, azatioprina, mercaptopurina o metotrexato antes de comenzar el régimen de prueba.

Este ensayo concluyó que ozanimod en una dosis de 1 mg se asoció con una tasa de remisión clínica ligeramente mayor entre pacientes con CU de moderada a grave que la tasa con placebo, sugiriendo que la eficacia del producto requería una evaluación adicional en ensayos de mayor número de pacientes. Este estudio no fue lo suficientemente grande o de duración suficiente para evaluar la seguridad.

Como EA: en la fase II del ensayo TOUCHSTONE, los recuentos absolutos de linfocitos en sangre disminuyeron

en una media del 49% en pacientes que recibieron ozanimod 1 mg y el 32% en pacientes que recibieron ozanimod 0.5 mg a la semana 8 de tratamiento<sup>17</sup>. De los pacientes que recibieron ozanimod 1 mg, el 53% tenía la cuenta de linfocitos absolutos por debajo del rango normal. No se observaron diferencias en los EA significativos entre los dos grupos de tratamiento y placebo en el estudio de inducción. Entre los EA observados en el grupo ozanimod se reportó un paciente en el grupo ozanimod 0.5 mg que desarrolló bloqueo auriculoventricular de primer grado y bradicardia sinusal el día 8 que fue asintomática y resuelta sin intervención. El paciente tenía evidencia de bradicardia preexistente antes del tratamiento con ozanimod. Además, cuatro pacientes en el grupo de tratamiento (tres pacientes con ozanimod 1 mg y uno con 0.5 mg) tuvieron un aumento de alanina aminotransferasa de más de tres veces el límite superior de la normalidad.

En la extensión abierta del estudio TOUCHSTONE, que tuvo una exposición media de 2.8 personas/año<sup>18</sup>, los EA graves más notificados fueron el empeoramiento de la CU (seis pacientes), anemia (dos pacientes) y accidente cerebrovascular isquémico (dos pacientes), ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento. A pesar de la reducción del recuento de linfocitos en nueve pacientes, no hubo casos de infecciones graves u oportunistas asociadas con estos eventos. Solo el 10% de los pacientes interrumpieron el estudio debido a EA relacionado con el tratamiento. Antes del inicio de ozanimod es importante tomar en consideración las siguientes valoraciones en todos los pacientes: hematología completa incluido el recuento de linfocitos, electrocardiograma para detectar cualquier anomalía de conducción preexistente y pruebas de función hepática. En pacientes con antecedentes de uveítis o edema macular, debe realizarse una evaluación oftálmica. Los anticuerpos para el virus de la varicela zóster deben ser evaluados y, si es negativo, se recomienda la vacunación antes de iniciar ozanimod (Tabla 1).

El ozanimod está contraindicado en pacientes que en el últimos seis meses han sufrido un infarto del miocardio, angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca clase III o IV o que requiera hospitalización.

## ETRASIMOD

El etrasimod es un agonista oral de S1PR1, S1PR4 y S1PR5 que ha sido evaluado en pacientes con CU moderada a grave en un estudio fase II (OASIS)<sup>19</sup>. Un total de 156 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir etrasimod 1 mg una vez al día (n = 52) o 2 mg (n = 50) o



**Tabla 1. Consideraciones clínicas prácticas con ozanimod**

<p><b>Contraindicaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca III o IV en los últimos 6 meses</li> <li>- Presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado Mobitz tipo II, síndrome del seno enfermo o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento</li> <li>- Apnea del sueño grave y no tratada</li> <li>- Uso concurrente de un inhibidor de la monoaminoxidasa</li> </ul> <p><b>Evaluación clínica inicial antes del inicio del fármaco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemograma completo (incluido el recuento de linfocitos)</li> <li>- Pruebas de función hepática</li> <li>- Electrocardiograma para detectar anomalías de conducción preexistentes</li> <li>- Anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (si es negativo, vacunación antes del inicio)</li> <li>- Evaluación oftálmica si hay antecedentes de edema macular o uveítis, o cualquier factor de riesgo</li> </ul> <p><b>Dosificación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar como un esquema de titulación de 7 días, comenzando con 0,23 mg una vez al día durante los días 1 a 4, luego 0,46 mg una vez al día para días 5-7, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,92 mg diarios en el día 8 y continuar a partir de entonces</li> <li>- Si se olvida una dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomienda reiniciar con el esquema de titulación. Si una dosis es omitida después de las primeras 2 semanas de tratamiento, se debe continuar con el tratamiento de mantenimiento según lo planeado</li> </ul> <p><b>Monitoreo de seguimiento</b></p> <p>Controlar las pruebas de función hepática y el hemograma completo (incluidos los recuentos de linfocitos)</p>
---

placebo (n = 54). El objetivo primario fue la mejoría en tres de los componentes del Índice de Mayo (datos endoscópicos, sangrado rectal, frecuencia defecatoria) respecto a los basales. En la semana 12 se observó una mejoría dependiente de la dosis en todas las medidas de eficacia en los pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo.

Etrasimod 2 mg mejoró significativamente los parámetros con respecto al valor inicial en los tres componentes del Índice de Mayo frente a placebo (diferencia: 0.99; intervalo de confianza del 90% [IC90%]: 0.30-1.68; p = 0.009). Además, un mayor número de pacientes tratados con etrasimod 2 mg logró una mejoría endoscópica (41.8 frente a 17.8% para placebo; p = 0.003). En la semana 12, un 33% de los pacientes tratados con etrasimod 2 mg/día presentaron remisión clínica frente al 8.1% de los tratados con placebo (p < 0.001) (Fig. 6).

Los pacientes que completaron el estudio continuaron la terapia y recibieron etrasimod 2 mg/d durante 34-40 semanas más (n = 92)<sup>20</sup>. Al final del tratamiento, el 64% de los pacientes cumplieron los criterios de respuesta clínica, el 33% de remisión clínica y el 43% de

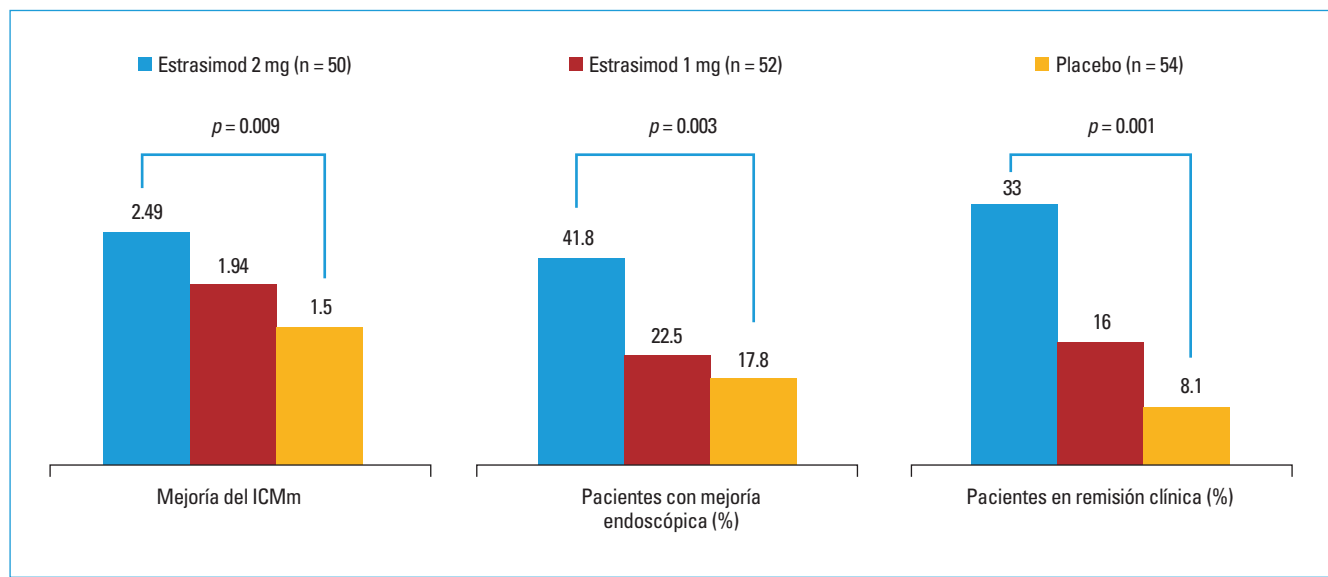
mejoría endoscópica. La respuesta clínica, la remisión clínica o la mejoría endoscópica observadas en la semana 12 se mantuvieron hasta el final del tratamiento en el 85, 60 y 69% de los pacientes respectivamente. Los efectos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en el 60% de los pacientes que recibieron etrasimod 2 mg, siendo los más comunes el empeoramiento de la CU y la anemia. El 94% de los efectos adversos fueron leves a moderados. En este estudio de extensión a largo plazo, etrasimod 2 mg demostró un buen perfil de eficacia y seguridad.

## RESUMEN Y PERSPECTIVA FUTURA

Un porcentaje de pacientes con EII muestran una falta de respuesta primaria o pierden la capacidad de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con las terapias actuales, que incluyen anti-TNF, antiintegrinas, anticuerpos monoclonales anti-IL-23 e inhibidores de JAK. Esto justifica la necesidad de nuevas terapias médicas alternativas, eficientes y bien toleradas<sup>21</sup>. Está surgiendo información sólida sobre la biología de los diferentes receptores S1P, su función celular y su relevancia clínica, lo que confirma principalmente el papel de S1PR1 en la inflamación. Una ventaja de los moduladores de los receptores S1P es que todos ellos pueden administrarse convenientemente por vía oral<sup>22</sup>. Además, la segunda generación de moduladores de los receptores S1P, como siponimod, amiselimod y ozanimod, son más selectivos y podrían ofrecer una mayor seguridad y eficacia y tolerabilidad con menos efectos secundarios cardíacos<sup>23</sup>. Los datos prometedores de fase II y III de ozanimod en el tratamiento de pacientes con CU y EC y de etrasimod en CU sugieren que los moduladores del receptor S1P dirigidos a la señalización de S1P pueden constituir una nueva estrategia prometedora y segura, conveniente para el alivio de los síntomas de la EII<sup>24,25</sup>.

## ¿QUÉ QUEDA POR ESCLARECER EN ESTA ÁREA TERAPÉUTICA?

Es importante aclarar mecanismos distintos y exactos de los diferentes modos de acción de los moduladores del receptor S1P altamente selectivos, que ayudarán a encontrar las mejores estrategias terapéuticas combinadas para una eficacia y seguridad clínica óptimas con efectos secundarios limitados. Esto es particularmente cierto, ya que parece haber una desconexión parcial entre el número de linfocitos periféricos y la inflamación de la mucosa, lo que sugiere una eficacia



**Figura 6.** Resultados en semana 12. Eficacia del etrasimod en pacientes con colitis ulcerosa: resultados del estudio fase 2 OASIS. ICMm: Índice de Clínica Mayo modificado.

antiinflamatoria directa independiente de una reducción de linfocitos en la circulación periférica. El perfil exacto de las subpoblaciones de linfocitos en la mucosa influenciadas por la modulación de S1P aún no está claro, y definirlo ayudaría a comprender mejor la función inmunomoduladora de estos nuevos fármacos. Finalmente, los datos de seguridad a largo plazo recopilados después de la aprobación de esta nueva clase de medicamentos arrojarán luz sobre la seguridad y la tolerabilidad, factores críticos para el éxito terapéutico. Los moduladores S1P están aquí para quedarse, y el trabajo futuro determinará su lugar en los algoritmos de tratamiento para la EC y la CU.

## PUNTOS CLAVES

- La S1P es una molécula bioactiva pleiotrópica y ampliamente expresada perteneciente a la familia de los esfingolípidos que se une con afinidad variable a cinco receptores localizados en numerosos tipos de células.
- Los moduladores orales de S1P han sido probado en múltiples trastornos inmunomediados.
- La cardiotoxicidad del agonista no selectivo de S1P fingolimod ha llevado al desarrollo de compuestos más selectivos, incluidos ozanimod y etrasimod.
- Se ha demostrado que el ozanimod y el etrasimod son seguros y eficaces para el tratamiento de pacientes con EI.
- Se deben explorar enfoques de tratamiento futuros que incluyan moduladores de S1P, como la terapia

combinada con agentes biológicos aprobados, así como la identificación de biomarcadores predictivos para facilitar la terapia personalizada.

«El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad».

Sir William Osler, 1903

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seyedian SS, Nokhostin F, Malimir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22.
2. Serrero M, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L. Actualités thérapeutiques dans les MICI. *Colon Rectum*. 2017;11(3):152-8.
3. Andus T. Inflammatory bowel disease-new therapies. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;2019:28.
4. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
5. Can we predict the efficacy of anti-TNF- $\alpha$  agents et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF- $\alpha$  agents? *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1973.
6. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(5):495-503.
7. Brinkmann V, Cyster JG, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1019-25.
8. Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine1-phosphate and its receptors in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:753-63.
9. Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in Inflammatory Bowel Disease: New Avenues for Modulating Intestinal Leukocyte Migration. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl\_2):S678-S686.
10. Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest*. 2015;125:1379-87.
11. Tran JQ et al. Model-predicted lymphocyte response and recovery profiles for the sphingosine-1-phosphate receptor modulators Ozanimod and Etrasimod. 2019. pp.11-13.

12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-91.
15. Gutiérrez Grobe Y. Ozanimod para la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa: estudio True North [Internet]. *Medscape*; 28 de febrero de 2022. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908626>
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al.; TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-62.
17. Sandborn WJ, Feagan B, D'Haens G, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with ozanimod, an oral S1P receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis: Touchstone extension. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(suppl):S262.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1120-9.
19. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):550-61.
20. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: Results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):950-9.
21. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, et al. Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med*. 2017;23(4):362-74.
22. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):336-47.
23. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, et al. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):585-90.
24. Bigaud M, Guerini D, Billich A, et al. Second generation S1P pathway modulators: research strategies and clinical developments. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(5):745-58.
25. Feagan BG, D'Haens G, Usiskin K, et al. P661 Early histological improvement demonstrated with oral ozanimod in patients with moderately to severely active Crohn's disease in the STEPSTONE trial. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(1): S450.

## CAPÍTULO 30

# Tratamiento con células madre en Crohn perianal

Jorge Luis De León Rendón

## INTRODUCCIÓN

Los individuos con enfermedad de Crohn (EC) pueden experimentar manifestaciones perianales aisladas o múltiples. Las expresiones de la EC perianal son variadas, abarcando desde colgajos cutáneos, fisuras y úlceras, hasta fístulas, abscesos e incluso cáncer<sup>1</sup>. La EC perianal fistulizante representa una de las presentaciones más complicadas y desafiantes, y requiere un enfoque multidisciplinario y una optimización adecuada del tratamiento<sup>2</sup>. La evolución de la EC fistulizante perianal se caracteriza por la exudación purulenta prolongada a través de los orificios externos de la fístula y recaídas frecuentes, impactando negativamente en la calidad de vida del paciente<sup>3</sup>. La presencia de enfermedad fistulizante perianal indica un mal pronóstico a largo plazo en pacientes con EC. Los avances en técnicas de imagen y nuevas opciones terapéuticas, como las terapias celulares, requieren una reevaluación del tratamiento de la EC perianal mediante estrategias diagnósticas y terapéuticas innovadoras<sup>4,5</sup>.

Un estudio poblacional mostró que las probabilidades acumuladas de desarrollar EC perianal fluctúan entre el 29.5 y 42.7% a los 10 y 20 años posteriores al diagnóstico de EC; particularmente para EC perianal fistulizante, fue del 16.9 y 28.3% a 10 y 20 años respectivamente<sup>6</sup>. La presencia de estenosis anorrectal se relaciona con una mayor prevalencia de enfermedad fistulizante: se han observado fístulas perianales en el 61% de pacientes con EC y estenosis rectal, en comparación con el 34.3% de pacientes con EC emparejados por edad, sexo y duración de la enfermedad, pero sin estenosis anorrectales<sup>7,8</sup>. La EC perianal se relaciona más con la presencia de fístula perianal en un 61% de los pacientes<sup>9</sup>.

La EC perianal es una forma compleja de la enfermedad con un alto desafío en el tratamiento, ya que el 37% de los pacientes padecen enfermedad resistente al tratamiento<sup>6</sup> y menos del 56% pueden lograr una curación completa, independientemente del tratamiento empleado. Para tratarla, los pacientes necesitan medicamentos

inmunosupresores que pueden tener efectos adversos importantes y más del 90% son sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas<sup>7</sup>, aumentando el riesgo de incontinencia fecal<sup>10</sup>. Estos escenarios hacen que el paciente enfrente una vida de morbilidad debilitante o, alternativamente, requiera tratamientos más invasivos, como una proctectomía<sup>11,12</sup>. Estos resultados han generado un interés significativo en identificar mejores opciones de tratamiento con el potencial de mejorar la eficacia sin riesgo de incontinencia fecal<sup>1</sup>.

El tratamiento de la EC perianal ha experimentado avances significativos en los últimos años, y las terapias con células madre han surgido como una opción prometedora en el manejo de esta compleja enfermedad. La EC perianal representa un desafío terapéutico, con alto impacto en la calidad de vida del paciente y pronóstico a largo plazo. En este capítulo exploraremos el uso de células madre en el tratamiento de la EC perianal, discutiendo su potencial para mejorar la eficacia del tratamiento, reducir la morbilidad y prevenir complicaciones como la incontinencia fecal. Se abordarán las investigaciones actuales, los mecanismos de acción involucrados y las perspectivas futuras en el empleo de terapias celulares para el manejo de esta enfermedad debilitante.

## FISIOPATOLOGÍA DE LAS FÍSTULAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Hay dos mecanismos relacionados con la formación de fístulas anorrectales en la EC: la transición epitelial-mesenquimatosa (TEM) y las enzimas que remodelan la matriz extracelular<sup>13</sup>. La TEM involucra la transformación de células epiteliales diferenciadas en células mesenquimales, adquiriendo la habilidad de migrar y penetrar en tejidos cercanos<sup>14</sup>. Esto resulta en la creación de células de transición que expresan marcadores epiteliales, como citoqueratina 8 y citoqueratina 20, y marcadores mesenquimales, como vimentina y actina del músculo liso. Este proceso regula

**Tabla 1. Clasificación de Parks/Clasificación del St. James's Hospital**

Clasificación de Parks		Clasificación del St. James's Hospital	
Superficial	Fístula superficial sin cruzar ningún esfínter o estructura muscular	Grado 1	Fístula interesfinteriana lineal simple
Interesfintérica	Trayecto fistuloso entre el esfínter anal interno y el esfínter anal externo, en el espacio interesfintérico	Grado 2	Fístula interesfinteriana con absceso interesfinteriano o trayecto fistuloso secundario
Transesfintérica	El trayecto fistuloso cruza el esfínter anal externo	Grado 3	Fístula tranesfinteriana
Supraesfintérica	El trayecto fistuloso penetra en el espacio interesfinteriano, continúa sobre la parte superior del puborrectal y penetra en el músculo elevador antes de llegar a la piel	Grado 4	Fístula tranesfinteriana con absceso o tracto secundario dentro la fosa isquioanal o isquiorrectal
Extraesfintérica	El trayecto fistuloso se encuentra fuera del esfínter anal externo y penetra en el músculo elevador	Grado 5	Fístula que involucra la región del supraelevador o el transelevador

negativamente la expresión de moléculas de adhesión como E-cadherina y regula positivamente la expresión de factores de transcripción como SNAI1 y SLUG. La TEM se respalda por el hallazgo de células de transición en trayectos fistulosos de pacientes con EC y la presencia de factor de crecimiento transformante beta, un inductor de TEM<sup>14</sup>. La TEM también podría estar implicada en la patogénesis de neoplasias asociadas a fístulas<sup>15</sup>.

Se ha observado que las metaloproteinasas (MMP) tienen mayor actividad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente los niveles de ARN mensajero (ARNm) y proteína de la MMP3 y ARNm en células mononucleares y fibroblastos<sup>16</sup>. Algunas investigaciones han mostrado que la terapia con antibióticos y derivación fecal pueden ayudar en la EC fistulizante, aunque pocos estudios han evaluado los cambios microbiológicos<sup>1</sup>. Se ha encontrado que pacientes con EC están colonizados por estreptococos, estafilococos, *Corynebacterium* spp., *Bradyrhizobium pachyrrhizi*, *Pseudomonas azotoformans* y *Prevotella oris*<sup>17</sup>.

Estudios genéticos han revelado que el gen *PUS10* (que codifica la pseudodilato sintasa 10) tiene un efecto protector en el desarrollo de enfermedad perianal. En el mismo estudio genético se ha observado que los factores genéticos asociados con la presencia de fístulas entero-entéricas están relacionados con el desarrollo de fístulas perianales<sup>18</sup>.

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL

Se ha comprobado que la realización de estudios de imagen, como el ultrasonido endoanal (UEA) o la resonancia magnética (RM) perineal, en combinación con la exploración anal bajo anestesia, ofrece una sensibilidad

de hasta el 100% en el diagnóstico y clasificación de las fístulas perianales<sup>19</sup>. El UEA evalúa de manera óptima la integridad del complejo esfintérico y la presencia de trayectos fistulosos secundarios, coincidiendo en un 91% con los hallazgos intraoperatorios. La RM se considera el estándar de oro, con una sensibilidad del 87% como método no invasivo en las fístulas perianales<sup>20</sup>. En la EC fistulizante, la realización de una RM puede cambiar hasta el 40% del plan quirúrgico. Se considera que la exploración anal bajo anestesia y un estudio de imagen se asocian con un mejor diagnóstico y clasificación de las fístulas perianales, especialmente en pacientes con enfermedad grave que no toleran la exploración proctológica sin anestesia.

Existen clasificaciones estandarizadas para las fístulas perianales, como la clasificación de Parks y la clasificación del St. James's Hospital (Tabla 1), siendo la primera la más recomendada, especialmente cuando hay orificios internos y externos, además de la presencia de abscesos y la clasificación de la gravedad clínica<sup>21</sup>. El Índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI) es la herramienta de evaluación más utilizada. Este índice evalúa la presencia de exudado, dolor, restricción en la actividad sexual, tipo de enfermedad y grado de inflamación, que se puntúan en una escala tipo Likert de cinco puntos (Tabla 2)<sup>22</sup>.

A pesar del tratamiento médico, la enfermedad anorrectal puede no sanar o recurrir. En general, la terapia médica con infliximab combinada con tratamiento quirúrgico, como drenaje o colocación de setón, ha demostrado ser más efectiva<sup>20,21</sup>. El tratamiento inicial de las fístulas implica controlar el proceso infeccioso y colocar un setón de drenaje para prevenir la formación de abscesos recurrentes. Este dispositivo de drenaje puede permanecer incluso por años sin consecuencias negativas<sup>23</sup>. No se recomiendan los setones de corte debido al riesgo de daño esfintérico y deformación del ano<sup>21</sup>.



**Tabla 2. Índice de actividad de la enfermedad perianal**

Crterios	Puntuación
Incontinencia fecal	
Sin pérdidas de materia fecal	0
Escaso contenido mucoso	1
Moderado contenido mucoso o purulento	2
Severo o importante contenido	3
Incontinencia fecal	4
Dolor y restricción de las actividades	
Sin restricción	0
Incomodidad leve, sin restricción	1
Incomodidad moderada con algunas limitaciones	2
Incomodidad severa con limitación	3
Color severo, limitación de actividades importantes	4
Restricción de la actividad sexual	
Sin restricción	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación grave	3
Imposible mantener actividad sexual	4
Tipo de enfermedad perianal	
Sin enfermedad perianal/colgajos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
Menos de tres fístulas perianales	2
Tres o más fístulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
Grado de induración	
Sin induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración severa	3
Fluctuación o absceso	4

La fistulotomía se puede llevar a cabo en fístulas superficiales o bajas, aunque existe una tasa de incontinencia de hasta el 50%. Como alternativa, se puede realizar una fistulotomía parcial y colocar un setón de drenaje<sup>21,23</sup>. El colgajo de avance endorrectal (CAER) es una opción de tratamiento razonable para pacientes con EC sin proctitis o estenosis. Sus ventajas incluyen la ausencia de heridas externas de difícil cicatrización; esta alternativa se relaciona con una tasa de curación del 65%, incluso pudiendo realizarse un segundo CAER si el primero falla, aunque la tasa de fracaso aumenta con intentos repetidos<sup>20,21</sup>. El estudio ADMIRE-CD, un ensayo clínico aleatorizado que empleó la inyección de células madre mesenquimales (CMM), reportó una tasa de resolución de la enfermedad fistulosa del 50 frente al 36% en un grupo control con placebo durante 24 semanas de seguimiento<sup>24</sup>.

## FUNDAMENTO DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Las CMM pueden obtenerse de fuentes como médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, placenta y tejido

conectivo<sup>25</sup>. Estas células expresan bajos niveles de antígeno leucocitario humano (HLA) tipo I y no presentan moléculas de HLA tipo II<sup>26</sup>. Aunque su mecanismo de acción no está completamente claro, se sabe que poseen importantes efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Inhiben la maduración de células dendríticas, suprimen las células CD4+ vírgenes y de memoria, disminuyen la diferenciación de linfocitos T CD8+ y promueven la generación de células T reguladoras<sup>27</sup>. Estas últimas se expresan pobremente en EC y desencadenan una respuesta inmunitaria a partir de la maduración de las células dendríticas<sup>27</sup>. Las CMM inhiben la maduración de las células dendríticas y estimulan la proliferación de células T reguladoras, favoreciendo un importante patrón inmunorregulador como fenotipo<sup>28</sup>. Las CMM migran hacia áreas de lesión e inflamación tisular para llevar a cabo la reparación del tejido<sup>29</sup>. Hay evidencia de que las CMM permanecen en el colon hasta 15 días después de la inyección<sup>30</sup>. Para ejercer su máximo potencial, las CMM deben activarse primero mediante señales inflamatorias y luego establecer un contacto cercano con las células diana en los sitios de inflamación<sup>31</sup>.

## CÉLULAS MESENQUIMALES COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL

### Indicaciones y protocolo de tratamiento con células mesenquimales en la enfermedad de Crohn perianal

En 2003 se reportó el primer caso exitoso de uso de CMM para tratar una fístula rectovaginal en el contexto de EC<sup>32</sup>, lo cual llevó a investigar la seguridad y eficacia del uso de CMM en el tratamiento de EC perianal.

Desde 2009, se han reportado estudios que demuestran la eficacia de la inyección local de CMM en fístulas perianales de pacientes con EC, utilizando células autólogas derivadas de tejido adiposo<sup>33-35</sup> o médula ósea<sup>36</sup>. Inicialmente, la terapia celular se centró en el trasplante de células autólogas para evitar el rechazo; sin embargo, las células madre heterólogas podrían ser una mejor opción clínica debido a su disponibilidad y facilidad de obtención.

Se han realizado múltiples estudios que comparan el cierre de trayectos fistulosos, demostrando la eficacia de las CMM derivadas de tejido adiposo<sup>37</sup> o médula ósea<sup>38</sup>. En 2016, Panés et al. llevaron a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado comparando la eficacia de CMM alogénicas derivadas de tejido adiposo con placebo en 107 y 105 pacientes, respectivamente<sup>39</sup>. Todos los pacientes se sometieron a dos procedimientos quirúrgicos: uno de

preparación y otro para retirar el setón y cerrar el orificio interno. El éxito del tratamiento fue significativamente mayor en pacientes tratados con CMM (50%) en comparación con los controles (34%), y este beneficio se mantuvo hasta la semana 52<sup>39</sup>.

Se han realizado y continúan investigándose diversos estudios, como el estudio fase III dirigido por García Olmo et al., que reporta avances del estudio previo ADMIRE-CD y una vigilancia extendida del tratamiento con CMM a las 104 semanas posteriores al tratamiento<sup>33,34,40</sup>. En este estudio, 37/40 pacientes completaron la extensión de seguimiento, reportando remisión clínica en el 56% de los pacientes tratados con CMM y el 40% de los pacientes en el grupo de control.

Actualmente, en la Unión Europea se cuenta con una terapia de CMM, darvadstrocel (Alofisel®, Takeda), para el manejo de la EC perianal. Se sigue evaluando su eficacia en el manejo de las fístulas en conjunto con la colocación de injerto de tejido adiposo fresco, otros agentes oclusivos o el uso de *plugs* absorbibles, lo que lleva al estudio y desarrollo de nuevas técnicas para el tratamiento de estos pacientes<sup>41</sup>.

Un ensayo clínico reciente<sup>42</sup> ha investigado la efectividad de las CMM derivadas del líquido amniótico humano en el tratamiento de las fístulas perianales en pacientes con EC. Los resultados preliminares de este estudio han sido prometedores, aunque todavía se requiere un seguimiento a largo plazo para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de este enfoque terapéutico.

Otro ensayo clínico<sup>43</sup> ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración local de CMM derivadas de tejido adiposo humano en combinación con un biomaterial compuesto por ácido hialurónico y fibrina en pacientes con EC perianal. Los resultados de este ensayo podrían arrojar luz sobre si esta combinación de terapias celulares y biomateriales mejora la efectividad del tratamiento de las fístulas perianales en estos pacientes.

Además, un ensayo clínico en curso<sup>44</sup> está investigando el potencial terapéutico de la inyección de CMM derivadas de la médula ósea humana en combinación con terapia génica para tratar las fístulas perianales en pacientes con EC. Este ensayo busca determinar si la modificación genética de las células madre puede mejorar su capacidad para promover la curación de las fístulas y reducir la inflamación en el tejido perianal.

Estos ensayos clínicos representan avances significativos en la investigación del uso de células madre en el tratamiento de la EC perianal. A medida que se completen y publiquen los resultados de estos estudios, se podrá determinar con más precisión la eficacia y seguridad a largo plazo de estas innovadoras terapias y su potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EC perianal.

## Consideraciones en el tratamiento de fístulas perianales en enfermedad de Crohn con células madre mesenquimales

El tratamiento de fístulas perianales en pacientes con EC puede ser desafiante, especialmente en casos donde su origen no está claro<sup>45</sup>. La terapia con CMM ha demostrado ser prometedora, pero es importante seguir ciertos criterios para su aplicación: no infección, no proctitis, fracaso del tratamiento anti-factor de necrosis tumoral y ausencia de neoplasia en el trayecto fistuloso<sup>45</sup>.

La terapia con CMM sigue un proceso en varias etapas que incluye la preparación de los trayectos fistulosos, la colocación de las CMM y las consideraciones postoperatorias<sup>45</sup>. La preparación implica la colocación de setones de drenaje, legrado de los trayectos y confirmación de la ausencia de células malignas en el tejido<sup>45</sup>. Durante la fase de colocación se deben seguir ciertos protocolos, como evitar agitar la solución de CMM y no usar anestesia local<sup>45</sup>. Después de la colocación, se deben cerrar herméticamente los orificios internos de las fístulas<sup>45</sup>.

Los pacientes deben ser conscientes de que los efectos de la terapia con CMM pueden tardar entre seis y 12 meses en manifestarse<sup>45</sup>. La tasa de curación después de un año de seguimiento es de aproximadamente el 60%, y el tratamiento se considera un fracaso si no hay mejoría después de un año<sup>45</sup>. La combinación de terapia médica y quirúrgica puede mejorar los resultados y es fundamental mantener niveles bajos de inflamación sistémica con el uso de tratamientos médicos de acuerdo con las directrices de la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO)<sup>44</sup> o la *Pan American Crohn's and Colitis Organisation* (PANCCO)<sup>45</sup>.

## CONCLUSIONES

La EC perianal representa un desafío importante en el manejo clínico de pacientes con EC, ya que afecta significativamente su calidad de vida y requiere enfoques terapéuticos especializados. Los tratamientos convencionales, aunque útiles, a menudo no ofrecen una solución definitiva y dejan a los pacientes en busca de opciones más efectivas y duraderas.

En este contexto, las terapias basadas en CMM han surgido como una opción prometedora para tratar las fístulas perianales en pacientes con EC. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han demostrado que estas terapias son seguras y efectivas, y representan un avance significativo en el tratamiento de la EC perianal.

Sin embargo, es fundamental reconocer que todavía estamos en las primeras etapas de comprensión y aplicación de la terapia con CMM en este campo. A medida que se

completan y publiquen más estudios, será posible determinar con mayor precisión la eficacia y seguridad a largo plazo de estas terapias innovadoras y su potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EC perianal.

En última instancia, el manejo exitoso de la EC perianal requerirá un enfoque integrado y personalizado que combine la experiencia médica, las intervenciones quirúrgicas y las terapias celulares avanzadas, como las que ofrecen las CMM. Al mantenerse al tanto de los avances en esta área de investigación y aplicar las mejores prácticas basadas en evidencia, los médicos estarán mejor preparados para ayudar a sus pacientes a lograr una mejor calidad de vida y un mejor control de sus síntomas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pané J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-64.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-6.
- Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, et al. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2067-74.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al.; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
- Lewis RT, Bleier JL. Surgical treatment of anorectal crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(2):90-9.
- Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773-7.
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
- Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525-7.
- Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:486-95.
- Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, et al. Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):29-31.
- Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1465-74.
- Wolff BG, Culp CE, Beart RW Jr, et al. Ano-rectal Crohn's disease: a long-term perspective. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:709-11.
- Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):377-86.
- Scharl M, Frei S, Pesch T, et al. Interleukin-13 and transforming growth factor  $\beta$  synergize in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut*. 2013;62(11):63-72.
- Scharl M, Frei P, Frei SM, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):114-8.
- Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, et al. Expression and localization of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut*. 2004;53(5):701-9.
- Yassin NA, Hendy P, Horder C, et al. The gut microbiome-immune system interaction as an aetiological factor for fistulizing perianal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:S81-S82.
- Cleynen I, González JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013;62(11):1556-65.
- Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):865-72.
- Regueiro M, Velayos F, Greer JB, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):277-295.e3.
- Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006873.
- Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):332-9.
- Novello M, Stocchi L, Holubar S, et al. Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(3):451-7.
- Peyrin Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2089-96.
- Lv FJ, Tuan RS, Cheung KM, et al. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2014;32:1408-19.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8:315-7.
- Chao K, Zhang S, Yao J, et al. Imbalances of CD4+ T-cell subgroups in Crohn's disease and their relationship with disease activity and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1808-14.
- Lightner AL, Faubion WA. Mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn's disease: what we have accomplished and what we still need to do. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1267-76.
- Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*. 2003;101:2999-3001.
- Liang L, Dong C, Chen X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate mice trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Cell Transplant*. 2011;20:1395-408.
- Ciccocioppo R, Cangemi GC, Krzuziak P, et al. Ex vivo immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indoleamine 2,3-dioxygenase activity and cell-cell contact. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:137.
- García Olmo D, García Arranz M, García LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18:451-4.
- García Olmo D, García Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(7):1416-23.
- García Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79-86.
- Guadalajara H, Herreros D, De La Quintana P, et al. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(5):595-600.
- Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(6):788-98.
- De la Portilla F, Alba F, García Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):313-23.
- Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):918-927.e6.
- Pané J, García Olmo D, van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;24;388(10051):1281-90.
- García-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(5):713-20.
- Ko JZ, Johnson S, Dave M. Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: An Up-to-Date Systematic Review. *Biomolecules*. 2021;11(1):82.
- Nazari H, Alborzi F, Heirani-Tabasi A, et al. Evaluating the safety and efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of refractory perianal fistula in IBD patients: clinical trial phase I. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10:goac075. doi: 10.1093/gastro/goac075.
- Wang H, Jiang HY, Zhang YX, et al. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther*. 2023;26;14(1):103. doi: 10.1186/s13287-023-03331-6.
- Referencia correcta: (44) Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, Maljaars PWJ, Molendijk I, Bonsing BA, Oosten LEM, Dijkstra G, van der Woude CJ, Roelen DL, Zwaginga JJ, Verspaget HW, Fibbe WE, Hommes DW, Peeters KCMJ, van der Meulen-de Jong AE. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):64-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz116. PMID: 31197361; PMCID: PMC6930001.
- Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, et al. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):64-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz116.
- De León Rendón JL, Martí Gallostra M, Espin Basany E, et al. Utilidad de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal. En: Yamamoto Furusho JK, editor. Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. 1.ª ed. Ciudad de México, México: Editorial Alfil; 2021. pp. 371-395.

## CAPÍTULO 31

# Trasplante de microbiota fecal en colitis ulcerativa

María José Sánchez Otero y Francisco Javier Bosques-Padilla

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica, inflamatoria e inmunomediada que afecta tanto a adultos como a población infantil. Representa, en conjunto con la enfermedad de Crohn, el grupo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La inflamación de la mucosa en la CU suele iniciar en el recto con extensión proximal de manera continua y en grado variable a lo largo del colon.

Afecta a 6.8 millones de personas en el mundo y su fisiopatología es multifactorial y compleja e incluye aspectos genéticos, factores ambientales, respuesta inmunitaria (innata o adaptativa) alterada y alteraciones en la microbiota<sup>1</sup>.

La señalización por citocinas proinflamatorias como factores de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 12 y 23 juegan un rol esencial en la patogenia de la enfermedad<sup>2</sup>.

El tratamiento de esta enfermedad se basa especialmente en 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides, antibióticos, inmunosupresores y agentes biológicos<sup>3</sup>.

Sin embargo un buen número de pacientes no responden de manera adecuada a estas terapias, por lo que en épocas recientes se han investigado terapias alternativas que modifiquen la microbiota intestinal, como el trasplante de microbiota fecal (TMF), probióticos, productos bioterapéuticos vivos, ácidos biliares, urolitina A y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>2,4</sup>.

## INMUNOPATOGENIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La interacción de la mucosa del tracto gastrointestinal con los diferentes antígenos presentes en la dieta, el ambiente y el propio microbioma representa un paso fundamental en la pérdida de la homeostasis de esta relación normalmente simbiótica.

La intención fundamental del sistema inmunitario intestinal es mantener el menor contacto posible de las bacterias del exterior con el epitelio intestinal, para evitar daño a este.

Este daño al epitelio genera un aumento en la permeabilidad de la mucosa hacia los patógenos lumenales, resultado en una activación y estimulación del sistema inmunitario intestinal<sup>5</sup> (Fig. 1).

Una vez que estos antígenos logran contacto con la lámina propia de la mucosa intestinal proceden a activación del sistema inmunitario innato mediante la activación de las células presentadoras de antígeno y las células T, que a su vez activan y estimulan al sistema inmunitario adquirido.

En la mucosa de los pacientes con CU la homeostasis entre el efecto regulador y efector de las células T (Th1 cooperadores, Th2, y Th17) se pierde.

## MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existen aproximadamente 1,000 especies de bacterias intestinales en el organismo cuya interacción con las células B y células T del sistema inmunitario influye en la homeostasis del huesped<sup>1</sup>.

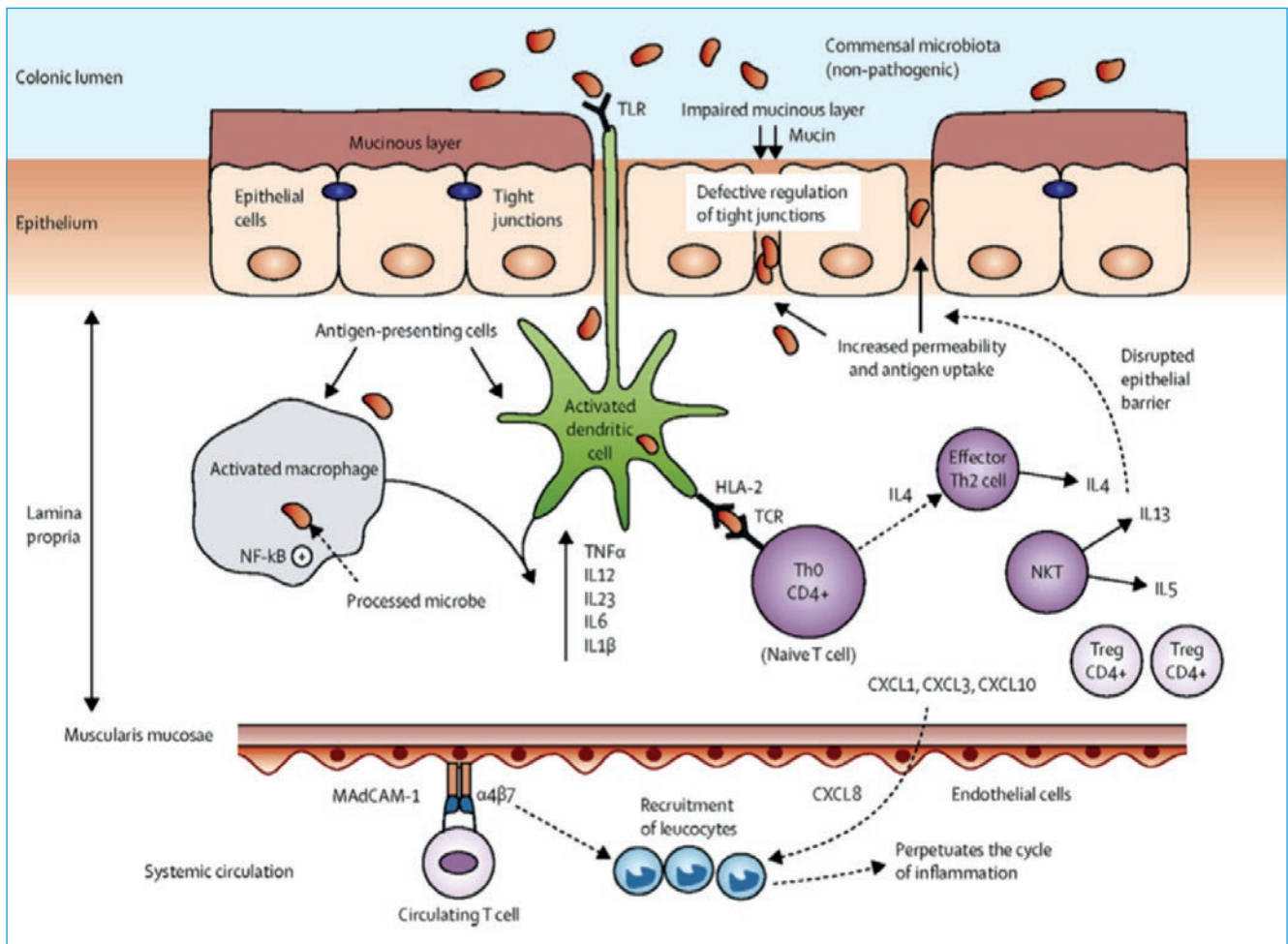
La composición de la microbiota de los pacientes con CU comparada con la de los sujetos sanos es sencillamente diferente<sup>6</sup> (Fig. 2).

Dicha comunidad bacteriana intestinal tiene entre muchas otras funciones la capacidad de degradar múltiples polisacáridos de la dieta y con esto favorece la absorción de nutrientes por el intestino con la intención de aprovechar de la mejor manera el metabolismo de estos nutrientes.

Para mantener dicha homeostasis es necesario un estado de equilibrio entre el sistema inmunitario y la microbiota.

Los pacientes con EII tienen característicamente especies como *Roseburia* y *Phascolarctobacterium* significativamente disminuidas y otras como *Clostridium* aumentadas. *Roseburia* se asocia con efectos antiinflamatorios y





**Figura 1.** Fisiopatología de la CU (adaptada de Ordás et al., 2012<sup>9</sup>). CU: colitis ulcerativa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TMF: trasplante de microbiota fecal; EC: enfermedad de Crohn.

reguladores en la producción de células T en el tracto gastrointestinal<sup>8</sup> y *Phascolarctobacterium* produce ácido propiónico<sup>9</sup>, que es un AGCC con efectos tanto en el enterocito como antiinflamatorios<sup>10</sup>.

El estudio de esta relación microbiota-sistema inmunitario ha sido posible gracias a los estudios realizados en «animales libres de gérmenes», que han permitido determinar qué funciones del sistema inmunitario están genéticamente determinadas y cuáles otras requieren una interacción con la microbiota.

Cuando se pierde este equilibrio, situación conocida como disbiosis, se presenta una posibilidad para la manifestación de una enfermedad.

Con la intención de determinar una «huella intestinal» propia de cada enfermedad, se ha analizado la composición de la flora bacteriana tanto fecal como de la mucosa del colon en pacientes con CU comparado con sujetos sanos.

El grado de actividad de la enfermedad correlacionó con patrones de aumento de bacterias «nocivas» en pacientes

con CU activa y descenso de bacterias «protectoras» o benéficas, sobre todo en casos moderados a severos<sup>11</sup>.

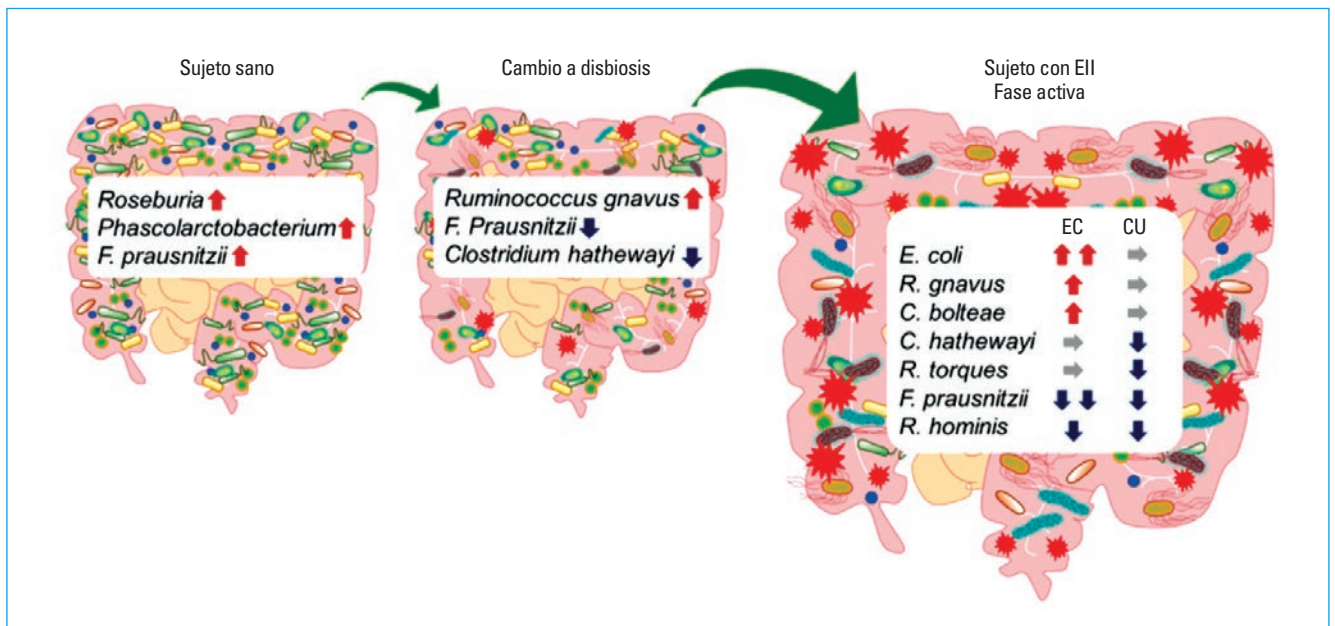
La variación en la composición y diversidad bacteriana entre el sitio de la toma de muestra es el factor influenciable más importante en la estructura de la microbiota intestinal de los pacientes con CU<sup>12</sup>.

Ya se ha establecido que una pobre diversidad microbiana predispone a disbiosis intestinal, que como sabemos se considera un factor etiológico en la CU, entre otras enfermedades. Aunado a esto la CU se ha caracterizado por la disminución de especies bacterianas productoras de AGCC como *Alistipes*, *Odoribacter*, *Coprococcus* y otras<sup>13</sup>.

## TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

La manipulación de la microbiota con el fin de restablecer la homeostasis intestinal ha demostrado un futuro prometedor para el TMF como parte del tratamiento para





**Figura 2.** La microbiota de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está alterada en comparación con sujetos sanos. Flecha hacia arriba indica aumento, flecha hacia abajo indica descenso y flecha horizontal indica ningún cambio (adaptada de Haneishi et al., 2023<sup>7</sup>). CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn.

los pacientes con CU, tanto para alcanzar como para mantener la remisión de la enfermedad<sup>14</sup>.

El TMF puede administrarse de diversas maneras y con distinta frecuencia, no existe hasta la fecha un protocolo establecido y puede administrarse por el tracto digestivo superior (cápsula, por sonda nasogástrica, por sonda nasoduodenal) o por el colon (enemas rectales o colonoscopia)<sup>15</sup>.

Diversos estudios han demostrado la efectividad del TMF en mantener y alcanzar la remisión de pacientes con CU activa.

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó cuatro estudios controlados aleatorizados con un total de 277 pacientes con CU leve-moderada con un Mayo score de entre 3-10, la tasa de remisión total alcanzada fue del 28% de 140 pacientes en el grupo de TMF y del 9% de los 137 pacientes en el grupo placebo. Con un riesgo relativo (RR) promedio para la remisión tanto clínica como endoscópica de 2.77 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.54-4.98). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de TMF y el placebo ( $p = 0.0007$ ), y no hubo o fue baja la heterogeneidad entre los cuatro ensayos ( $p = 0.53$ ;  $I^2 = 0\%$ )<sup>3</sup>.

Otro estudio que incluyó 70 pacientes con CU, todos con enfermedad activa, demostró que luego de seis semanas, el 24% de los pacientes que recibieron TMF alcanzaron la remisión, comparado con el 5% de los que recibieron placebo.

Ambos grupos mantuvieron el tratamiento con antiinflamatorios e inmunosupresores (5-ASA, anti-TNF y corticosteroides)<sup>16</sup>.

Con el objetivo de reestablecer la homeostasis y corregir la disbiosis, el TMF ha demostrado aumentar la diversidad bacteriana de la microbiota, restablecer su composición y modificar el ecosistema colónico de manera que logra dirigir la respuesta inmunitaria en dirección a generar metabolitos favorables con características inmunomoduladoras como los AGCC, ácidos biliares y metabolitos del triptófano<sup>17</sup>.

Se han desarrollado modelos de compatibilidad donador-receptor para guiar la selección de pacientes para recibir este tipo de terapia, con el fin de mejorar la selección de posibles donadores y disminuir la cantidad de donadores falsos negativos<sup>13</sup>. Aspectos como la diferencia de edades entre donador y receptor parecen tener relevancia en desenlaces como tasa de recaídas. Sin embargo, los criterios de selección específicos permanecen aún en estudio. Afortunadamente, gracias a los avances en la secuenciación de los genes responsables de la microbiota intestinal y los bancos mundiales de microbiota fecal públicos, se ha logrado tener acceso y generar importantes avances en la determinación cada vez más exacta de modelos de TMF.

En la literatura se han reportado diversos resultados hasta cierto punto contradictorios en la respuesta al TMF que podrían explicarse por la alta variación en la microbiota tanto del donante como del receptor.

Kump et al. demostraron que entre más grande era la diversidad en la microbiota intestinal del donante, había una mayor tasa de remisión alcanzable en pacientes con CU<sup>18</sup>.

El tiempo que transcurre entre la deposición de las heces y su uso en TMF ha sido tema de estudio. Se propone que la viabilidad microbiana de las heces disminuye con el tiempo, por lo que el TMF que se lleva a cabo dentro de las primeras dos horas de la deposición del donante impacta favorablemente en la respuesta clínica de los pacientes con CU moderada-severa<sup>19</sup>.

Los resultados publicados por un metaanálisis también sugieren que la remisión fue mayor al aumentar el número de infusiones de TMF<sup>20</sup>.

Una característica común de los respondedores a la terapia con TMF es el aumento del número de bacterias productoras de butirato, que es un AGCC que tiene actividad antiinflamatoria y regula la respuesta inmunitaria adaptativa<sup>21</sup>.

Otro aspecto importante con respecto al TMF es que debido a que la mayoría de las bacterias colónicas son anaerobios obligados extremadamente sensibles al oxígeno, su concentración podría disminuir al ser procesadas bajo condiciones aeróbicas<sup>22</sup>.

El principal desenlace primario reportado en ensayos clínicos al evaluar la respuesta al TMF es la remisión clínica libre de esteroides. Costello et al. reportaron en 2019, en un estudio que incluyó adultos con CU leve-moderada, que el TMF de donante anaeróbicamente preparado, comparado con TMF autólogo resultó en una mayor tasa de remisión a las ocho semanas<sup>14</sup>.

El uso de TMF en conjunto con terapia estándar parece mejorar la calidad de vida de los pacientes con CU leve-moderada, demostrando costo-efectividad<sup>23</sup>.

Con respecto a los efectos adversos, se ha reportado en un 8% de los pacientes en TMF comparado con un 6.13% en el grupo placebo (*odds ratio* [OR]: 1.38; IC95%: 0.58-3.30; *p* = 0.46). Específicamente, las tasas de empeoramiento de la colitis (OR: 0.89; IC95%: 0.26-3.05), de colectomía (OR: 1.39; IC95%: 0.22-8.99) e infección por *Clostridioides difficile* (OR: 4.27; IC95%: 0.45-40.64) entre los grupos de TMF y el grupo placebo fueron similares con valores estadísticos de 0.85, 0.73 y 0.21, respectivamente<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONES

La microbiota intestinal de cada persona tiene reglas únicas de supervivencia.

Determinar estas reglas de colonización bacteriana, facilitar la reparación de la homeostasis microbiana intestinal con la intención de alcanzar la remisión en pacientes con CU es de suma importancia para estudios futuros.

Muchos aspectos influyen en la respuesta al TMF, como la vía de administración, el donante, el tiempo de administración y el número de sesiones, entre otras, se necesitan

más estudios que determinen con certeza y estandarizar los protocolos de TMF y analizar más datos en cuanto al seguimiento de la terapia de mantenimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kudelka MR, Stowell SR, Cummings RD, et al. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(10):597-617.
- Rudiansyah M, Abdalkareem Jasim S, Azizov BS, et al. The emerging microbiome-based approaches to IBD therapy: From SCFAs to urolithin A. *J Dig Dis.* 2022;23(8-9):412-34.
- Huang T, Xu J, Wang M, et al. An updated systematic review and meta-analysis of fecal microbiota transplantation for the treatment of ulcerative colitis. *Med (United States).* 2022;101(30):E29790.
- Zhang T, Zhang B, Tian W, et al. Research trends in ulcerative colitis: A bibliometric and visualized study from 2011 to 2021. *Front Pharmacol.* 2022;13(September):1-26.
- Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):643-54.
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16-27.
- Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
- Krebs HA, Gurevich P, Camacho M, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011;(January):337-41.
- Watanabe Y, Nagai F, Morotomi M. Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(2):511-8.
- Eslick S, Thompson C, Berthon B, et al. Short-chain fatty acids as anti-inflammatory agents in overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022;80(4):838-56.
- He XX, Li YH, Yan PG, et al. Relationship between clinical features and intestinal microbiota in Chinese patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(28):4722-37.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13(9):R79.
- Zhang B, Yang L, Ning H, et al. A Matching Strategy To Guide Donor Selection for Ulcerative Colitis in Fecal Microbiota Transplantation: Meta-Analysis and Analytic Hierarchy Process. *Microbiol Spectr.* 2022;11(1):1-15.
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(2):156-64.
- Madsen AMA, Halkjær SI, Christensen AH, et al. The effect of faecal microbiota transplantation on abdominal pain, stool frequency, and stool form in patients with moderate-to-severe irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(7):761-9.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102-109.e6.
- Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(4):223-37.
- Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):67-77.
- Singh A, Mahajan R, Kahlon BK, et al. Early fecal microbiome transfer after donor defecation determines response in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol.* 2022;41(4):389-96.
- Zhang J, Wang X, Wang B, et al. Efficacy and related factors of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis. *Chin J Gastroenterol.* 2019;24:153-9.
- Shinohara R, Sasaki K, Inoue J, et al. Butyryl-CoA: Acetate CoA-transferase gene associated with the genus *Roseburia* is decreased in the gut microbiota of Japanese patients with ulcerative colitis. *Biosci Microbiota Food Heal.* 2019;38(4):159-63.
- Chu ND, Smith MB, Perrotta AR, et al. Profiling living bacteria informs preparation of fecal microbiota transplantations. *PLoS One.* 2017;12(1):1-16.
- Yao J, Fekadu G, Ng SC, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with active ulcerative colitis: A cost-effectiveness analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(1):70-8.
- El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;(June):1-10.

## CAPÍTULO 32

# Abordaje de los trastornos de la motilidad gastrointestinal

Gustavo Adolfo Torres Barrera

Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son de naturaleza variable, con afectación de todos los niveles del aparato digestivo. Los mecanismos fisiopatológicos son diversos, por lo que el abordaje, tanto diagnóstico como terapéutico, es también variable.

La propulsión del alimento a lo largo del tubo digestivo depende de eventos que generan el movimiento peristáltico. Para este fin se requiere de la adecuada interacción entre las células intersticiales de Cajal, células enterocromafines, el sistema nervioso entérico y las células musculares de las capas longitudinal y circular (Fig. 1).

En esta revisión el abordaje diagnóstico de los trastornos motores se hará por segmentos (esófago, estómago e intestino grueso) y por su relevancia clínica. Del esófago se tratará la disfagia y el dolor precordial no cardiogénico (DTNC), del estómago la gastroparesia y del colon el estreñimiento.

## ESÓFAGO

La función del esófago es el transporte del alimento de la boca hasta el estómago y su alteración se manifiesta como disfagia. La disfagia, particularmente la orofaríngea, se incrementa gradualmente con la edad por la mayor prevalencia de enfermedad cerebrovascular y también de neoplasias del esófago (Fig. 2). La disfagia puede ser de primera etapa u orofaríngea o de segunda etapa o esofágica.

La evaluación inicia con una adecuada historia clínica. El paso más importante en la evaluación de la disfagia es identificar si se trata de disfagia de primera etapa u orofaríngea o disfagia esofágica<sup>1</sup>. En la tabla 1 se enumeran los síntomas característicos de ambos tipos de disfagia. En la historia se debe de establecer el inicio, severidad, progresión y síntomas asociados, lo que ayuda a realizar un mejor diagnóstico diferencial.

La información general debe incluir enfermedades sistémicas, medicamentos ingeridos, uso de tabaco y alcohol. Medicamentos de uso común como las tetraciclinas o clindamicina pueden causar daño directo. Otros medicamentos como los antihistamínicos pueden condicionar xerostomía y disfagia secundariamente.

## Disfagia orofaríngea

Es también conocida como disfagia de primera etapa o disfagia alta. Los pacientes tienen dificultad para el inicio de la deglución e identifican a la región cervical como el sitio del problema.

## Afecciones neurológicas definidas que acompañan a la disfagia orofaríngea

- Hemiparesia posterior a un accidente vascular cerebral.
- Ptosis palpebral y fatigabilidad que sugiere *miastenia gravis*.
- Rigidez, temblor, disautonomía en la enfermedad de Parkinson.
- Distonía cervical y compresión de pares craneales.
- Déficit específico de pares craneales.

La evaluación de la disfagia de primera etapa debe hacerse lo antes posible por el riesgo de complicaciones pulmonares por broncoaspiración.

## Estudios para evaluar la disfagia orofaríngea

- Videofluoroscopia de la deglución o mecanismo de la deglución. Es el estándar de oro para la evaluación de la disfagia orofaríngea. Durante la fluoroscopia se registra la deglución en vídeo.

- Endoscopia. Es el estándar de oro para las lesiones estructurales.
- Fibroscopia de la deglución. Consiste en visualizar las estructuras laríngeas y faríngeas por medio de un nasofibroscopio mientras el paciente ingiere alimentos sólidos y líquidos.
- Manometría de alta resolución (MAR). Evaluación cuantitativa de la presión del esfínter inferior del esófago y la sincronización de la contracción faríngea con la relajación del esfínter inferior.
- Prueba de deglución de agua. Consiste en hacer que el paciente beba 150 ml de agua de un vaso lo más rápido que pueda, mientras que el examinador registra el tiempo que le lleva y la cantidad de veces que traga.

### Disfagia esofágica o de segunda etapa

La historia clínica aporta información significativa para establecer el diagnóstico de la disfagia. La disfagia intermitente solo a sólidos sugiere un problema estructural, mientras la disfagia inicialmente a sólidos y líquidos sugiere un trastorno motor. La disfagia que se presenta en forma progresiva sugiere neoplasia.

### Estudios para la evaluación de la disfagia esofágica

Un estudio endoscópico es el primer paso en la evaluación de los pacientes con disfagia<sup>2</sup> en quienes se sospechan lesiones obstructivas como cáncer esofágico o estenosis péptica. Adicionalmente durante el procedimiento se pueden tomar biopsias para la evaluación histológica de las lesiones identificadas. En la endoscopia se tiene también la posibilidad de realizar medidas terapéuticas como la dilatación. Permite adicionalmente la detección de alteraciones que sugieren un trastorno motor como la dilatación del esófago, la presencia de líquido y restos de alimento y las características de la unión esofagogastrica.

En pacientes con sospecha clínica de un trastorno motor el estudio baritado puede demostrar la presencia alteraciones en la peristalsis y caracterizar áreas de estrechez e identificar anillos de la mucosa en forma más precisa que la endoscopia. Cuando se sospecha acalasia, el esofagograma deberá ser cronometrado con un volumen definido de bario y con tomas secuenciales al minuto, dos y cinco minutos.

El estudio manométrico se considera como el estándar para el diagnóstico de trastornos motores como la

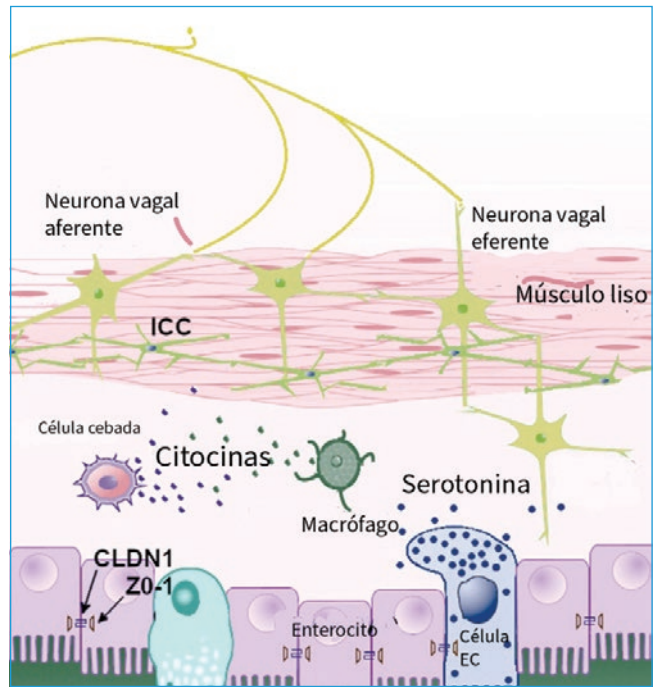


Figura 1. La peristalsis requiere de una coordinación adecuada entre las células epiteliales, neuronas, células del sistema inmunitaria, células del músculo liso y las células intersticiales de Cajal (ICC) (tomada de Singh, 2022<sup>3</sup>).

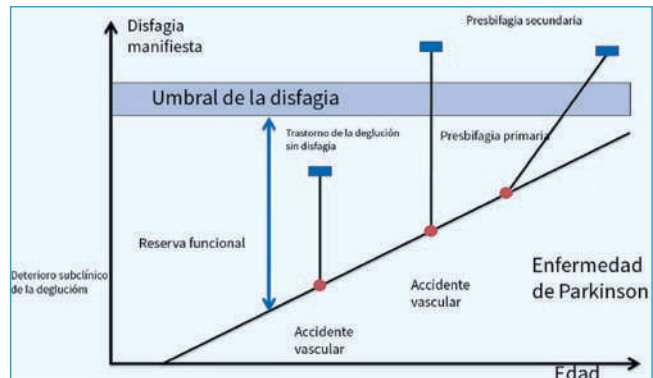


Figura 2. Cambios que surgen con la edad y que disminuyen la capacidad de compensación con la aparición de enfermedades (modificada de Warnecke et al., 2019<sup>4</sup>).

acalasia<sup>2</sup>. Actualmente se realiza la MAR, que se lleva a cabo con una sonda de 36 sensores separados por 1 cm, lo que permite registrar de manera simultánea el mecanismo de la deglución desde el esfínter superior hasta el estómago (Fig. 3). El estudio se realiza posterior a un ayuno de al menos cuatro horas, se deben suspender los medicamentos con efecto sobre la motilidad. Se sigue el protocolo establecido en la clasificación de Chicago 4.0<sup>5</sup> que incluye 10 tragos de 5 cc en posición supina separados por 30 segundos y 5 tragos en posición sentada.



**Tabla 1. Síntomas característicos de los dos tipos de disfagia**

Disfagia orofaríngea	Disfagia esofágica
Tos o atragantamiento al deglutir	Sensación de atoramiento en tórax y la garganta
Dificultad para iniciar la deglución	Cambio en hábitos dietéticos
Sialorrea	Pérdida de peso
Pérdida de peso	Neumonía recurrente
Cambios en la voz (voz húmeda)	Dolor torácico
Regurgitación nasal	Regurgitación, síntomas de reflujo
Neumonía recurrente	
Sensación de tener algo atorado en la garganta	

También se incluyen dos a tres secuencias de tragos rápidos de 2 cc de agua y la ingesta de 200 ml de agua.

### Dolor torácico no cardiaco

El otro síntoma esofágico relevante es el dolor torácico no cardiaco (DTNC), el cual se define como un síndrome clínico caracterizado por dolor retroesternal semejante a la angina de pecho, en el que la etiología cardiovascular ha sido descartada de manera objetiva por un cardiólogo<sup>6</sup>. Una vez descartado el problema cardiovascular, se deben investigar otras, tales como alteraciones musculoesqueléticas, pulmonares y esofágicas.

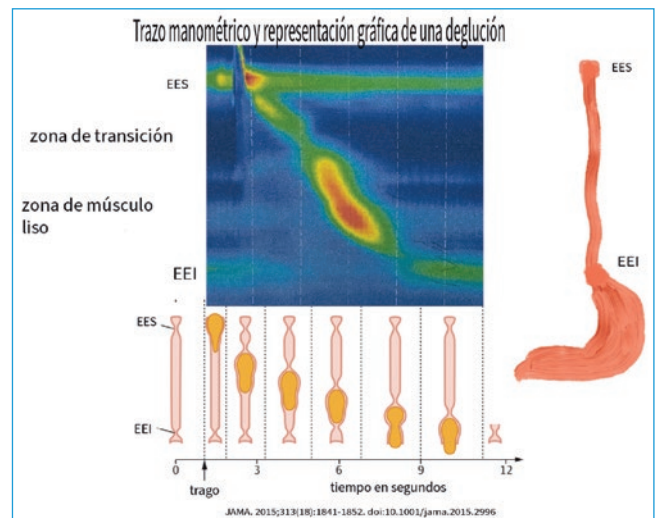
### Abordaje diagnóstico

#### Prueba terapéutica

Consiste en la administración a corto plazo (7-28 días) de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a doble dosis, para identificar pacientes con DTNC secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Existen dos abordajes: la «prueba corta», de 1-28 días, y la terapia empírica, de 2-3 meses; esta última utilizada como tratamiento formal de la ERGE. La prueba corta se considera positiva cuando existe mejoría de al menos el 50% en la intensidad y frecuencia del dolor retroesternal, y ha sido evaluada con casi todos los IBP disponibles en el mercado. Se recomienda como prueba inicial en todo paciente con DTNC sin síntomas de alarma.

#### Endoscopia superior

La endoscopia tiene un rendimiento diagnóstico bajo en DTNC, por lo que debe realizarse en pacientes con signos o síntomas de alarma<sup>6</sup>. Durante la endoscopia la toma de biopsias debe realizarse cuando existan



**Figura 3.** Se presenta un trazo de manometría de alta resolución donde se señalan las zonas importantes que observar en un trazo. Abajo una representación gráfica de la progresión de una secuencia peristáltica (adaptada de Pandolfino et al., 2015<sup>7</sup>). EEI: esfínter esofágico inferior; EES: esfínter esofágico superior.

alteraciones en la mucosa sugestivas de patología infecciosa (p. ej., *Candida albicans*, herpes virus), causas inflamatorias (enfermedad de Crohn, radioterapia), lesiones preneoplásicas (metaplasia intestinal, displasia) o neoplasia, y ante la sospecha de esofagitis eosinofílica.

#### Estudio ambulatorio de pH e impedancia

La pH-metría de 24 h con catéter o cápsula inalámbri-ca y la pH-metría con impedancia son las pruebas más útiles para detectar ERGE como causa de DTNC.

Se ha demostrado que la ERGE es la causa más común de DTNC, independientemente de la presencia de síntomas clásicos como pirosis y/o regurgitación, y entre el 50 y el 60% de los pacientes con DTNC tienen exposición esofágica al ácido anormal al ser medida mediante pH-metría ambulatoria.



Se ha propuesto que la pH-metría combinada con impedancia intraluminal multicanal puede ser más sensible que la pH-metría convencional en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas de ERGE y en los pacientes que no responden a dosis dobles de IBP. Sin embargo la evidencia del papel del reflujo no ácido como causa de DTNC es menor. Se recomienda la medición del pH intraesofágico en cualquiera de sus variedades cuando se requiere confirmar exposición esofágica al ácido, o con impedancia, para evaluación de reflujo no ácido, mixto o refractario.

### Asociación sintomática

Los eventos sintomáticos reportados durante un estudio de pH-metría permiten establecer la presencia o ausencia de una relación temporal entre un episodio de reflujo y un síntoma en particular. Se requieren al menos tres episodios de cada síntoma para que la prueba sea válida, y solo deben evaluarse síntomas asociados.

En la ERGE es la única prueba para diferenciar hipersensibilidad al reflujo de dolor de tipo funcional.

### Manometría esofágica

Varios estudios y revisiones de evaluación del DTNC con manometría convencional han encontrado anomalías esofágicas de la motilidad en una proporción muy variable (6-70%, promedio 30%, y solo 2% de casos de acalasia).

La relación entre las anomalías motoras encontradas mediante manometría convencional y DTNC no es muy clara en la mayoría de los casos, y al igual que con la ERGE, podría ser causa o bien un epifenómeno, y dado que algunos trastornos motores pueden estar asociados a ERGE, la mayoría de los expertos sugieren descartar reflujo primero.

## ESTÓMAGO

La función motora del estómago inicia desde la recepción del alimento, la trituración de este y el vaciamiento hacia el intestino delgado. La relajación receptiva y la acomodación son los reflejos que favorecen una relajación gradual del fondo gástrico y permiten una ingesta adecuada sin incremento súbito de la presión intragástrica. Las contracciones antrales Trituran los fragmentos grandes de comida para que puedan ser enviados al intestino delgado. El vaciamiento gástrico normal depende de la coordinación entre diferentes regiones del estómago y el

duodeno, y también de una modulación extrínseca por parte del sistema nervioso central, entérico y factores del intestino distal<sup>8</sup>. La dismotilidad gástrica incluye el vaciamiento tardío del estómago (gastroparesia), vaciamiento gástrico acelerado (síndrome de *dumping*), y la alteración en la distensibilidad del fondo. La motilidad gástrica anormal se presenta con síntomas inespecíficos y pueden simular otros trastornos estructurales. Los síntomas son náuseas, vómitos, saciedad temprana, saciedad posprandial, distensión, eructos y dolor epigástrico.

La gastroparesia es el trastorno motor más común, con una prevalencia de 24.2 por 100,000 habitantes en un condado de EE.UU., con predominancia en el sexo femenino.

### Estudios para evaluar la gastroparesia

La endoscopia superior es el estudio inicial en la evaluación de pacientes con síntomas sugestivos de gastroparesia. Permite descartar lesiones estructurales como estenosis pilórica, neoplasias o trastornos inflamatorios como gastritis o úlceras. Una vez que se haya descartado una obstrucción mecánica, el siguiente estudio es la evaluación del vaciamiento gástrico para sólidos por gammagrafía. Otras alternativas son la prueba de aliento y la cápsula de motilidad.

### Estudio gammagráfico

El estándar de oro actual es el estudio de vaciamiento a sólidos con radioisótopos. En este estudio se utiliza una comida marcada con tecnecio 99, generalmente un huevo, pan y agua. Se capturan imágenes a las 0, 1, 2 y 4 horas (Fig. 4). Los resultados se expresan en porcentaje de comida retenida. Una retención mayor del 60% a las 2 horas y de más del 10% a las cuatro horas se considera como anormal. Aunque la característica distintiva de la gastroparesia es el retraso en el vaciamiento gástrico, la correlación de este hallazgo con los síntomas es pobre y por otro lado la respuesta sintomática a los procinéticos puede ser independiente de una mejora en el vaciamiento gástrico.

### Cápsula inalámbrica

La cápsula inalámbrica fue aprobada para la evaluación del vaciamiento gástrico en el 2006. La cápsula inalámbrica (SmartPill<sup>®</sup>) posee sensores que registran continuamente la temperatura, el pH y la presión. La información se transmite por ondas de radio a un receptor externo. La información permite establecer el tiempo de vaciamiento

gástrico, tiempo de tránsito intestinal y tiempo de tránsito colónico, mediante patrones característicos de pH, motilidad y temperatura. Se han establecido valores normales, de 2 a 5 h para el vaciamiento gástrico, de 2 a 6 h para el tránsito de intestino delgado y de 10 a 59 h para el tiempo de tránsito colónico<sup>9</sup>. Debe considerarse que a diferencia del gammagrama y la prueba de aliento, que cuantifican el vaciamiento de sólidos digeribles, la cápsula SmartPill<sup>®</sup> es un sólido no digerible que no se vacía en el periodo de alimentación sino en el periodo interdigestivo<sup>10</sup>. Sin embargo en un estudio multicéntrico el vaciamiento gástrico medido por cápsula inalámbrica correlacionó satisfactoriamente con el medido por gammagrafía.

### Prueba de aliento con carbono 13

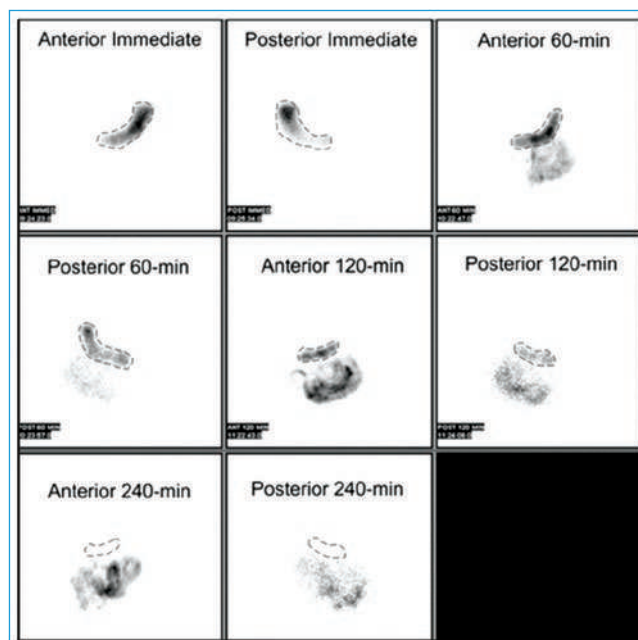
Consiste en la ingesta de una comida marcada con carbono 13 unido a un substrato, espirulina *platensis* o un triglicérido de cadena media (octanoato). La prueba de aliento con espirulina *platensis* fue aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en el 2015. Cuando la espirulina o el octanoato pasan al duodeno, se absorben y metabolizan a CO<sub>2</sub> marcado con carbono 13, el cual es medido en el aliento por espectrometría de masas. Esta prueba ha sido validada con la gammagrafía con una especificidad del 89%. Como en otras pruebas de vaciamiento gástrico, medicamentos que afecten la motilidad deben ser suspendidos, ya que pueden dar falsos positivos o negativos. Se debe también realizar el estudio en ausencia de hiperglucemia que puede retrasar el vaciamiento.

### Otras pruebas diagnósticas

#### Electrogastrografía

El estómago tiene su propia actividad eléctrica, el marcapasos gástrico localizado en la curvatura mayor genera ondas lentas con un ritmo de 3 ciclos por minuto. La electrogastrografía (EGG) es el registro de la actividad eléctrica de las células intersticiales del estómago en la superficie del abdomen. Es un método no invasivo que se lleva a cabo con electrodos colocados en el epigastrio. Anormalidades en el ritmo gástrico se han identificado en pacientes con gastroparesia, particularmente bradigastria.

El estudio se realiza en ayuno y después de suspender medicamentos que afecten la motilidad gástrica. Tiene una duración aproximada de dos horas y tiene un periodo preprandial de 30 minutos y otros dos o tres periodos de 30 minutos posprandiales. El estudio se basa en el análisis espectral de la actividad eléctrica y se realiza con un *software*



**Figura 4.** Estudio de vaciamiento gástrico normal con identificación de las zonas de interés (tomado de Vijayakumar, 2006<sup>11</sup>).

especial. Se determina la frecuencia y la potencia de cada segmento. La EGG se considera aún como un método de investigación más que un método de diagnóstico y está al alcance de pocos centros de investigación. Su utilidad ha sido cuestionada por la poca correlación con el diagnóstico de gastroparesia establecido por gammagrafía.

#### Manometría antroduodenal

Se lleva a cabo con catéteres que permiten el registro de la actividad motora del duodeno, píloro y antro. Permite caracterizar si la anomalía es de origen muscular o neuropático, la coordinación antroduodenal y alteraciones en el canal del píloro. Este estudio es invasivo, poco tolerado por los pacientes y no forma parte del armamentario diagnóstico para gastroparesia en la mayor parte de los centros médicos de tercer nivel.

### MOTILIDAD DEL COLON Y RECTO

En cuanto a su papel fisiológico, el colon derecho funciona como reservorio y el izquierdo como un conducto. El recto y el canal anal favorecen la evacuación y mantienen la continencia. La mayor parte de la actividad motora es irregular y no propagada y su función es mezclar. El reflejo gastrocólico y las contracciones propagadas de gran amplitud son los patrones motores fisiológicamente más importantes.

## Estreñimiento

Es uno de los motivos más frecuentes de consulta con el médico general y el especialista. Es más común en mujeres que en hombres y afecta a todas las edades. De acuerdo con los criterios de Roma IV, se define por la presencia de menos de tres evacuaciones por semana, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta y la necesidad de realizar maniobras digitales para auxiliar la salida de las heces duras y en escóbalos (Bristol I y II). Se requiere que se presenten en más del 25% de las evacuaciones y que los síntomas tengan una evolución de por lo menos seis meses y actividad sintomática en los últimos tres meses<sup>12</sup>.

## Evaluación de la motilidad del colon

Inicia con una historia clínica detallada en donde se establece la frecuencia de evacuaciones por semana, las características de las heces con base en la escala de Bristol, la presencia o ausencia de dolor, cambios en el patrón de la defecación o pérdida de peso recientes, presencia de enfermedades concomitantes y el uso de fármacos. Debe aclararse también el tipo de dieta y la actividad física. Adicionalmente se debe realizar una exploración física completa. El examen rectal es muy importante en la detección de alteraciones estructurales y en la evaluación de los pacientes con disinergia defecatoria, puede también identificar masas anorrectales, hemorroides, fisuras prolapso-rectal y rectoceles como causa de la constipación.

## Estudios para la evaluación de la constipación

El propósito de los estudios funcionales es identificar los mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento que sirvan para definir una terapia adecuada. Los estudios para evaluar la función defecatoria como la manometría anorrectal y la prueba de expulsión de balón deben ser los estudios iniciales que realizar<sup>11, 12</sup>.

## Prueba de expulsión de balón

Es un procedimiento que se realiza en conjunto con la manometría anorrectal. Se evalúa el tiempo que se requiere para expulsar un balón de 50 cc de agua en posición sentada. El valor normal es de un minuto para el balón comercial y de 2 minutos cuando se utiliza una sonda de Foley.

## Manometría anorrectal

Se realiza actualmente con catéteres de estado sólido que permiten el registro del canal anal entero. Comparados con los sujetos sanos, los paciente con disinergia tienen un menor gradiente de presión recto-anal. La presión recto-anal puede identificar la causa del estreñimiento defecatoria como una disminución en la propulsión una contracción paradójica o ambos (Fig. 5).

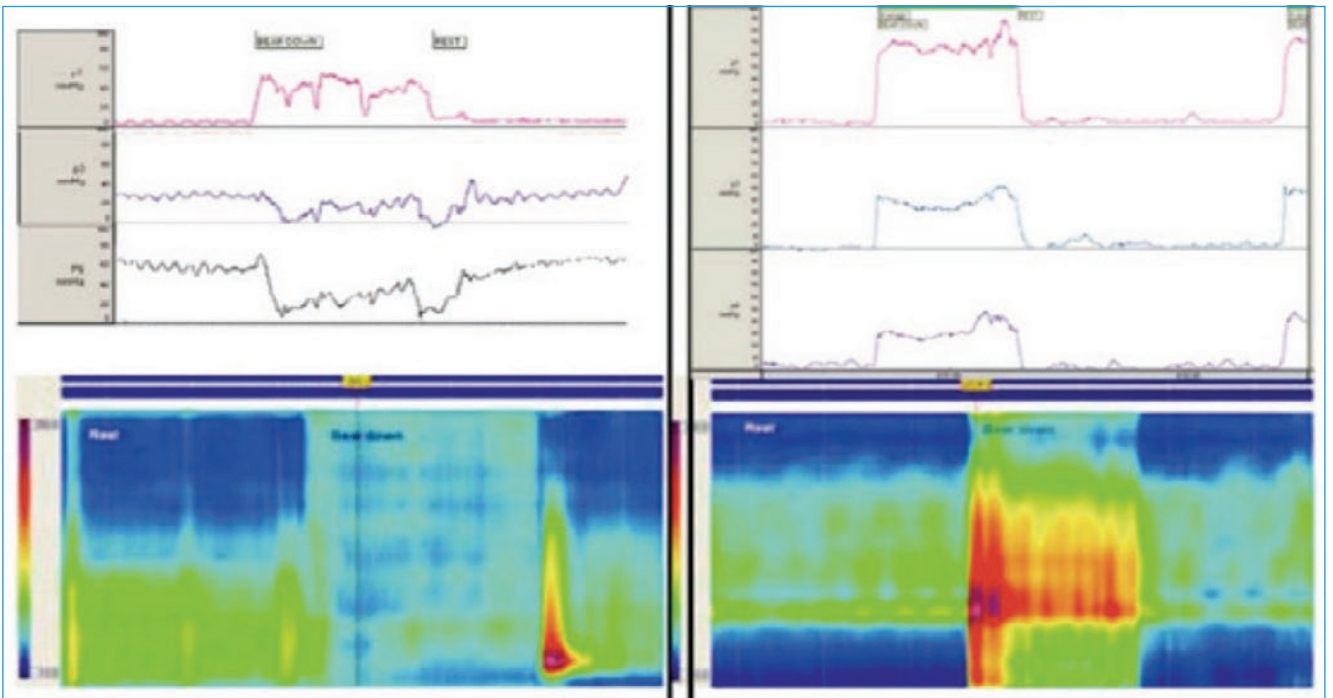
## Defecografía con bario (convencional) o resonancia magnética

La defecografía con bario es un estudio realizado bajo fluoroscopia que evalúa las estructuras anatómicas del ano-recto y el piso pélvico en reposo y durante la defecación<sup>9</sup>. El estudio se lleva a cabo después de una preparación del intestino consistente en dieta líquida y la ingesta de laxante. Antes del procedimiento se aplica bario en enema en el recto y se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo. El paciente es colocado en un cómodo radiolúcido. Se le pide que realice tres maniobras: 1) apretar, 2) Valsalva y 3) defecación<sup>14</sup>. Es un estudio poco estandarizado y tiene limitaciones metodológicas como pobre reproducibilidad del ángulo recto-anal. La defecografía convencional puede demostrar apertura incompleta del canal anal, evacuación incompleta del recto, cierre paradójico del ángulo anorrectal y puede documentar rectocele, enterocele o intususcepción.

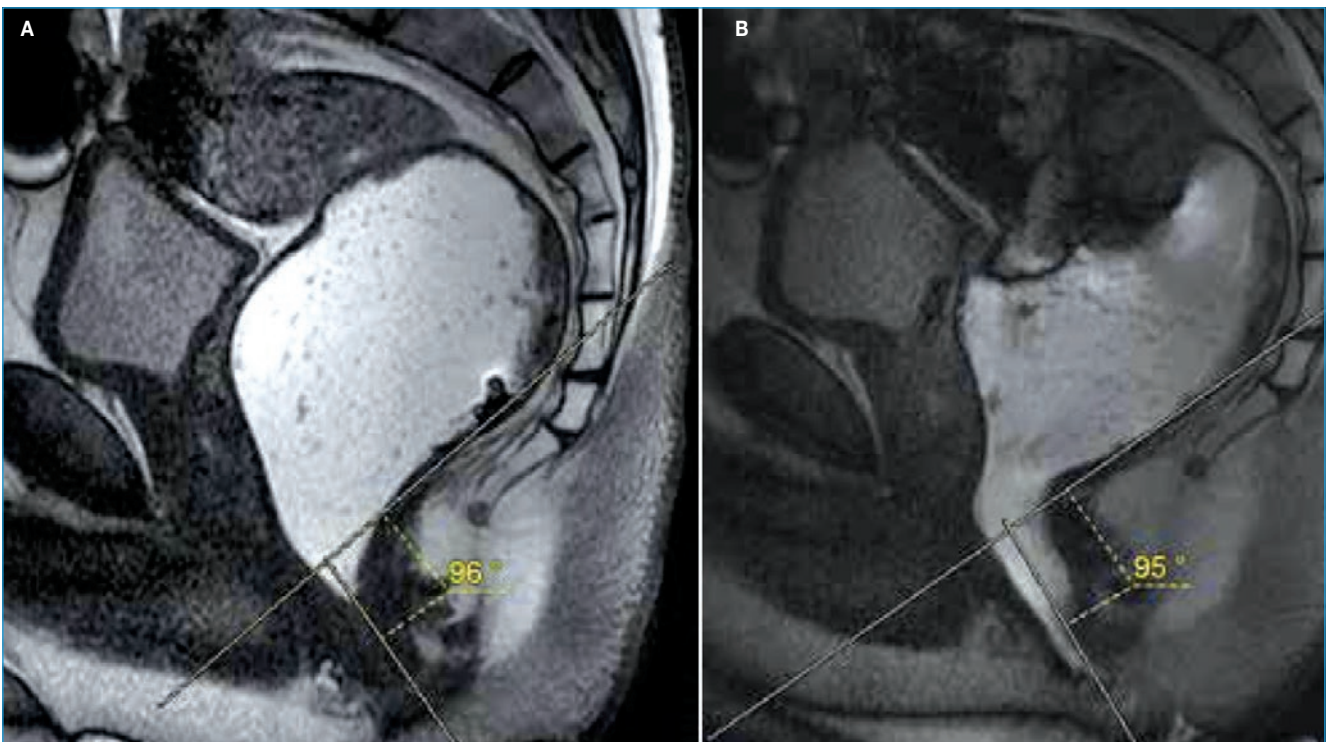
La defecografía por resonancia magnética (RM). No se requiere una preparación previa, no se utiliza contraste intravenoso y no se expone a radiaciones. La defecografía por RM se lleva a cabo utilizando una unidad de RM cerrada de al menos 1.5-T. Después de una toma en reposo se instila en el recto por sonda gel de ultrasonido al cual en algunos sitios le adicionan gadolinio. Posteriormente se evalúan tres o más intentos defecatorios. La defecografía por RM es de mayor utilidad para visualizar el prolapso de los órganos pélvicos y las referencias óseas. Es de utilidad particularmente en los pacientes con sospecha de defecación disinérgica con una prueba de expulsión de balón normal (Fig. 6).

## Tiempo de tránsito colónico

El tránsito colónico medido con marcadores radioopacos es el test estándar para la evaluación del tránsito oro-cecal. Es un estudio de bajo costo, simple y disponible en la mayor parte de los gabinetes de radiología.



**Figura 5.** Registro de trazo de manometría anorrectal y de manometría de alta resolución durante el esfuerzo defecatorio normal (A) y en un paciente con disinergría (B) (tomado de Satish S, 2006<sup>15</sup>).



**Figura 6.** Defecografía por resonancia magnética durante el reposo (A) y durante la defecación (B) en donde no se observa modificación en el ángulo anorrectal (tomada de Haliloglu et al., 2022<sup>16</sup>).



La desventaja es la pobre estandarización y la técnica varía en los diferentes centros. En estudios usando marcadores radiopacos el tiempo de tránsito colónico (TTC) tuvo una media de 30 a 40 h, con un tiempo más prolongado en mujeres<sup>9</sup>.

Los estudios alternativos para medir el TTC son el SmartPill<sup>®</sup> test y la gammagrafía, ambos han demostrado una correlación satisfactoria con los estudios con marcadores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navaneethan U, Eubanks S. Approach to patients with esophageal dysphagia. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):483-9.
2. Liu LWC, Andrews CN, Armstrong D, Diamant N, Jaffer N, Lazarescu A, et al. Clinical practice guidelines for the assessment of uninvestigated esophageal dysphagia. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018;1(1):5-19.
3. Singh R. Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders. *Front Pharmacol.* 2022;13:808195.
4. Warnecke T, Dziewas R, Wirth R, Bauer JM, Prell T. Dysphagia from a neurogeriatric point of view: Pathogenesis, diagnosis and management. *Z Gerontol Geriatr.* 2019;52(4):330-5.
5. Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, Pandolfino J, Hani A, Defilippi C, et al. Chicago classification version 4.0© technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14120.
6. Gómez-Escudero O, Coss-Adame E, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez RI, Remes-Troche JM, Abreu y Abreu AT, et al. The Mexican consensus on non-cardiac chest pain. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019;84(3):372-97.
7. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(18):1841-52.
8. Mayor V, Aponte D, Prieto R, Orjuela E. Current diagnosis and treatment of gastroparesis: A systematic literature review. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(4):471-84.
9. Saad R. The wireless motility capsule: a one-stop shop for the evaluation of GI motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:14.
10. Cassilly D, Kantor S, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Semler J, et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:311-9.
11. Vijayakumar, V, Briscoe, E, Theresa L, Boysen, Yvette M, Jimenez. Assessment of the Practical Role of a Radionuclide Low-Fat-Meal Solid Gastric Emptying Study. *J Nucl Med Technol.* 2006;34(2)82-5.
12. Gras B, Magge S, Bloom A, Lembo A. Motility disorders of the colon and rectum. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(1):66-71.
13. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1232-1249.e3.
14. Kim NY, Kim DH, Pickhardt PJ, Carchman EH, Wald A, Robbins JB. Defecography: An overview of technique, interpretation, and impact on patient care. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(3):553-68.
15. Satish S, Rao C. Advances in Diagnostic Assessment of Fecal Incontinence and Dyssynergic Defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:910-9.
16. Haliloglu N, Erden A. Magnetic resonance defecography findings of dyssynergic defecation. *Pol J Radiol.* 2022;87:e181-e1859.



## CAPÍTULO 33

# Síndrome de intestino irritable

Federico Ulises Villegas García y Mónica Rocío Zavala Solares

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un padecimiento intestinal crónico, debilitante y altamente prevalente de la interacción intestino-cerebro (previamente conocidos como trastornos funcionales digestivos) que afecta en grado variable a la calidad de vida de los pacientes que lo padecen<sup>1,2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un trastorno gastrointestinal muy frecuente que afecta a 1 de cada 10 personas en todo el mundo.

La prevalencia global del SII permanece desconocida debido a las diferentes metodologías en los estudios realizados y los criterios utilizados en cada uno de ellos para su diagnóstico. En América Latina su prevalencia ha sido del 17.5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 16.9-18.2%). Por sexo, su prevalencia es mayor en mujeres, 55% (IC95%: 46.2-69.3%), y la edad promedio de 40 años (IC95%: 31.2-51.0)<sup>3</sup>.

De acuerdo con el estudio SIGAME (Síntomas Gastrointestinales en México), realizado por Remes Troche et al., en donde se capacitaron 78 encuestadores, que obtuvieron información de 3,925 individuos de ocho regiones geográficas distintas del país con cuestionario de Roma III. La prevalencia reportada en nuestro país también ha sido muy heterogénea, según los criterios utilizados, desde un 4.4% utilizando los criterios de Roma III al 35% con los criterios de Roma II<sup>4,5</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Genéticos

Se han propuesto múltiples teorías relacionadas con genes que contribuyen a la predisposición para SII; sin

embargo, no han podido ser reproducibles en todos los estudios. En el contexto de SII postinfeccioso se han descrito polimorfismos en genes que favorecen el aumento de la permeabilidad intestinal como la cadherina, la interleucina 6 y los receptores tipo *toll*<sup>6</sup>. También se han analizado polimorfismos en citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, principalmente la secuencia -308 G/A y G/G, que han demostrado aumentar el riesgo de padecer la enfermedad<sup>7</sup>.

### Gastroenteritis u otros cuadros infecciosos

El antecedente de infecciones entéricas se asocia con una incidencia de pasar SII de un 9-10% y la prevalencia es de un 3-17%. Las etiologías bacterianas y virales han sido las más estudiadas, siendo la existencia de *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O147, *Shigella* y *Salmonella typhi* las más comunes<sup>8</sup>.

En pacientes que presentaron infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave con síntomas gastrointestinales, se demostró una mayor probabilidad de persistir con los síntomas digestivos hasta 45 días posteriores a la recuperación de los síntomas respiratorios<sup>9</sup>.

### Factores psicosociales

Los pacientes con SII sufren más síntomas psicológicos y trastornos psiquiátricos en comparación con controles sanos. Los trastornos de ansiedad, depresión, somatización, hipocondría y fobias llegan a tener una prevalencia de hasta en un 40%. Se ha demostrado también que la frecuencia, severidad y persistencia de los síntomas se influye con factores psicosociales, estresores constantes, nivel socioeconómico y calidad de vida en general de los pacientes<sup>10</sup>.

## Intolerancias alimentarias

La mayoría de los pacientes relacionan sus síntomas con los alimentos, los cuales pueden llevar a pacientes a conductas restrictivas que afectan de forma importante su calidad de vida. Los lácteos y derivados, productos a base de trigo, cafeína, leguminosas, granos, especias y procesados son los alimentos más comúnmente descritos por estos pacientes. Es importante recalcar que los alimentos son factores que exacerban la sintomatología, no la causa de esta. Los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), conjunto de carbohidratos cuya difícil absorción en el intestino delgado da lugar a una fermentación por las bacterias colónicas liberando grandes cantidades de gas, además de inducir la liberación de agua en la luz intestinal de forma osmótica, pueden contribuir a la producción global de síntomas. La restricción global de estos compuestos ha demostrado mejorar los síntomas globales del SII pero no en todos los pacientes. Su correcta administración debe ser siempre otorgada por un profesional, por periodos cortos de tiempo y con una reintroducción gradual con base en la tolerancia de cada paciente<sup>11</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del SII es multifactorial y comprende alteraciones en la interacción eje intestino-cerebro que, tras un efecto gatillo provocado por los factores de riesgo mencionados, conduce a una alteración en la motilidad gastrointestinal, aumento en la sensibilidad visceral, incremento en la permeabilidad intestinal, activación de la respuesta inmunitaria que lleva a una inflamación sostenida de bajo grado y disbiosis.

Es bien conocido que estos pacientes presentan un menor umbral al dolor en respuesta a la distensión abdominal y rectal. Estudios han demostrado que en los pacientes con SII el dolor y la hipervigilancia al provocar la distensión abdominal con un baróstato es percibida de forma más importante a niveles de distensibilidad menores comparado con los controles, lo que sugiere hipersensibilidad<sup>12-14</sup>.

Hasta la mitad de los pacientes (principalmente aquellos con la variedad de estreñimiento) pueden presentar un aumento visible de la circunferencia abdominal y por otra parte a la constante sensación de plenitud o presión abdominal persistente (*bloating* o hinchazón), que es importante recalcar que no está relacionada inversamente con la cantidad de gas intestinal percibida por el individuo.<sup>15</sup> Incluso se ha comprobado que estos pacientes

presentan en realidad una alteración en la propulsión del gas y aumento de la resistencia al flujo de este<sup>16</sup>. Accarino et al. demostraron en un estudio de 56 pacientes con SII mediante un análisis morfovolumétrico mediante tomografía abdominal, que cuando un paciente se quejaba de distensión, el aire apenas incrementaba, pero que sí presentaban aumento del diámetro anteroposterior abdominal, lo cual sugirió una alteración en los mecanismos de acomodación de la pared abdominal que se alteraban en respuesta a la adaptación del volumen intraabdominal provocando una contracción del diafragma pero una relajación del músculo oblicuo interno, un mecanismo que se conoce como disociación abdominofrénica<sup>17</sup>.

En la figura 1 se muestra la interacción entre los efectos gatillo y la interacción con el eje- intestino-cerebro.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso debe consistir en obtener una historia clínica detallada, que se enfoca en descartar la existencia de datos de alarma como historia familiar de primer grado de carcinoma colorrectal, inicio de los síntomas en personas mayores a 50 años de forma súbita, cambios súbitos en el patrón de las evacuaciones, pérdida de peso significativa no intencionada en los últimos tres a seis meses, datos de hemorragia gastrointestinal o la existencia de alteraciones bioquímicas como anemia, deficiencia vitamínica, hipoalbuminemia o alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático o pruebas de tamizaje como sangre oculta en heces o inmunohistoquímica fecal positiva. Si al abordaje todo esto resulta ser negativo o dentro de parámetros normales, esto suele ser suficiente junto a los criterios diagnósticos y las pruebas pueden ser mínimas<sup>18</sup>.

La revisión actual por la fundación de Roma en su versión IV estableció en los criterios un cambio crucial en la nomenclatura principalmente enfocada en el «malestar» debido a que no existe en todos los idiomas<sup>19</sup> y resultaba ser un término ambiguo para muchos pacientes. En Roma IV, el dolor abdominal es el síntoma clave y este se caracteriza por presentarse con intervalos y frecuencias más marcadas no claramente definidos, pero que se presenta cuando menos una vez por semana durante los últimos tres meses (comparado con lo que se establecía por Roma III de al menos tres veces a la semana) y debe estar relacionado con el acto de la defecación (independientemente de si mejoran o disminuyen los síntomas)<sup>20</sup>.

El SII se clasifica en tres tipos de acuerdo con su hábito intestinal predominante: estreñimiento (SII-E), diarrea (SII-D) o mixto (SII-M). La estadificación del hábito intestinal debe realizarse con base en un diario de evacuaciones,

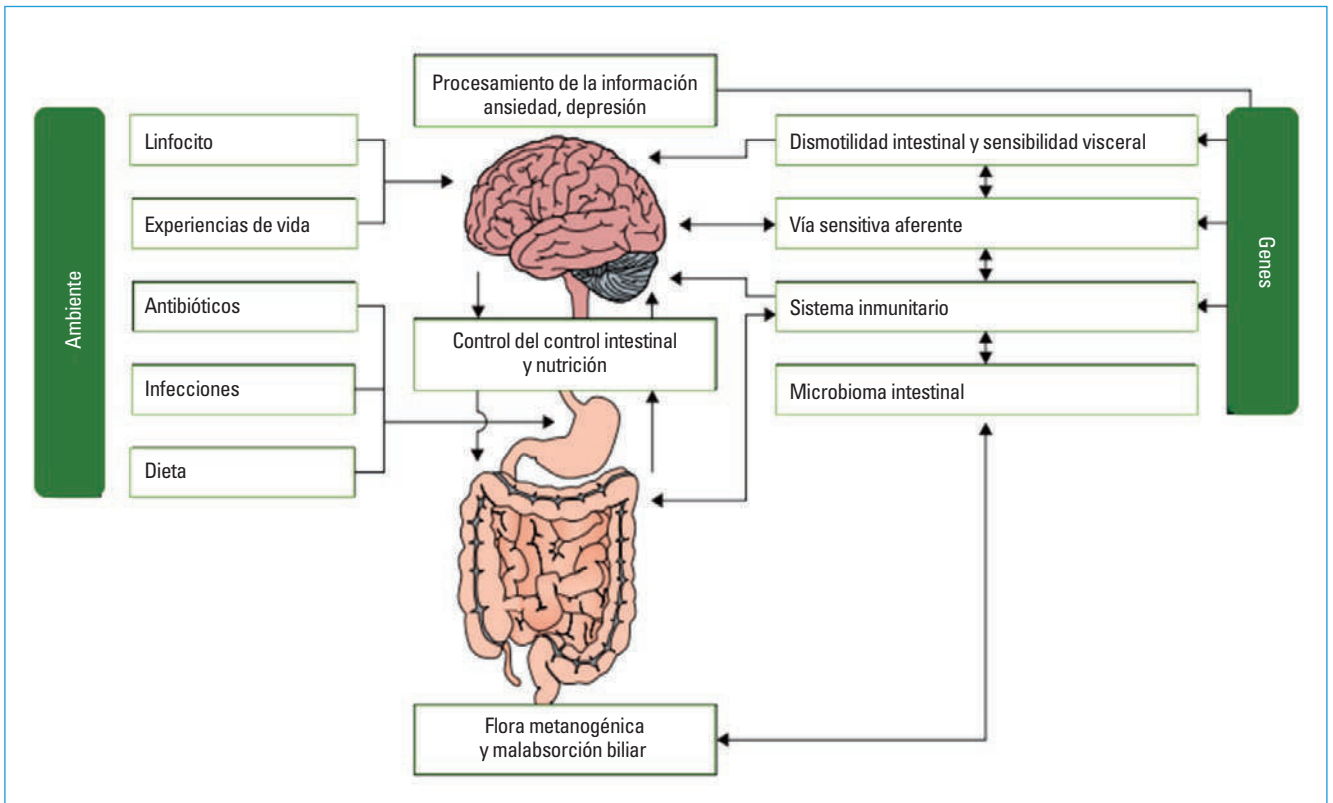


Figura 1. Interacción entre los efectos gatillo y la interacción con el eje intestino-cerebro (adaptada de Holtmann, et al. 2016;1:133-46).

Tabla 1. Criterios de Roma IV para los subtipos de síndrome de intestino irritable (SII)			
SII-E	SII-D	SII-M	SII no clasificado
> 25% deposiciones duras (Bristol 1-2) y < 25% líquidas (Bristol 6-7)	> 25% deposiciones duras (Bristol 6-7) y < 25% líquidas (Bristol 1-2)	> 25% deposiciones duras (Bristol 1-2) y > 25% líquidas (Bristol 6-7)	Los pacientes cumplen patrón clínico para diagnóstico de SII, pero el patrón de heces no corresponde a los tres subtipos anteriores
SII-D: síndrome de intestino irritable-diarrea; SII-E: síndrome de intestino irritable-estreñimiento; SII-M: síndrome de intestino irritable-mixto. Adaptada de Holtmann et al., 2016 <sup>11</sup> .			

una forma estandarizada y a la vez sencilla es hacerlo apoyándose en la clasificación descrita por Bristol<sup>21</sup>. En dicha clasificación el tipo 1 y 2 sugieren estreñimiento, el 3 y el 4 (que es una consistencia de heces adecuada) un patrón mixto y los tipos 5, 6 y 7 sugieren diarrea. En la tabla 1 se ejemplifican los criterios diagnósticos por Roma IV.

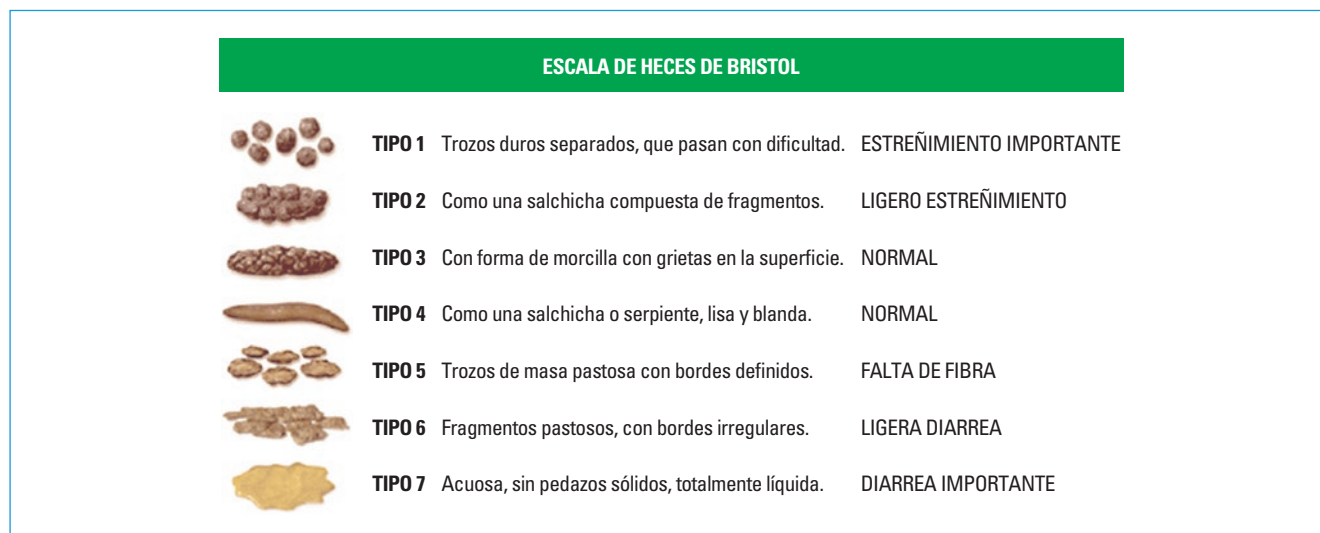
En la figura 2 se muestra la clasificación de Bristol indispensable para una correcta clasificación de los pacientes.

También es frecuente la sobreposición con otros trastornos del eje intestino-cerebro como la dispepsia y no gastrointestinales como la migraña, fibromialgia, cistitis intersticial y la dispareunia, su existencia en los pacientes apoya la existencia del diagnóstico de SII<sup>22</sup>.

Es de suma importancia en los pacientes con variedad de estreñimiento incluir en la exploración física inicial la realización de la inspección y el tacto rectal para descartar la existencia de lesiones, fisuras, fístulas que contribuyan a un mal hábito defecatorio y de evaluar la maniobra de pujo y el descenso perineal, ya que es común la existencia de disinerxia de piso pélvico en estos pacientes.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe comenzar por una buena relación médico-paciente donde se explique la enfermedad y su cronicidad, los factores que contribuyen a los síntomas e



**Figura 2.** Escala de heces de Bristol (adaptada de Mearin et al., 2016<sup>29</sup>).

informar al paciente de la benignidad del cuadro y de la utilidad de los estudios diagnósticos que se consideren y que los tratamientos disponibles son seguros y eficaces para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. El tratamiento debe individualizarse y escalonarse gradualmente siempre con base en el tipo de síntomas y la severidad de estos.

Johanesson et al. demostraron en un estudio aleatorizado con grupo control que en pacientes con SII la realización de actividad física sin especificar el tipo o su duración logra una mejoría en la escala global de síntomas demostrada mediante cuestionarios validados<sup>23</sup>. Los trastornos del sueño también están ampliamente relacionados con el SII, Tu et al. demostraron que los pacientes que presentaban insomnio, corta duración del sueño, despertares nocturnos frecuentes y sueño no reparador eran propensos a tener mayor intensidad de los síntomas debido a una mayor hiperalgesia visceral y alteración del sistema nervioso parasimpático<sup>24</sup>.

## Dieta

Algo importante que destacar es que a pesar de que los pacientes frecuentemente reportan que las comidas exacerban los síntomas, este hallazgo no ha sido lo suficientemente validado para incluirse en los criterios diagnósticos. Sin embargo, cada vez es más frecuente la coexistencia de trastornos de la alimentación en estos pacientes<sup>25</sup> y una manipulación no equilibrada de la dieta puede llevar a carencias nutricionales más severas y en ocasiones incluso empeorar los síntomas, por lo que siempre que el paciente solicite la restricción o suspensión de ciertos alimentos, este deberá llevarlo con base

en un plan otorgado por un nutriólogo de preferencia experto en este tipo de enfermedad.

## Fibra

El uso de la fibra en el SII busca lograr tres objetivos: la normalización del tránsito intestinal, la modulación de la microbiota intestinal mediante la disminución total de bacterias en el microbioma y el aumento en las bifidobacterias y su función en la salud y la prevención o corrección de otras terapias dietéticas otorgadas previamente. La decisión de utilizar fibra soluble en pacientes con subtipo de estreñimiento debe individualizarse, ante la severidad de la distensión o dolor abdominal concomitante, el adjuntar fibras insolubles rápidamente fermentables como los fructanos, oligosacáridos y peptinas puede exacerbar estos síntomas y obligar al paciente a suspender su uso debido a intolerancia. Por otro lado, la fibra soluble viscosa pero moderadamente fermentable como el *psyllium plantago* puede llegar a ser útil por su mecanismo de formador de bolo en heces de consistencia líquida y una mínimamente fermentable como la metilcelulosa o la fibra de nopal puede ser una alternativa en pacientes con subtipo de estreñimiento, por su baja producción de sulfuro de hidrógeno por consecuencia de la fermentación bacteriana y baja probabilidad de generar síntomas abdominales<sup>26</sup>.

## Dieta baja en FODMAP

En pacientes con variedad predominante de diarrea, el reducir la ingesta de carbohidratos de cadena corta

puede ayudar a aliviar los síntomas de estos pacientes, al prevenir el efecto osmótico que favorece el aumento de agua en la luz intestinal y la fermentación bacteriana, en algunos casos confirmados de sobreposición de intolerancia a la lactosa, la restricción de la ingesta de productos derivados de la leche también puede ser útil. En un estudio aleatorizado transversal ciego simple de 30 pacientes con SII y ocho controles sanos fueron asignados de forma aleatoria a una dieta baja en FODMAP vs. dieta australiana estándar (que incluía algunos alimentos ricos en fermentables), seguido de un periodo de descanso de otros 21 días antes de iniciar otro tipo de dieta. En los pacientes con SII existió una disminución global de los síntomas de dolor abdominal, distensión abdominal, hinchazón, flatulencia y satisfacción con la consistencia de las heces, la cual fue evaluada objetivamente mediante cuestionarios validados, situación que no se reprodujo en los controles sanos<sup>27</sup>.

## Tratamiento farmacológico

En pacientes en quienes los síntomas se consideren de moderados a severos y que afecten de forma significativa la calidad de vida, se recomienda adjuntar tratamiento farmacológico.

Múltiples estudios aleatorizados controlados han evaluado la respuesta de los tratamientos comparado a placebo. Sin embargo, pocos han evaluado una estrategia escalonada de tratamiento, sobre de qué grupo de medicamentos deben adjuntarse para obtener una mejor respuesta, por cuánto tiempo deben usarse y si deben darse de forma continua por un tiempo estandarizado o a demanda.

### Subtipo de estreñimiento

En pacientes con subtipo de estreñimiento que han fallado a la terapia con fibra soluble y cambios en el estilo de vida, se sugiere el uso de laxante de tipo osmótico como el polietilenglicol, el cual es relativamente económico, accesible y en general presenta escasos efectos secundarios, principalmente con respecto a aquellos que también sufren de distensión abdominal con otro tipo de laxantes o disacáridos no absorbibles. La dosis recomendada es de 17 gramos disuelto en 8 onzas de agua una vez al día y escalar a máximo 34 gramos diarios. En un estudio aleatorizado controlado de 139 pacientes adultos con SII-E se asignaron a polietilenglicol o placebo por 28 días; los pacientes que recibieron polietilenglicol presentaron mejoría en movimientos intestinales

espontáneos, mejoría en la consistencia de las heces y en la severidad del pujo, pero no así en la sensación de hinchazón o dolor abdominal<sup>28</sup>.

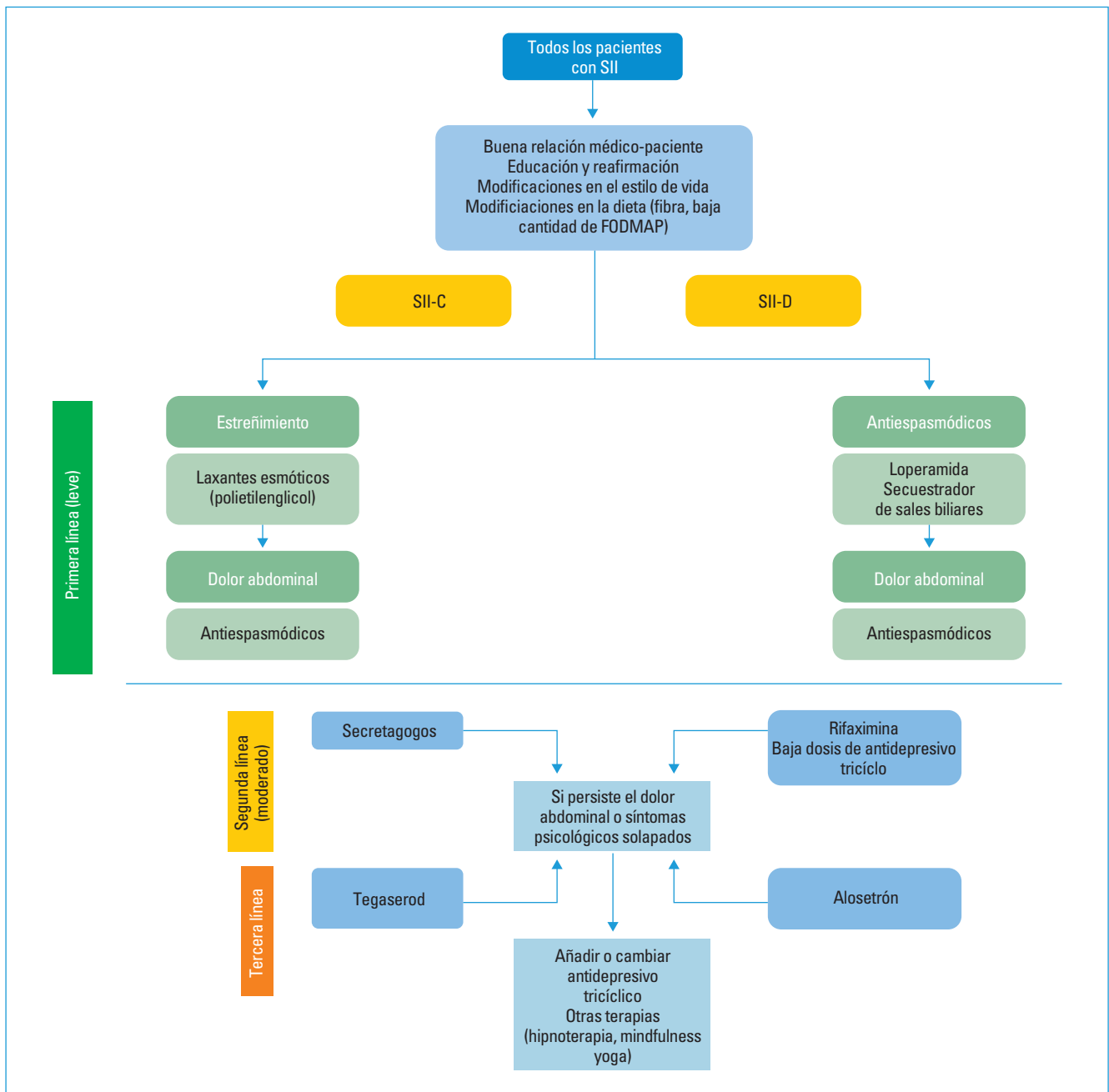
En pacientes con estreñimiento que reportan falla a una terapia combinada con formador de bolo y laxante osmótico, se sugiere añadir al tratamiento que favorezca la secreción intestinal, ya sea mediante un activador de los canales de cloro (lubiproston) o agonistas de la guanilatociclasa como la linaclotida. La dosis aprobada para lubiproston en el tratamiento del SII-E es de 8 microgramos (mcg) dos veces al día y se sugiere su suspensión a las 12 semanas de tratamiento no interrumpido en caso de ausencia de respuesta<sup>29</sup>. En el caso de la linaclotida la dosis recomendada para SII-E es de 290 mcg diarios, si existen efectos adversos que regularmente pueden llegar a aparecer en los primeros 15 días de tratamiento, se recomienda su reducción a 145 mcg y de igual manera se suspende su uso si el paciente no responde a partir de la semana 8 a 12 de tratamiento<sup>30</sup>.

### Subtipo de diarrea

En el caso de pacientes con SII-D para la mejoría de la diarrea se suele utilizar loperamida como tratamiento de primera línea con el objetivo de aumentar el tiempo de tránsito intestinal, inhibir peristalsis y reducir el volumen fecal con una dosis inicial de 2 mg 45 minutos previo a los alimentos y en dosis máximas no mayores a 16 mg al día. En caso de falla de respuesta a tratamiento, se sugiere iniciar secuestrador de sales biliares como el colesevelam, que al momento no se encuentra disponible en México, o colestiramina, bajo el contexto de que hasta el 50% con SII-D presentan malabsorción de sales biliares como uno de los mecanismos fisiopatológicos; sin embargo su uso también ha sido controvertido debido a que puede acentuar por sus efectos secundarios el dolor y la distensión abdominal<sup>31</sup>.

El alosetrón u ondasetrón son antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> que pueden ser utilizados en el tratamiento en SII-D severo y que ha fallado a todas las terapias convencionales previamente descritas. Actúan modulando la respuesta aferente del tracto gastrointestinal, disminuyendo la motilidad y secreción colónica y en algunas revisiones se ha relacionado con mejoría del dolor. Sin embargo, debido a efectos colaterales como la asociación a colitis isquémica o estreñimiento severo, su uso en la actualidad es para casos seleccionados y la falta de disponibilidad en México del alosetrón continúa siendo una limitante<sup>32-34</sup>.





**Figura 3.** Tratamiento del síndrome del intestino irritable (adaptada de Lembo A et al., 2022<sup>42</sup>). SII: síndrome de intestino irritable; SII-E: síndrome de intestino irritable-estreñimiento; SII-D: síndrome de intestino irritable-diarrea.

### Manejo del dolor abdominal y bloating

Los antiespasmódicos son la primera línea de tratamiento. En pacientes con subtipo de estreñimiento se utilizan en caso de que los síntomas persistan a pesar de mejorar el hábito intestinal. En los pacientes que persisten con dolor abdominal a pesar de un ciclo de antiespasmódicos se recomienda la implementación de los neuromoduladores.

De estos, los antidepresivos tricíclicos son los más recomendados por su efecto en la analgesia y también mediante sus efectos anticolinérgicos, que pueden ser de utilidad en disminuir el tránsito intestinal en pacientes con variedad de tipo diarrea, y por ende se recomienda usarlos con cautela en pacientes con variedad de estreñimiento, ya que pueden contribuir a exacerbar los síntomas.

Los antidepresivos siempre deben iniciarse en las dosis más bajas disponibles. La dosis inicial suele ser de 25 mg

previo a conciliar el sueño, pero por norma se debe acomodar con base en la tolerancia y la respuesta por parte de cada paciente, y dada su respuesta lenta, su ajuste se aconseja idealmente al menos de tres a cuatro semanas posteriores a su inicio hasta lograr el efecto deseado<sup>35,36</sup>.

## Antibióticos

Los antibióticos no deben utilizarse de forma sistemática en pacientes con SII. En pacientes que fallan a una implementación de baja cantidad de FODMAP en la dieta, antiespasmódicos y neuromodulación se sugiere un ciclo de rifaximina durante 14 días. En un metaanálisis que comparó cinco ensayos clínicos controlados, la rifaximina resultó ser más efectiva que placebo para una mejoría global de síntomas en pacientes con SII (*odds ratio* [OR]: 1.57) y fue significativamente más eficiente en mejorar el *bloating* que el placebo (OR: 1.55)<sup>37</sup>.

## Probióticos

En la actualidad el uso de probióticos para el SII no se debe incluir durante el tratamiento de los pacientes. Si bien se ha demostrado mejoría de los síntomas, principalmente de la distensión y dolor abdominal, la magnitud de su beneficio, la dosis y cuál especie y cepa es la más efectiva se desconoce hasta el momento<sup>38</sup>.

## Otras terapias del eje intestino-cerebro

Se ha demostrado que las disciplinas enfocadas en la neurociencia cognitiva e intervención de la conducta (yoga, *mindfulness*, terapia cognitivo-conductual e hipnoterapia) en sujetos coexistentes con trastornos de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y vigila pueden influir también de forma satisfactoria en los síntomas del SII, pero de acuerdo con la evidencia su máximo beneficio se obtiene al combinarlo con las otras terapias, su efectividad y beneficios han demostrado perdurar indefinidamente en el tiempo tras ser suspendidas, así como contar con nulos efectos secundarios<sup>39,40</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Eng J Med*. 2017;376:2566-78.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-61.
3. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2015;66(6):1075-82.
4. Remes-Troche JM. Estudio SIGAME 2. Síntomas gastrointestinales en México. Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos. ASECOM; 2018.
5. Valerio-Ureña J, Pérez Sosa JA, Jiménez Pineda A, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en una población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174.
6. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1502-13.
7. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(12):1102-e566.
8. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low grade inflammation and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(2):96-134.
9. Austhof E, Bell ML, Riddle MS, et al. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection: results from the Arizona CoVHORT. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e136.
10. Yuman K, Zaid W, Showcat K, et al. Psychiatric co-morbidity in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center in northern India. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):555-60.
11. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, et al. Role of FODMAPs in patients with irritable bowel syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):665-82.
12. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1990;98:1187.
13. Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*. 2002;122:1771.
14. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, et al. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:596.
15. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology*. 2006;131:1003.
16. Azpiroz F, Malagelada JR. Abdominal Bloating. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1060-78.
17. Villoria A, Azpiroz F, Burri E, et al. Abdomino-phrenic dyssynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):815-9.
18. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:956-62.
19. Spiegel BM, Bolus R, Agarwal N, et al. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1275-91.
20. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. En: Drossman DA, Chang LC, Chey WD, et al., editores. Rome IV Functional Gastrointestinal disorders-Disorders of Brain Gut interaction. Raleigh NC: The Rome Foundation; 2016. pp. 967-1057.
21. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.
22. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1195-203.
23. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:915-22.
24. Tu Q, Heitkamp MN, Jarrett ME, et al. Sleep disturbances in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12946.
25. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:667-72.
26. So D, Gibson PR, Muir JG, et al. Dietary fibres and IBS: translating functional characteristics to clinical value in the era of personalised medicine. *Gut*. 2021;70:2383-94.
27. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67.

28. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:1508.
29. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29:329.
30. Serrano-Falcón B, Delgado-Aros S, Mearin F, et al. Clinical response to linaclotide at week 4 predicts sustained response in irritable bowel syndrome with constipation and improvements in digestive and extra-digestive symptoms. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819857358.
31. Farrugia A, Arasaradnam R. Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management; *Frontline Gastroenterology* 2020;0:1–8.
32. Zighelboim J, Talley NJ, Phillips SF, et al. Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci.* 1995;40:819.
33. Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5 HT<sub>3</sub>-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7:175.
34. Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(Suppl 2):S25.
35. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1995;40:86.
36. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009;58:367.
37. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:28.
38. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325.
39. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1350-65.
40. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, et al. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2020;69:1441-51.
41. Holtmann G, Ford A, Talley N. Pathophysiology of intestinal bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:133-46.
42. Lembo A, Sultan S, Chang L, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology.* 2022;163(1):137-51.

## CAPÍTULO 34

# Diarrea aguda: diagnóstico y tratamiento

Azalia Yuriria Ruiz Flores

## DIARREA AGUDA

### Definición

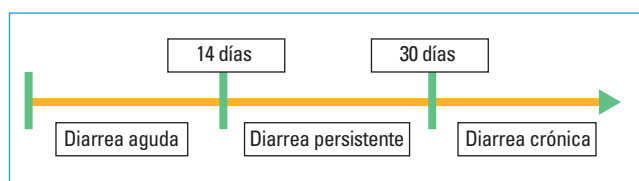
La diarrea aguda se define como el paso de un mayor número de heces de forma disminuida de lo normal que dura < 14 días. Algunas definiciones requieren que un individuo presente un inicio brusco con tres o más heces semilíquidas o líquidas por arriba de la línea de base en un periodo de 24 horas<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la diarrea aguda como la deposición de tres veces o más veces al día o una frecuencia mayor a lo normal para la persona, de heces sueltas o líquidas en un periodo de 24 h<sup>2</sup> (Fig. 1).

La diarrea aguda de etiología infecciosa generalmente se asocia con otras características clínicas que sugieren compromiso entérico, incluyendo náuseas, vómitos, dolor abdominal, calambres, distensión, flatulencia, fiebre, presencia de sangre en las evacuaciones, tenesmo y urgencia fecal. La infección diarreica aguda también es conocida como gastroenteritis y algunos trastornos gastrointestinales agudos. Aunque las infecciones también pueden causar una enfermedad con predominio de vómitos con poca o ninguna diarrea<sup>1</sup>.

La diarrea invasiva o disentería se define como diarrea con sangre o mucosidad visibles, en contraste con la diarrea acuosa<sup>3</sup>. La mayoría de las diarreas agudas son auto-limitadas, de corta evolución y generalmente presentan un inicio brusco. Pueden ser causadas por distintas etiologías: infecciosas, iatrogénicas u osmóticas<sup>2</sup>.

### Epidemiología

La OMS refiere que las enfermedades diarreicas constituyen la segunda causa de muerte de los niños menores de cinco años, ocasionando la muerte de 525,000 niños



**Figura 1.** Clasificación de la diarrea, de acuerdo a la temporalidad (adaptada de Riddle et al., 2016<sup>1</sup>).

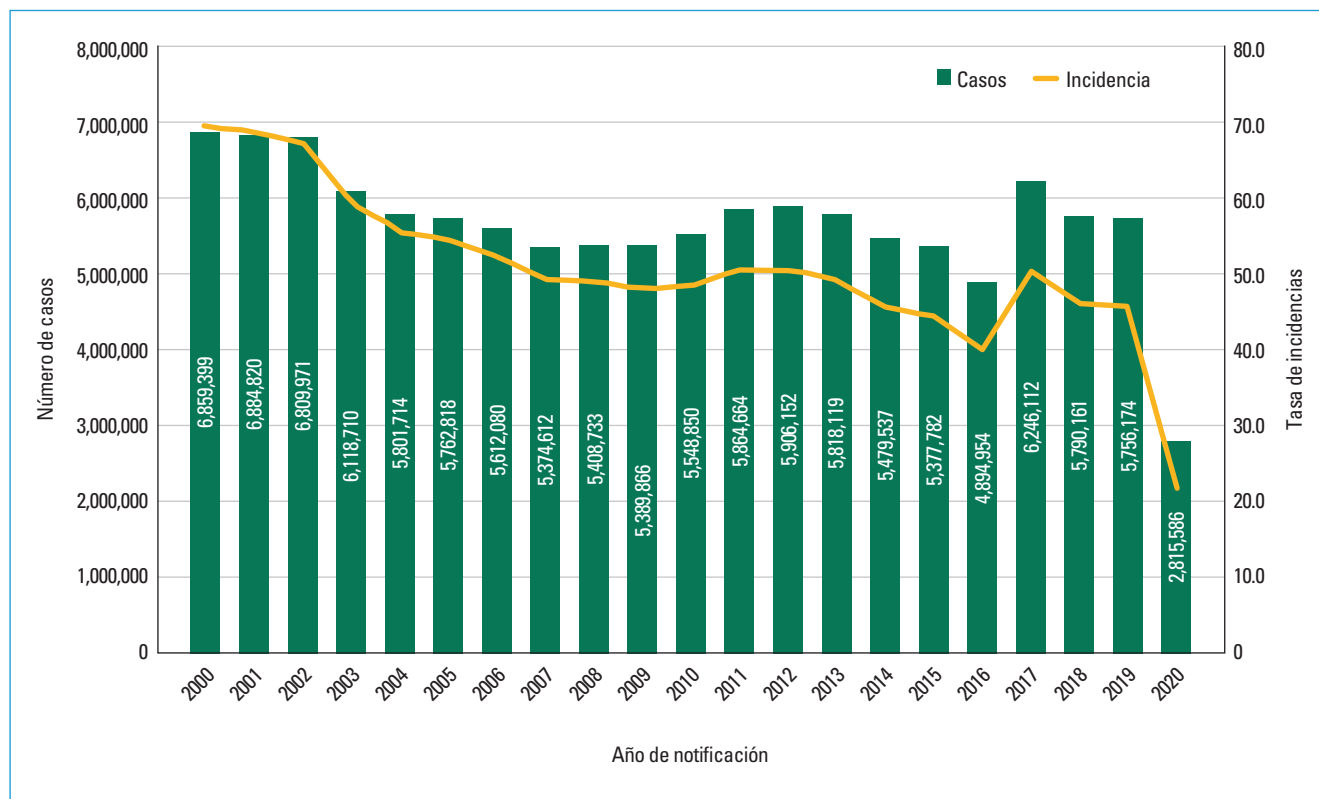
cada año. Las principales causas que originan la muerte se encuentra la deshidratación grave por pérdida de líquidos. En el mundo, la diarrea constituye la octava causa de muerte en todos los grupos etáreos, la octava causa de muerte en mayores de 70 años y en el 2016 se encontró como la quinta causa en niños menores de cinco años<sup>2</sup>. En México en 1917 se notificaron 6,246,112 casos con una tasa de 50.6 por mil habitantes, pero a partir de este año se observa una disminución, así, en el 2020 se notificaron 2,815,586 casos, con una incidencia de 22.2 por mil habitantes, equivaliendo casi a la mitad de lo presentado en el 2017<sup>4</sup> (Fig. 2).

### Fisiopatología

Se pueden identificar cuatro tipos de diarreas agudas.

#### Acuosa osmótica

Se produce por un incremento de hidratos de carbono en el lumen intestinal, como consecuencia de lesiones en las vellosidades intestinales, la invasión de los enterocitos y la posterior aglutinación de las vellosidades afectadas. Caracterizada por ser menos voluminosa que la diarrea secretora (< 200 ml/día) y suele mejorar durante 12 a 24 horas de ayuno<sup>5</sup>.



**Figura 2.** Casos e incidencia de las enfermedades gastrointestinales en México: 2000 a 2020. Tasa por mil habitantes (adaptada de Ceballos Lizeaga et al., 2022<sup>4</sup>).

### Acuosa secretora

Es el resultado del movimiento neto de agua y electrolitos, desde la mucosa intestinal hasta el lumen intestinal, y se caracteriza por ser abundante, producir deshidratación y trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico. Persiste durante el ayuno. Causa mas común: infecciosa y ocurre en el 80% del síndrome carcinoide<sup>5</sup>.

### Con sangre no invasiva

La más representativa es la *Escherichia coli* enterohemorrágica, que puede causar el síndrome hemolítico urémico (caracterizado por anemia microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal).

### Con sangre invasiva

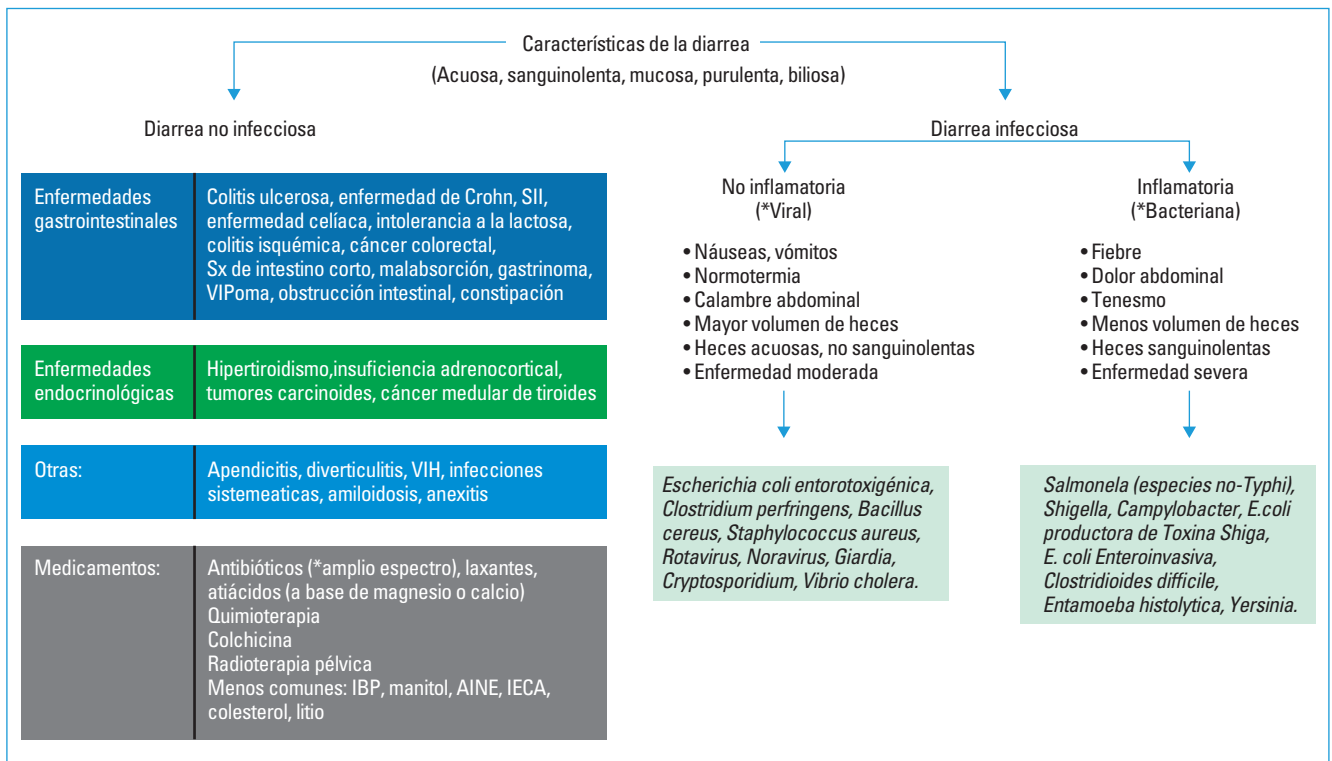
Tiene como prototipo a *Shigella*, aunque también puede ser producida por otros agentes bacterianos enteropatógenos como *E. coli* enteroinvasiva, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia* enterocolítica y *Vibrio parahaemolyticus*<sup>5</sup> (Fig. 3).

### Etiología

La mayoría de los casos de enfermedad diarreica aguda (EDA) se deben a infecciones y son autolimitadas. Las principales causas de diarrea infecciosa aguda incluyen virus (norovirus, rotavirus, adenovirus, astrovirus y otros), bacterias (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénica, *Clostridioides difficile* y otras) y protozoos (*Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cyclospora*, *Entamoeba* y otros). En EE.UU. la principal causa de la EDA en adultos es *Norovirus* (26-50%), le siguen en frecuencia *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *E. coli* productora de toxina Shiga, *Vibrio*, *Yersinia*, *E. coli* enteroagresiva y *E. coli* enterotoxigénica. *Rotavirus* era la segunda causa después de *Norovirus*, hasta en el 18% de los casos, pero ha descendido marcadamente debido a la vacunación<sup>6</sup>.

La mayoría de los casos de diarrea infecciosa aguda son virales, como indican los cultivos de heces, que son positivos en solo el 1.5 al 5.6% de los casos en la mayoría de los estudios. Pero de los pacientes con diarrea severa, las causas bacterianas son más comunes. Los protozoos se identifican con menos frecuencia como causa de diarrea aguda<sup>1,7,8</sup> (Figs. 4 y 5).





**Figura 3.** Características clínicas de la diarrea aguda que orientan a patógenos específicos (adaptada de Shane 2017<sup>6</sup>). AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; SII: síndrome inflamatorio intestinal; Sx: síndrome.

## Diagnóstico

### Historia clínica

En la figura 6 se muestran las relaciones epidemiológicas con la producción de diarrea<sup>6</sup>. Se debe interrogar sobre síntomas de depleción del volumen extracelular (oliguria, disminución de la turgencia de la piel, hipotensión ortostática).

### Características de los síntomas

Las características de la frecuencia y el tipo de las heces pueden sugerir la localización y ciertos patógenos.

### Intestino delgado

- Acuosa, de gran volumen y se asocia con calambres abdominales, distensión y flatulencia.
- Pérdida de peso si la diarrea se vuelve persistente.
- La fiebre es infrecuente.
- Rara vez se identifica sangre oculta o leucocitos en las heces.

Causa de FDA	Promedio de casos por año
Infecciones intestinales por organismos y mal definidas	458 064
Amebiasis intestinal	33 019
Otras helmintiasis	23 300
Otras salmonelosis	9 367
Otras infecciones debidas a protozoarios	6 894
Ascariasis	6 195
Giardiasis	1 575
Shigelosis	735
Enteritis debida a rotavirus	255
Teniasis	27
Cólera	9

**Figura 4.** Principales causas de diarrea aguda 2007-2017 en México, de acuerdo con la Secretaría de Salud (adaptada de Olaiz-Fernández et al., 2020<sup>7</sup>). FDA: enfermedad diarreica aguda.

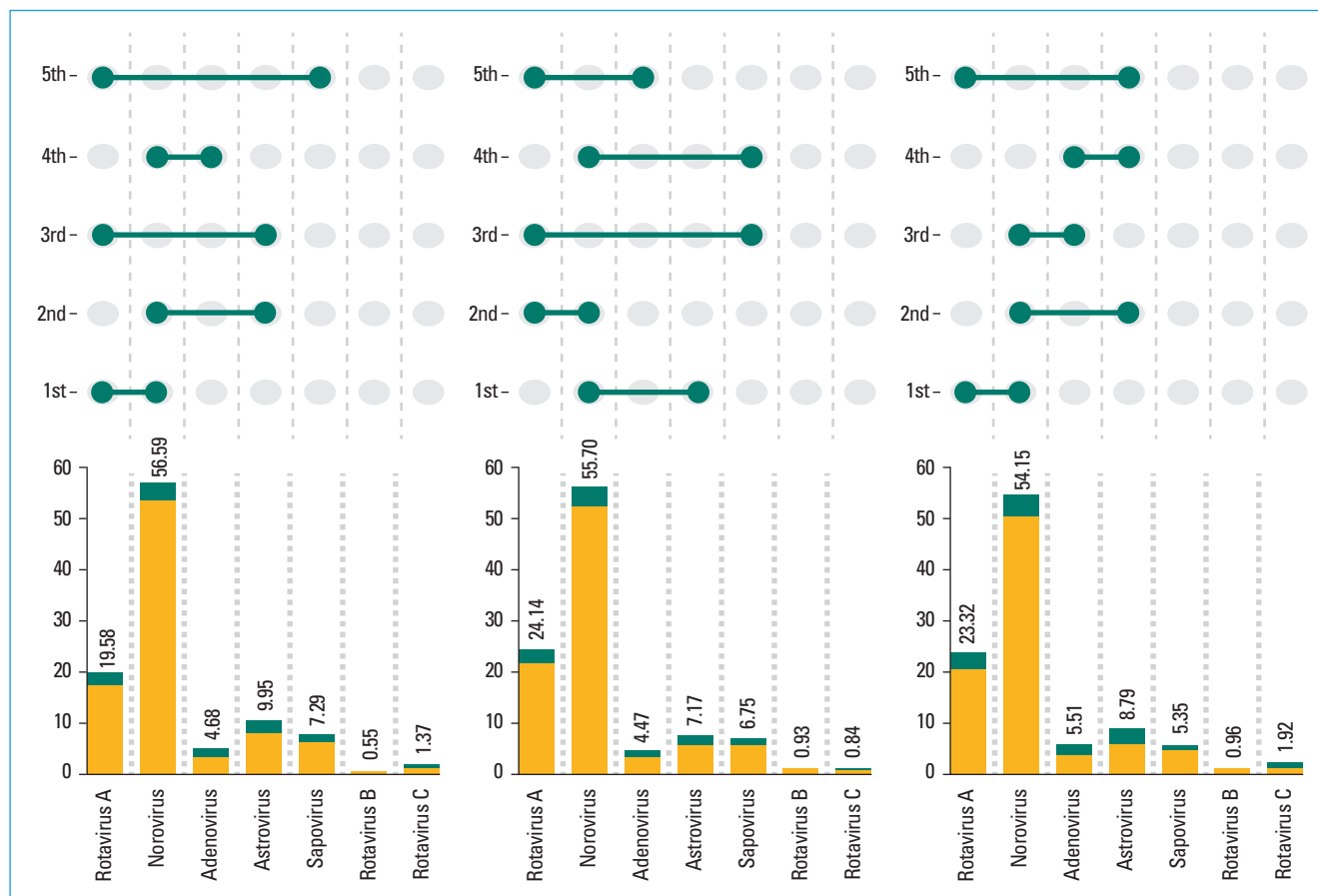


Figura 5. Espectro de virus en pacientes con diarrea aguda, por grupo de edad, en China continental, 2009-2018 (adaptada de Wang et al., 2021<sup>9</sup>).

## Intestino grueso

- Depositiones frecuentes, regulares, de pequeño volumen y, a menudo, dolorosas.
- La fiebre y las heces sanguinolentas o mucoides son comunes.
- Presencia de eritrocitos y leucocitos en el estudio de heces.
- Estos signos sugieren bacterias invasoras (*Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*), virus entéricos (citomegalovirus [CMV] o adenovirus), *Entamoeba histolytica* o un organismo citotóxico como *C. difficile*. La diarrea aguda visiblemente sanguinolenta es relativamente poco común y aumenta la posibilidad de infección por *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) (*E. coli* O157:H7)<sup>6</sup>.

## Historial alimentario

El consumo de productos lácteos no pasteurizados, carne o pescado crudo o poco cocinado, o preparaciones



Figura 6. Relaciones epidemiológicas con la producción de diarrea (adaptada de Shane 2017<sup>6</sup>).

de vitaminas orgánicas puede sugerir ciertos patógenos. El momento de aparición de los síntomas después de la exposición al alimento puede ser importante para el diagnóstico.

- Dentro de las 6 horas: sugiere una toxina preformada de *Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus*, particularmente si los síntomas iniciales fueron las náuseas y los vómitos.
- A las 8 a 16 horas: sugiere infección por *Clostridium perfringens*.
- Más de 16 horas: sugiere una infección viral o bacteriana (contaminación de los alimentos con enterotoxigénicos o STEC u otros patógenos).

## Otras exposiciones

- La exposición a animales (aves de corral, tortugas, zoológicos interactivos) se ha asociado con la infección por *Salmonella*.
- Viajar a un entorno de recursos limitados aumenta el riesgo de diarrea bacteriana y también informa el riesgo de ciertas infecciones parasitarias.
- La ocupación en guarderías se ha asociado con infecciones por *Shigella*, *Cryptosporidium* y *Giardia*. El rotavirus es una consideración potencial, pero en los países que vacunan a los bebés contra el rotavirus de manera sistemática, la infección por rotavirus ha disminuido sustancialmente<sup>6</sup>.

## Historial médico

- Uso reciente de antibióticos (*C. difficile*).
- Inhibidores de la bomba de protones, que pueden aumentar el riesgo de diarrea infecciosa.
- Antecedentes médicos completos: para identificar un huésped inmunocomprometido o la posibilidad de infección nosocomial<sup>6</sup>.

## Examen físico

El examen se enfoca en evaluar el estado de hidratación e identificar complicaciones. La depleción de volumen puede ser sugerida por membranas mucosas secas, disminución de la turgencia de la piel, reducciones posturales o francas en la presión arterial y alteración del sensorio. Estos signos pueden ser leves o estar ausentes con hipovolemia temprana<sup>6</sup>.

<p><b>ENFERMEDAD SEVERA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrea acuosa profusa con signos de hipovolemia</li> <li>– &gt; 6 evacuaciones líquidas/24 h</li> <li>– Dolor abdominal severo</li> <li>– Necesidad de hospitalización</li> </ul>	<p><b>RELACIONADO CON EII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrea con sangre</li> <li>– Evacuaciones de pequeño volumen con sangre y moco</li> <li>– Temperatura <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math></li> </ul>
<p><b>TEMPORALIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Síntomas que persisten por más de una semana</li> <li>– Preocupaciones de salud pública (enfermedades diarreicas en manipuladores de alimentos, trabajadores de la salud y personas en guarderías)</li> </ul>	<p><b>ALTO RIESGO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Edad <math>\geq 70</math> años</li> <li>– Comorbilidades que pueden exacerbarse por hipovolemia o infusión rápida de líquidos (cardiopatía)</li> <li>– inmunocomprometidos</li> <li>– Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>– Embarazo</li> </ul>

**Figura 7.** Indicaciones para pruebas microbiológicas de heces (adaptada de Shane 2017<sup>6</sup>). EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

## Pruebas de laboratorio generales

- No se justifican de forma sistemática para la mayoría de los pacientes.
- Si hay una depleción de volumen sustancial, se debe realizar un perfil bioquímico básico para detectar hipopotasemia o disfunción renal.
- La biometría hemática no distingue de manera confiable las etiologías bacterianas de la diarrea de otras, pero puede ser útil para sugerir una enfermedad grave o posibles complicaciones.
- La plaquetopenia debe alertar sobre el síndrome urémico hemolítico.
- La reacción leucemoide es compatible con infección por *C. difficile*.
- Se deben obtener hemocultivos en pacientes con fiebre o enfermedad sistémica<sup>6</sup>.

## Pruebas de heces para patógenos bacterianos

### Indicaciones

Para la mayoría de los pacientes que no tienen una enfermedad grave o comorbilidades de alto riesgo, es razonable continuar con el manejo expectante durante varios días sin pruebas microbiológicas de heces<sup>6</sup> (Fig. 7).

### Estudio de diagnóstico adicional

Las pruebas de diagnóstico adicionales dependen de las características de la diarrea. El objetivo del estudio de estos pacientes es identificar un patógeno bacteriano

potencial, lo cual orienta sobre el riesgo de complicaciones y decisiones de tratamiento. Si los pacientes tienen exposiciones asociadas con ciertos otros patógenos bacterianos, se puede justificar un estudio de cultivo especial. Muchos laboratorios están adoptando paneles moleculares multiplex, denominado panel gastrointestinal total, un estudio ampliado de 22 patógenos gastrointestinales por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>6,9</sup> (Fig. 8).

## Estudios de imagen

Útil para etiologías no infecciosas, en particular la colitis isquémica y la enfermedad inflamatoria intestinal. En pacientes que tienen factores de riesgo está justificada la tomografía computarizada y posiblemente la endoscopia<sup>1,6</sup>.

## Diarrea aguda y VIH

Para pacientes que tienen infección avanzada por VIH (CD4 < 200 células/ $\mu$ l u otra condición definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida) u otras condiciones inmunocomprometidas, se debe solicitar cultivo, así como para pruebas parasitarias (microscopia para huevos y parásitos con tinción especial). Para los pacientes con riesgo de infección por CMV (CD4 < 50 células/ $\mu$ l o receptores de trasplantes), se recomienda la realización de endoscopia con biopsia<sup>6</sup>.

## TRATAMIENTO

### Reposición de líquidos

La terapia más crítica es la reposición de volumen, preferiblemente por vía oral, con soluciones que contengan agua, sal y azúcar. Los adultos con hipovolemia grave deben recibir inicialmente reposición de líquidos por vía intravenosa, que posteriormente se pueden cambiar a soluciones de rehidratación oral<sup>1,6</sup>.

### Tratamiento sintomático:

#### Loperamida

Fármaco antimotilidad, se puede usar con precaución en pacientes en quienes la fiebre está ausente y las heces no tienen sangre. La dosis es de dos tabletas (4 mg) inicialmente, luego 2 mg después de cada deposición no formada durante  $\leq 2$  días, con un máximo de 16 mg/día<sup>6</sup>.

#### Salicilato de bismuto

Dosis 30 ml o dos tabletas cada 30 minutos por ocho dosis es una alternativa aceptable, aunque es algo menos efectivo y existe la posibilidad de toxicidad por salicilato (especialmente en aquellos que toman aspirina y mujeres embarazadas).

En comparación con el placebo, el salicilato redujo significativamente el número de heces líquidas y aumentó la proporción de pacientes sin síntomas al final de los ensayos. Sin embargo, en estudios que compararon el subsalicilato de bismuto con la loperamida, esta produjo un alivio significativamente más rápido. El subsalicilato de bismuto puede desempeñar un papel en pacientes con fiebre significativa y disentería, condiciones en las que se debe evitar la loperamida<sup>1,6</sup>.

#### Difenoxilato

Agente antimotilidad alternativo, pero no se ha estudiado tan bien y puede causar efectos secundarios colinérgicos u opiáceos centrales, ya que contiene atropina. La dosis es de dos comprimidos (5 mg) cuatro veces al día durante  $\leq 2$  días<sup>6</sup>.

#### Racecadotril

Inhibidor de la encefalinasa, reduce la producción y la duración de la diarrea y en algunos estudios, conduce a una mejoría más rápida con menos efectos adversos. Es un agente antisecretor efectivo pero no está disponible universalmente.

### Papel de los antibióticos

Para la mayoría de los pacientes con diarrea adquirida en la comunidad, no asociada con viajes, se recomienda no administrar sistemáticamente una terapia empírica con antibióticos, puede reducir la duración de la diarrea y otros síntomas en varios días, pero los inconvenientes potenciales incluyen efectos secundarios, promoción de la resistencia bacteriana, erradicación de la flora normal (y mayor susceptibilidad a la infección por *C. difficile*) y costo<sup>6</sup>.

### Indicaciones para el tratamiento antibiótico empírico

Se recomienda para pacientes con enfermedad grave, características sugestivas de infección bacteriana invasiva

Bacterias	
<i>Campylobacter (jejuni, coli y upsaliensis)</i>	<i>E. coli 0157</i>
<i>Clostridium difficile (Toxina A/B)</i>	<i>E. coli enteroagregativa (EAEC)</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>E. coli enteroagregativa (EPEC)</i>
<i>Salmonella</i>	<i>E. coli enteroagregativa (ETEC) lt/st</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>E. coli productora de toxinas tipo Shiga (STEC) stx1/stx2</i>
<i>Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus y cholerae)</i>	<i>Shigella / E. coli enteroinvasiva (EIEC)</i>

Virus		Parásitos	
Adenovirus F 40/41		<i>Cryptosporidium</i>	
Astrovirus		<i>CryptosporidiumCyclospora cayetanensis</i>	
Norovirus GI/GII		<i>Entamoeba histolytica</i>	
Rotavirus A		<i>Giardia Lamblia</i>	
Sapovirus (I, II, IV y			

**Figura 8.** Microorganismos detectados por el FilmArray GI Panel (adaptada de Buss et al., 2015<sup>9</sup>).

o factores del huésped que aumentan el riesgo de complicaciones. Para la mayoría de los adultos con diarrea sanguinolenta severa o altamente sintomática, los beneficios de la terapia con antibióticos probablemente superen el bajo riesgo de posibles complicaciones del tratamiento de STEC. En pacientes estables con diarrea aguda que cuentan con alta probabilidad de STEC (diarrea sanguinolenta en el contexto de un brote o en un paciente afebril), se debe demorar la terapia antibiótica hasta contar con estudio de heces<sup>6</sup>.

### Selección empírica de antibióticos

Se recomienda el tratamiento con azitromicina o una fluoroquinolona. Azitromicina en pacientes con fiebre o disentería (diarrea con sangre o mucoide) y en otros pacientes con sospecha de riesgo de contraer un patógeno resistente a las fluoroquinolonas<sup>6,10</sup>.

En un estudio realizado en la Ciudad de México se analizaron las cepas bacterianas en las heces de 1,000 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda. Se probó la susceptibilidad a la rifaximina (RIF), cloranfenicol (CLO), trimetoprima-sulfametoxazol (T-S), neomicina (NEO), furazolidona (FUR), fosfomicina (FOS), ampicilina (AMP) y ciprofloxacino (CIP). La susceptibilidad global acumulada a RIF < 100, < 200, < 400, < 800 µg/ml fue del 70.6, el 90.8, el 99.3 y el 100%, respectivamente. La

susceptibilidad a RIF < 400 y < 800 µg/ml fue significativamente mayor que con los otros antimicrobianos (p < 0.001). Por lo que concluyen que en México la resistencia de las bacterias enteropatógenas a antimicrobianos es alta y la RIF fue activa contra el 99-100% de las bacterias<sup>10</sup> (Fig. 9).

### Azitromicina

Se puede administrar como una dosis única de 1 g (para pacientes sin disentería) o como 500 mg una vez al día durante tres días.

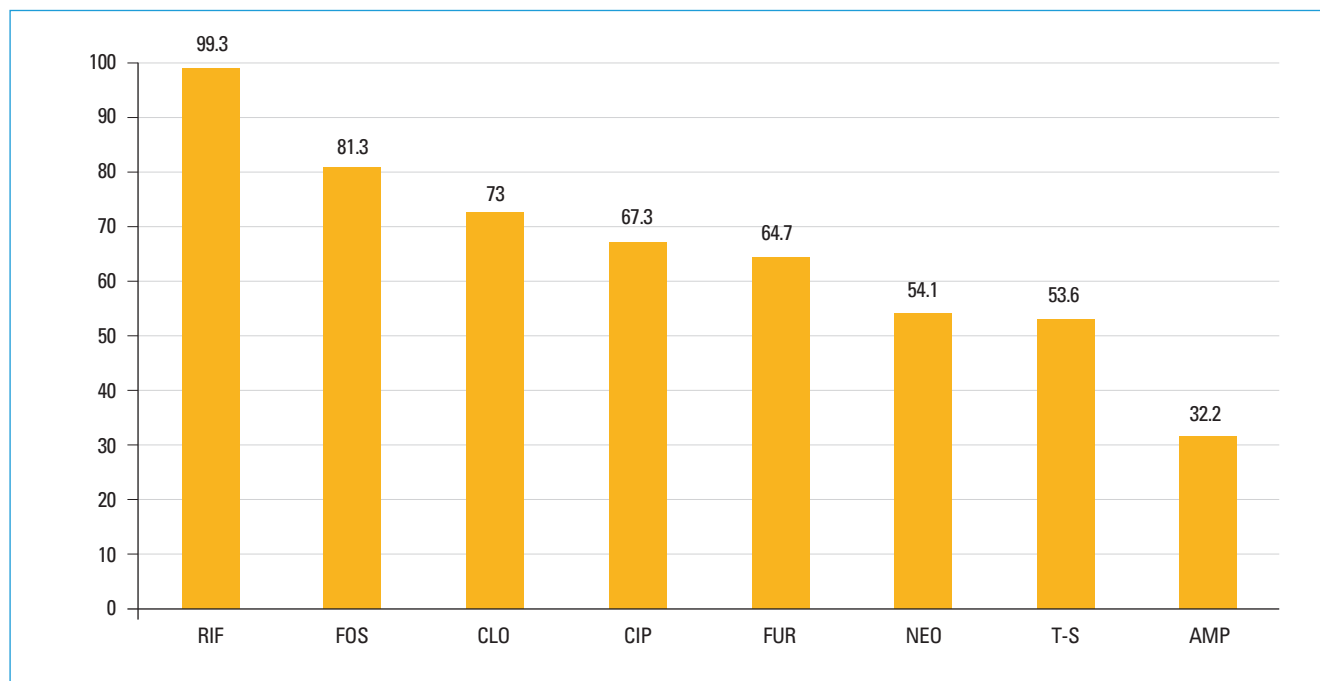
### Fluoroquinolonas

CIP (una dosis única de 750 mg o 500 mg dos veces al día durante tres a cinco días).

Levofloxacino (500 mg como dosis única o una vez al día durante tres a cinco días)<sup>6</sup>.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que participó personal militar con diarrea aguda en Tailandia, se evaluó la eficacia de los regímenes de azitromicina (dosis única de 1,000 o 500 mg/día durante tres días) con levofloxacino (500 mg/día durante tres días). *Campylobacter* spp. fue el agente etiológico predominante (64% de los sujetos) seguido de *Salmonella* spp. (17%)<sup>1</sup>. La dosis única





**Figura 9.** Susceptibilidad global de las 1,000 cepas bacterianas aisladas a los distintos antibióticos (adaptada de Novoa-Fariás et al., 2016<sup>10</sup>). AMP: ampicilina; CIP: ciprofloxacino; CLO: cloranfenicol; FOS: fosfomicina; FUR: furazolidona; NEO: neomicina; RIF: rifaximina; T-S: trimetoprima-sulfametoxazol.

de azitromicina dio como resultado la mayor tasa de curación en 72 horas (96%), seguida del 85% con el régimen de tres días y el 71% con levofloxacino ( $p = 0.001$ ). Las tasas de curación microbiológica de *Campylobacter* spp. fueron del 96 y 100% para el régimen de dosis única y de tres días de azitromicina, respectivamente, en comparación con solo el 21% con levofloxacino ( $p = 0.001$ ). Estos datos indican la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la diarrea del viajero en regiones con una mayor resistencia a las fluoroquinolonas<sup>11</sup>.

### Diarrea del viajero

Los pacientes candidatos a profilaxis para diarrea del viajero son los que cuentan con comorbilidades: pacientes con inmunocompromiso, como enfermedad inflamatoria intestinal o VIH, receptores de trasplantes de órganos y pacientes con enfermedad cardiovascular o renal grave. Se puede utilizar la RIF, antibiótico no absorbible, la dosis es de 200 mg por vía oral tres veces al día.

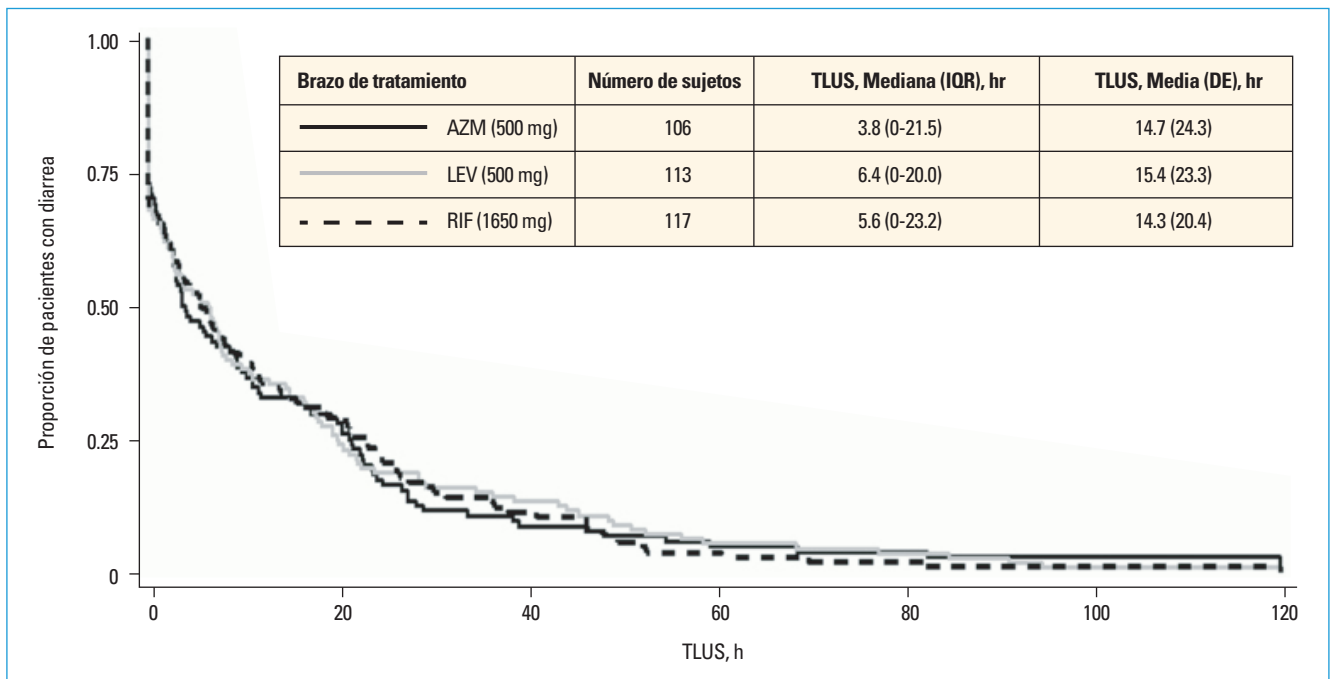
En un metaanálisis se analizaron los efectos de la adición de loperamida al tratamiento antibiótico de la diarrea del viajero, y se concluyó que agregar loperamida al tratamiento con antibióticos podría acelerar la resolución del cuadro, pero la certeza de la evidencia es baja y los efectos adversos son mínimos o inexistentes. La certeza de la evidencia es moderada<sup>12</sup>.

Se realizó un ensayo aleatorizado doble ciego en cuatro países (Afganistán, Djibouti, Kenia y Honduras). Los miembros del servicio de EE.UU. y el Reino Unido con diarrea acuosa aguda se aleatorizaron y recibieron una dosis única de azitromicina (500 mg; 106 personas), levofloxacino (500 mg; 111 personas) o RIF (1,650 mg; 107 personas), en combinación con loperamida. La curación clínica a las 24 horas se produjo en el 81.4, 78.3 y 74.8% de los brazos de levofloxacino, azitromicina y RIF, respectivamente. En comparación con el levofloxacino, la azitromicina no fue inferior ( $p = 0.01$ ). La mediana del tiempo hasta la última deposición sin formar no difirió entre los brazos de tratamiento (azitromicina, 3.8 horas; levofloxacino, 6.4 horas; RIF, 5.6 horas). Por lo que se concluyó que la dosis única de azitromicina, el levofloxacino y la RIF combinadas con loperamida fueron comparables para el tratamiento de la diarrea del viajero<sup>13</sup> (Fig. 10).

### Tratamiento dirigido a patógenos

No todos los pacientes justifican una terapia antimicrobiana, incluso si se identifica un patógeno bacteriano y STEC no debe tratarse con antibióticos.

Indicaciones y la selección de la terapia antimicrobiana para patógenos intestinales específicos:



**Figura 10.** Eficacia comparativa de azitromicina (AZM), levofloxacino (LEV) y rifaximina (RIF) para el tratamiento de la diarrea del viajero. Proporción de pacientes que permanece con diarrea después del inicio de la terapia (*adaptada de Riddle et al., 2017*<sup>13</sup>). IQR: intervalo intercuartílico; DE: desviación estándar; TLUS: tiempo hasta la última deposición sin formar.

- *C. difficile*. Para los pacientes con diarrea grave en el contexto de una terapia antibiótica previa, está indicado el tratamiento empírico si la sospecha clínica es alta.
- *Listeria monocytogenes*. Para las mujeres embarazadas con diarrea acompañada de fiebre o enfermedad sistémica que tuvieron exposición potencial.
- Cólera. Para pacientes con diarrea acuosa profusa y posible exposición al (p. ej., viajes a un entorno endémico o epidémico)<sup>13</sup>.

## Probióticos

Se pueden usar como terapia alternativa. Solo los probióticos específicos pueden ser útiles. Se ha demostrado que *Lactobacillus rhamnosus GG* reduce la duración de la diarrea infecciosa infantil y *Saccharomyces boulardii* puede ser eficaz para reducir la duración de la infección por *C. difficile*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Riddle M, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:602-22.
- Mechaca-Armenda I. Diarrea aguda en México. Revisión epidemiológica actual. *Gaceta Hidalguense de Investigación en Salud*. 2022;10(1):8-11.
- LaRocque R, Harris JB. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings [Internet]. UpToDate®; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-rich-settings>
- Ceballos Lizeaga SE, Carbajal Sandoval G, Hernández García BA, et al. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología; enero 2022. Disponible en: [https://epidemiología.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/44\\_Manual\\_EDA\\_2022.pdf](https://epidemiología.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/44_Manual_EDA_2022.pdf)
- Vázquez-Rojas A, Miliar-de Jesús R. Enfermedades diarreicas agudas en menores de 5 años. *Rev Enferm Infecce Pediatr*. 2020;33(133):1713-7.
- Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):e45-e80.
- Olaiz-Fernández GA, Gómez-Peña EG, Juárez-Flores A, et al. Panorama histórico de la enfermedad diarreica aguda en México y el futuro de su prevención. *Salud Publica Mex*. 2020;62(1):25-35.
- Wang LP, Zhou S-X, Wang X, et al. Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Etiology of Diarrhea Surveillance Study Team. Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China. *Nat Commun*. 2021;12(1):2464.
- Buss SN, Leber A, Chapin K, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel for Etiologic Diagnosis of Infectious Gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):915-25.
- Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA, et al. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobial agents of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Eng Ed)*. 2016;81(1):3-10.
- David R, Tribble, Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. *Mil Med*. 2017;182(Suppl 2):17-25.
- Pinos Y, Ruiz Mellado MI, Corsi O, et al. ¿Vale la pena agregar loperamida al tratamiento antibiótico de la diarrea del viajero? *Medwave*. 2017;17(Suppl2):e6958.
- Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. TrEAT TD Study Team. Trial Evaluating Ambulatory Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) Study: A Randomized Controlled Trial Comparing 3 Single-Dose Antibiotic Regimens with Loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2008-17.

## CAPÍTULO 35

# Neuropatía visceral: gastroparesia y otros trastornos digestivos

Genaro Vázquez Elizondo

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas digestivos son muy frecuentes en la población general y se estima que entre el 10 y 20% de la población adulta sufre trastornos funcionales gastrointestinales<sup>1</sup>. Los mecanismos fisiológicos que constituyen el proceso de digestión en condiciones normales no son percibidos, puesto que el tracto digestivo induce reflejos neurohumorales que controlan la digestión<sup>2</sup>. No obstante, bajo ciertas circunstancias o enfermedades, estos estímulos pueden ser percibidos, especialmente en aquellas condiciones en las cuales exista daño al sistema nervioso (neuropatía). La figura 1 muestra las neuropatías presentes en el sistema nervioso entérico y los diferentes factores extrínsecos e intrínsecos asociados.

Una de las condiciones más frecuentes en la que existe neuropatía es la diabetes *mellitus*<sup>3</sup>, en la cual la disfunción afecta el estómago y el intestino, así como otros órganos (Fig. 2)<sup>2</sup>. Con el fin de ilustrar las neuropatías entéricas, el presente manuscrito abordará brevemente esta frecuente entidad, así como las generalidades fisiopatológicas, criterios de diagnóstico y tratamiento de estas.

## GASTROPARESIA

### Definición, presentación clínica y epidemiología

La gastroparesia es un síndrome que se caracteriza por la presencia de vaciamiento gástrico demorado en ausencia de obstrucción mecánica, que es acompañado por síntomas como plenitud posprandial, saciedad temprana, náuseas, vómitos y distensión<sup>4</sup>. La frecuencia de estos síntomas se ha reportado en diferentes series, siendo el más común las náuseas (Tabla 1).

La epidemiología de la gastroparesia es desconocida, en parte debido a que son necesarios múltiples estudios

para realizar un diagnóstico certero de esta<sup>5</sup>. Aunque la diabetes *mellitus* (especialmente la tipo 1) es una causa frecuente de esta enfermedad, la mayoría de los pacientes tienen una etiología idiopática<sup>6</sup>.

## Fisiopatología

El plexo mientérico juega un papel fundamental en todos los órganos que componen el sistema digestivo y se encuentra entre las capas longitudinales y circulares del estómago<sup>2</sup>. Este sistema de neuronas es modulado por el sistema vagal (parasimpático) y esplácnico (simpático), aunque también tiene una autonomía funcional<sup>7</sup>. Estos sistemas interactúan para controlar, tanto el tránsito intestinal como el vaciamiento gástrico, y el desequilibrio de estos sistemas de contracción e inhibición condiciona la aparición de síntomas, especialmente en pacientes con un pobre control glucémico<sup>3,8</sup>.

Existen dos mecanismos básicos que pueden explicar la aparición de síntomas en la gastroparesia; en primer lugar: la pérdida de las vías excitatorias impide la contracción apropiada del estómago, desencadenando el escenario clínico conocido como gastroparesia, en la cual existe un vaciamiento gástrico retardado (Fig. 3). Por otra parte: la pérdida de vías neurales inhibitorias resulta en una relajación subóptima de la pared gástrica, lo que conlleva una percepción consciente de este fenómeno, condicionando la aparición de saciedad temprana, plenitud y náuseas (Fig. 4). En este escenario, el vaciamiento gástrico suele ser normal<sup>9</sup>.

## Diagnóstico

Los pacientes con síntomas digestivos superiores como náuseas, vómitos y plenitud temprana suelen beneficiarse de una evaluación general que con frecuencia incluye endoscopia superior, estudios de imagen y de

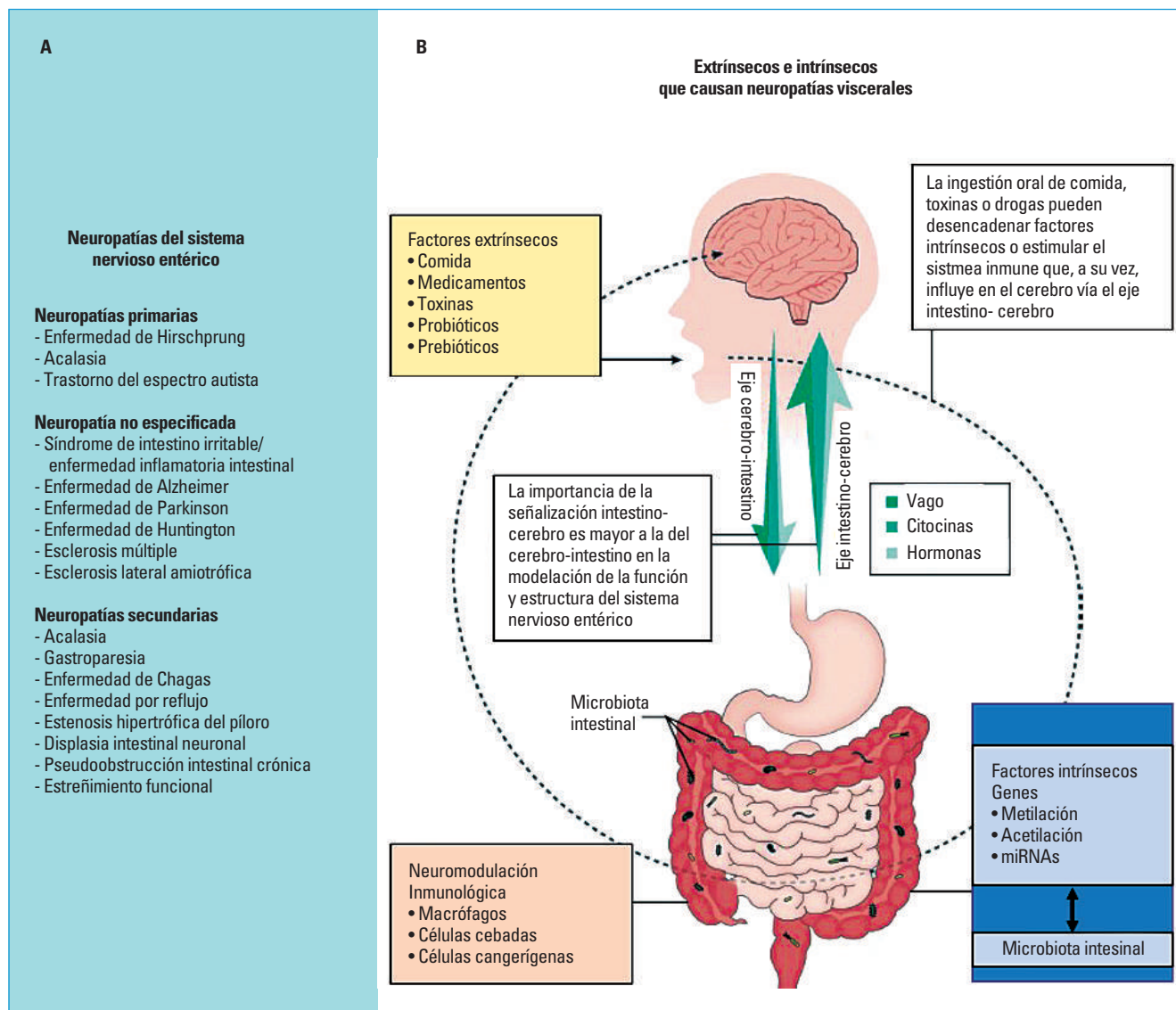


Figura 1. Neuropatías del sistema nervioso entérico (A) y factores extrínsecos e intrínsecos que causan neuropatías viscerales (B) (adaptada de Azpiroz et al., 2016<sup>2</sup>).

Potenciales blancos		Consecuencias clínicas
Vías		Síntomas digestivos
- Percepción (sensitiva)		Disfunción gástrica
- Control de reflejos		- Acomodación anormal
Modulación neural		- Vaciamiento demorado
- Excitatorio		Disfunción intestinal
- Inhibitorio		- Diarrea
Áreas del tracto digestivo		- Estreñimiento
- Estómago		- Distensión
- Intestino		

Figura 2. Blancos de daño neuronal y consecuencias clínicas de la presencia de neuropatía en diabetes (adaptada de Azpiroz et al., 2016<sup>2</sup>).

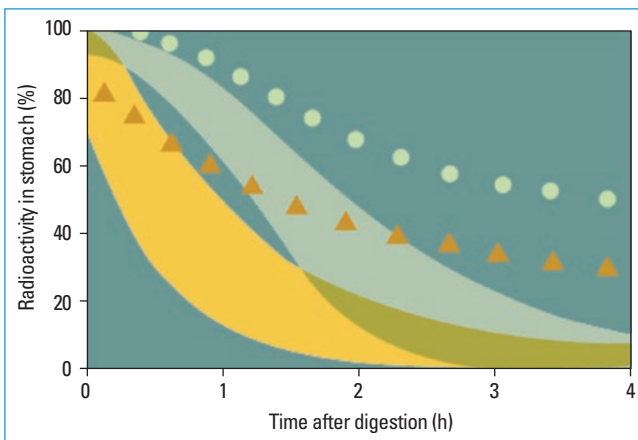
Tabla 1. Frecuencia relativa de los síntomas en gastroparesia	
Síntoma	Frecuencia
Náuseas	92-95%
Vómitos	68-84%
Saciedad temprana	60-86%
Distensión abdominal	46-89%
Dolor en abdomen superior	22-76%
Dolor tipo calambre	64%
Dolor nocturno	80%
Exacerbación con alimentos	60%

Elaborada a partir de Gómez-Escudero, 2023<sup>12</sup>.

**Tabla 2. Pruebas empleadas en la evaluación de la gastroparesia**

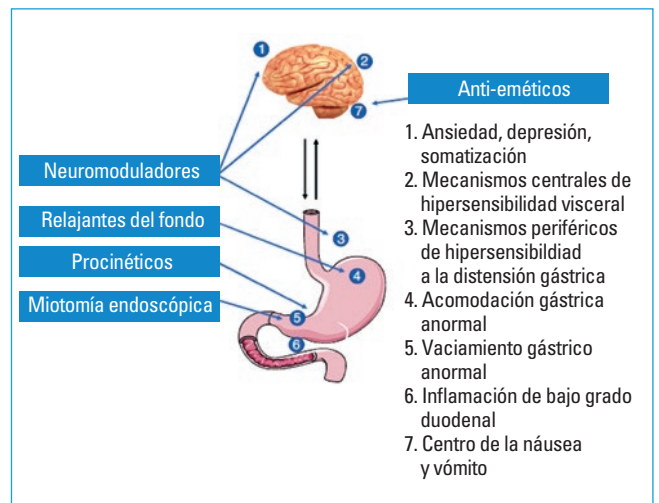
Prueba	Comentarios técnicos	Criterio diagnóstico	Fortalezas	Debilidades
Gammagrafía con comida sólida	Emplear el protocolo de la ANMS: dar un sándwich de huevo marcado con coloide de tecnecio-99 con mediciones en 1, 2 y 4	> 60% de retención a las 2 h o > 10% a las 4 h	Prueba válida Reproducible	La dieta occidental no es familiar en pacientes asiáticos La comida sólida muchas veces no es tolerada
Prueba de aliento con isótopos estables	Uso de la comida con carbón radiomarcado El dióxido de carbón exhalado se mide entre 4 y 6 h después, y se realiza el cálculo del CO <sub>2</sub> exhalado	Falta de estandarización en gastroparesia; afectado por patología pancreática pulmonar y hepática	Fácil de realizar No hay riesgo de exposición a radiación	Influenciada fácilmente por actividad física
Cápsula inalámbrica	Cápsula de un solo uso que mide pH, presión y temperatura El paciente come una dieta baja en grasa administrándole la cápsula para luego ayunar por 6 h	La cápsula debe pasar el duodeno en menos de 5 h	Provee información sobre el tránsito intestinal en intestino delgado y colon	Prueba aún no válida para pacientes con gastroparesia

ANMS: American Neurogastroenterology and Motility Society.  
Adaptada de Camilleri et al., 2018<sup>10</sup>, Sullivan et al., 2020<sup>11</sup> y Tornblom, 2016<sup>13</sup>.



**Figura 3.** Diagrama de vaciamiento gástrico en escenario clínico. Tras la administración de alimentos radiomarcados con isótopos, se realizan mediciones seriadas. Las áreas sombreadas representan el rango normal de vaciamiento para líquidos (naranja) y sólidos (azul tenue). Bajo circunstancias normales, el vaciamiento de sólidos es más lento, ya que estas requieren un proceso de fragmentación previo. La figura muestra el vaciamiento de sólidos (círculos azules tenues) y líquidos (triángulos naranjas) en un paciente con gastroparesia diabética, denotando el vaciamiento gástrico demorado (adaptada de Azpiroz et al., 2016<sup>2</sup>).

laboratorio (electrolitos, función renal y biometría hemática) con el fin de tratar de identificar potenciales causas primarias de los síntomas<sup>10,11</sup>. Cuando estos estudios no muestran datos concluyentes, se debe evaluar el vaciamiento gástrico en estos pacientes. Las modalidades empleadas con mayor frecuencia son: a) gammagrama de vaciamiento gástrico con comida sólida; b) pruebas de aliento con isótopos estables, y c) cápsula inalámbrica. En la tabla 2 se listan las características de estas pruebas en el diagnóstico de la gastroparesia.



**Figura 4.** Mecanismos fisiopatológicos implicados en la gastroparesia y potenciales tratamientos (adaptada de Tack, 2018<sup>6</sup>).

## Tratamiento

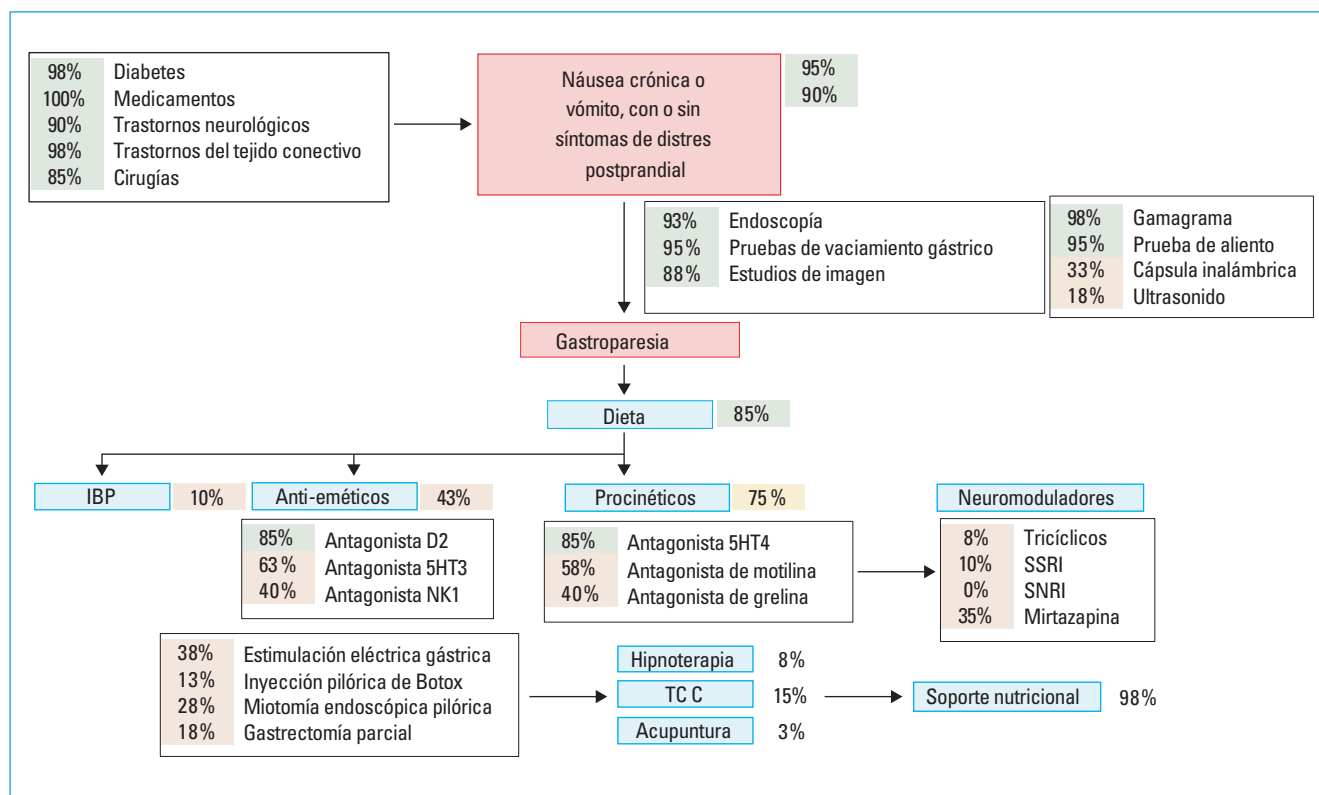
El manejo de la gastroparesia involucra la corrección del balance de líquidos, electrolitos y deficiencias nutricionales; la identificación de los mecanismos precipitantes (p. ej., el descontrol glucémico) y controlar o suprimir los síntomas<sup>10</sup>. La tabla 3 muestra las diferentes estrategias empleadas en el control de pacientes con gastroparesia e incluye intervenciones farmacológicas, así como intervencionistas. Recientemente la Sociedad Europea para la Neurogastroenterología y Motilidad desarrolló un algoritmo dentro de su consenso para el manejo de la gastroparesia (Fig. 5)<sup>5</sup>.



**Tabla 3. Tratamiento de síntomas en gastroparesia de acuerdo con la severidad de la misma medida por pruebas de vaciamiento gástrico (gammagrama)**

Estrategias de manejo	Gastroparesia leve 10-15% de retención a las 4 h	Gastroparesia moderada 15-35% de retención a las 4 h	Gastroparesia severa > 35% de retención a las 4 h
Medidas generales	Revisar y eliminar las medicaciones que inhiben la motilidad y optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes		
Dieta	Comidas pequeñas y frecuentes Dieta baja en grasa y fibra Dieta de pequeñas partículas	Comidas pequeñas y frecuentes Dieta baja en grasa y fibra Dieta de pequeñas partículas	Dieta molida Uso sistemático de suplementos líquidos de nutrientes
Soporte nutricional	Rara vez necesario	Calorías líquidas Oral Rara vez requieren nutrición percutánea	Calorías líquidas Oral Requieren nutrición percutánea
Farmacológico: procinéticos	Metoclopramida	Metoclopramida	Metoclopramida o domperidona Eritromicina Plucaloprida
Farmacológico: antiemético	Prometazina o preclorperazina	Prometazina o proclorperazina Ondasetrón	Metoclopramida o domperidona Eritromicina Prucaloprida
Farmacológico: modulación de síntomas	No requerido	No requerido	Nortriptilina
No farmacológico	No requerido	No requerido	Descompresión por tubo de gastrostomía Intervenciones laparoscópicas o endoscópicas

*Adaptada de Camilleri et al., 2018<sup>10</sup>.*



**Figura 5.** Algoritmo para la evaluación y manejo de síntomas sugestivos de gastroparesia de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad\* (*adaptada de Schol et al., 2021<sup>5</sup>*).

\*Los porcentajes de acuerdo se clasifican según color: verde para > 80%, amarillo entre 70 y 80% y rojo para < 70%. TCC: terapia cognitivo conductual; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; SNRI: inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y norepinefrina.

## CONCLUSIONES

Las enteroneuropatías viscerales son un conjunto de enfermedades en las cuales la función motora del tracto digestivo se ve trastornada por alteración del plexo mientérico. Dependiendo el escenario clínico, las manifestaciones pueden ser incluso incapacitantes. En la gastroparesia diabética es fundamental su diagnóstico oportuno, así como el control glucémico y el manejo de soporte y nutricional para tratar de corregir la causa desencadenante o para poder realizar una adecuada paliación de los síntomas incapacitantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21 e4.
2. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia.* 2016;59(3):404-8.
3. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001;161(16):1989-96.
4. Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(6):499-505.
5. Schol J, Wauters L, Dickman R, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(7):883-4.
6. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:111-7.
7. Schemann M, Reiche D, Michel K. Enteric pathways in the stomach. *Anat Rec.* 2001;262(1):47-57.
8. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, et al. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology.* 2015;149(2):330-9.
9. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(12):951-60.
10. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):41.
11. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1615-31.
12. Gómez-Escudero O, Macías-Lara CC, Camona-Sánchez R. Gastroparesia. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología.* 2023. pp. 91-104.
13. Tornblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 2016;59(3):409-13.

## CAPÍTULO 36

# Abordaje de la diarrea crónica

Grecia Velez Hurtado y Manuel Alejandro Martínez Vázquez

### ANTECEDENTES

Se puede definir diarrea como aumento en la frecuencia y un cambio en la consistencia del patrón evacuatorio. Anteriormente se tomaban en cuenta características como el volumen y el peso de cada evacuación para su definición, sin embargo es poco práctico cuantificar y su variabilidad es dependiente de factores que influyen directamente en las características de las heces, como la dieta.

La consistencia fecal es producto de la cantidad de agua en las heces, que se puede evaluar durante el interrogatorio con la escala de heces de Bristol para ayudar a identificar una consistencia que nos indique objetivamente la presencia de diarrea, es decir, tipo 5 a 7. La diarrea crónica (DC) se caracteriza por aumento en la frecuencia de evacuaciones, cambio en la consistencia con una escala de Bristol tipo 5 a 7 que persiste por más de cuatro semanas.

### EPIDEMIOLOGÍA

La DC es una de las causas más comunes como motivo de referencia a cualquier servicio de gastroenterología. Según estudios recientes, se estima una prevalencia del 3-5% en adultos<sup>1</sup>. Sin embargo la cifra exacta se desconoce, debido a la amplia variedad de criterios utilizados para establecer el diagnóstico y el subregistro de casos en los servicios de salud en distintos niveles.

Existen asociaciones epidemiológicas y características del paciente que toman un peso importante en el estudio de la DC, como viajes recientes, zonas endémicas o con brotes infecciosos, pacientes con diabetes o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pacientes hospitalizados o institucionalizados, todos estos son considerados factores de riesgo para desarrollar DC.

### CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la DC puede variar dependiendo de la causa subyacente de la enfermedad. Tener la semiología completa, así como una historia clínica completa, facilitan la orientación diagnóstica y un tratamiento oportuno para el paciente.

### Semiología de la diarrea

La temporalidad de los síntomas desde su inicio, ya sea congénito (como en el caso de clorhidrorrea), abrupto (en el caso de diarrea infecciosa) o gradual (en el resto de los casos), hasta las asociaciones alimentarias o situacionales con las que haya relacionado el paciente sus síntomas. Características de las heces como la presencia de sangre nos haría considerar malignidad o enfermedad inflamatoria intestinal como diagnósticos principales, acolia o hipocolia nos indicaría ausencia o disminución de pigmentos biliares, y en el caso de gotas de grasa en las heces podría ser causada por una patología malabsortiva. Es importante investigar sobre la presencia de diarrea nocturna, ya que está relacionada con la diarrea inflamatoria. Además, el volumen de las heces también es un dato importante que puede ayudar a diferenciar entre una patología colónica, en el caso de heces pequeñas y frecuentes, o una patología intestinal en el caso de heces de mayor volumen que lo habitual.

### Síntomas asociados

El dolor abdominal debe interrogarse para descartar un abdomen agudo en primera instancia, sin embargo suele acompañar trastornos como síndrome de intestino irritable e isquemia mesentérica. En el caso de la distensión

abdominal es importante interrogar la frecuencia y la relación con la dieta, al ser un síntoma común en diarrea por malabsorción de carbohidratos. La artralgia y artritis se ha relacionado con la DC en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal y también yersiniosis. Uno de los síntomas asociados más alarmantes es la pérdida de peso que además de orientar a una neoplasia también podría verse en el contexto de un trastorno malabsortivo o insuficiencia pancreática exocrina.

Es importante realizar una búsqueda amplia de sintomatología asociada con la DC, ya que puede ser solo el síntoma más relevante para el paciente de una enfermedad sistémica como hipertiroidismo, diabetes, tuberculosis, mastocitosis, vasculitis o insuficiencia adrenal. Además, otros síntomas asociados con la DC pueden incluir fiebre, fatiga y malnutrición.

## Factores de riesgo

La DC puede ser precipitada por una amplia variedad de factores. Es importante tener en cuenta los medicamentos que se están tomando actualmente y cualquier cambio reciente en ellos al ser la causa de DC en el 4% de los casos (Tabla 1).

También se deben considerar los antecedentes médicos, como la radioterapia, la cirugía abdominal, el trasplante de células madre hematopoyéticas, la diabetes *mellitus* y el inmunocompromiso. Además, los antecedentes heredofamiliares pueden ser importantes, como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

## Exploración física

En el caso de la DC, una exploración física completa generalmente no proporciona un diagnóstico específico. Sin embargo se debe prestar atención a diferentes aspectos que nos pueden dar una mayor información de la causa. La revisión abdominal puede revelar sensibilidad a la palpación, distensión, borborigmos y, en algunos casos, masas o hepatomegalia. Asimismo, se debe auscultar el abdomen para identificar ruidos anormales, como los soplos abdominales, que pueden indicar estenosis arterial o venosa. La evaluación del ano y el recto puede ser útil para descartar fisuras anales, hemorroides o abscesos perianales, además de identificar cualquier signo de debilidad del esfínter anal que puede ser un signo de incontinencia fecal. En cuanto al examen neurológico, se deben evaluar los reflejos anales y la sensibilidad perianal para descartar la neuropatía autonómica

diabética como causa de la DC. También es importante evaluar el estado nutricional del paciente y buscar signos de desnutrición, como pérdida de masa muscular, adelgazamiento y piel seca. En casos específicos, como la enfermedad celíaca, se pueden identificar signos de deficiencia de vitaminas o minerales, como anemia ferropénica o pérdida de peso y el hallazgo de dermatitis herpetiforme como manifestación cutánea de la enfermedad celíaca. Otros hallazgos relevantes de la exploración física son el pioderma gangrenoso y el eritema nodoso que a pesar de no ser entidades específicas son las manifestaciones cutáneas más importantes de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## Hallazgos en estudios de laboratorio

La evaluación previa a pacientes con DC es esencial para guiar el enfoque debido a la diversidad de posibles causas y el contexto clínico del paciente. En la prueba de sangre completa, es posible encontrar anemia en pacientes con enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o en algunos padecimientos malabsortivos. En caso de una prueba positiva para sangre oculta en heces, deberíamos considerar la posibilidad de una enfermedad de origen orgánico, como una enfermedad inflamatoria intestinal o una infección crónica. Además, una proteína C reactiva elevada podría indicar un proceso inflamatorio activo, aunque no es específica, por lo que es importante considerarla junto con el panorama completo del paciente.

## ETIOLOGÍA

Los procesos fisiopatológicos por los que se puede desencadenar una DC hacen de la identificación etiológica un reto. Se pueden dividir en tres categorías según el tipo de diarrea que se presenta, diarrea acuosa, diarrea inflamatoria y esteatorrea (Tabla 2).

## DIAGNÓSTICO

El abordaje de la DC es complejo, debido a la gran cantidad de fármacos, factores y enfermedades asociadas a esta patología, además de la gran diversidad de tratamientos que existen para cada uno de los desencadenantes. De tal manera que el abordaje que se ha sugerido en muchos contextos es pautado por la potencial etiología.

**Tabla 1. Medicamentos más frecuentemente asociados. Se muestran los medicamentos más frecuentemente asociados a la diarrea crónica**

Tipo de medicamento	Ejemplos
Antiarrítmicos	Digoxina Procainamida Quinidina
Antihipertensivos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Antagonista del receptor de angiotensina Betabloqueadores Hidralazina Metildopa
Agentes reductores de colesterol	Clofibrato Gemfibrozilo Estatinas
Diuréticos	Acetazolamida Ácido etacrínico Furosemida
Ansiolíticos	Alprazolam Meprobamato
Antiparkinsonianos	Levodopa
Otros relacionados con sistema nervioso central	Anticolinérgicos Fluoxetina Litio Tacrina
Hipoglucemiantes orales	Metformina
Terapia de reemplazo tiroideo	Levotiroxina
Antiácidos	Antagonistas del receptor de histamina tipo 2 Antiácidos con magnesio Misoprostol Inhibidores de la bomba de protones
Ácidos biliares	Ácido ursodesoxicólico Ácido quenodesoxicólico
Laxantes	Catárticos Lactulosa Sorbitol
5-aminosalicilatos	Olsalazina
Sales de oro	Auranofina
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno Naproxeno Ácido mefenámico Fenilbutazona
Tratamiento para gota	Colchicina
Antibióticos	La mayoría están asociados
Antineoplásicos	La mayoría están asociados
Dieta	Alcohol Edulcorantes
Suplementos	Magnesio Vitamina C

*Adaptada de Bonis et al., 2022<sup>2</sup>.*

La guía británica recomienda una lista de situaciones que el clínico puede tomar en cuenta para facilitar o dirigir la pista diagnóstica.

Deben buscarse factores de riesgo específicos que aumentan la probabilidad de diarrea orgánica o señalen posibles líneas de investigación. Estas incluyen:

- Antecedentes familiares: particularmente de enfermedad neoplásica, inflamatoria intestinal o celíaca.
- Cirugía previa: las resecciones extensas del íleon y el colon derecho provocan diarrea debido a la falta de superficie de absorción y, por lo tanto, malabsorción de grasas y carbohidratos, disminución del tiempo de tránsito o cambios en la reserva de ácidos biliares, incluida la malabsorción. El crecimiento bacteriano excesivo a menudo puede ser un problema en esta situación, particularmente en operaciones de



**Tabla 2. Etiologías más frecuentes de la diarrea crónica**

Diarrea acuosa	Diarrea inflamatoria
Diarrea osmótica	Diverticulitis
Malabsorción de carbohidratos	Enfermedades infecciosas crónicas
Laxantes osmóticos	Colitis pseudomembranosa
Diarrea secretora	Enfermedad inflamatoria intestinal
Medicamentos	CUCI
Toxinas bacterianas	Enfermedad de Crohn
Malabsorción de ácidos biliares	Colitis microscópica
Enfermedad inflamatoria intestinal	Yeyunoileítis ulcerativa
Enfermedad de Crohn	Colitis isquémica
Colitis microscópica	Neoplasias
Colitis linfocítica	Cáncer colorrectal
Trastornos de la motilidad	Linfoma
Síndrome del intestino irritable	Colitis por radiación
Neuropatía autonómica diabética	<b>Esteatorrea</b>
Diarrea posquirúrgica	Síndromes de malabsorción
Endocrinopatías	Isquemia mesentérica
Enfermedad de Addison	Enfermedades en la mucosa
Tumores neuroendocrinos	Enfermedad de Whipple
Hipertiroidismo	Enfermedad de Crohn
Mastocitosis	Enfermedad celíaca
Carcinoma medular de tiroides	Fibrosis quística
Diarrea secretora idiopática (epidémica y esporádica)	Síndrome de intestino corto
Abuso de laxantes estimulantes	Disbiosis intestinal
Neoplasias	Maldigestión
Carcinoma de colon	Insuficiencia pancreática exocrina
Linfoma	Concentración inadecuada de bilis
Adenoma vellosa	
Vasculitis	

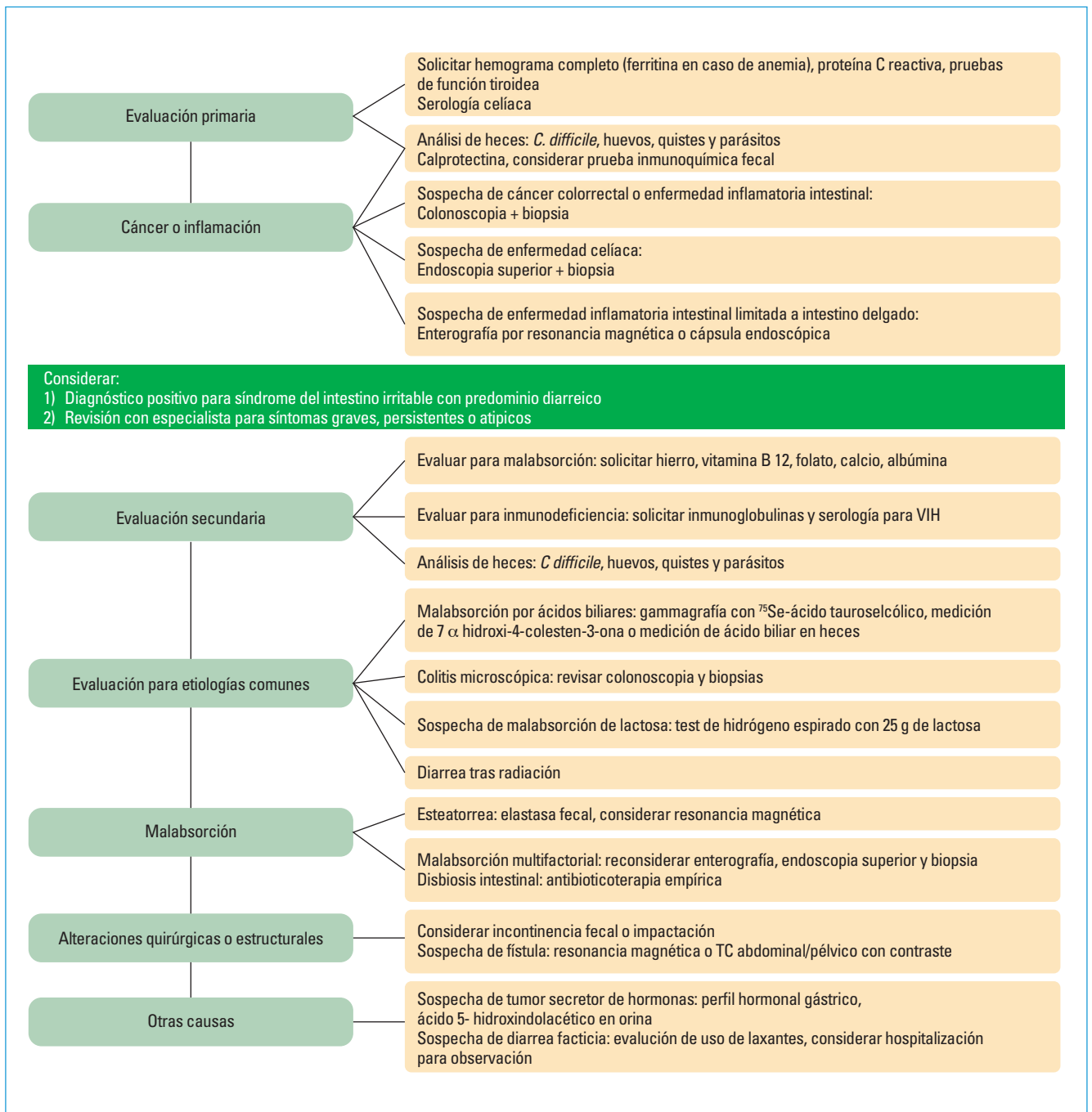
CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática.  
 Adaptada de Arasaradnam et al., 2018<sup>8</sup> y Schiller et al., 2017<sup>4</sup>.

derivación como en cirugía gástrica y procedimientos de derivación yeyunoileal para la obesidad mórbida. Las resecciones más cortas del íleon terminal pueden provocar diarrea de ácidos biliares, que normalmente ocurre después de las comidas y suele responder al ayuno ya los secuestrantes de ácidos biliares.

- La DC también puede ocurrir en hasta un 10% de los pacientes después de la colecistectomía por mecanismos que incluyen aumento del tránsito intestinal, diarrea por ácidos biliares y aumento del ciclo enterohepático de los ácidos biliares.
- Enfermedad pancreática previa.
- Enfermedad sistémica: la tirotoxicosis y la enfermedad hiperparatiroidea, la diabetes *mellitus*, la enfermedad suprarrenal o la esclerosis sistémica pueden predisponer a la diarrea por medio de varios mecanismos, incluidos los efectos endocrinos, la disfunción autonómica, el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado o el uso de terapia farmacológica concomitante.
- Alcohol: la diarrea es común en el abuso de alcohol. Los mecanismos incluyen efecto tóxico directo sobre el epitelio intestinal, tránsito intestinal rápido,

disminución de la actividad de las disacaridasas intestinales y disminución de la función pancreática.

- Dieta: debe evitarse la ingesta excesiva de caféina (p. ej., café, bebidas energéticas, leche en pacientes con deficiencia de lactasa, aditivos alimentarios (p. ej., sorbitol), fructosa y otros FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables).
- Medicamentos: hasta el 4% de los casos de DC pueden deberse a medicamentos (en particular, suplementos de magnesio, antihipertensivos; p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, gliptinas más nuevas (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4), teofilinas, antibióticos, antiarrítmicos y agentes antineoplásicos.
- Viajes recientes al extranjero u otras fuentes potenciales de patógenos gastrointestinales infecciosos.
- Terapia antibiótica reciente e infección por *Clostridioides difficile*: ahora se dispone de muchas pruebas diferentes para la detección de *C. difficile*, pero la mayoría de los laboratorios clínicos utilizan un inmunoensayo enzimático comercial para la toxina de *C. difficile*.



**Figura 1.** Algoritmo para investigación de diarrea crónica basado en diagnósticos diferenciales. En el algoritmo se ejemplifica cómo abordar la diarrea desde el punto de vista de categorizar de forma inicial y posteriormente realizar las pruebas en función de la pista clínica y de laboratorio que nos envíe al diagnóstico correcto (adaptado de Arasaradnam et al., 2018<sup>3</sup>). TC: tomografía computarizada.

Para eludir lo complejo del diagnóstico e incluso el costo económico tan elevado que puede significar evaluar la diarrea, la figura 1 presenta un esquema de algoritmo para la investigación de la DC basado en el diagnóstico diferencial clínico<sup>3</sup>. Esto se utilizará para guiar el texto en este documento.

## TRATAMIENTO

Después de identificar la causa subyacente, el tratamiento específico del factor desencadenante es el objetivo. Sin embargo, esto no siempre es posible. En algunos casos se necesita un enfoque empírico cuando no se

encuentra una etiología mediante el abordaje diagnóstico, cuando no hay tratamiento para un diagnóstico específico o en caso de que el tratamiento falle. No se recomienda el uso empírico de antibióticos o probióticos para tratar la DC de origen no específico.

Para el tratamiento sintomático, los opioides son la primera opción. Los opioides selectivos del receptor  $\mu$ , como la loperamida, son efectivos al disminuir el tránsito intestinal y aumentar la absorción neta. Se recomienda ajustar la dosis para tomar antes de las comidas en caso de diarrea predominante después de comer, y en caso de diarrea predominantemente matutina se recomienda tomar la dosis antes de dormir o al despertar.

El difenoxilato y la difenoxina son buenas alternativas debido a su similitud en efectividad, preferiblemente en sus presentaciones con atropina para disminuir el potencial de abuso. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos medicamentos cruzan la barrera hematoencefálica a altas dosis, lo que puede tener efectos en el sistema nervioso central<sup>4</sup>.

El racecadotril es un medicamento muy efectivo para el tratamiento sintomático de la DC, ya que actúa como inhibidor periférico de la encefalinasa a nivel de intestino delgado causando un efecto antisecretor puro al reducir la secreción de agua y electrolitos. Otra alternativa es la diosmectita, un tipo de arcilla que se basa en su capacidad para absorber sustancias tóxicas y patógenos en el intestino, lo que reduce la inflamación y la frecuencia de las evacuaciones. Además, la diosmectita forma una capa protectora sobre la mucosa intestinal, lo que ayuda a prevenir la pérdida excesiva de agua y electrolitos y a promover la recuperación del intestino. La diosmectita es un medicamento seguro y bien tolerado, y se puede administrar a personas de todas las edades, incluyendo a niños y ancianos.

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares son una opción terapéutica en casos de malabsorción de ácidos

biliares y tienen un efecto de constipación no específico. Es importante recalcar que estas resinas suelen unirse a otros medicamentos, por lo que se debe esperar al menos dos horas después de tomar otros medicamentos.

En casos de diarrea inducida por quimioterapia, VIPomas, síndrome carcinoide, VIH o síndrome de vaciamiento gástrico rápido posquirúrgico, se recomienda el uso de sandostatina como tratamiento sintomático para reducir la frecuencia y el volumen de las deposiciones. Otra opción para pacientes con VIH con DC no infecciosa es el crofelemer, que inhibe simultáneamente el canal de cloro del receptor transmembrana de fibrosis quística en las membranas apicales y el canal de cloro activado por calcio de las membranas epiteliales, disminuyendo la secreción de sodio y agua a la luz intestinal<sup>5</sup>.

Para el manejo de la diarrea acuosa de volumen pequeño e incontinencia fecal se puede utilizar suplementación con fibra o coloides hidrofílicos y poco fermentables como la carboximetilcelulosa y el policarbófilo cálcico. El objetivo de la suplementación es mejorar la consistencia de las heces y disminuir la frecuencia de las evacuaciones, lo que puede reducir la incontinencia fecal y mejorar la calidad de vida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM. Abordaje de la diarrea crónica en el adulto: Revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86:387-402.
2. Bonis PAL, Lamont JT. Approach to the adult with chronic diarrhea in resource-abundant settings [Internet]. UpToDate; 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-chronic-diarrhea-in-resource-abundant-settings#>
3. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut.* 2018;67:1380-99.
4. Schiller LR, Pardi DS, Sellin HJ. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):182-93.
5. Gómez Venegas AA, Moreno Castaño LA, Roa Chaparro JA. Approach to diarrhea in HIV patients. *Rev Col Gastroenterol.* 2018;33(2):150-60.

## CAPÍTULO 37

# Tratamiento del estreñimiento crónico

Enrique Coss-Adame

## INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es una condición común y heterogénea, que se define como una disminución en la frecuencia de evacuaciones, menos de tres a la semana, cuya prevalencia en México se ha establecido en el 14.4% de acuerdo con los criterios de ROMA II y ROMA III. Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes (relación mujeres:hombres de 3:1).

De acuerdo con los criterios de ROMA III (2006) se define estreñimiento a los pacientes que presentan dos o más de lo siguientes síntomas: a) incremento de pujo; b) heces en «bolitas» o fragmentadas; c) sensación de evacuación incompleta; d) sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal; e) uso de maniobras manuales para facilitar la evacuación, y f) menos de tres evacuaciones por semana, en por lo menos el 25% de las evacuaciones. Así como ausencia de heces sueltas o líquidas sin el uso de laxantes, criterios insuficientes para síndrome de intestino irritable (SII) y la presencia de síntomas durante los últimos tres meses pero que comenzaron seis meses antes del diagnóstico.

El estreñimiento crónico impacta en la calidad de vida de los pacientes, afectado sus funciones sociales y psicológicas, y entorpeciendo su capacidad para realizar actividades cotidianas.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO

Dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento del estreñimiento se encuentran las modificaciones en el estilo de vida como el aumento en la ingesta de fibra dietética y líquidos y la realización de ejercicio, sin embargo existe poca evidencia que sustente dichas modificaciones. Cuando no se experimenta mejoría de los síntomas con los cambios en el estilo de vida es recomendable el empleo de fármacos laxantes (Fig. 1).

Los fármacos para el tratamiento del estreñimiento pueden ser clasificados como se muestra en la tabla 1.

## Agentes formadores de bolo

### Fibras

El estreñimiento se ha asociado con la falta de consumo de fibra en la dieta, y se ha demostrado una correlación entre el aumento de consumo de esta con una mejoría en las evacuaciones y en el tránsito colónico. Se recomienda un consumo de fibra dietética de entre 20 y 30 gramos por día y esta puede ser obtenida del pan de grano entero, cereales, frutas cítricas y vegetales.

Los agentes formadores de bolo son suplementos de fibras que se expanden con agua para aumentar el volumen de las heces y mejorar los movimientos intestinales, disminuyen la presión intracolónica, especialmente en el sigmoide, y generan cambios en la microbiota, lo que favorece su crecimiento. Se consideran de primera elección para el tratamiento del estreñimiento crónico leve a moderado, especialmente en aquellos pacientes en los que se ha observado una deficiencia de fibra dietética. Pueden clasificarse en solubles (*psyllium*) e insolubles (salvado).

El *psyllium* ha mostrado una eficacia superior en el tratamiento del estreñimiento, en al menos tres ensayos clínicos al compararse con placebo, aumentando el tránsito colónico y la consistencia de las heces.

Es necesario un adecuado consumo de fluidos para que estos fármacos funcionen de manera adecuada. Una deficiencia en el consumo de líquidos puede generar distensión abdominal y obstrucción intestinal. El *psyllium* actúa como fibra dietética y estimula la acción de la microbiota, lo que puede generar meteorismo, flatulencia y distensión abdominal. Los agentes sintéticos no son degradados por las enzimas de la microbiota intestinal, evitando la formación de gas, sin embargo una de las principales ventajas de las fibras es que no produce efectos a nivel sistémico y puede ser utilizado a largo plazo. Se ha reportado que los agentes formadores de bolo pueden llegar a generar retraso en el vaciamiento gástrico y decremento del apetito.

Tabla 1. Principales fármacos laxantes y mecanismo de acción			
Agente	Representante		Mecanismo de acción
Formadores de bolo	Fibras	Solubles ( <i>psyllium</i> ) Insolubles (Ram)	Retención de agua en heces, aumento de volumen y mejora de consistencia
	Metilcelulosa Policarbofil calcio		
Ablandadores de heces y agentes humectantes	Docusato de sodio Docusato de calcio		Facilita la vinculación de agua a las heces por acción detergente y aumenta su volumen
Laxantes estimulantes	Bisacodil Derivados senna		Incrementa la peristalsis activando el plexo mientérico y disminuyendo la absorción de agua
Laxantes osmóticos	Magnesio y sulfato Fosfatos Azúcares poco absorbibles	Lactulosa Sorbitol	Vinculación osmótica al agua
	Polietilenglicol		
Activadores canales de cloro	Lubiprostona		Incrementan la secreción de fluidos intestinales y disminuye el tiempo del tránsito colónico
Activadores de guanilato ciclasa	Linaclotide		Reduce secreción de bicarbonato y cloro al lumen intestinal y reduce el tiempo de tránsito colónico
Agonistas receptores 5-HT <sub>4</sub>	Tegaserod Prucaloprida		Agonista de receptores con efecto procinético
Agonistas opioides	Metilnaltrexona Alvimopan		Agonistas del receptor $\mu$ -opioide
Otros fármacos	Neutrofina		Factores de crecimiento relacionado con el desarrollo y mantenimiento de neuronas del sistema nervioso entérico
	Colchicina		Producción de prostaglandinas que induce secreción intraluminal y aumento en la motilidad intestinal

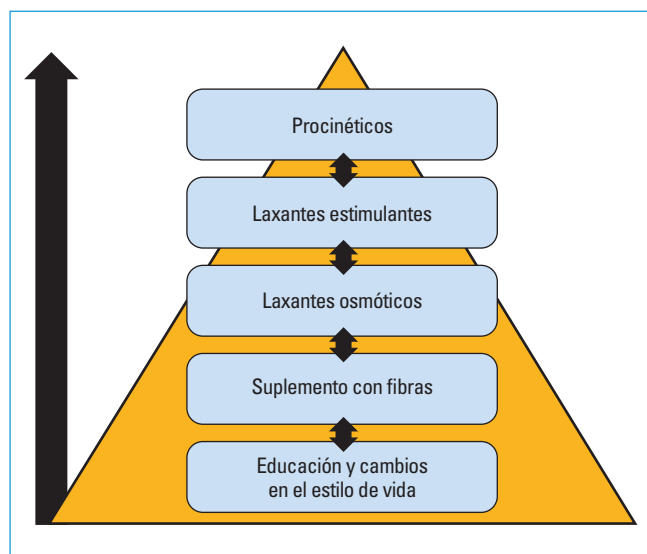


Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

La respuesta positiva al tratamiento con fibra se ha situado entre las cuatro y seis semanas, por lo que se sugiere mantener el tratamiento de uno a dos meses antes de considerarlo fallido.

### Metilcelulosa

La metilcelulosa es un polímero de fibra sintética que está metilado, lo que genera resistencia a la fermentación bacteriana. Este fármaco aumenta la absorción de agua en la luz del colon, aumentando el bolo fecal y promoviendo la motilidad y la reducción del tiempo de tránsito colónico.

### Policarbófilo de calcio

Es una resina hidrófila resistente a la degradación bacteriana, por lo que es menos probable que cause distensión abdominal y aumento en la producción de gas. En pacientes con SII con predominio estreñimiento existe evidencia de que este fármaco mejora los síntomas y el paso de heces, pero no disminuye el dolor abdominal.

### Ablandadores de heces y agentes humectantes

Los ablandadores de heces permiten el paso de agua en la materia fecal disminuyendo la tensión superficial del bolo fecal. Existe poca evidencia que soporte su uso de manera crónica.



## Docusato de sodio

Es un laxante ampliamente utilizado y actúa también como detergente que estimula la secreción de líquidos en el intestino delgado y grueso. Existe poca evidencia que respalde su uso, un estudio ha demostrado que no existe diferencia en el volumen o peso de las heces, un pequeño estudio doble ciego, cruzado, demostró que la mejoría de los síntomas se presentaba en un tercio de los pacientes estudiados. Mientras que otros estudios han demostrado que el docusato de sodio es menos efectivo que el *psyllium* para el tratamiento del estreñimiento crónico.

## Laxantes estimulantes

Los derivados de Senna y el bisacodilo son dos de los laxantes estimulantes más usados. Actúan sobre el plexo mientérico del colon y estimulan las contracciones peristálticas, dosis bajas previenen la absorción de agua y sodio y dosis altas estimulan la secreción de sodio, seguida de agua a la luz del colon.

El bisacodilo ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado al ser comparado con placebo, y sus beneficios se han comparado con el picosulfato de sodio en un estudio aleatorizado. El nivel de recomendación del bisacodilo es superior al de los derivados de senna.

El bisacodilo es bien tolerado y produce heces suaves y formadas. Actúa rápidamente y son adecuados para el estreñimiento temporal. Dentro de los efectos adversos se han reportado cólicos y heces líquidas.

Los derivados de senna son productos derivados de plantas, sus componentes son glucósidos inactivos que no se absorben y son hidrolizados por glucosidasas bacterianas del colon y producen moléculas activas. Estos metabolitos activos aumentan el transporte de electrolitos en el lumen del colon, estimulan los plexos mientéricos y aumentan la motilidad intestinal. Actúan de seis a ocho horas después de la administración oral del fármaco.

El nivel de recomendación de los derivados de senna es moderado, aunque existen tres ensayos clínicos controlados que han demostrado superioridad en el tratamiento del estreñimiento crónico al ser comparado con otros laxantes. El uso de senna a largo plazo se ha vinculado a la aparición de carcinoma de colon debido a que el uso de este genera melanosis coli.

## Laxantes osmóticos

Polietilenglicol (PEG), lactulosa, sorbitol e hidróxido de magnesio son ejemplos de este grupo de fármacos. Los

laxantes osmóticos suelen ser empleados cuando los fármacos de primera línea (formadores de bolo) o los ablandadores de heces no han funcionado. Los laxantes osmóticos absorben y retienen agua como resultado de su naturaleza hiperosmolar y facilitan así el paso de heces.

## Magnesio y sulfato

El magnesio, el sulfato y el fosfato son iones que se absorben pobremente en el intestino, por lo que genera un estado hiperosmolar intraluminal. El óxido de magnesio se considera una opción segura para el tratamiento del estreñimiento moderado. El sulfato de magnesio es un laxante más potente que suele producir evacuaciones líquidas y aumentadas en volumen, así como distensión abdominal, además de hipermagnesemia en pacientes con enfermedad renal e íleo paralítico inducido.

El empleo de magnesio en adultos mayores debe de realizarse con cuidado debido a su espectro de toxicidad y sus efectos gastrointestinales. Los laxantes que contienen magnesio no son recomendados para pacientes con insuficiencia renal y disfunción cardiaca por el elevado de riesgo de desequilibrios electrolíticos y sobrecarga de volumen por absorción de magnesio y fosfatos.

El sulfato de sodio suele ser utilizado para realizar la limpieza del colon antes de procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, y puede absorberse de manera importante en el yeyuno y generar desequilibrios electrolíticos.

## Fosfatos

Los fosfatos requieren de altas dosis para producir un efecto osmótico laxativo. Se han reportado efectos adversos con fosfato de sodio como hiperfosfatemia, especialmente en pacientes con lesión renal aguda e insuficiencia renal, por lo que su uso está prohibido en los EE.UU. Los factores de riesgo para desarrollar estas complicaciones incluyen edad avanzada, deshidratación, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos, y no se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal y cardiaca.

## Azúcares no absorbibles

### Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético poco absorbible de galactosa y fructosa. Este carbohidrato sirve de sustrato para la fermentación bacteriana en el colon, por lo que

se produce hidrógeno y metano, disminuye el pH fecal, dióxido de carbono, agua y ácidos grasos, estos productos son agentes osmóticos que promueven la motilidad intestinal y secreción. La dosis recomendada para adultos es de 15 a 30 ml una o dos veces por día. El tiempo de acción del fármaco es de entre 24 y 72 h, más prolongado que cualquier otro laxante osmótico.

La lactulosa aumenta la frecuencia de las evacuaciones en pacientes con estreñimiento crónico y es dependiente de la dosis. Los efectos adversos identificados son la distensión abdominal y la producción de gas, que pueden ser limitantes en el tratamiento.

### Sorbitol

El sorbitol es una azúcar poco absorbible y produce efectos similares a la lactulosa a menor costo, y suele ser empleado como endulzante artificial. Mediante un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, al comparar lactulosa (20 g/d) y sorbitol (21 g/d) no se encontró diferencia entre la presencia de movimientos intestinales y la preferencia de los pacientes. Se ha demostrado que 5 g pueden producir un aumento en la fermentación bacteriana y 20 g produce diarrea en la mitad de los pacientes. Dentro de los efectos adversos se ha reportado presencia de náuseas.

### Polietilenglicol

El PEG es un laxante isoosmótico que es metabólicamente inerte, se une a agua y favorece su retención dentro del lumen y ha demostrado ser un tratamiento efectivo para el estreñimiento crónico y para el tratamiento de impactación fecal en pacientes refractarios a otros tratamientos.

PEG 3350 es un medicamento de libre venta que no contiene ninguna sal que pueda ser absorbida, por lo que no genera desequilibrio electrolítico o malabsorción intestinal.

El mayor efecto obtenido por el PEG se ha observado a la segunda semana de tratamiento. Dosis menores de PEG han demostrado ser más efectivas que la lactulosa para el tratamiento del estreñimiento.

El PEG ha demostrado tener una mejor evidencia de uso en tres ensayos clínicos al ser comparados con placebo, mejorando la frecuencia de las evacuaciones y la consistencia de las heces.

El PEG puede causar náuseas, flatulencia, cólicos y diarrea, especialmente en los ancianos, y la dosis de este fármaco debe de ser graduada de acuerdo con la respuesta. Existen reportes de edema pulmonar severo con el uso de PEG.

### Activadores canales cloro

Los activadores de los canales de cloruro son ácidos grasos bicíclicos que incrementan la secreción de fluidos intestinales activando de manera selectiva los canales de cloruro tipo 2 en la membrana apical del epitelio gastrointestinal y disminuye el tiempo del tránsito colónico.

La lubiprostona es el fármaco representativo de este grupo, aprobado durante el 2004 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del estreñimiento crónico.

A dosis de 8 a 24 µg dos veces al día ha demostrado disminuir el pujo excesivo y mejorar la consistencia de las heces. Una dosis de 24 µg dos veces al día está aprobada para el tratamiento de estreñimiento crónico, mientras que una dosis de 8 µg dos veces al día está aprobada solo para el tratamiento del SII con predominio estreñimiento.

Existen por lo menos tres estudios doble ciegos, aleatorizados y controlados comparados contra placebo que han demostrado la eficacia de lubiprostona al aumentar los movimientos intestinales espontáneos y mejorando las síntomas reportados por los pacientes.

Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran cefalea, náuseas y diarrea, pero el empleo de lubiprostona como tratamiento de largo plazo parece ser seguro.

### Activadores de guanilato ciclasa

La linaclotida es un fármaco de 14 aminoácidos poco absorbible que actúa sobre los receptores de guanilato ciclasa-c del epitelio colónico y que induce secreción de bicarbonato y cloro a la luz intestinal y reduce el tiempo de tránsito colónico.

Su eficacia y seguridad ha sido probada por ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, controlados con placebo, con resultados prometedores hasta ahora. Además se ha demostrado que mejora la frecuencia de las evacuaciones, consistencia de heces, malestar abdominal, distensión abdominal, severidad del estreñimiento y en la calidad de vida al ser comparado con placebo.

### Agonistas receptores 5-HT<sub>4</sub>

Los receptores de 5-hidroxitriptamina subtipo 4 se localizan principalmente en las neuronas aferentes, células de músculo liso, enterocromafines y plexo mientérico del colon, estos receptores son capaces de mediar la liberación de otros neurotransmisores que inician la actividad peristáltica del intestino.

El tegaserod es un agonista parcial de 5-HT<sub>4</sub> aprobado en el 2002 por la FDA para su uso en pacientes con SII de predominio estreñimiento y estreñimiento crónico en menores de 65 años. A pesar de la eficacia mostrada en numerosos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, la FDA desaprobó la comercialización del tegaserod en 2007 debido al incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que llevó a su completo retiro en 2008.

La prucaloprida es un agonista altamente selectivo para los receptores 5-HT<sub>4</sub>. Clínicamente mejora los movimientos intestinales y los síntomas reportados por los pacientes con estreñimiento crónico, de manera especial en casos severos. Se han realizado múltiples estudios demostrando la eficacia y la seguridad de este fármaco frente al placebo en pacientes con estreñimiento crónico, aumentando los movimientos intestinales espontáneos, la satisfacción experimentada y mejorando escalas de calidad de vida relacionada con la salud. No se han reportado riesgos cardiovasculares de importancia con el uso de este fármaco.

## Antagonistas opioides

La metilnaltrexona es un antagonista del receptor  $\mu$ -opioides periférico aprobada por la FDA en 2008 para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes que reciben tratamiento con opioides de manera continua.

El alvimopán es un fármaco antagonista del receptor  $\mu$ -opioides aprobado por la FDA útil en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.

## Otros tratamientos

### Neurotrofina-3

La neurotrofina-3 pertenece a una familia de factores de crecimiento relacionada con el desarrollo y mantenimiento de neuronas centrales, periféricas y autonómicas que juegan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso entérico.

Se ha reportado que 300 ug/kg SC, tres veces por semana, produce aumento en la frecuencia de las evacuaciones, mejora el paso de las heces y promueve una consistencia más blanda.

Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran reacciones leves en el sitio de inyección (33%) y desarrollo de anticuerpos antineurotrofina (50%).

### Colchicina

La colchicina es usada en el tratamiento de la gota y la fiebre del Mediterráneo, comúnmente empleada como

tratamiento del estreñimiento, ya que genera diarrea al producir prostaglandinas que induce secreción intraluminal e induce aumento en la motilidad intestinal, sin embargo la evidencia para su uso es limitada y se requieren estudios que definan el papel de la colchicina como tratamiento del estreñimiento crónico.

Existe un estudio que demostró aumento en la frecuencia de movimientos intestinales, sin embargo los pacientes tratados presentaron más dolor abdominal que los pacientes del grupo control. Dentro de sus efectos adversos se han identificado la presencia de diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, y se ha reportado miopatía y neuropatía por uso prolongado.

## Probióticos y prebióticos

Existen estudios que reportan disminución de lactobacilos y bifidobacterias en pacientes con estreñimiento crónico, por lo que se han utilizado estos probióticos como tratamiento para dicho padecimiento. Sin embargo la falta de estandarización de las fórmulas disponibles comercialmente y la falta de ensayos clínicos controlados hacen que la evidencia y la recomendación de esta terapia sea pobre.

## CONCLUSIONES

El estreñimiento es una enfermedad de alta prevalencia en nuestra población, que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes y se relaciona a una menor calidad de vida. Esta condición es heterogénea y cambiante a lo largo del tiempo.

El tratamiento de esta entidad depende del grado de estreñimiento experimentado por cada paciente, por lo que se requiere un adecuado abordaje diagnóstico que permita identificar la fisiopatología subyacente y establecer un tratamiento individualizado. Actualmente existen nuevos tratamientos dirigidos al estreñimiento que mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *HepatoGastroenterology*. 1998;45(21):727-32.
- Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1090-7.
- Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement ALGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol*. 2012;18:4994-5013.
- Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(5):G942-G947.

- Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008;358:2344-54.
- Cheskin LJ, Kamal N, Crowell MD, et al. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:666-9.
- Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:69-75.
- Coss-Adame E, Rao SSC. Pharmacologic management of chronic constipation: Current treatment options. *Medicina Universitaria*. 2012;14(55):90-8.
- Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. *Gastroenterology*. 2000;119:41-50.
- DiPalma JA, Buckley SE, Warner BA, et al. Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci*. 1996;41(4):749-53.
- Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1776-9.
- Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60:209-18.
- Gonzalez-Martinez MA, Ortiz-Olvera NX, Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(1):21-8.
- Harvey RF, Read AE. Saline purgatives act by releasing cholecystokinin. *Lancet*. 1973;2(7822):185-7.
- Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:125-32.
- Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1479-88.
- Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:691-9.
- Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360-8.
- Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-36.
- Lin SR, Ke MY, Luo JY, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of tegaserod in patients from China with chronic constipation. *World J Gastroenterol*. 2007;13:732-9.
- McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, et al. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(5):491-7.
- Obokhare ID, Champagne B, Stein SL, et al. The effect of alvimopan on recovery after laparoscopic segmental colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(6):743-6.
- Remes Troche JM, Remes Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, et al. [Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76(2):126-32.
- Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(6):749-63.
- Taghavi SA, Shabani S, Mehrmiri A, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:389-94.
- Toledo TK, DiPalma JA. Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(5):605-11.
- Voderholzer WA, Schatke W, Mühlendorfer BE, et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(1):95-8.
- Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(3):367-72.

CAPÍTULO  
**38**

## Cromoendoscopia y magnificación en el escrutinio de displasia en colitis ulcerativa crónica idiopática

Rafael Barreto Zúñiga

Innovaciones recientes en endoscopia gastrointestinal han cambiado nuestro abordaje tradicional para diagnóstico y tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las técnicas tradicionales (estándar) utilizan cromoendoscopia vital, pero presentan múltiples limitaciones, las cuales reducen su uso y aplicación en la práctica diaria. Las nuevas técnicas (sin tinción) o cromo sin tinción *dye-less* ofrecen un potencial mayor. Barreto-Zúñiga et al.<sup>1</sup> investigaron la utilidad de cromoendoscopia vital con azul de metileno e índigo carmín en determinar de extensión y severidad de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), así como la variabilidad interobservador. Este estudio de 25 pacientes, prospectivo, con cromoendoscopia vital de índigo carmín al 0.6% o azul de metileno 0.2%. La cromoendoscopia vital aumentó la detección de áreas afectadas por CUCI con actividad mínima o silente. Ya en este estudio (2001) se demostró que la cromoendoscopia vital podía incrementar el acuerdo diagnóstico entre patología y endoscopia para evaluar severidad de CUCI, resultando en una técnica útil en dichos pacientes.

La vigilancia en pacientes con EII se ha asociado con un riesgo reducido de cáncer colorrectal (CCR) y la mortalidad asociada al cáncer. Las guías actuales recomiendan la colonoscopia de vigilancia con endoscopios de alta definición o endoscopia con definición estándar, endoscopia con cromoendoscopia con técnica de aspersion para optimizar la detección de displasia. Un incremento más evidente en diagnóstico de displasia asociada a colitis podría ser atribuido a una mayor atención al riesgo relacionado con CCR, la propagación y la difusión de guías en vigilancia de rutina en pacientes con tiempo prolongado de EII. En la práctica clínica se le da poco valor debido al «incremento del tiempo de procedimiento», además de la «inconveniencia técnica». Actualmente, la técnica de elección para su aplicación en la práctica clínica es la toma de biopsias dirigida por endoscopios de alta definición con luz blanca. La cromoendoscopia con técnica de aspersion se recomienda cuando se utilizan endoscopios estándar

(para aumentar el grado de acuciosidad diagnóstica). Sin embargo, es poco claro si la cromoendoscopia con imagen de banda estrecha (NBI, *Narrow Band Imaging*) es todavía benéfica cuando la vigilancia se realiza junto con aplicación única con equipos de alta definición. Un metaanálisis reciente demostró que el campo diagnóstico de cromoendoscopia para displasia fue superior a equipos de luz blanca y alta definición en estudios clínicos no controlados<sup>2</sup>. El porcentaje de CCR posterior a colonoscopia a tres años en pacientes con EII es mayor que en población general, esto significa que la EII asociada a cáncer se desarrolla en la secuencia displasia-cáncer, en donde se tiene oportunidad para el diagnóstico de CCR en etapas incipientes y prevenirla con técnicas más sensibles y precisas para detectar displasia, tales como cromoendoscopia vital (azul de metileno, índigo carmín) y equipos de banda estrecha. Se ha demostrado el beneficio del cromo vital y el cromo digital. Sin embargo, el beneficio del cromo vital y el cromo digital aunado a equipos de alta definición utilizando colonoscopia están aún en evaluación. En un estudio de tándem se demuestra el incremento diagnóstico de displasia con banda estrecha y equipos de alta definición vs. la aplicación de cromo vital más alta definición, siendo superior a endoscopia de alta definición con luz blanca<sup>3</sup>. En un estudio de Tontini et al., los cuales efectuaron una revisión sistemática de la literatura sobre aquellos estudios que no utilizan tinción *dye-less* comparando con aquellos que sí utilizaron cromoendoscopia vital en pacientes con EII, en los resultados de EII de largo tiempo de evolución, la cromo vital aumenta la detección de displasia (razón de momios: 17.5%, intervalo de confianza del 95%: 1.2-247.1), así como también la predicción de actividad de enfermedad inflamatoria y extensión de la enfermedad cuando se compara con videocolonoscopia estándar. En este estudio los sistemas de banda estrecha no muestran incremento en detección de displasia comparado con luz blanca y cromo vital ( $p = 0.6$ ). Sin embargo, resultados con banda estrecha resultan en una diferenciación subóptima, no muestran aumento en detección de



displasia cuando se compara con luz blanca estándar y cromo vital. No existen datos relacionados con técnicas de cromo digital (p. ej., FICE de Fujinon o i-scan de Pentax). Ambos, NBI e i-scan, fueron superiores a endoscopios de luz blanca para evaluar la actividad y extensión en EII. Estos autores concluyen que aunque los beneficios de nuevos sistemas óptico-digitales sin tinción sobre el uso habitual de cromo vital son substanciales, este último es el que muestra utilidad y se recomienda ampliamente para aumentar el diagnóstico con detección de displasia en pacientes con CUCI de largo tiempo de evolución. En contraste, las técnicas sin tinción no lo aumentan pero tienen el potencial de cuantificar la actividad y curación de la enfermedad en EII<sup>4</sup>.

Pacientes con CUCI o enfermedad de Crohn presentan un mayor riesgo de CCR cuando se comparan con población general. Debido a que la displasia colitis-asociada (lesiones planas) con mucha frecuencia presenta cambios muy sutiles que no son identificables mediante endoscopia habitual, la recomendación de las primeras guías de vigilancia promovían la utilización de cuatro biopsias aleatorias cada 10 cm a lo largo del colon derecho e izquierdo, además de biopsias dirigidas adicionales de lesiones sospechosas de tener displasia<sup>5</sup>. En etapas iniciales de la endoscopia muchas displasia pasaban desapercibidas, actualmente mediante colonoscopia avanzada en los pacientes vigilados ya se puede efectuar diagnóstico de displasia. Progresos recientes en tecnología endoscópica, tales como videoendoscopia de alta definición y el uso de endoscopios y métodos con imagen mejorada tales como cromoendoscopia vital, explican el incremento en el diagnóstico de displasia. Como se ha mencionado previamente, la cromoendoscopia vital utiliza tintes o colorantes en solución, tales como azul de metileno o índigo carmín aplicado sobre la mucosa colónica para efectuar un contraste durante la colonoscopia de vigilancia, generalmente se utiliza como pancolónica para la detección de lesiones. Estos colorantes se aplican totalmente a la mucosa del colon con un catéter aspersor o a través del canal de trabajo en forma de *jet* con jeringa<sup>6</sup>. Estudios Cochrane que incluyen una revisión de estudios descriptivos observacionales con 7,199 pacientes concluyen que el diagnóstico y detección de CCR es significativamente mayor en el grupo de vigilancia endoscópica (3.2%; 135/4.2), comparado con el grupo sin seguimiento (1.8%; 53/2.8) (OR: 0.58; IC95%: 0.42-0.80; p < 0.001). Con este resultado podremos concluir que el tamizaje en pacientes con EII de larga evolución es eficaz, ya que detecta un mayor número de CCR incipientes y disminuye la mortalidad por CCR<sup>7</sup>.

Con base en la evidencia, la cromoendoscopia vital se indica en todos aquellos pacientes diagnosticados con CUCI de localización izquierda o extensa y pacientes con

enfermedad de Crohn con al menos 1/3 de afectación colónica de más de ocho años de evolución.

¿Cómo se debe implementar la cromoendoscopia con tinción vital (contraste y/o absorción) en nuestras unidades de casos diagnosticados con EII?

Ya se han elaborado en el consenso internacional SURFACE una serie de recomendaciones sobre la utilización sistemática de cromoendoscopia vital, sistematización a base de aprendizaje en vídeos, imágenes y participación con asistencia en cursos y talleres. Además del aprendizaje y el uso de terminología estandarizada para diagnosticar y caracterizar las lesiones endoscópicas e histológicas (junto a un patólogo) de displasia<sup>8</sup>.

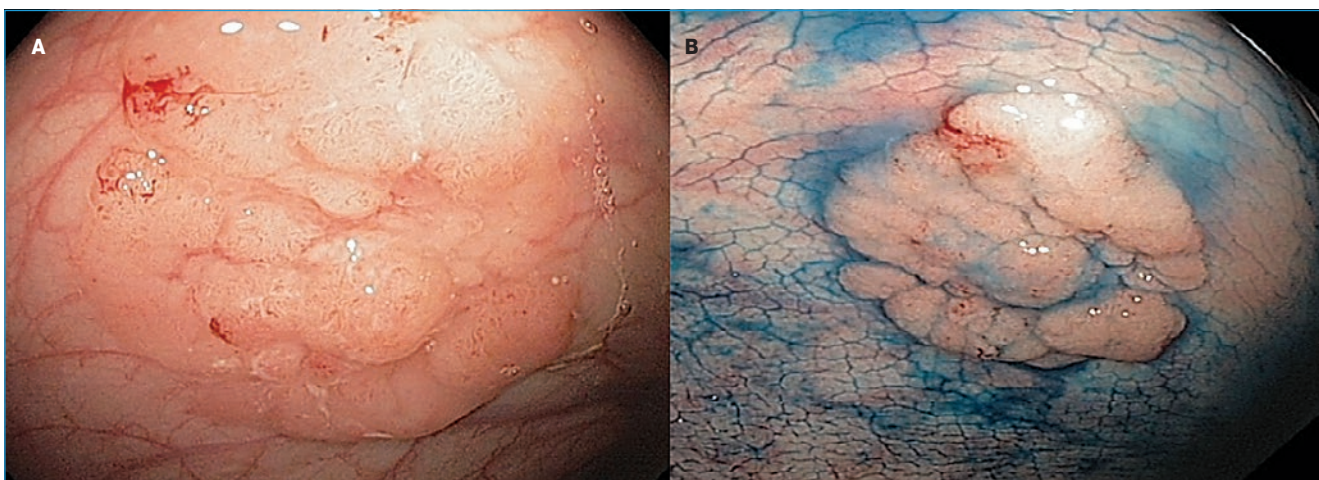
Notificación con criterio homogéneo en la notificación de displasia y CCR que permita la comparación de los resultados entre los programas de vigilancia

Conocer los intervalos de seguimiento e indicaciones de la cromoendoscopia vital:

- Tipo de endoscopio y magnificación (si es posible).
- Tipo de tinte (agente de contraste y/o absorción): índigo carmín/azul de metileno y su concentración.
- Método de aplicación de colorante: catéter de aspersión, jeringa de 20/60 ml a través de canal de trabajo.
- Método de inspección y caracterización con capacidad para discernir las lesiones que son resecables mediante endoscopia o, en caso contrario, referirlas a cirugía.
- Técnicas de resección endoscópica.

¿Qué hacer? Aprendizaje teórico-práctico (longitud de onda de luz en cromo vital y digital) con endoscopista experto en cromoendoscopia vital realizando de 5 a 10 procedimientos. La media de tiempo estimado aumenta en 10 minutos con respecto a una colonoscopia estándar (dependerá de toma de biopsias dirigida por protocolo). La utilización de cromoendoscopia en nuestro departamento (índigo carmín «diluido») y en pacientes con EII es relativamente sencilla cuando se convierte en habitual:

- Aplicar directamente un tinte a la mucosa con aspersor o jeringa de proximal a distal, para cromoendoscopia de contraste y permitir la identificación de lesiones planas (Fig. 1).
- La cromoendoscopia debe efectuarse con técnica de SURFACE. La cromoendoscopia con colorante debe realizarse siguiendo la metodología SURFACE (selección del paciente, preparación endoscópica adecuada, exploración completa del colon, utilización de colorantes y descripción de patrón de criptas con biopsias dirigidas) en ausencia de actividad inflamatoria macroscópica: UCEIS (índice de gravedad endoscópico para la colitis ulcerosa) 0-1 o SES-CD (puntuación simple endoscópica en enfermedad



**Figura 1.** Cromoendoscopia vital con método de índigo carmín al 0.6%. **A:** lesión irregular y nodular focal. **B:** lesión lateralmente extendida con método de contraste.

de Crohn) 0-1. Durante la inserción del endoscopio todos los restos fecales deben ser lavados y aspirados utilizando en ocasiones un agente mucolítico o antiespumante (dimeticona o *N*-acetilcisteína) administrados con jeringa a través del canal del endoscopio para una mejor caracterización de estas. La retirada del endoscopio se realiza con un movimiento en espiral y por tramos de 20-30 cm, de manera secuencial mediante reinserción y retirada lenta, aspirando el colorante sobrante para permitir una minuciosa evaluación de la mucosa<sup>9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ibarra-Palominos J, Barreto-Zúñiga R, Elizondo-Rivera J, et al. Aplicación de la cromoendoscopia para evaluar la gravedad y variabilidad interobservador en la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). *Rev Gastroenterol Mex.* 2002;67(4):236-40.
- Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2019;90:186-95.
- Kim JE, Choi WC, Hong NS, et al. Incremental Detection Rate of Dysplasia and sessile Serrated Polyps/Adenomas Using Narrow-Band imaging and Dye Spray Chromoendoscopy in Addition to High-Definition Endoscopy in Patients with Long-Standing Extensive Ulcerative Colitis: Segmental Tandem Endoscopic Study. *Diagnostics.* 2023;13(3):516.
- Tontini E, Vecchi M, Neurath MF, et al. Review article: newer optical and digital chromoendoscopy techniques vs. dye-based chromoendoscopy for diagnosis and surveillance in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1198-208.
- Ueno Y, Tanaka S. How do we survey IBD in Japan: chromoendoscopy versus white light. *Endoscopy International Open.* 2020;08:E1018-E1020.
- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:489-501.
- Bye W, Ma C, Nguyen TM, et al. Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1801-9.
- Sanduleau S, Kaltenbach T, Barkun A, et al. A roadmap to the implementation of chromoendoscopy in inflammatory bowel disease colonoscopy surveillance practice. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:213-22.
- Sicilia B, Vicente R, Arias-Lara A, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre cribado de displasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44:435-47.

## CAPÍTULO 39

# Microbiota del tubo digestivo y barrera intestinal: lo normal y lo anormal

Adrián Camacho Ortiz y Samantha Flores Treviño

### MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que residen en el tubo digestivo de humanos y animales<sup>1,2</sup>. Tiene muchas funciones importantes en el cuerpo humano, incluyendo la protección contra patógenos al colonizar las superficies mucosas intestinales, el fortalecimiento del sistema inmunitario, su participación en la digestión y metabolismo, eliminación de toxinas, control de la proliferación y diferenciación de células epiteliales, y producción de diversos compuestos que afectan de forma positiva al huésped<sup>2</sup>.

La alteración de la población de la microbiota intestinal se ha asociado con diferentes enfermedades tales como enfermedades gastrointestinales (síndrome de colon irritable y enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades metabólicas (obesidad y diabetes) y enfermedades cardiovasculares, entre otras<sup>1,3</sup>.

### COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La composición de la microbiota intestinal varía en el tubo digestivo. En el estómago y en el intestino delgado hay relativamente pocas especies bacterianas presentes. Sin embargo, el colon contiene un ecosistema microbiano densamente poblado, hasta  $10^{12}$  células por cada gramo de sustancia intestinal. Aunque también hay especies fúngicas, protistas, arqueas y virus presentes en la microbiota intestinal, se desconoce mucho sobre ellos. La mayoría de las bacterias (99%) en el intestino son anaerobias, aunque hay alta densidad de microorganismos aerobios en el ciego. Debido a su abundancia en el tubo digestivo, las especies bacterianas conforman hasta el 60% de la masa fecal en seco.

La microbiota intestinal contiene más de 1,500 especies, distribuidos en más de 50 filos diferentes. Los filos bacterianos más predominantes en la microbiota

intestinal son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, conformando hasta el 90% de la población microbiana total en humanos. Los géneros bacterianos más frecuentes son *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* y *Peptostreptococcus*. Entre estos, *Bacteroides* es el más abundante, ya que comprende el 30% de las bacterias en el intestino<sup>1</sup>.

### FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

La microbiota intestinal es responsable de metabolizar elementos dietarios en componentes alimenticios bioactivos. También pueden sintetizar vitaminas, incluyendo biotina, ácido fólico y vitaminas B y K, y neutralizar compuestos carcinogénicos. Estas bacterias, especialmente *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, pueden metabolizar mediante fermentación anaerobia carbohidratos no digeribles por el humano como celulosa, hemicelulosa, almidón resistente, pectina, oligosacáridos y lignina en ácidos grasos de cadena corta como ácidos acético, propiónico y butírico<sup>1,2</sup>. El ácido butírico es esencial para la salud humana, ya que actúa como sustrato energético del coloncito, estimulando la absorción de sodio y agua en el colon<sup>2</sup>. El ácido propiónico es también una fuente de energía esencial de las células epiteliales del hígado y tiene un papel importante en la gluconeogénesis. El ácido acético ayuda al crecimiento de otras bacterias, puesto que es un cofactor esencial. Estos ácidos grasos de cadena corta sirven como fuente de energía para las células epiteliales intestinales y por lo tanto fortalecen la barrera mucosa del intestino. Por ello, estos ácidos grasos son considerados como un marcador de metabolismo intestinal saludable. Además, estos ácidos grasos también tienen propiedades antiinflamatorias, ya que reducen la actividad de la histona deacetilasa en los colonocitos y en las células inmunitarias<sup>1</sup>.

Los microorganismos en el intestino permanecen en asociación mutua con el huésped ocupando superficies intestinales, afectando la salud del huésped al controlar el metabolismo de nutrientes, ofreciendo protección contra colonización por patógenos y regulando el sistema inmunitario del huésped<sup>3</sup>.

## ESTABILIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La eubiosis es un estado de equilibrio entre las comunidades microbianas que habitualmente residen en el tubo digestivo. Se caracteriza por presentar alta proporción de especies comensales del huésped y ocasionan beneficios tanto para el huésped como para los microorganismos, generando simbiosis entre ambos.

La disbiosis es un desequilibrio en el que se altera el estado de simbiosis. Se disminuye la proporción de especies bacterianas benéficas para el huésped y que en condiciones normales se encuentran predominando. De forma contraria, aumenta la proporción de especies bacterianas patógenas oportunistas que en condiciones normales se encuentran disminuidas. Estas alteraciones pueden ser particulares (ciertas especies solamente) o pueden tener mayor impacto y causar una alteración global de la composición de la microbiota intestinal. Diversos factores pueden causar esta disbiosis, entre los cuales prevalece el uso de antibióticos, medicamentos y factores genéticos, entre otros<sup>4</sup>.

## ALTERACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE MICROBIOTA INTESTINAL

Existen varios factores que pueden alterar la composición y función de la microbiota intestinal. Entre estos factores se encuentran la dieta, la edad, la genética del huésped, forma de nacimiento, estilo de vida, región geográfica y el uso de antibióticos<sup>1,2</sup>. Dependiendo del tipo de dieta, la estructura y composición de la microbiota puede cambiar de uno a dos días<sup>3</sup>.

La forma de nacimiento y de alimentación del recién nacido influyen en la formación de la microbiota intestinal y madura gradualmente durante la niñez en respuesta a las exposiciones ambientales<sup>2</sup>. Las primeras bacterias en aparecer en el intestino son especies aeróbicas como *Proteobacteria*, las cuales disminuyen la concentración de oxígeno y permiten la colonización con especies anaeróbicas, tales como *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*. Posteriormente, la microbiota intestinal permanece relativamente estable en la niñez, adolescencia y adultez

(principalmente *Firmicutes* y *Bacteroidetes*). En la edad avanzada, hay incremento de la proporción de patógenos oportunistas (*Enterobacterales*) y disminución de bifidobacterias y *Bacteroidetes*<sup>2</sup>.

La forma de vida también influye en la composición de microbiota intestinal. Por ejemplo, el realizar ejercicio de forma habitual disminuye los niveles de *Bacteroidetes* e incrementa los niveles de *Firmicutes*. Específicamente, aumenta la proporción de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta y de ácido butírico, como *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, y *Erysipelotrichaceae*.

El uso de antibióticos también puede tener consecuencias positivas y negativas sobre el cuerpo humano, ya que destruye tanto microorganismos patógenos como benéficos, causando una alteración en la microbiota intestinal llamada disbiosis<sup>1</sup>.

## EFFECTO DE ANTIBIÓTICOS EN LA MICROBIOTA Y BARRERA INTESTINALES

El consumo mundial de antibióticos ha incrementado hasta un 65% desde el año 2000. La amoxicilina y el ácido clavulánico/amoxicilina son los antibióticos más usados según la Organización Mundial de la Salud. El tratamiento con antibióticos reduce la diversidad microbiana en el intestino y causa la pérdida de algunos taxones importantes, lo que conlleva cambios metabólicos, incrementa la posibilidad de colonización intestinal por patógenos oportunistas y estimula el desarrollo de resistencia antimicrobiana<sup>5,6</sup>. Los antibióticos alteran los mecanismos de exclusión competitiva mediante los cuales la microbiota intestinal inhibe los patógenos<sup>1</sup>. La restauración de la diversidad microbiana en niños después de tratamiento con antibióticos es de alrededor de un mes y en adultos 1.5 meses. La administración de meropenem, gentamicina y vancomicina causa el incremento de *Enterobacterales* y disminución de *Bifidobacterium*<sup>5</sup>.

Los antibióticos también pueden causar una alteración en el equilibrio que normalmente existe entre las especies bacterianas. Al causar una disminución en la diversidad microbiana, puede propiciar la colonización por *Clostridioides difficile* toxigénico, particularmente posterior al uso de ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas. La enfermedad que causa la infección por *Clostridioides difficile* es complicada y puede ser recurrente, con pocas opciones de tratamiento<sup>5</sup>.

Por otro lado, la diarrea asociada a antibióticos puede ocurrir durante el tratamiento con antibióticos y hasta ocho semanas después del tratamiento. La prevalencia puede ser del 5 al 35%. La exposición a los



antibióticos elimina algunos microorganismos del intestino, reduciendo la secreción de péptidos antimicrobianos en la superficie mucosa intestinal. Algunos antibióticos también causan el adelgazamiento de la superficie mucosa y la ruptura de las uniones estrechas, permitiendo que el epitelio intestinal sea más susceptible al daño, lo que finalmente facilita una invasión por patógenos entéricos<sup>5</sup>.

## MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

En pacientes con síndrome de colon irritable se incrementa la proporción de *Firmicutes*, especialmente *Clostridium* y *Dorea*, y disminuye la proporción de *Ruminococcus albus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgates* y *Ruminococcus callidus* en comparación con individuos sanos<sup>1</sup>.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también se disminuye la proporción de *Firmicutes*, particularmente *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>3</sup>. Además, incrementan las proteobacterias y *Ruminococcus gnavus*, sugiriendo un rol activo en el inicio de la inflamación crónica en estos pacientes<sup>3</sup>. Los pacientes con enfermedad de Crohn muestran alta proporción de *Proteobacteria*, *Neisseriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonella parvula* y *Escherichia coli*, además de especies fúngicas como *Cyberlindnera jadinii*, *Calvispora lusitaniae*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Kluyveromyces marxianus*<sup>1</sup>.

Los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico tienen alta proporción de *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Lactobacillus*; y en menor proporción de *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* y *Alistipes* spp. En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica la abundancia de *Proteobacteria*, *Enterobacterales* y *Escherichia* spp. se encuentra elevada. De forma similar, los pacientes con cirrosis hepática tienen alta proporción de *Proteobacteria* y *Fusobacteria*. El incremento de bacterias productoras de etanol (tal como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*) permite acelerar el daño hepático al incrementar la penetración intestinal<sup>1,2</sup>.

## MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES METABÓLICAS

Algunas especies de la microbiota intestinal, también denominada microbiota intestinal obesogénica, pueden contribuir significativamente al desarrollo de obesidad. Entre estos microorganismos se encuentran *Firmicutes*,

*Bacteroidetes*, *Rhizobium*, *Lactococcus* y *Clostridium*<sup>2</sup>. Específicamente, los individuos obesos se caracterizan por abundancia de *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Parabacteroides*, *Dialister* y *Ruminococcus*; y escasez de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Methanobrevibacter* y *Coprococcus*<sup>1</sup>. La microbiota intestinal obesogénica tiene capacidad incrementada del proceso de fermentación y producción de ácidos grasos de cadena corta<sup>1</sup>. Efectivamente, la abundancia de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, tales como *Eubacterium ventriosum* y *Roseburia intestinalis*, se ha asociado con la obesidad<sup>3</sup>.

La microbiota intestinal de sujetos con diabetes de tipo 1 contiene altos niveles de *Bacteroidetes* y bajos niveles de bacterias productoras de ácido butírico y ácido láctico<sup>1</sup>. La microbiota intestinal de sujetos con diabetes tipo 2 contiene alta diversidad de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Se presenta un grado moderado de disbiosis de microbiota intestinal, ya que se reduce la cantidad de bacterias productoras de ácido butírico y aumentan la proporción de patógenos oportunistas con potencial proinflamatorio<sup>2,3</sup>.

## MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La microbiota intestinal de sujetos con enfermedades cardiovasculares presenta alta proporción de *Ruminococcus*, *Acinetobacter* y *Enterobacterales* (*E. coli* y *Klebsiella* spp.) y baja proporción de *Bacteroides* spp. y *Faecalibacterium*<sup>2</sup>. Se presentan altos niveles de genes involucrados en la biosíntesis de lipopolisacáridos y N-óxido de trimetilamina, el cual es un compuesto sintetizado por la microbiota intestinal a partir de productos obtenidos de la dieta, como colina, lecitina y l-carnitina<sup>1,2</sup>, que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>.

## MICROBIOTA INTESTINAL EN OTRAS ENFERMEDADES

Algunas bacterias (*Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* y *Helicobacter hepaticus*) promueven carcinogénesis directamente al producir compuesto dañinos al ADN y otras (*Fusobacterium nucleatum*) indirectamente al mantener un microambiente proinflamatorio persistente. El cáncer colorectal se ha asociado a la presencia de *Fusobacterium* (*Fusobacterium mortiferum*, *F. nucleatum* y *Fusobacterium necrophorum*), *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, alta



proporción de *Klebsiella*, *E. coli*, *Streptococcus* y *Enterococcus*, y baja proporción de *Rothia*<sup>1,3</sup>.

La disbiosis de microbiota intestinal también puede influir en el desarrollo de enfermedades alérgicas, ya que especies de *Bacteroidetes* y otras bacterias productoras de ácido butírico muestran una reducción importante en pacientes alérgicos. Existe baja prevalencia de *Staphylococcus aureus*, *F. prausnitzii* y *Clostridium*, pero alta proporción de *Bifidobacterium adolescentis*<sup>1</sup>.

La disfunción del microbioma gastrointestinal también se ha asociado al desarrollo de enfermedades neurológicas, tales como la ansiedad, la cual se eleva después de una infección por *Campylobacter jejuni*, y disminuye con la presencia de probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los trastornos del espectro autista aumentan posterior a los efectos neurotóxicos de *Clostridium*, y hay mayor proporción de *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*, y baja proporción de *Firmicutes* y *Bifidobacteria*. En la enfermedad de Alzheimer hay mayor proporción de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, pero menor proporción de *Akkermansia* y *Allobaculum*<sup>1</sup>.

## USO DE MICROBIOTA INTESTINAL COMO TERAPIA

Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas para reestablecer el ecosistema intestinal y usarse en el tratamiento de algunas enfermedades. Entre ellas, destacan el uso de probióticos, terapia de fagos y trasplante de microbiota fecal.

Los probióticos son microorganismos vivos clasificados como seguros que confieren beneficios al huésped mediante el fortalecimiento de la integridad de la superficie mucosa intestinal, incremento de la inmunidad de la mucosa, disminución de pH, producción de ácidos grasos de cadena corta e inhibición de bacterias patógenas. Pueden usarse para prevenir el desarrollo de disbiosis o restablecer eubiosis. Las especies probióticas más comunes son *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y levaduras, como *Saccharomyces boulardii*. Por otro lado, los fagos son virus presentes en la microbiota humana con potencial

terapéutico como antimicrobianos o para modular la composición de las comunidades microbianas<sup>1</sup>.

El trasplante de microbiota fecal es un procedimiento en el cual se transfiere microorganismos fecales de personas sanas a pacientes con infecciones intestinales para restaurar la composición y funciones de la microbiota intestinal. Se ha usado como opción terapéutica para varias enfermedades, incluyendo infección recurrente por *Clostridioides difficile*<sup>7</sup>, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, resistencia a insulina, obesidad, trastornos del espectro autista, diarrea, alergias, síndrome metabólico y cáncer de colon, entre otros<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONES

La eubiosis es crítica para poder mantener un estado de salud general. El tipo de dieta, forma de vida y uso previo de antibióticos, entre otros, pueden afectar la composición y estructura de la microbiota intestinal y causar distintos tipos de enfermedades, no solamente gastrointestinales. El estudio continuo de la microbiota intestinal y su influencia en el desarrollo o permanencia de salud o enfermedad permitirá establecer estrategias terapéuticas y preventivas en diferentes tipos de enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-40.
2. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.
3. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol*. 2022;13:999001.
4. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519-35.
5. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
6. Wallace MJ, Fishbein SRS, Dantas G. Antimicrobial resistance in enteric bacteria: current state and next-generation solutions. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1799654.
7. Camacho-Ortiz A, Gutiérrez-Delgado EM, Garcia-Mazcorro JF, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189768.

## Estudio, análisis e interpretación del microbioma para clínicos

Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé

Durante la gestación, los seres humanos son prácticamente estériles. Sin embargo, después del nacimiento, todas las superficies corporales, incluyendo la piel, la boca y el intestino, se convierten en un hogar para una amplia variedad de microorganismos, como bacterias, arqueas, hongos y virus. En condiciones normales, estos microorganismos nos ayudan a digerir los alimentos y a mantener nuestro sistema inmunitario en equilibrio, pero se ha relacionado la disbiosis de la microbiota humana con una serie de trastornos que van desde enfermedades inflamatorias del intestino hasta infecciones resistentes a los antibióticos. Las modernas técnicas de secuenciación de alto rendimiento y bioinformática son herramientas poderosas para comprender la contribución del microbioma humano a la salud y su potencial como objetivo para intervenciones terapéuticas. En este capítulo se abordarán primero los orígenes históricos de los estudios del microbioma, así como los métodos para determinar la diversidad ecológica de una comunidad microbiana. A continuación se presentarán las tecnologías de secuenciación de metagenómica y metatranscriptómica, se abordarán los desafíos computacionales y los métodos asociados con estos datos y se describirá cómo estas técnicas permiten el análisis del microbioma.

### INTRODUCCIÓN

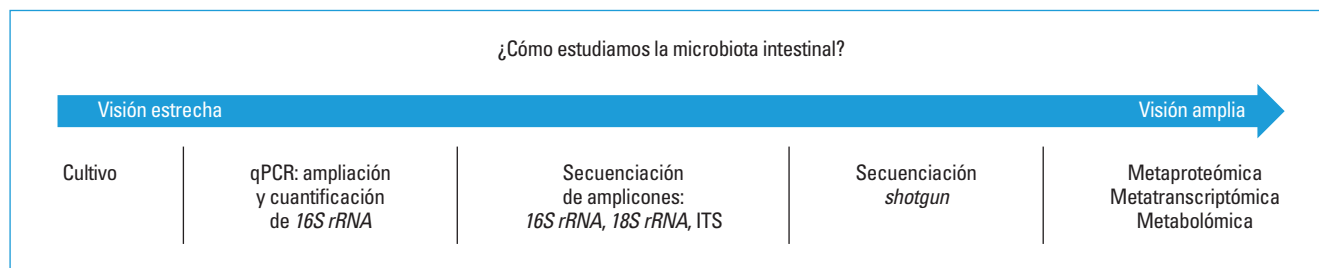
Durante los primeros años de vida, nuestra piel, cavidad oral e intestino son colonizados por una gran variedad de bacterias, arqueas, hongos y virus. Esta comunidad celular se conoce como microbioma humano. En los seres humanos, el tracto gastrointestinal (GI) alberga la gran mayoría de estos microorganismos. Se ha estimado que el número de microorganismos que habitan el tracto GI supera los  $10^{14}$ , lo que representaría más de diez veces el número de células humanas y más de 100 veces el contenido genómico del microbioma en comparación con el genoma humano<sup>1</sup>. Sin embargo, una estimación

revisada recientemente sugiere que la relación entre bacterias y células humanas es más cercana a 1:1<sup>2</sup>. Debido al gran número de células bacterianas en el cuerpo, el huésped y los microorganismos que lo habitan a menudo se denominan «superorganismo». La comunidad microbiana intestinal, también conocida como microbiota intestinal, ha coevolucionado con el huésped durante miles de años para formar una relación intrincada y mutuamente beneficiosa.

Normalmente, estos microbios son comensales, ayudando en la digestión de alimentos y manteniendo nuestro sistema inmunitario. Aunque se ha sabido durante mucho tiempo que el microbioma humano influye en la salud y la enfermedad humana, solo recientemente hemos empezado a comprender la extensión de su implicación. Esto se debe en gran parte a la capacidad de la secuenciación de alto rendimiento para investigar de manera eficiente y rentable los miembros de una comunidad microbiana y cómo cambian.

### TÉCNICAS PARA CARACTERIZAR LA MICROBIOTA INTESTINAL

Uno de los desafíos más significativos en el estudio de la microbiota intestinal humana ha sido la utilización previa de métodos basados en cultivo que requieren mucho trabajo para caracterizarla. En el pasado, hasta un 80% de los microbios observados en muestras fecales mediante examen microscópico no eran recuperables por cultivo. La cuantificación de los microorganismos no cultivados se vio seriamente limitada hasta el desarrollo de métodos independientes del cultivo basados en ADN en la década de 1980. Las técnicas independientes del cultivo, las cuales analizan directamente el ADN extraído de una muestra en lugar de microbios cultivados individualmente, nos permiten investigar diversos aspectos de las comunidades microbianas, como la diversidad taxonómica y la metagenómica funcional (Fig. 1).



**Figura 1.** Técnicas para caracterizar la microbiota intestinal. qPCR: cuantitativa en tiempo real; ITS: internal transcribed spacer.

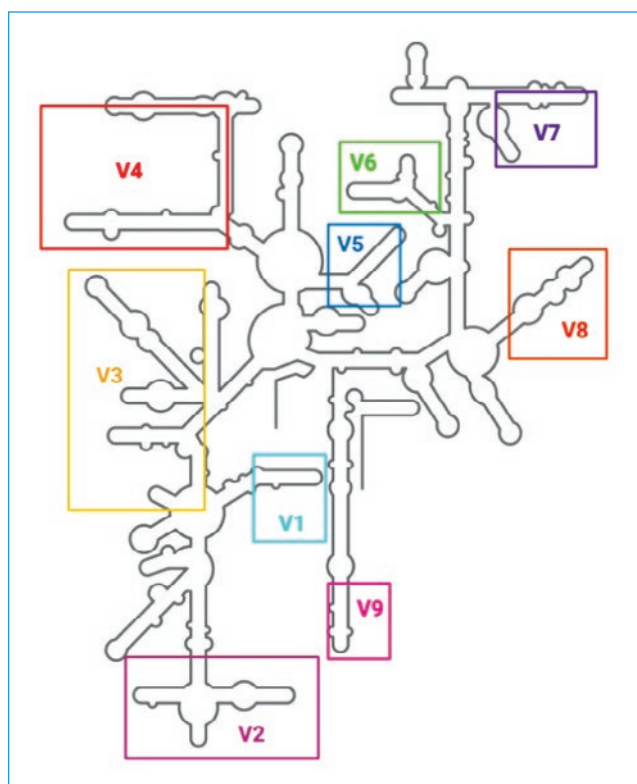
Para investigar eficientemente las comunidades microbianas a gran escala, casi todos los estudios actuales utilizan la secuenciación de ADN de alto rendimiento, a menudo combinada con otras plataformas a escala genómica como la proteómica o la metabolómica. Aunque la secuenciación de ADN ha existido desde la década de 1970, históricamente era costosa y requería el tiempo y el costo adicional de la construcción de bibliotecas de clones. No fue hasta la aparición de la secuenciación de alto rendimiento de próxima generación en 2005 que se hizo económicamente factible para la mayoría de los científicos secuenciar el ADN de una muestra ambiental completa, y los estudios metagenómicos se han vuelto cada vez más comunes desde entonces.

### EL GEN MARCADOR *16S rRNA*

El gen marcador más común es el gen de la subunidad ribosomal pequeña o *16S*. Este gen de 1.5 Kbp se conoce como *16S rRNA*. Cumple con los criterios de un marcador, ya que contiene tanto secuencias altamente conservadas como regiones variables que producen una señal filogenética, lo que lo convierte en un buen objetivo para la identificación filogenética<sup>3</sup>. El gen *16S rDNA* contiene nueve regiones hipervariables (V1-V9) que difieren entre especies. Las regiones conservadas permiten el uso de cebadores universales para detectar todas las bacterias presentes en una muestra, mientras que las regiones hipervariables determinan qué bacterias se están detectando (Fig. 2).

La secuenciación con cebadores universales genera millones de secuencias correspondientes a bacterias y arqueas presentes en las comunidades microbianas. Todas estas secuencias de *16S rDNA* se guardan en bases de datos, como GreenGenes el Proyecto de Base de Datos Ribosomal y Silva.

Las técnicas que se centran en *16S rDNA* pueden demostrar la diversidad microbiana de la microbiota



**Figura 2.** Estructura del gen *16S rDNA*. Las regiones hipervariables difieren entre especies bacterianas y permiten la clasificación de la microbiota en diferentes categorías filogenéticas.

intestinal, proporcionar información cualitativa y cuantitativa sobre las especies bacterianas y mostrar cambios en la microbiota intestinal en relación con enfermedades.

Por lo general, se permite cierto grado de divergencia de secuencia. En la práctica se utilizan umbrales de similitud de secuencia del 95, 97 o 99%, y el conjunto resultante de etiquetas casi idénticas se conoce como unidad taxonómica operativa (OTU)<sup>4</sup>. La asignación de secuencias a OTU se conoce como agrupamiento (*binning*) y se puede realizar mediante el agrupamiento de secuencias similares y modelos filogenéticos que incorporan tasas de mutación y relaciones evolutivas.

## DIVERSIDAD

La diversidad<sup>5</sup> es un concepto importante al tratar con OTU. Esta medida se refiere a la distribución taxonómica dentro de una comunidad y puede ser evaluada en términos de la cantidad de taxones diferentes o su distancia evolutiva/filogenética. La diversidad se utiliza como un indicador de salud debido a sus relaciones con la productividad, el funcionamiento y la estabilidad. Hay varios estimadores para calcular la diversidad, como la diversidad alfa y beta.

La diversidad alfa es una medida de la diversidad taxonómica dentro de una sola población. Esta medida puede incluir el número y la distribución de los taxones esperados dentro de una muestra. Hay varios estimadores para calcular la diversidad alfa, como Chao1, Shannon, el estimador de cobertura basado en abundancia y Jackknife.

La diversidad beta es una medida de la diversidad taxonómica entre muestras, describiendo cuántos taxones se comparten entre ellas. Puede medirse mediante la superposición simple de taxones, cuantificada por el índice de Bray-Curtis o la métrica de distancia UniFrac. UniFrac no ponderado tiene en cuenta la composición microbiana y es insensible a los cambios en la abundancia, mientras que UniFrac ponderado tiene en cuenta la composición y la abundancia microbiana. Cuanto más similares son las comunidades filogenéticamente, menores son las distancias UniFrac, mientras que las comunidades que difieren más tienen mayores distancias UniFrac.

Las distancias UniFrac se pueden representar en una matriz de distancia resumida y visualizarse en tres dimensiones mediante el análisis de coordenadas principales (PCoA). El PCoA es una técnica de reducción de dimensionalidad que sintetiza las distancias entre muestras en un gráfico de dispersión, donde los puntos (que representan las muestras) que están más distantes entre sí son más diferentes.

## SECUENCIACIÓN SHOTGUN Y METAGENÓMICA

A diferencia del uso de un solo gen, como el *ARNr 16S*, la metagenómica de fragmentos totales (*shotgun metagenomics*)<sup>6</sup> es un método que fragmenta todo el ADN de una muestra en pequeños pedazos, secuencia estos fragmentos y luego intenta ensamblarlos para obtener una vista del microbioma. La ventaja de la metagenómica de fragmentos totales es que es muy fácil de explicar: se intenta inferir la lista completa de cepas microbianas presentes en un microbioma, incluidos los hongos y virus que se pierden en el análisis del amplicón de *ARNr 16S*, y

cuánto abunda cada una de esas cepas. Sin embargo, los desafíos técnicos son considerables: por ejemplo, los análisis dependen de los genomas de los organismos en el intestino, muchos de los cuales son desconocidos (especialmente fuera de las bacterias). La metagenómica de fragmentos totales solía ser órdenes de magnitud más cara que los análisis de amplicones, pero con la rápida disminución en el costo de la secuenciación de ADN y la preparación de librerías, esta técnica es cada vez más accesible a gran escala. Además, la cantidad de ADN necesaria para la metagenómica *shotgun* ha disminuido recientemente de microgramos a menos de un nanogramo, lo que permite su uso en muestras de biopsias. Una limitación importante de la metagenómica *shotgun* es que todo el ADN será secuenciado, incluyendo el ADN humano, lo cual es un problema si tus sujetos no han dado su consentimiento para el análisis del ADN humano o si tu muestra de biopsia está dominada por tejido del huésped (lo que resulta en una resecuenciación muy costosa del genoma humano, con solo una pequeña cantidad de lecturas microbianas; esto es común en muestras de biopsias, por lo que típicamente se utiliza el análisis de amplicones de *ARNr 16S* para tales muestras; las técnicas de «depleción de ADN del huésped», aunque exitosas en la saliva, aún no han funcionado para muestras de biopsias, aunque esto es un área activa de desarrollo de métodos). La metagenómica *shotgun* está desplazando rápidamente al análisis de amplicones de *ARNr 16S* debido a su amplio rango taxonómico y resolución a nivel de cepa, pero está sujeta a muchos de los mismos problemas de reproducibilidad que aún no se han caracterizado tan bien debido al aumento del costo de los ensayos.

La metatranscriptómica<sup>7</sup>, en la que se secuencia el ARN transcrito, y la metaproteómica, que utiliza espectrometría de masas para separar la amplia gama de proteínas en una muestra, tienen un gran potencial porque leen la expresión génica, pero aún son muy desafiantes. La mayoría de los transcritos bacterianos solo duran unos minutos, por lo que la interpretación del ARN dejado en una muestra de heces es desafiante. Además, en las pocas comparaciones que se han realizado, la correlación entre la expresión génica en el ARN y las proteínas a nivel de toda la comunidad ha sido cercana a cero, lo que complica la interpretación de los perfiles de expresión. Estas deberían considerarse tecnologías emergentes en lugar de listas para su uso sistemático, aunque las técnicas están mejorando rápidamente. Los estudios de expresión requieren datos metagenómicos de la misma muestra para respaldarlos para que los cambios en la expresión relativa de genes particulares puedan distinguirse de los cambios en la representación de estos genes en la comunidad.

La metabolómica<sup>8</sup>, el estudio de las moléculas más pequeñas que no son proteínas, incluidos los productos del metabolismo, es un área emergente muy emocionante porque aborda directamente la función de la comunidad. Los enfoques más comunes separan los metabolitos por cromatografía de gas o cromatografía líquida antes del análisis por espectrometría de masas como iones cargados. Hay dos enfoques principales de análisis de metabolómica: metabolómica dirigida, en la que tenemos una lista predeterminada de moléculas, típicamente para las cuales existen estándares de referencia. Por lo general, es el enfoque más sensible para detectar moléculas de interés y tiene una mejor cuantificación en comparación con la espectrometría de masas no dirigida, pero no permite el descubrimiento. La mayoría de las moléculas que produce el microbioma no están disponibles comercialmente o aún no se han descubierto y, por lo tanto, no se pueden analizar mediante métodos dirigidos. Por otro lado, la metabolómica no dirigida tiene como objetivo detectar tantos iones como sea posible. El principal desafío de la metabolómica no dirigida es la anotación. Para la metabolómica no dirigida, a menudo se utiliza la espectrometría de masas en tándem (que pesa los iones, luego los rompe en fragmentos y luego pesa los fragmentos) para proporcionar anotaciones mediante la comparación con una biblioteca de referencia de moléculas conocidas. Sin embargo, esto no permite anotar moléculas que son modificadas por el microbioma o el metabolismo del huésped. No obstante, los datos de fragmentación de espectros relacionados se pueden encontrar vinculando sus espectros de masas mediante una técnica llamada *molecular networking*, lo que permite la identificación de nuevas moléculas que están relacionadas con las conocidas. Una consideración importante al elegir una plataforma de metabolómica es si se capturarán las moléculas objetivo, por ejemplo, muchos enfoques estándar de cromatografía líquida/espectrometría de masas/espectrometría de masas no capturan ácidos grasos de cadena corta como el butirato y el acetato, que se sabe que desempeñan importantes roles fisiológicos en el intestino. Por otro lado, la cromatografía de gas-espectrometría de masas no captura moléculas del huésped que son modificadas por microbios. Ejemplos de estas moléculas incluyen el ácido litocólico, el inhibidor de *biofilm* fúngico producido por bacterias orales mutanobactina A y la molécula microbiana 4-fenil-etil sulfato, que provoca síntomas similares al autismo en modelos de roedores. Los métodos preferidos actuales para las heces son una combinación de metagenómica de disparo y metabolómica. Es probable que la metabolómica no solo informe sobre

moléculas modificadas o biosintetizadas microbianamente, sino que también proporcione una lectura directa de los medicamentos y la dieta que afectan el microbioma intestinal.

## ¿CUÁL ES LA MEJOR MANERA DE RECOLECTAR UNA MUESTRA PARA EL ANÁLISIS DEL MICROBIOMA?

La primera cuestión a la que se enfrenta un profesional de la salud es cuál es el protocolo óptimo para recolectar una muestra del microbioma para su análisis. Aún existe un debate en curso sobre la mejor manera de recolectar y almacenar una muestra para el análisis del microbioma. En resumen, no existe un método perfecto debido a que la elección dependerá de la viabilidad, el costo, la aceptación del paciente y los métodos que se utilizarán para el análisis del microbioma posteriormente.

La primera pregunta importante es qué se debe muestrear. Las heces son el material más accesible con mucho y se pueden recolectar con la frecuencia con la que los sujetos producen heces, lo que permite realizar estudios longitudinales (p. ej., de muestras diarias) que no serían factibles con muestras de biopsia. Para estudiar enfermedades GI y hepáticas, evaluar el microbioma intestinal mediante heces proporciona una oportunidad única para estudiar la fisiopatología y los estados patológicos tanto en diseños de estudio transversales como longitudinales. No obstante, las heces no capturan todos los microbios presentes en el intestino; en particular, se pueden pasar por alto los microbios adheridos a la mucosa y los microbios en el intestino delgado, especialmente en el íleon. Además, las heces a menudo están bastante alejadas de la región GI de la patología que se investiga y se almacenan en el recto, donde se produce deshidratación activa y la fermentación selecciona bacterias que no se encuentran comúnmente en otras partes del lumen. Esto implica que es difícil utilizar el microbioma de las heces para comprender la fisiopatología de una enfermedad, ya que probablemente no refleja el microbioma de la región patológica. Por lo tanto, es imperativo elegir un método de recolección de muestras que sea inherente y consistentemente coherente con la pregunta científica o clínica que se está planteando.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el método estándar más efectivo para recolectar muestras de heces es tomarlas enteras, homogeneizarlas inmediatamente con un homogeneizador de tejidos o licuadora, congelar rápidamente el homogeneizado en nitrógeno líquido o en hielo seco/etanol líquido, y preservar una parte en glicerol al 20% en LB para el cultivo. Aunque los protectores



de ácido nucleico como RNA later son populares, su efectividad varía en diferentes laboratorios y pueden no ser adecuados para la metabolómica, por lo que se deben utilizar en una porción separada. Sin embargo, este método es costoso y, a menudo, no práctico debido a la dificultad de obtener heces bajo demanda. A pesar de que las heces no son homogéneas, las diferencias entre las heces enteras y una pequeña muestra son insignificantes en comparación con las diferencias entre individuos. La consistencia de las heces está correlacionada con los cambios en el microbioma, pero no interfiere con la extracción de ADN en personas con afecciones GI crónicas como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y el estreñimiento. Más allá de las heces, varios estudios han demostrado que la microbiota de la mucosa y de la luz difieren entre sí en un sitio determinado del tracto intestinal, y que la microbiota varía considerablemente a lo largo de su longitud, siendo el estómago y el intestino delgado esencialmente distintos del intestino grueso. Por lo tanto, se encuentran variaciones más sutiles entre muestras dentro del intestino delgado y dentro del intestino grueso. Esto plantea la pregunta de dónde buscar asociaciones con la microbiota. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, obtener muestras de biopsia del intestino delgado es bastante desafiante en la práctica clínica, y obtenerlas del intestino grueso durante la colonoscopia requiere habilidad y protocolos para extraer el contenido microbiano de las muestras de biopsia.

## CONCLUSIONES

El microbioma humano consiste en microbios unicelulares, principalmente bacterias, pero también arqueas, virus y eucariotas. Las técnicas de alto rendimiento han ofrecido las primeras técnicas integrales sin cultivo para la exploración de los miembros de estas comunidades y sus actividades biomoleculares a nivel de transcripción, proteína y metabolismo. La mayoría de las tecnologías actuales se basan en la secuenciación de ADN para examinar marcadores taxonómicos individuales en una

comunidad microbiana, típicamente el gen de la subunidad ribosomal 16S, o el metagenoma compuesto de toda la comunidad. Los análisis taxonómicos se prestan a técnicas computacionales arraigadas en la ecología microbiana, incluyendo medidas de diversidad dentro (alfa) y entre (beta) muestras; estas pueden ser definidas cuantitativamente (basadas en abundancia) o cualitativamente (basadas en presencia/ausencia), y pueden o no tener en cuenta la relación filogenética de los taxones investigados. Finalmente, en ausencia de información sobre especies nombradas específicas en una comunidad, las secuencias se agrupan por similitud en OTU como la unidad fundamental de análisis dentro de una muestra.

En contraste, los análisis de *shotgun* de genomas completos comienzan con secuencias muestreadas de todo el metagenoma de la comunidad.

Aunque existe un gran interés en el microbioma, aún queda mucho por hacer antes de que los diagnósticos basados en el microbioma se conviertan en una parte habitual de la atención clínica. Los estudios del microbioma han sido enormemente valiosos tanto para comprender los mecanismos de la enfermedad en modelos animales como para encontrar asociaciones con la enfermedad en seres humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-10.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.
3. Zhang J, Ding X, Guan R, et al. Evaluation of different 16S rRNA gene V regions for exploring bacterial diversity in a eutrophic freshwater lake. *Sci Total Environ*. 2018;618:1254-67.
4. Schloss PD. The effects of alignment quality, distance calculation method, sequence filtering, and region on the analysis of 16S rRNA gene-based studies. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:e1000844.
5. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14.
6. Tas N, de Jong AE, Li Y, et al. Metagenomic tools in microbial ecology research. *Curr Opin Biotechnol*. 2021;67:184-91.
7. Segata N, Boernigen D, Tickle TL, et al. Computational meta'omics for microbial community studies. *Mol Syst Biol*. 2013;9:666.
8. Melnik AV, da Silva RR, Hyde ER, et al. Coupling Targeted and Untargeted Mass Spectrometry for Metabolome-Microbiome-Wide Association Studies of Human Fecal Samples. *Anal Chem*. 2017;89:7549-59.

## CAPÍTULO 41

# Como puedo manipular la microbiota

Luis Raúl Valdovinos García

## INTRODUCCIÓN

La microbiota es la comunidad microbiana que habita el tracto digestivo, cada segmento del tracto digestivo tiene una comunidad particular y esta comunidad puede ser modificada por múltiples factores del hospedero. La microbiota no es estable, un simple cambio en la dieta la modifica, debido a los diferentes sustratos que contiene y puede ser aprovechada por distintas especies bacterianas. Se han descrito comunidades microbianas características en sujetos con patologías gastrointestinales como síndrome de intestino irritable (SII), colitis ulcerativa y encefalopatía hepática, y su microbiota difiere de la de los sujetos sanos. También se ha descrito una alteración en la microbiota en sujetos sanos comparados con aquellos que padecen obesidad mórbida e incluso el tratamiento con cirugía bariátrica modifica esta microbiota. Debido a estas observaciones existe un gran interés por la modificación de la microbiota como blanco terapéutico para el tratamiento de estas y otras patologías. En este pequeño artículo revisaremos algunas de las maniobras terapéuticas más utilizadas para manipular la microbiota.

## MICROBIOTA

En los últimos años se ha prestado mayor atención a la comunidad microbiana que habita el intestino o microbiota. Las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología definen la microbiota como la comunidad microbiana colectiva que habita un ambiente específico<sup>1</sup>. Recientemente el término microbioma hace referencia a la colección de genomas de todos los microorganismos en un ambiente dado, mientras que el término «microbiota» se refiere a todos los microorganismos que se encuentran en el ambiente<sup>2</sup>. Siempre que se habla de microbiota se piensa en las bacterias, es importante destacar que la microbiota es un sistema complejo formado bacterias, virus, arqueas, hongos y parásitos multicelulares<sup>1,2</sup>.

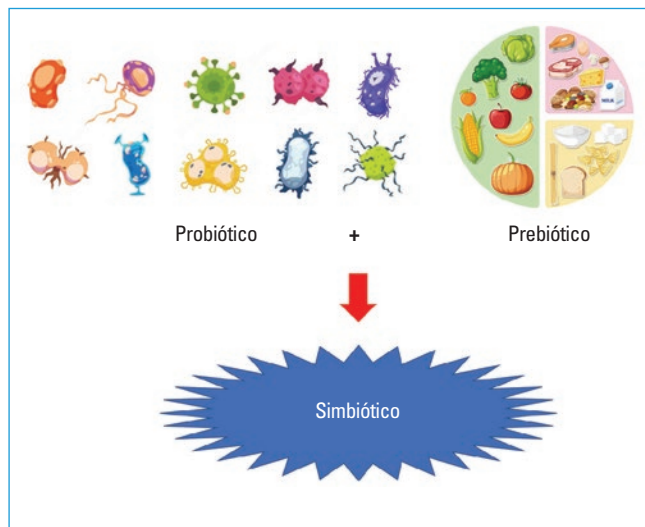
## DEFINICIONES IMPORTANTES

Para poder abordar este tema se deben identificar los siguientes términos básicos que hacen referencia a la microbiota (Fig. 1):

- Probiótico: microorganismos vivos, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedero (p. ej.: cepas bacterianas en los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*)<sup>3</sup>.
- Prebiótico: ingredientes alimentarios no digeribles que, cuando se consumen en cantidades suficientes, estimulan selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un número limitado de géneros microbianos o especies (p. ej., la inulina y los oligosacáridos, con un efecto definido como bifidogénico que hace referencia al incremento de *Bifidobacterium* con su consumo)<sup>3</sup>. El resultado del metabolismo de los prebióticos por los probióticos son ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato que son benéficos para la salud del hospedero.
- Simbiótico: productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, que confieren beneficios a la salud<sup>3</sup>.
- Microbioma: contenido genómico colectivo de un microbiota. Indica la capacidad genética total de la comunidad<sup>3</sup>.

## CÓMO MANIPULAR LA MICROBIOTA

Diversos estudios han descrito una asociación entre una microbiota alterada y trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes, hígado graso no alcohólico, cáncer y enfermedad de Parkinson<sup>4,5</sup>. Debido a esto el interés en manipular este órgano complejo ha crecido en los últimos años. Se han descrito una variedad de intervenciones para alterar o manipular la composición o la capacidad funcional del microbioma, algunos ejemplos de estas



**Figura 1.** La suma de un probiótico más un prebiótico es un simbiótico.

intervenciones son la dieta, suplementos, antibióticos, prebióticos, probióticos y finalmente trasplante de microbiota fecal (Fig. 2)<sup>2</sup>.

El término «modulación» se utiliza para hacer referencia a la manipulación con uno o más de los siguientes objetivos<sup>2</sup>:

- La distribución relativa de especies o cepas bacterianas.
- El número real de bacterias.
- La actividad metabólica.
- Interacciones con el huésped.

## Cambios en el estilo de vida

### Dieta

Existe evidencia abundante de que la dieta modifica la microbiota, esto se debe a que la dieta es el principal sustrato de la microbiota, cambios en la dieta como el aumento en el consumo de fibra, dieta libre de gluten, disminución de la ingesta de FODMAP (fermentables oligosacáridos, disacáridos o monosacáridos y polioles) o un aumento drástico en el consumo de proteínas pueden impactar en la composición de la microbiota<sup>6-9</sup>. Incluso la restricción calórica se ha asociado con cambios en la microbiota, por ejemplo el ayuno prolongado<sup>10</sup>.

### Ejercicio

Los cambios en la microbiota en pacientes que realizan ejercicio típicamente se han atribuido al cambio de dieta en estos pacientes, por ejemplo una dieta más saludable o mayor consumo de proteínas<sup>11</sup>. Sin embargo

estudios recientes han demostrado que el efecto del ejercicio en la microbiota es independiente de la dieta<sup>12</sup>.

## Intervenciones clínicas

### Trasplante de microbiota fecal

La principal indicación para esta intervención es la recaída múltiple (tercera recaída), de *Clostridioides difficile* para esta enfermedad se ha descrito una efectividad hasta del 90%<sup>13</sup>. Esta maniobra se ha intentado utilizar sin éxito para otras indicaciones como SII y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con poco éxito<sup>14,15</sup>. Es importante destacar que el trasplante de microbiota fecal no es totalmente inocuo, cuando se realiza este procedimiento se pueden inocular patógenos no deseados, además no existen estudios que indaguen los desenlaces a largo plazo de este procedimiento, por tal motivo debe ser tomado con cautela y solo indicarse en los escenarios clínicos en los cuales tiene evidencia científica suficiente como es la tercera recaída de infecciones por *C. difficile*.

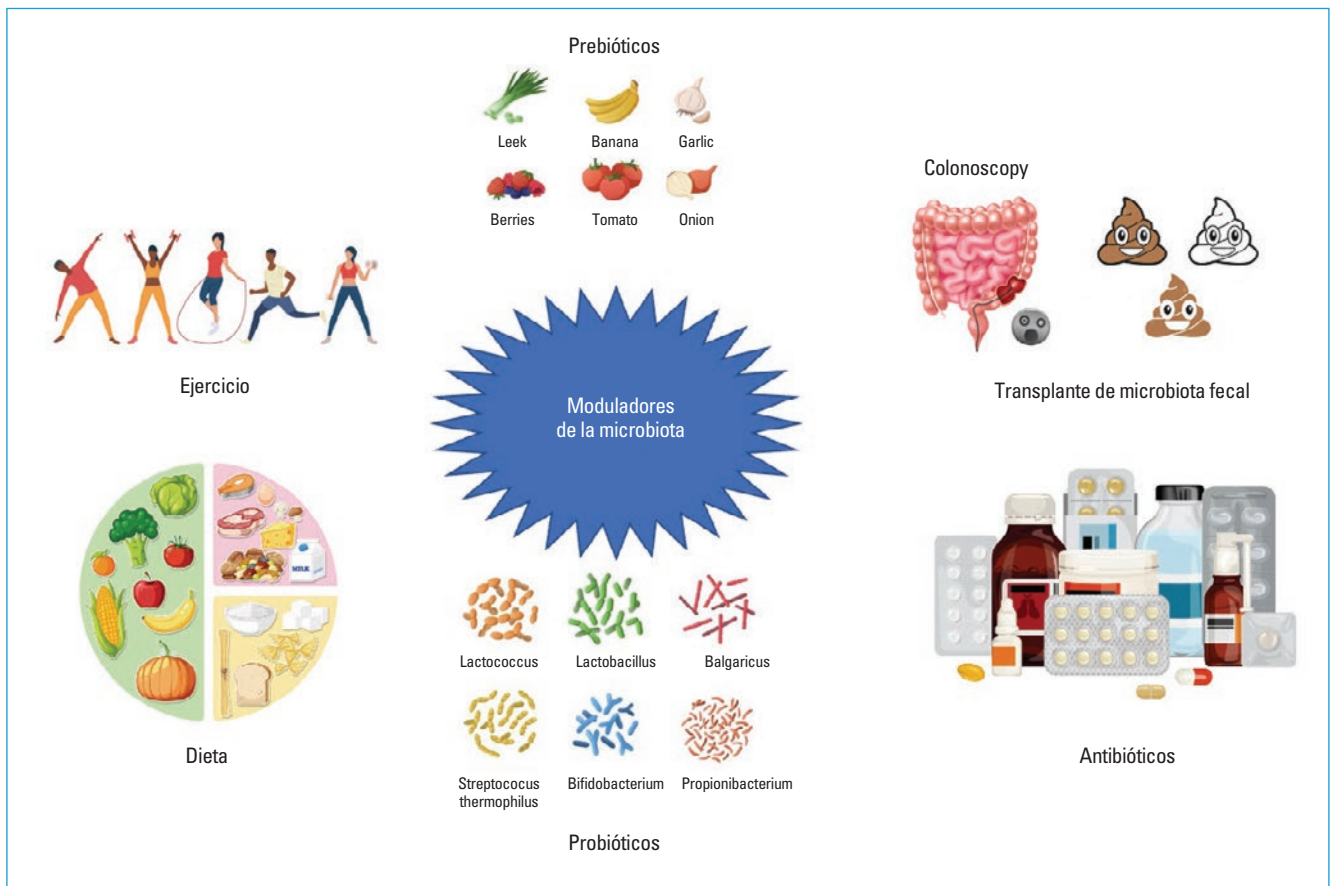
### Antibióticos

Está bien descrito que los antibióticos modifican la microbiota. La gran mayoría de estos son administrados vía oral y tienen circulación enterohepática, modificando el microambiente intestinal. En los años más recientes la resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en un problema de salud pública y su uso para modificar la microbiota confiere este riesgo. La microbiota se considera un reservorio de genes de resistencia a antimicrobianos, en una población china se han descrito hasta 1,093 genes de resistencia a antimicrobianos en la microbiota de individuos sanos<sup>16</sup>.

Se han utilizado antibióticos no absorbibles como la rifaximina para el SII. Este antibiótico no absorbible parece influir principalmente en bacterias potencialmente perjudiciales, como *Clostridium*, pero aumenta la presencia de algunas especies, como *Faecalibacterium prausnitzii*. Se observó una disminución en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* después de 14 días de tratamiento. Además, en el seguimiento se han descrito perfiles bacterianos con mayor biodiversidad en comparación con la línea de base o pretratamiento<sup>17</sup>.

### Probióticos y prebióticos

Los beneficios más consistentes para utilizar esta maniobra se han descrito en la prevención o tratamiento (o ambos) de la diarrea en niños, diarrea asociada a



**Figura 2.** Maniobras terapéuticas útiles para modificar la microbiota.

antibióticos, enterocolitis necrosante (neonatos), el SII y algunos fenotipos de EII. Existe un gran problema con los ensayos clínicos en este tópico debido a la heterogeneidad de cepas utilizadas, sujetos incluidos en los ensayos y desenlaces clínicos buscados para cada una de las cepas. Este es el principal motivo por el cual es difícil recomendar una cepa probiótica específica para cada una de estas indicaciones<sup>18</sup>.

### Farmacobióticos

Es un nuevo término que se utiliza para abarcar cualquier microorganismo o sustrato (microbiota-huésped o microbiota-dieta) en el intestino con un beneficio potencial para la salud. Este término no solo incluye a microorganismos vivos, sino también organismos muertos o alterados, así como el producto o metabolitos bacterianos. Algunos ejemplos concretos incluyen antibióticos naturales producidos por bacterias, bacteriocinas, organismos modificados genéticamente, bacteriófagos y ácidos grasos de cadena corta<sup>19</sup>.

### Fármacos no antibióticos que modifican la microbiota

Tal vez uno de los ejemplos que más se han estudiado son los inhibidores de la bomba de protones, que se han ligado a sobrepoblación bacteriana intestinal e infección por *C. difficile*<sup>20</sup>. Como estos existen muchos otros fármacos que se encuentran en investigación por su potencial efecto en la microbiota.

### CONCLUSIONES

La modulación de la microbiota continúa siendo un área de interés debido a la relación de esta con la salud y la enfermedad. Se requieren mayores estudios para encontrar intervenciones eficaces y duraderas. Por el momento el mejor ejemplo que tenemos de enfermedad y microbiota alterada es la infección por *C. difficile*, en esta infección una modificación importante de la microbiota con el trasplante de microbiota fecal en los casos de múltiples recurrencias ha demostrado ser altamente eficaz y

bien aceptada por los sujetos en los cuales se realiza este procedimiento.

Los probióticos son útiles para el tratamiento de diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos, con pocos efectos adversos y bien aceptada por los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y prebióticos [Internet]. Organización Mundial de Gastroenterología; febrero 2017. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
- Quigley EMM, Gajula P. Recent advances in modulating the microbiome. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-46.
- Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
- Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):94.
- Noce A, Marrone G, Di Daniele F, et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients*. 2019;11(5):1073.
- Deehan EC, Walter J. The Fiber Gap and the Disappearing Gut Microbiome: Implications for Human Nutrition. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):239-42.
- Hansen LBS, Roager HM, Søndertoft NB, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun*. 2018;9(1):4630.
- Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201410.
- Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63(12):1913-20.
- Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2017;26(4):672-85. e4.
- O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(2):131-6.
- Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85.
- Ianiro G, Maida M, Burisch J, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1232-44.
- Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):240-8.
- Cammarota G, Ianiro G. FMT for ulcerative colitis: closer to the turning point. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(5):266-8.
- Mukhopadhyay I, Segal JP, Carding SR, et al. The gut virome: the 'missing link' between gut bacteria and host immunity? *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819836620.
- Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309-25.
- Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697-705.
- Shanahan F, Collins SM. Pharmabiotic manipulation of the microbiota in gastrointestinal disorders, from rationale to reality. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):721-6.
- Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(5):614-24.



## Características clínicas de un paciente con disbiosis intestinal

Mónica Rocío Zavala Solares y Federico Ulises Villegas García

### MICROBIOTA INTESTINAL

El intestino humano es el hogar de trillones de microorganismos y contiene más información genética que la presente en el genoma humano. La colección de bacterias, arqueas, hongos y virus en el intestino forman parte de la microbiota intestinal<sup>1</sup>.

La composición de la microbiota intestinal se caracteriza por el genotipo del hospedero, ambiente y la alimentación o dieta. La microbiota tiene influencia (por medio de productos metabólicos y moléculas de señalización) en diversas funciones intestinales como:

- Digestión.
- Inmunidad de la mucosa.
- Efecto de barrera.
- Sensación visceral.
- Recolección de energía.
- Permeabilidad intestinal<sup>2</sup>.

La estructura de la microbiota intestinal presenta diversas fluctuaciones durante la vida. Estas fluctuaciones frecuentemente pueden estar asociadas a resultados no deseados en la salud del individuo<sup>3</sup>.

El intestino humano es un ecosistema rico y complejo que provee múltiples niveles de señalización intercelular entre:

- Huésped y patógenos exógenos.
- Microbiota y sus componentes.
- Microbiota y huésped.
- Microbiota y patógenos exógenos<sup>2</sup>.

La composición de la microbiota se encuentra en constante y variable flujo bajo la influencia de diversos factores como la mucosa intestinal, el sistema inmunitario, los fármacos ingeridos y la dieta<sup>4</sup>.

La mayoría de los padecimientos en el sistema digestivo se ha planteado que puede ocurrir cuando bacterias «benéficas» no son capaces de controlar a las «no benéficas» y esto se conoce como disbiosis. En otras palabras, la disbiosis es un sistema microbiano en el cual una bacteria no vive en una asociación mutualística. Ocurre por una reducción de especies de bacterias benéficas (como lactobacilos y bifidobacterias) que puede ocurrir como una

consecuencia desde terapia con antibióticos hasta restricciones alimentarias<sup>3</sup>.

La disbiosis, por lo tanto, se refiere a un ecosistema donde las bacterias no se encuentran más en una armonía mutua<sup>2</sup>.

Cuando esta disbiosis se presenta, por dar un ejemplo, puede incrementar *Escherichia coli*, con la consecuente disminución de bacterias benéficas, como sería el caso del aerobio estricto *Faecalibacterium prausnitzii*, un productor de butirato que es un ácido graso de cadena corta considerado una bacteria antiinflamatoria<sup>2</sup>.

### PADECIMIENTOS GASTROINTESTINALES ASOCIADOS A DISBIOSIS

#### Trastornos funcionales digestivos

##### Síndrome de intestino irritable

La distensión abdominal o hinchazón (*bloating*) están regularmente presentes, pero no se incluyen como criterios diagnósticos. El síndrome de intestino irritable (SII) se subclasifica en cuatro categorías utilizando la escala de evacuaciones Bristol:

- SII-estreñimiento (> 25% de las evacuaciones Bristol 1-2 y < 25% de las evacuaciones según la escala de Bristol tipo 6-7).
- SII-diarrea (> 25% de las evacuaciones Bristol 6-7 y < 25% de las evacuaciones Bristol 1-2).
- SII-mixto (> 25% de las evacuaciones Bristol 1-2 y > 25% de las evacuaciones Bristol 6-7).
- SII no clasificable: describe a los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de SII pero cuyos hábitos intestinales no se pueden categorizar en los grupos anteriores<sup>5</sup>.

Es el trastorno funcional más frecuente y se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones en la forma o frecuencia de las evacuaciones. De acuerdo con el subtipo se ha caracterizado la modificación de la microbiota:

- Subtipo de estreñimiento: metanógenos.
- Subtipo diarrea: diversidad y *F. prausnitzii* se encuentran disminuidos.

Los sujetos sanos no manifiestan síntomas y su microbiota intestinal se mantiene estable .

## Distensión abdominal funcional

Dentro de los padecimientos funcionales para poder integrar el diagnóstico de distensión abdominal funcional se emplean los criterios de Roma IV, que deben incluir:

- Distensión abdominal subjetiva (*bloating*) o distensión, en promedio una vez por semana y ser el síntoma predominante sobre otros.
- Con criterios insuficientes para síndrome de intestino irritable, estreñimiento funcional, diarrea funcional o síndrome de malestar posprandial

Los criterios deben de estar presentes los tres meses previos y haber iniciado al menos seis meses previos al diagnóstico. Pueden presentar dolor moderado relacionado con la distensión, pero no es el síntoma cardinal ni se asocia a un cambio del patrón evacuatorio<sup>5</sup>.

En sujetos con trastornos funcionales por exceso de gas, los síntomas inducidos por la comida, como distensión y dolor, se relacionaron con inestabilidad microbiana. La dieta rica en vegetales fermentables induce síntomas en los pacientes y la composición de la microbiota intestinal muestra cambios bruscos en los principales filos y géneros en paralelo a la aparición de síntomas posprandiales.

Estos datos sugieren que la competencia funcional de la microbiota intestinal confiere estabilidad y previene la aparición de síntomas abdominales posprandiales<sup>4</sup>.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn presentan una cascada inflamatoria e inmunológica contra microorganismos no patógenos de la microbiota intestinal. Esta respuesta genera úlceras que derivan en cronicidad. Dentro de las características que se han asociado a cambios de la microbiota en comparación con sujetos sanos son:

- Pérdida de riqueza y diversidad microbiana, particularmente posterior a periodos de actividad.
- Sobrecrecimiento de proteobacterias, fusobacterias y estreptococos.
- Predominio de microorganismos resistentes al oxígeno con potencial inflamatorio.

- Se ha documentado que el equilibrio de ecosistema no se recupera en los periodos de remisión.

## Enterocolitis necrotizante

En esta patología el parto pretérmino es el principal factor de riesgo asociado. Las causas aún no han sido determinadas ni las bacterias relacionadas con esta entidad. Se ha propuesto que la enterocolitis necrotizante puede ser consecuencia de la cascada inflamatoria como respuesta al predominio de enterobacterias. Se asume que se trata de proteobacterias dado que las bifidobacterias y los lactobacilos parecen ser claves en la protección del intestino de los recién nacidos. La leche materna resulta clave en la modulación de la microbiota intestinal en prematuros y recién nacidos.

Otros escenarios con modificación de la microbiota intestinal:

- Diarreas asociadas a antibioterapia, coincide con sobrecrecimiento de especies oportunistas, por ejemplo, *Clostridioides difficile* en la colitis pseudomembranosa.
- En el cáncer colorrectal es frecuente el aumento de abundancia relativa de *Fusobacterium* en las heces<sup>6</sup>.

En la última década, la información disponible nos deja claro que la microbiota intestinal forma parte del bienestar de los humanos<sup>7</sup>. Las interacciones del huésped con la microbiota son complejas, numerosas y bidireccionales. La microbiota intestinal regula el desarrollo y la función del sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>8</sup>. Es importante detectar los padecimientos que probablemente estén cursando con una disbiosis intestinal para, en lo posible, proporcionar tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Allaband C, McDonald D, Vazquez-Baeza Y, et al. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:218-30.
2. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016;39(1):1-12.
3. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679.
4. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:519-35.
5. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Online ahead of print.
6. Kasper SH, Morell-Perez C, Wyche TP, et al. Colorectal cancer-associated anaerobic bacteria proliferate in tumor spheroids and alter the microenvironment. *Sci Rep*. 2020;10:5321.
7. Ottman N, Geerlings S, Aalvink S, et al. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(6):637-42.
8. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020;285:198018.

## Firma microbiana en la enfermedad inflamatoria intestinal

Natalia Borrueal Sainz, Virginia Robles Alonso y Claudia Herrera de Guisé

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son un grupo de enfermedades inflamatorias del intestino de origen no aclarado asociadas cuya etiopatogenia es desconocida, pero en la que se implican diversos factores como la susceptibilidad genética, los factores ambientales, una respuesta inmunitaria aberrante y una microbiota intestinal cuantitativa y cualitativamente anormal<sup>1</sup>.

Existe evidencia epidemiológica, clínica y experimental que apoya la asociación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y factores ambientales como la dieta, el uso de antibióticos, el modo de nacimiento, el estatus social o la exposición a microorganismos. Muchos de estos factores, como la dieta, tienen un efecto importante en la composición de la microbiota intestinal. Otros factores relacionados con cambios en la microbiota, como el uso de antibióticos, incrementan el riesgo de padecer EII, sobre todo EC en niños, y, especialmente, si han recibido varias tandas de diferentes antibióticos<sup>2,3</sup>. Lo mismo sucede con el nacimiento por cesárea, que también incrementa el riesgo de padecer EC<sup>4</sup>.

En general, muchas de estas características que determinan el estilo de vida moderno occidental no estaban presentes en las generaciones anteriores que vivían en un ambiente rural y pueden inducir modificaciones en la microbiota intestinal<sup>5</sup>. La colonización microbiana con microorganismos comensales de las superficies mucosas del intestino en los primeros meses/años de vida tiene una importancia fundamental en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario, ya que promueve el establecimiento de complejas interacciones homeostáticas microbiota-huésped de por vida<sup>6</sup>. En la EII se cree que se genera una comunicación o equilibrio anormal entre la microbiota del intestino y el sistema inmunitario de la mucosa, lo que origina una inflamación crónica intestinal (Fig. 1)<sup>7</sup>.

Los pacientes con EII presentan características diferenciales en la composición y función de la microbiota intestinal que globalmente se denomina «disbiosis». Estos

cambios están presentes incluso al inicio de la enfermedad en pacientes todavía no tratados<sup>8</sup>.

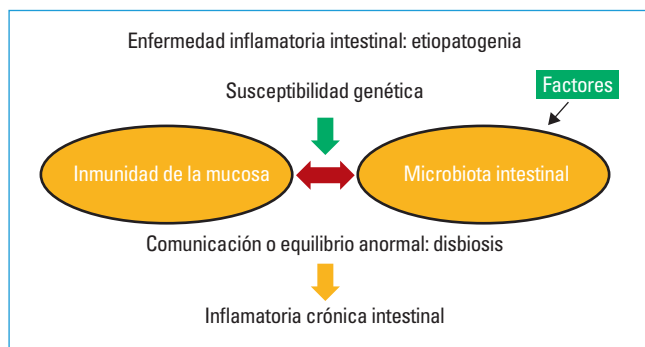
### DISBIOSIS EN LA COLITIS ULCEROSA

Los estudios de la microbiota intestinal en pacientes con CU han demostrado cambios tanto cuantitativos como cualitativos en su composición. Los principales cambios observados en la microbiota intestinal de pacientes con CU incluyen una disminución de la diversidad, menor estabilidad y la reducción/sobreexpresión de ciertas especies bacterianas.

#### Diversidad bacteriana y estabilidad

En muestras de mucosa de pacientes con CU existe una reducción en la diversidad bacteriana tanto por amplificación del *rDNA 16S* como por secuenciación. La reducción en la diversidad se caracteriza por una pérdida de especies bacterianas anaerobias como *Bacteroides*, eubacterias y *Lactobillus*<sup>9,10</sup> y otras bacterias comensales, fundamentalmente de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Un estudio en gemelos discordantes para CU analizó las secuencias de *rDNA 16S* en muestras de biopsia de mucosa de colon izquierdo, encontrando menos diversidad bacteriana en los gemelos con CU que en los sanos, con más presencia de actinobacterias y proteobacterias y menos de *Bacteroidetes*<sup>11</sup>. La menor proporción de *Bacteroidetes* en los pacientes con CU se debe fundamentalmente a la reducción de bacterias de la familia *Prevotellaceae*. Es interesante remarcar que los gemelos sanos de las parejas discordantes también mostraban menor diversidad que los individuos sanos sin un gemelo afectado, lo que apoyaría la idea de que existe un cierto grado de herencia en estos cambios. En otro estudio reciente de gemelos discordantes para CU en edad pediátrica, pero con abordaje metagenómico, también se evidenció una reducción en la diversidad bacteriana global<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La reducción de la diversidad de especies en los pacientes con CU se asocia además a una inestabilidad temporal de las *taxa* dominantes. En muestras fecales recogidas secuencialmente durante un año de seguimiento de pacientes con CU en remisión estable, solo un tercio de las *taxa* dominantes se detectaban de manera persistente, con un bajo índice de similaridad entre las muestras del mismo individuo al inicio y final del seguimiento. Por el contrario, los controles sanos mostraban una alta estabilidad con índices de similaridad de alrededor del 80%<sup>13</sup>.

### Modificaciones específicas de la microbiota: aumento de bacterias agresivas y disminución de bacterias protectoras

Los pacientes con CU presentan modificaciones específicas de la composición microbiana intestinal, especialmente un aumento de la presencia de especies bacterianas agresivas. Uno de los hallazgos prominentes en muestras de biopsias de colon de pacientes con CU activa es el aumento de la densidad de bacterias adheridas al epitelio colónico, no presentes en individuos sanos con colonoscopia normal<sup>14</sup>. Además, no solo aumenta la concentración de bacterias, sino que aparecen bacterias con características agresivas como en muestras de biopsias de colon inflamado de pacientes con CU, en las que se identifican bacterias capaces de invadir el epitelio como *Fusobacterium varium*<sup>15</sup>. *F. varium* se adhiere a las células epiteliales del colon invadiendo el citoplasma e induciendo en las células la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina [IL] 8, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6<sup>16</sup>. Existen estudios en pacientes con CU refractaria en los que pautas antibióticas dirigidas contra *F. varium* inducen cierta mejoría clínica al menos a corto plazo<sup>17</sup>. Algunas cepas de *Fusobacterium nucleatum*, bacteria relacionada con cáncer de colon, aisladas de biopsias de

mucosa inflamada de pacientes con CU presentan también características invasivas<sup>18</sup>. En cuanto a *Escherichia coli*, hay estudios que demuestran que está aumentada en muestras fecales y asociada a la mucosa en pacientes con CU aunque en menor proporción que en pacientes con EC. Algunas *E. coli* muestran características agresivas y capacidad invasiva y podrían estar involucradas en la alteración en la barrera mucosa intestinal<sup>19,20</sup>. En la capa de moco asociada a las criptas obtenidas de biopsias de colon de pacientes con CU activa también se ha encontrado un aumento de subespecies de *Desulfovibrio* mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) especialmente<sup>21</sup>.

Por el contrario, *Faecalibacterium prausnitzii*, una de las bacterias más representativas del grupo de *Clostridium leptum* y con propiedades antiinflamatorias, está disminuida en pacientes con CU tanto en actividad como en remisión<sup>22</sup>. En un estudio en 116 pacientes con CU en remisión, una menor cantidad de *F. prausnitzii* se asociaba con menor tiempo en remisión y mayor número de recaídas. La abundancia de *F. prausnitzii* se recupera progresivamente después de un brote y aquellos pacientes que permanecían en remisión prolongada tenían niveles más altos que aquellos que volvían a presentar un brote de actividad<sup>23</sup>. Un estudio reciente que compara 12 parejas de hermanos discordantes para CU pone también de manifiesto una reducción significativa de *F. prausnitzii* empleando técnicas de metagenómica<sup>12</sup>.

También se ha encontrado un descenso de *Akkermansia muciniphila* en pacientes con CU<sup>24</sup>. *A. muciniphila* es una bacteria adherida al moco degradadora de la mucina, de la cual extrae su principal fuente de nutrientes y que se ha relacionado con la salud intestinal, ya que aumenta la integridad de la capa de enterocitos *in vitro* fortaleciendo la barrera intestinal<sup>25</sup>. Otro resultado consistente es el descenso de *Eubacterium rectale*, bacteria productora de ácidos grasos de cadena corta, en pacientes con CU, tanto en adultos como en niños, en comparación con controles sanos y hermanos sanos respectivamente<sup>26-28</sup> y mediante distintas técnicas de estudio de microbiota.

Los tratamientos utilizados en la EII también pueden inducir cambios sobre la microbiota. Un estudio, aunque incluye pocos pacientes, detecta una menor diversidad de la microbiota fecal analizada mediante pirosecuenciación del *rDNA 16S* en pacientes tratados con tiopurinas<sup>29</sup>. El tabaco también induce cambios importantes en la microbiota fecal<sup>30</sup>. Los sujetos que fuman, tanto individuos sanos como pacientes con EII, tienen mayor cantidad de *Bacteroides* y *Prevotella* en heces. Cuando dejan de fumar, los cambios más importantes que se producen son un aumento de *Firmicutes* y actinobacterias y un descenso en *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*.

## DISBIOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Existe un amplio consenso sobre el papel crítico de la microbiota intestinal en la patogénesis de las lesiones inflamatorias de la EC. La derivación de la corriente fecal puede ser eficaz en el tratamiento de la EC<sup>31</sup>. Los pacientes con EC activa que se someten a resección ileocolónica y colocación de una ileostomía derivativa pueden tener la mucosa del neóleon terminal normal 3-6 meses después de la cirugía. Sin embargo, la infusión del efluente del íleon proximal en el íleon distal excluido puede inducir la recurrencia de la enfermedad<sup>32</sup>. Igual que en la CU, existen cambios en la microbiota tanto en la diversidad como en la estabilidad.

### Diversidad bacteriana y estabilidad

Ott et al.<sup>9</sup> encontraron que la diversidad de la microbiota asociada a la mucosa en muestras de pacientes con EC activa estaba muy reducida en comparación con la de muestras de individuos sin inflamación. La reducción en la diversidad se debía a la pérdida de bacterias anaeróbicas habituales como especies de *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*. Manichanh et al. utilizaron un enfoque más completo y complejo mediante técnicas metagenómicas para investigar muestras fecales de seis individuos sanos y seis pacientes con EC en remisión<sup>33</sup>. Construyeron dos bibliotecas de ADN genómico de 25,000 clones cada uno para analizar la diversidad de la microbiota mediante el *rRNA 16S*. Se encontró una diferencia marcada en la diversidad microbiana entre los pacientes con EC y los individuos sanos, fundamentalmente atribuible a una reducción de la complejidad del filo *Firmicutes* en los pacientes con EC. En otro estudio que analizó la microbiota fecal en pacientes con EC, en este caso mediante *microarrays*, se encontró también una disminución importante de la abundancia de diversas bacterias del filo *Firmicutes* (*Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus callidus*, *Ruminococcus bromii*, y *F. prausnitzii*) y un aumento de *Enterococcus* sp., *Clostridium difficile*, *E. coli*, *Shigella flexneri* y *Listeria* sp.<sup>34</sup>.

Como también se observa en la CU, en pacientes con EC la reducción en la diversidad de especies de la microbiota intestinal se asocia a una mayor inestabilidad temporal de las especies dominantes si se comparan con los individuos sanos. Uno de los estudios más grandes publicados hasta la fecha es el de Gevers et al. en población pediátrica con EC<sup>35</sup>. Se estudiaron 447 pacientes con EC y 221 controles. El estudio se realizó en pacientes recién

diagnosticados, lo que permite conocer la microbiota sin la interferencia de tratamientos ya instaurados. Se analizaron muestras de biopsia y heces mediante secuenciación del *rRNA 16S* por Illumina. Así, el perfil de microbiota que define la EC consiste en un aumento de abundancia de enterobacterias, pasteurellaceas, veillonellaceas y fusobacterias y una disminución de la abundancia de *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* y *Clostridiales*. Un hallazgo interesante fue que la exposición a antibióticos justo antes del inicio de la enfermedad amplifica mucho la disbiosis. Además se encontró que el rendimiento para detectar la enfermedad fue mejor para las muestras obtenidas de la mucosa ileal y rectal que para las muestras de heces.

### Alteraciones específicas de la microbiota

*F. prausnitzii*, una bacteria que ha demostrado que tiene propiedades antiinflamatorias en modelos animales de inflamación intestinal, está disminuida en muestras fecales de pacientes con enfermedad inflamatoria activa<sup>36</sup>. Un metaanálisis confirma este dato, especialmente en pacientes con EC de afectación ileal<sup>37</sup>. Además, en pacientes intervenidos de resección ileal por EC existe una disminución de la abundancia de *F. prausnitzii* en muestras de mucosa ileal que se asocia con un mayor riesgo de recurrencia postoperatoria a medio plazo.

En pacientes con EC se ha observado de manera consistente una mayor abundancia relativa de enterobacterias, en particular especies de *E. coli*, sobre todo en muestras de mucosa. Diversos estudios han descrito un aumento del número de *E. coli* con propiedades invasivas e incluso la presencia de *E. coli* dentro de la mucosa inflamada de pacientes con EC. Este grupo de bacterias potencialmente patógeno se ha designado como *E. coli* adherente-invasiva (AIEC) y ha sido aislado de pacientes con EC de diferentes cohortes<sup>38</sup>. Aunque las AIEC pueden encontrarse en muestras de individuos sanos, es menos prevalente que en los pacientes con EC y no se adhiere a los enterocitos ileales de individuos sin la enfermedad, lo que sugiere que se asocian específicamente con el fenotipo ileal de la EC<sup>39</sup>. Hasta el momento es difícil determinar si las AIEC pueden tener un papel causal en la enfermedad o si colonizan la mucosa intestinal en un ambiente inflamatorio previo actuando como un factor potenciador. Por el momento, se considera un patobionte, es decir, capaz de promover la enfermedad solo en contextos genéticos o ambientales determinados como la EC.



## ALTERACIONES EN OTROS COMPONENTES NO BACTERIANOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que investigan el vínculo entre la inflamación y la microbiota se han centrado en las bacterias aunque la microbiota intestinal también incluye hongos y virus cuyo papel en la salud y la enfermedad cada vez se reconoce como más importante.

### Micobioma en la enfermedad inflamatoria intestinal

La secuenciación directa del ADN fúngico ha sido el principal método utilizado para caracterizar el micobioma, utilizándose fundamentalmente el análisis de la subunidades 18S y 28S del rDNA. Sin embargo, la secuenciación metagenómica tradicional no tiene la suficiente resolución para evaluar la composición del micobioma en el intestino humano debido a la abundancia muy dominante de la comunidad bacteriana, ya que los hongos son un componente relativamente menor, menos del 0.1% del total<sup>40</sup>. Debido a estas limitaciones de la secuenciación metagenómica se ha utilizado la técnica de codificación conocida como ITS (*internal transcribed spacer*) que específicamente enfoca al micobioma.

En sujetos sanos los filos *Ascomycota* y *Basidiomycota* son los más abundantes, con *Saccharomycetes* y *Tremellomycetes* como las clases dominantes de *Ascomycota* y *Basidiomycota* respectivamente. *Candida*, *Saccharomyces* y *Cladosporium* son los géneros más abundantes. El micobioma es menos estable y más susceptible a fluctuaciones episódicas que la microbiota bacteriana.

Un estudio en pacientes pediátricos con EII que secuenció el gen de la región ITS1 encontró mayor abundancia de especies de *Candida* en comparación con controles sanos<sup>41</sup>. Otro estudio en sujetos adultos evaluó la composición de la microbiota fecal en 235 pacientes con EII y 38 controles sanos utilizando secuenciación ITS2<sup>42</sup>. Se encontró disminución en la diversidad fúngica en los pacientes con CU y aumento del ratio *Basidiomycota:Ascomycota* en los pacientes con EII. A pesar de la disminución sustancial de *Ascomycota* en los pacientes con EII, la abundancia de *Candida albicans* se encontró aumentada, mientras que *Saccharomyces cerevisiae* estaba disminuido.

La micobiota asociada a la mucosa intestinal también ha sido evaluada en diferentes estudios. En un estudio en 23 pacientes con EC en remisión, actividad y controles sanos, se analizaron muestras de mucosa obtenidas durante resección ileocecal o colonoscopia<sup>43</sup>. Se determinó la cantidad de hongos por PCR cuantitativa por medio de

amplificación de *rRNA 18S* además de secuenciación de ITS2. Este estudio confirmó que, tanto en sujetos sanos como en pacientes con EC, *Basidiomycota* y *Ascomycota* son los filos dominantes. En mucosa de pacientes con EC se encontró mayor abundancia de especies de *Candida glabrata* en mucosa inflamada y de *S. cerevisiae* en mucosa no inflamada.

Algunos estudios han mostrado la interacción de la micobiota con otros componentes de la microbiota intestinal como bacterias (relaciones trans-reino) y su posible asociación con la EII. Se encontró una correlación positiva en la abundancia entre *Candida tropicalis*, *Serratia marcescens* y *E. coli* en muestras de pacientes con EC en comparación con sujetos sanos<sup>44</sup>.

### Viroma en la enfermedad inflamatoria intestinal

El intestino alberga un componente viral dominado por virus procarióticos conocidos como bacteriófagos (fagos)<sup>45</sup>.

En un estudio que comparó sujetos con EII con controles sanos que vivían en la misma casa, los pacientes con EII tuvieron una expansión significativa mayor de los bacteriófagos del orden *Caudovirales*<sup>46</sup>. Algunos de estos hallazgos se observaron también en otro estudio en biopsias de íleon de pacientes pediátricos con EC<sup>47</sup>.

Cornault et al. encontraron que los profagos de *F. prausnitzii* son más prevalentes o más abundantes en las muestras fecales de pacientes con EII en comparación con los controles sanos, lo que sugiere que estos fagos podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la enfermedad<sup>48</sup>. Este hallazgo respalda la idea sobre la importancia de estudiar el viroma simultáneamente con el bacterioma para obtener una imagen holística de los cambios del ecosistema intestinal en una enfermedad como la EII.

## CONCLUSIONES

Existe un desequilibrio de la microbiota intestinal en los pacientes con EII, llamado disbiosis (Tabla 1), aunque no se ha podido establecer una relación causal directa con el desarrollo de la enfermedad. Los estudios de la microbiota en la EII se han centrado en las bacterias, con relativamente poco conocimiento sobre otros microorganismos, incluidos los hongos y los virus, y de cómo interactúan entre sí.

Aunque en los últimos años, gracias a las nuevas tecnologías de estudio de la microbiota independientes de cultivo convencional, se ha avanzado enormemente en el

**Tabla 1. Disbiosis en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Reducción de diversidad	
Inestabilidad	
Aumento	Disminución
Actinobacterias	<i>Firmicutes</i>
Proteobacterias	<i>Bacteroidetes</i>
<i>Fusobacterium varium</i>	<i>Clostridiales</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>Escherichia coli</i> (AIEC)	<i>Akkermansia</i>
<i>Desulfovibrio</i>	<i>Eubacterium rectale</i>
	<i>Prevotella</i>
	Micoma
	Viroma

conocimiento de la microbiota intestinal, quedan muchas incógnitas por resolver, sobre todo en lo que se refiere a la repercusión funcional de los cambios observados en la EI y su posible manipulación terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- de Souza HS, Focchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13-27.
- Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60:49-54.
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1728-38.
- Li Y, Tian Y, Zhu W, et al. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:834-44.
- Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57:1185-91.
- Renz H, Brandtzaeg P, Hornfe M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011;12:9-23.
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013;62:1505-10.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382-92.
- Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53:685-93.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780-5.
- Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:227-36.
- Knoll RL, Forslund K, Kultima JR, et al. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:G327-G39.
- Martinez C, Antolin M, Santos J, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:643-8.
- Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:44-54.
- Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:849-53.
- Ohkusa T, Yoshida T, Sato N, et al. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *J Med Microbiol*. 2009;58:535-45.
- Fiorino G, Danese S. Commentary: Adjunct antibiotic combination therapy for ulcerative colitis-is it time to investigate *Fusobacterium varium*? *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1333.
- Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1971-8.
- Elliott TR, Hudspeth BN, Wu G, et al. Quantification and characterization of mucosa-associated and intracellular *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2326-38.
- Sokol H, Lepage P, Seksik P, et al. Temperature gradient gel electrophoresis of fecal 16S rRNA reveals active *Escherichia coli* in the microbiota of patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3172-7.
- Rowan F, Docherty NG, Murphy M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1530-6.
- Sokol H, Seksik P, Furet JP, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1183-9.
- Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:151-61.
- Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2420-8.
- Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, et al. *Akkermansia muciniphila* Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81:3655-62.
- Rajilic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, et al. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:481-8.
- Maukonen J, Kolho KL, Paasela M, et al. Altered Fecal Microbiota in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:1088-95.
- Shinohara R, Sasaki K, Inoue J, et al. Butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene associated with the genus *Roseburia* is decreased in the gut microbiota of Japanese patients with ulcerative colitis. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019;38:159-63.
- Wills ES, Jonkers DM, Savelkoul PH, et al. Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One*. 2014;9:e90981.
- Biedermann L, Brulisaer K, Zeit J, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1496-501.
- Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:29-39.
- D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262-7.
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55:205-11.

34. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:2034-42.
35. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15:382-92.
36. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:16731-6.
37. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:872725.
38. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, et al. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun.* 2001;69:5529-37.
39. Agus A, Massier S, Darfeuille-Michaud A, et al. Understanding host-adherent-invasive *Escherichia coli* interaction in Crohn's disease: opening up new therapeutic strategies. *Biomed Res Int.* 2014;2014:567929.
40. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65.
41. Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, et al. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1948-56.
42. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 2017;66:1039-48.
43. Liguori G, Lamas B, Richard ML, et al. Fungal Dysbiosis in Mucosa-associated Microbiota of Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2016;10:296-305.
44. Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, et al. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *mBio.* 2016;7(5):e01250-16.
45. Sutton TDS, Hill C. Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:784.
46. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160:447-60.
47. Wagner J, Maksimovic J, Farries G, et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1598-608.
48. Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M, et al. Phages infecting *Faecalibacterium prausnitzii* belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome.* 2018;6:65.

## Factores externos que modifican la microbiota

Octavio Gómez Escudero

### INTRODUCCIÓN

Se define como microbiota la composición de microorganismos (bacterias, arqueas o eucariotas) presentes en forma colectiva en un microambiente definido, como el tracto gastrointestinal (GI). Microbioma es el término que implica el componente microbiano completo (bacterias, virus, hongos y protozoarios), así como sus genes y genomas, o la colección de los genomas microbianos dentro del mismo ecosistema<sup>1</sup>. La estructura habitual de la microbiota intestinal humana en la mayoría de las personas está compuesta por las bacterias que pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en forma predominante, así como a los filos *Proteobacteria* y *Actinobacteria* en menor grado<sup>2</sup>. Las interacciones metabólicas benéficas e incluso la sana relación e interdependencia entre la microbiota y el huésped se denomina simbiosis<sup>3</sup>. El término disbiosis se refiere a cualquier cambio o perturbación en la composición o estructura de las comunidades bacterianas comensales habituales en individuos sanos<sup>4</sup>, y se puede manifestar de tres formas: como pérdida de microorganismos benéficos, incremento de microorganismos potencialmente dañinos llamados patobiontes, y disminución o pérdida de la diversidad global de microorganismos. La composición y estructura de la microbiota intestinal está en constante flujo para mantener una simbiosis con el huésped, y se encuentra bajo la influencia de múltiples variables tanto internas como externas que pueden afectarla (Fig. 1).

### FACTORES INTERNOS

#### Genética del huésped

El microbioma intestinal está determinado desde el nacimiento y puede actuar como un factor ambiental que interactúa con la genética del huésped para determinar un fenotipo específico<sup>5-7</sup>. Se han determinado similitudes

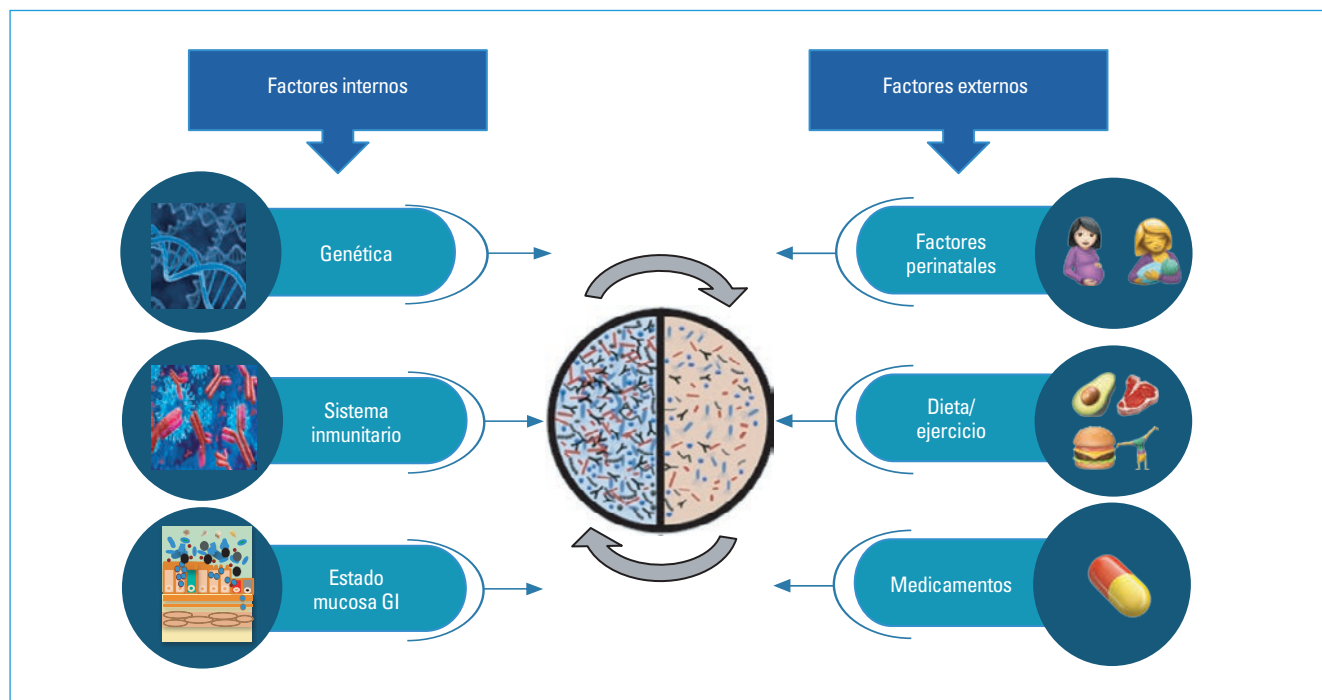
familiares a pesar de influencias ambientales diferentes, de manera que la tasa de concordancia de acarrear algunas cepas como la productora de metano *Methanobrevibacter smithii* es mayor en gemelos monocigotos que dicigotos<sup>6</sup>, e incluso existen algunas familias de bacterias heredables, como *Christensenellaceae*<sup>7</sup>.

#### Sistema inmunitario

El sistema inmunitario permite una relación simbiótica con la microbiota comensal manteniendo una homeostasis no inflamatoria. Este estado de tolerancia inmunitaria recae en múltiples mecanismos como mecanismos de barrera (mucosa epitelial y uniones estrechas intactas), de secreción (proteínas antimicrobianas e inmunoglobulina A), así como componentes del sistema inmunitario innato, cuya disfunción se asocia a una expansión rápida de bacterias anaeróbicas del filo *Firmicutes*, *Prevotella* spp. o *Enterobacteriaceae*<sup>5,8</sup>.

#### Estado de la mucosa intestinal

Un tracto GI intacto protege al epitelio de entrar en contacto directo con la microbiota. Entre los mecanismos protectores se encuentran la cantidad, composición y grosor del moco intestinal, así como la distribución, tipo y expresión de mucinas. Además de barrera física, el moco intestinal es una fuente de nutrientes para bacterias intestinales como *Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides thetaiotaomicron* que expresan hidrolasas que confieren la capacidad de extraer y metabolizar carbohidratos a partir del moco intestinal. Entre las bacterias intestinales, los *Bacteroidetes* expresan la mayor capacidad de fermentar carbohidratos. Algunos *Firmicutes* como *Ruminococcus intestinalis*, *Ruminococcus gnavus* y *Ruminococcus flavofaciens* expresan más de 100 enzimas que degradan carbohidratos capaces de digerir glicanos de mucina. En



**Figura 1.** Factores que afectan la microbiota. GI: gastrointestinal.

contraste, los miembros de las *Proteobacteria*, como *Enterobacteriaceae*, tienen actividad limitada de degradación mucosa. Esta capacidad de hidrólisis es decisiva para el mantenimiento de grupos bacterianos específicos. Algunas bacterias tanto benéficas (lactobacilos), como patógenas (*Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*) poseen adhesinas y fimbrias, que les permiten adherirse al moco intestinal<sup>15,9</sup>.

## FACTORES EXTERNOS

### Factores perinatales

La salud materna prenatal y perinatal es vital para la salud neonatal, y factores como edad gestacional al momento del nacimiento, estado nutricional, dieta materna, hábitos durante el embarazo, uso de medicamentos, antibióticos, probióticos, alcohol y/o drogas, estrés materno, así como el modo de parto, están asociados a la adquisición y desarrollo de la microbiota intestinal en la edad temprana, la cual puede influir en una variedad de procesos biológicos neonatales como inmunidad, metabolismo y desarrollo cognitivo. El tipo de parto, la lactancia y el inicio de alimentación sólida son los principales factores que moldean la microbiota durante los primeros meses de vida. La microbiota puede ser transmitida en forma vertical a partir de los componentes

fecales y vaginales maternos, y la lactancia materna. Se sabe que la colonización bacteriana del intestino infantil empieza al momento del nacimiento, y está representada por cuatro filos: *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*), *Firmicutes* (*Streptococcus* y *Enterococcus*) y *Bacteroidetes* (*Bacteroides*). Inmediatamente después del nacimiento, proliferan microorganismos aerotolerantes (*Proteobacteria* y *Firmicutes*), resultando en depleción de oxígeno en el colon, lo cual facilita la colonización por anaerobios estrictos. A la semana de vida, la microbiota de neonatos nacidos por vía vaginal está constituida casi en su totalidad por anaerobios (*Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Bacteroides* y *Parabacteroides*), y para el tercer mes de vida principalmente por bifidobacterias. La introducción de alimentos sólidos entre los 6 y 24 meses lleva a un descenso de *Bifidobacterium* y *Clostridium*, y a un aumento en *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Clostridiales*, y hacia los dos años de vida, la microbiota infantil semeja a la del adulto. Otros componentes del microbioma como el viroma, el micobioma y la esporobiota han sido menos estudiados, pero el comportamiento es parecido al de la microbiota, con migración desde caudovirales a *Microviridae*, y desde especies de *Candida* hacia *Saccharomycetales*, *Penicillium* y *Aspergillus*. Diferentes factores maternos prenatales pueden moldear la microbiota neonatal. La dieta materna alta en grasa aumenta la abundancia neonatal de *Lactococcus* y *Enterococcus* y disminuye la de



*Bacteroides* y *Campylobacter*. El uso de antibióticos durante el embarazo puede ocasionar firmas irreversibles en la microbiota fetal, con menor abundancia de bifidobacterias, *Proteobacteria* y *Enterobacterae*, y un mayor riesgo de obesidad y de enfermedad inflamatoria intestinal. La prematuridad se asocia a menor abundancia bacteriana general, y se compone en su mayoría de *Bacilli*, *Gammaproteobacteria* y *Clostridia*. El modo de parto influye en la adquisición y colonización de la microbiota a lo largo del cuerpo (intestino, piel, cavidad nasal y oral), con variaciones entre modo vaginal y cesárea, particularmente durante el primer año de vida. El patrón de lactancia (materna, fórmula o mixto) y la edad de introducción de alimentos sólidos pueden determinar diferentes patrones de microbiota: los infantes alimentados exclusivamente con leche materna tienen predominancia de *Lactobacillus*, mientras que los alimentados en forma mixta tienen mayor abundancia de *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Veillonella* y *Megasphaera*. Algunos filos y géneros específicos de bacterias pueden influir sobre el desarrollo posterior de alergias (*Ruminococcaceae*, *Roseburia*, *Clostridium*), obesidad y diabetes (*Bacteroides*, *Ruminococcus*), y enfermedad inflamatoria intestinal<sup>10</sup>.

## Dieta

La dieta es un elemento predominante en la composición de la microbiota intestinal. Las variaciones naturales en la ingestión alimentaria ocasionan cambios transitorios reversibles<sup>11</sup>, aunque las dietas prolongadas con predominio de alguno de sus componentes, como proteínas (carne, pescado) y fibra, tienen efectos duraderos que dejan firmas típicas caracterizadas por predominancia de grupos bacterianos específicos<sup>12</sup>. Los tres filos principales que habitan el tracto GI humano: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Actinobacteria* poseen una red de enzimas que pueden degradar sustratos dietéticos complejos. Ciertas bacterias tienen una mayor capacidad de metabolizar sustancias que otras, y el metabolismo microbiano de algunos componentes de la dieta como carbohidratos resulta en la formación de ácidos grasos de cadena corta y gas. Los principales productos de fermentación son acetato, propionato y butirato, lo cual tiende a reducir el pH colónico, sirve de fuente de energía para los colonocitos, e influye en la composición microbiana. El exceso o deficiencia, así como el tipo de nutrientes, afecta a la microbiota<sup>5,12-15</sup>. Por ejemplo, los pacientes que reciben nutrición parenteral muestran exceso de *Proteobacteria*, que promueven inflamación y eventual destrucción de la barrera intestinal. Los pacientes obesos tienen un aumento en el nivel de *Firmicutes*. Una relación baja de *Bacteroidetes* a *Firmicutes*

resulta en mayor liberación de lipopolisacáridos hacia la circulación, lo cual contribuye a un estado de inflamación de bajo grado crónico, que puede observarse en pacientes que llevan una dieta alta en grasa. Los diferentes tipos de grasas (saturadas, monosaturadas, poliinsaturadas) y ácidos grasos comparten vías de activación o inhibición entre el sistema inmunitario y la microbiota, lo cual modula un perfil proinflamatorio obesogénico o antiinflamatorio no obesogénico<sup>16</sup>. El consumo predominante de proteínas de origen animal, aminoácidos y grasas aumenta los niveles de *Bacteroides*, mientras que el consumo bajo de proteínas, pero alto de carbohidratos aumenta los niveles de *Prevotella*<sup>17</sup>. Varios trabajos han demostrado la diferencia en microbiota al comparar dietas orientales y occidentales, o bien dietas occidentales y rurales. Un estudio comparó la microbiota fecal de niños europeos expuestos a dieta occidental con aquella de niños originarios de una villa africana en Burkina Faso, expuestos a una dieta alta en fibra similar a la de los pobladores al momento del nacimiento de la agricultura, usando secuenciación de *16S rDNA* y análisis bioquímico. Los investigadores encontraron diferencias notables: los niños africanos tuvieron niveles elevados de *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes*, así como abundancia de *Prevotella* y *Xylanibacter*, y un número significativamente mayor de ácidos grasos de cadena corta, lo cual sugiere que la microbiota interactúa con el tipo de dieta para maximizar o minimizar la captación de energía y en su caso proteger de enfermedades inflamatorias<sup>18</sup>.

## Ejercicio

Se ha descrito que el ejercicio en forma regular puede tener efectos benéficos sobre la microbiota, incluyendo una mayor diversidad microbiana<sup>19</sup>. El tener un índice de masa corporal (IMC) normal (< 25 kg/m<sup>2</sup>) se asocia a mayor proporción del *genus Akkermansia*<sup>20</sup>. Estudios en diversas poblaciones que han comparado desde ejercicio regular, intenso, hasta atletas, han reportado que el ejercicio regular se asocia a mayor abundancia de especies de *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Roseburia hominis*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *A. muciniphila*<sup>21</sup>. Otros hábitos del atleta como el tipo de ejercicio (aeróbico o anaeróbico) o el patrón de dieta (alta en proteína y grasa/baja en carbohidrato o baja en fibra) pueden modificar aún más la microbiota<sup>22</sup>. Aunque se han descrito cambios mínimos al comparar físico-culturistas contra corredores de distancia, el tipo de microbiota alfa y beta no difiere en forma significativa de acuerdo con el tipo de ejercicio. En forma inversa, estudios en atletas han reportado que la microbiota puede tener influencia indirecta sobre varios

índices de desempeño, recuperación y otros patrones de enfermedad al alterar señalizaciones por citocinas y mioquinas que modulan la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>23</sup>.

## Medicamentos

La administración oral de medicamentos expone a estos, así como a sus metabolitos activos, con la microbiota intestinal, promoviendo diferentes grados de disbiosis. Existe una compleja interacción bidireccional entre el microbioma y medicamentos de uso común, de manera que el microbioma puede ser modificado por ciertos medicamentos, y en forma similar, este puede influenciar la forma en que un individuo responde a un medicamento<sup>24</sup>. Un estudio evaluó el efecto recíproco de 271 medicamentos orales y 76 cepas microbianas, y observó que el 66% de los fármacos eran metabolizados por al menos una cepa *in vitro*, encontrando dos cepas supermetabolizadoras, capaces de afectar más de 150 medicamentos: *Bacteroides dorei* y *Clostridium* spp<sup>25</sup>. Encuestas de salud provenientes de EE.UU. y Europa han reportado que hasta el 48% de la población utiliza medicamentos de prescripción en un momento determinado, por lo que se considera una de las causas más comunes de disbiosis<sup>26</sup>. Sin tomar en cuenta los tratamientos oncológicos, que pueden causar daño directo a la mucosa GI y en forma secundaria afectar la microbiota y sus componentes, varios grupos de medicamentos se han asociado a disbiosis, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios, antisecretores gástricos, metformina, antipsicóticos, antidepresivos, opioides, estatinas, antihipertensivos y laxantes.

## Antibióticos

Los antimicrobianos tienen un potencial intrínseco para promover disbiosis debido a sus mecanismos de acción y aunque la mayoría ocasionan cambios transitorios (p. ej., amoxicilina), otros se asocian a cambios duraderos (p. ej., macrólidos) ocasionando un aumento concomitante de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, o, como en el caso del ciprofloxacino y otras quinolonas, una disminución transitoria de la diversidad pero una firma duradera caracterizada por una abundancia elevada de aerobios grampositivos. La exposición repetida promueve el desarrollo de bacterias patógenas resistentes, como *Clostridioides difficile*<sup>27-29</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis encontró una razón de momios de 6.18 (intervalo de confianza del 95%: 3.80-10.04) entre uso de antimicrobianos e infección por *C.*

*difficile*<sup>29</sup>. Sin embargo, algunos antibióticos como rifaximina tienen un efecto eubiótico que promueve la expansión de bacterias benéficas por medio de la supresión de patobiontes<sup>30</sup>.

## Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo al ácido acetil salicílico, afectan la composición microbiana intestinal cuando se administran en forma diaria durante meses, al incrementar la abundancia de *Bacteroidaceae* y *Enterobacteriaceae*. El perfil de microbioma de usuarios de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 es similar al de los usuarios de ibuprofeno, con abundancia de *Acidaminococcaceae* y *Enterobacteriaceae*, pero diferente a otros AINE como el naproxeno. La coadministración de AINE con otros medicamentos se asocia a diferentes grados de disbiosis<sup>31</sup>.

## Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son antisecretores gástricos cuya efectividad y perfil de seguridad los han convertido en uno de los grupos de medicamentos más utilizados, muchas veces en forma indiscriminada. Su uso prolongado se ha asociado a disminución en la diversidad y a cambios taxonómicos en el microbioma intestinal, al incrementar la abundancia de *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae*, y disminuir la de *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Faecalibacterium*, un agente comensal con propiedades antiinflamatorias. El metaanálisis de LeBastard encontró una disminución en *Clostridiales* y un aumento en *Actinomycetales*, *Micrococcaceae* y *Streptococcaceae*, los cuales confieren una menor resistencia para colonización de bacterias entéricas como *C. difficile*<sup>24,26,32</sup>. Un metaanálisis mostró que el uso prolongado de IBP es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por *C. difficile* (OR: 1.5-1.8), así como para sobreplatación bacteriana del intestino delgado (OR: 2.0-4.0), y en cirróticos para peritonitis bacteriana espontánea<sup>24,32,33</sup>.

## Metformina

Es también uno de los medicamentos más utilizados en el mundo, tanto para síndrome metabólico como para diabetes *mellitus* tipo 2. Se ha asociado a una reducción significativa de la diversidad de la microbiota tras 24 horas de administración, con una correlación directa entre

la severidad de efectos secundarios GI y un aumento en la abundancia de especies de *Escherichia* y *Shigella*, y tras siete días de tratamiento, a una disminución en las familias *Peptostreptococcaceae* y *Clostridiae*. A largo plazo, puede ocasionar cambios en la abundancia de más de 80 especies microbianas, y su efecto sobre glucemia y peso aparentemente está en relación con el efecto del medicamento sobre la abundancia de bacterias productoras de butirato y de *A. muciniphila*<sup>24,34</sup>.

### Medicamentos neurológicos y psiquiátricos

Los antipsicóticos, al igual que los IBP, disminuyen la diversidad del microbioma intestinal, además de incrementar el IMC, ocasionando una disminución en la relación *Bacteroides:Firmicutes*, similar a lo observado en pacientes obesos<sup>20</sup>. El metaanálisis de LeBastard mostró resultados consistentes entre IBP, metformina, AINE, opioides y antipsicóticos, los cuales ocasionan aumento en miembros de *Gammaproteobacteria* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Citrobacter*)<sup>26</sup>. Los antidepresivos tricíclicos pueden disminuir la abundancia de *Bifidobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Lactibacillaceae*<sup>26</sup>.

### Otros medicamentos

Los opioides, incluyendo morfina y sus derivados, al ser administrados en forma crónica reducen la depuración de patógenos e inducen traslocación bacteriana a través de la barrera intestinal, con expansión de bacterias grampositivas y reducción en cepas desconjugantes de bilis<sup>34,35</sup>. Algunos medicamentos de uso cardiovascular como las estatinas y algunos antihipertensivos pueden modificar la microbiota: rosuvastatina parece interactuar con ácidos biliares y altera la expresión de algunos marcadores antiinflamatorios, y se ha asociado a mayor presencia de *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis*, *Clostridium bolteae*, *Ruminococcus torques*, *R. bacterium* y *Coprobacillus*<sup>36</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la abundancia de *Dorea longicatena* y algunos betabloqueadores pueden incrementar la abundancia del filo *Streptococcaceae*<sup>24</sup>. Aunque se ha considerado que los laxantes, por su mecanismo de acción, pueden asociarse a disbiosis transitoria, su uso a largo plazo puede tener efectos más severos, como lo demuestran los estudios con polietilenglicol, el cual se asocia a aumento en la abundancia de *Bacteroides* y reducción en la familia S24-7 de *Bacteroidales*<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONES

- La microbiota es la composición de microorganismos presentes en forma colectiva en un microambiente definido. Microbioma es el componente microbiano completo con sus genes y genomas. Simbiosis es la relación adecuada que la microbiota tiene con su hospedero. Disbiosis es la alteración o perturbación en la composición o estructura de las comunidades comensales habituales en individuos sanos.
- Los factores que afectan a la microbiota pueden ser internos o externos. Los internos son la genética del huésped, el sistema inmunitario y el estado de la mucosa intestinal.
- Los factores externos que modulan la microbiota incluyen factores perinatales, ejercicio, tipo de dieta, infecciones y medicamentos.
- Los medicamentos comúnmente asociados a disbiosis son antibióticos, AINE, antiseoretos gástricos, particularmente IBP, metformina, algunos antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, estatinas y algunos antihipertensivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley EMM. Basic Definitions and Concepts: organization of the Gut Microbiome. *Gastroenterol Clin N Am*. 2017;46:1-8.
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8.
3. Redinbo MR. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J Mol Biol*. 2014;426:3877-91.
4. Peterson C, Round J. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16:1024-33.
5. Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:2959-77.
6. Hansen EE, Lozupone CA, Rey FE, et al. Pan-genome of the dominant human gut-associated archaeon. *Methanobrevibacter smithii*, studied in twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4599-606.
7. Goodrich JK, Walters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159:789-99.
8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:219-32.
9. Bevens CL, Salzman NH. The pooper's wheel: the host's role in sculpting its microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2011;76:306-17.
10. Wang S, Egan M, Ryan CA, et al. A good start in life is important –perinatal factors dictate early microbiota development and long-term maturation. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44:763-81.
11. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, et al. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking intervention duration. *Nutrients*. 2019;11:2862.
12. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2013;69:52-60.
13. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbioma composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178-84.
14. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535:56-64.
15. Shanahan F, van Sinderen D, O'Toole PW, et al. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut*. 2017;66:1709-17.
16. Cándido FG, Valente FX, Grzeskowiak TM, et al. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;69:125-43.

17. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334:105-8.
18. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:14691-6.
19. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nut*. 2020;17:24.
20. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65:426-36.
21. Jang LG, Choi G, Kim SW, et al. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nut*. 2019;16:21.
22. Baryon W, Penney NC, Cronin O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018;67:625-33.
23. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63:1913-20.
24. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69:1510-9.
25. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*. 2019;570:462-7.
26. LeBastard Q, Al-Galith G, Grégoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:332-45.
27. Yallapragada SG, Nash CE, Robinson DT. Early-life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann*. 2015;44:e265-9.
28. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile*. *Anaerobe*. 2016;40:95-9.
29. Furuya-Kanamori L, Stone KC, Clark J, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:132-41.
30. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, et al. Eubiotic properties of rifaximin: disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23:4491-9.
31. Rogers MA, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:178.e1-178.e9.
32. Shah A, Morrison M, Haltmann GJ. Gastrointestinal "dysbiosis": a new clinical entity. *Curr Treat Options Gastro*. 2018;16(4):591-604.
33. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, et al. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion*. 2018;97:195-204.
34. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018;13:e0204317.
35. Banerjee S, Sindberg G, Wang F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2016;9:1418-28.
36. Nolan JA, Skuse PH, Govindarajan K, et al. The influence of rosuvastatin upon the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:G488-97.

## Microbiota intestinal en diabetes, obesidad e hígado graso

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Lissa María Cruz Rodríguez y Rosly Aguirre Lázaro

### LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es el conjunto de comunidades de microorganismos vivos colonizadores del intestino. En el momento previo al nacimiento, el intestino es estéril y durante el primer año de vida es colonizado. Tanto el tipo de parto como la lactancia materna desempeñan un papel significativo en la estabilización de la microbiota de cada individuo. Posteriormente, la microbiota se modifica conforme transcurre la edad, los hábitos dietéticos y los factores ambientales, entre los cuales es importante mencionar el uso de antibióticos durante la vida<sup>1</sup>.

Se han descrito que más de 1,000,000,000,000 de microorganismos simbióticos viven en el intestino humano, la microbiota intestinal, cifra que comprende 10 veces la cantidad de células en el cuerpo mismo. La microbiota intestinal depende de los residuos de alimentos que el cuerpo humano no digiere, la mucosidad secretada por el intestino y las células muertas que se eliminan como nutrientes para mantener sus altos niveles de población<sup>2</sup>.

### Composición de la microbiota intestinal

La composición de la microbiota cambia a lo largo del tracto gastrointestinal en sus diferentes porciones y también dentro de cada una de estas. La mayor parte de bacterias en el tracto gastrointestinal humano reside en el intestino grueso. Algunos de los factores que facilitan el desarrollo de estos microorganismos son la elevación del pH cercano a la neutralidad, la disminución de la concentración de sales biliares y de restos de secreción pancreática<sup>3</sup>.

En la última década numerosos estudios han descrito la composición de la microbiota, estos estudios muestran que el 80-90% de los filotipos de bacterias del intestino humano son miembros de dos filos, *Bacteroidetes* (gramnegativos: *Bacteroides* y *Prevotella*) y *Firmicutes*

(grampositivos: *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*), seguidos de *Actinobacteria* (gramnegativas: *Bifidobacteria*) y *Proteobacteria* (gramnegativas: *Helicobacter*, *Escherichia*)<sup>1</sup>. Los *Firmicutes* son el filotipo que se encuentra en mayor proporción (60%), incluye alrededor de 200 géneros y los más importantes son *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*<sup>3</sup>.

### Importancia de la microbiota intestinal

Las funciones principales de una microbiota intestinal saludable incluyen la biodegradación de polisacáridos, la producción de ácidos grasos de cadena corta, el enriquecimiento de lipopolisacáridos específicos y la producción de vitaminas y aminoácidos esenciales. Por lo tanto, los cambios en la estructura y el metabolismo de la microbiota intestinal afectarán los procesos fisiológicos del cuerpo, como la absorción de nutrientes y el metabolismo energético<sup>2</sup>.

### MICROBIOTA EN LA OBESIDAD

La obesidad es un trastorno metabólico complejo causado por una variedad de factores genéticos y no genéticos (como los factores ambientales). El riesgo para la salud de la obesidad ha causado una preocupación generalizada y se ha convertido en un importante problema de salud mundial. La obesidad se asocia con trastornos del metabolismo de los lípidos y la glucosa, inflamación crónica, estrés oxidativo y un mayor riesgo de una variedad de enfermedades. En los últimos años, cada vez existe evidencia más sólida de que existe un desequilibrio en la microbiota intestinal y que este a su vez puede ser un factor que conduce a la obesidad<sup>2</sup>.

La obesidad ha sido motivo de estudios donde se ha buscado el enlace de la microbiota intestinal con el desarrollo de las enfermedades metabólicas<sup>4</sup>. La hipótesis de



que la microbiota intestinal puede ser un factor ambiental relevante en la obesidad ha llevado al estudio de los microbiomas intestinales de individuos obesos. La primera evidencia de un vínculo entre la microbiota intestinal y la obesidad data de estudios experimentales con ratones libres de gérmenes (intestino estéril), comparados con ratones convencionales, donde se documentó que microorganismos intestinales pueden aumentar la acumulación de tejido adiposo en el huésped<sup>2</sup>. Además, después de la colonización de los ratones libres de gérmenes con la microbiota intestinal de los convencionales, se produce un crecimiento significativo de la síntesis hepática de triglicéridos, de la secreción de leptina, independientemente de la ingesta y del gasto energético total<sup>1</sup>. Uno de los cambios observados en los estudios es que la microbiota intestinal de ratones obesos mostró una disminución del 50% en la abundancia de *Bacteroidetes* y un aumento proporcional en *Firmicutes*<sup>2</sup>.

El incremento de *Firmicutes* observado en animales y también en sujetos obesos se podría asociar con un aumento en la capacidad para digerir algunos polisacáridos indigeribles, dando lugar a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta capaces de ser absorbidos por el huésped, obteniendo así más energía de sustancias que en el sujeto delgado se eliminarían por las heces sin ser absorbidas<sup>4</sup>. Otros autores parecen indicar que la microbiota puede ser modulable por medio de la dieta. El cambiar una dieta rica en grasas y baja en fibra por una dieta en la que el contenido sea bajo en grasas y rico en fibra provoca cambios en la microbiota intestinal en tan solo un día. Otros estudios nos hablan de manera más específica de que un aumento en la cantidad de grasas de la dieta disminuye la cantidad del género *Lactobacillus* y produce un incremento en las bacterias gramnegativas<sup>1</sup>.

Se han propuesto varios mecanismos para la acción causal de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la obesidad. Incluso las bacterias comensales intestinales interactúan con nuestro metabolismo en varios puntos, sobre todo en la formación de la barrera de defensa intestinal constituida por el sistema inmunitario sistémico y de la mucosa. Se habla de un predominio de bacterias que degradan polisacáridos indigeribles y esta composición de la microbiota rentabilizaría más la energía de los alimentos. Concretamente, el incremento de *Firmicutes* observado en animales y sujetos obesos se podría asociar con un aumento en la capacidad para digerir algunos polisacáridos indigeribles<sup>5</sup>.

La inflamación metabólica de bajo grado constituye un contribuyente clave a la obesidad y el síndrome metabólico y varios estudios demuestran que existe un aumento de las citocinas proinflamatorias en tales

condiciones. Los lipopolisacáridos (LPS) son moléculas esenciales de las paredes celulares de bacterias gramnegativas como *Bacteroidetes*, que estimulan la expansión de tejido adiposo, lo cual aumenta el grado de inflamación y la resistencia a la insulina. Caní et al. fueron los primeros en demostrar que los LPS tienen un papel clave en las enfermedades metabólicas relacionadas con una dieta rica en grasas. Estudios han confirmado que los LPS, y potencialmente otros productos de la microbiota intestinal autóctonos, podrían elevar la expresión de citocinas en los tejidos y exacerbar la inflamación crónica de bajo grado que se observa en la obesidad<sup>5</sup>.

## MICROBIOTA EN DIABETES MELLITUS

La microbiota considerada, como el segundo genoma del cuerpo, se relaciona con gran parte de la actividad genética del organismo, por lo cual se ha propuesto que alteraciones en este nivel junto a factores ambientales y dietéticos juegan un rol en la patogenia de la diabetes *mellitus* y sus complicaciones<sup>6</sup>. La mayor parte de la composición normal se compone de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* seguido de *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*, mientras que en estados de enfermedades crónicas hay un cambio a un microbioma más proteolítico que puede además exacerbarse por una dieta baja en fibras. La inflamación local compromete la integridad de la pared intestinal y en consecuencia las toxinas derivadas de las bacterias se fugan y promueven la inflamación sistémica<sup>7</sup>. Las alteraciones de la regulación del microbioma causan la deficiencia de ácidos grasos de cadena corta como propionato, acetato y butirato, que son productos del metabolismo de la microbiota sano. Los receptores de estas moléculas se encuentran en el riñón, demostrándose que la disbiosis intestinal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona que favorece además el desarrollo de nefropatía diabética<sup>8</sup>. En el contexto de resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes *mellitus* se ha visto en estudios aumento de glucosa en las membranas, así como el transporte de aminoácidos de cadena ramificada y reducción de sulfato, sugiriéndose además que los patógenos productores de butirato brindan protección contra desarrollo de diabetes tipo 2. En mujeres con esta enfermedad crónica se ha visto aumento de al menos cuatro especies de *Lactobacillus* mostrando correlación con niveles de hemoglobina glucosilada y niveles de glucosa sanguínea<sup>9</sup>.

En la diabetes *mellitus* tipo 1 se ha descrito que el desarrollo dinámico del sistema inmunitario en conjunto con el proceso de maduración del microbioma

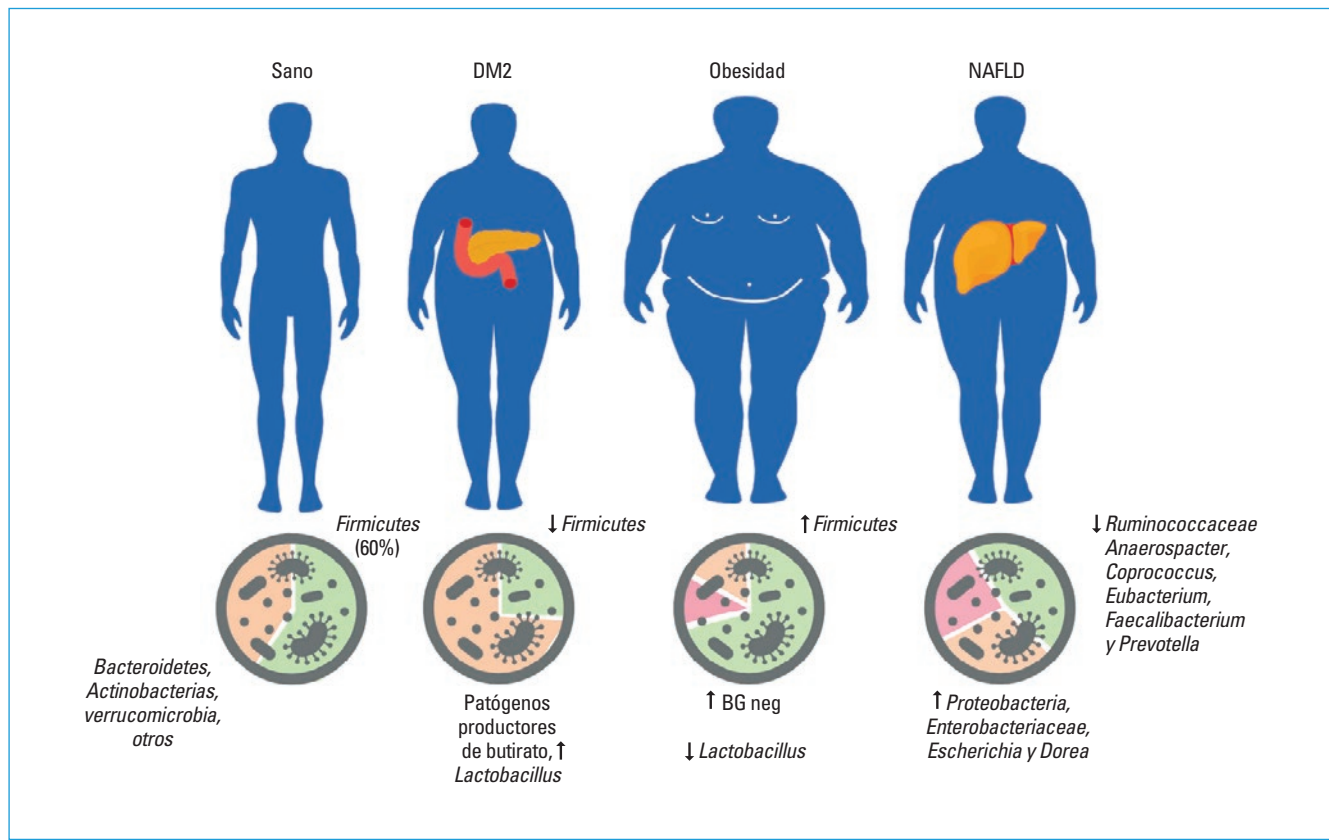
intestinal en los primeros años de vida y la aparición de los primeros autoanticuerpos asociados a diabetes *mellitus* tipo 1 muestran estrecha relación. Se ha descrito que la progresión a diabetes autoinmune se asocia a alteraciones en la composición y diversidad de colonias microbianas intestinales, reducción de *Firmicutes* en relación con *Bacteroidetes* y aumento de permeabilidad intestinal<sup>10</sup>. Miles de metabolitos derivados de los microorganismos interactúan con receptores epiteliales que modulan la fisiología del huésped y los xenobióticos como componentes de la dieta. Los antibióticos y otros fármacos pueden alterar esta composición y promueven la disbiosis aumentando el consumo de energía en diabetes y obesidad. La reducción de la diversidad en el microbioma intestinal conlleva un aumento en bacterias patógenas, inflamación intestinal y progresión de la condición diabética. Las respuestas derivadas del sistema innato incluyen la producción de endotoxemias y citocinas proinflamatorias<sup>11</sup>.

Existen al menos 42 estudios observacionales que demostraron asociaciones entre grupos taxonómicos en diabetes *mellitus* tipo 2 y el microbioma bacteriano. Existe evidencia donde la microbiota se asocia negativamente con protección contra diabetes *mellitus* es principalmente *Bifidobacterium*, seguido de *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia*, mientras que *Ruminococcus*, *Fusobacterium* y *Blautia* se asocian positivamente con esta enfermedad. Los mecanismos por los cuales actúan sobre el metabolismo en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 son la modulación de la inflamación, efectos sobre la permeabilidad intestinal y el metabolismo de la glucosa, influenciando su homeostasis y la resistencia a la insulina en los órganos mayores del metabolismo, así como afectando la digestión de azúcares y producción de hormonas intestinales que controlan este proceso<sup>12</sup>. Los factores metabólicos que se asocian a la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo que relacionan la disbiosis de la microbiota intestinal con diabetes *mellitus* son los mismos que influyen el establecimiento y progresión de las complicaciones asociadas a la diabetes, proponiéndose estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbioma. En estudios observacionales en pacientes con retinopatía diabética a nivel ocular la microbiota descrita es de predominio *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Del mismo modo se ha observado disminución de *Bacteroidetes* en pacientes con neuropatía diabética y se ha visto que niveles elevados de *Megasphaera* han correlacionado directamente con el índice HOMA-IR en pacientes con neuropatía diabética<sup>13</sup>.

## MICROBIOTA EN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) afecta aproximadamente a un cuarto de la población adulta, representando una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, la cual puede ocurrir también en pacientes no obesos. Se ha descrito el eje microbiota intestinal e hígado, entendiéndose que en la homeostasis sistémica el hígado participa de forma activa y bidireccional en señalizaciones con el intestino y debido a la relación de las alteraciones metabólicas con el hígado graso se describe el rol del microbioma en modular procesos metabólicos sistémicos asociados<sup>14</sup>. La comunicación del hígado con el intestino se establece mediante la vena porta, sistema biliar y mediadores de la circulación, lo que permite que componentes microbianos del intestino sirvan como fuente en la patogenia de la NAFLD. De los estudios realizados los cambios más consistentes en el microbioma descritos con asociación con esta enfermedad son aumento en *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia* y *Dorea* y disminución en *Ruminococcaceae*, *Anaerospacter*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* y *Prevotella*<sup>15</sup>. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal tienen relación estrecha con la NAFLD, entre ellos destacan las endotoxinas bacterianas, peptidoglicanos e inflamación inducida por vesículas extracelulares, lo cual puede acelerar el desarrollo de la enfermedad, además los pacientes que la padecen presentan disbiosis intestinal y alteraciones en la función de la barrera intestinal que empeora la captación de componentes bacterianos al tejido hepático, con la consecuente respuesta inmunitaria<sup>16</sup>.

La fisiopatología está estrechamente asociada al sistema inmunitario innato, el cual responde a daño celular o patógenos mediante receptores reconocedores de patrones expresados en la superficie del hepatocito o en forma intracelular y patrones moleculares asociados a daño o a patógenos, los cuales son reconocidos por estos receptores. Se ha descrito además un rol de los receptores tipo *toll* que se expresan en las células estelares, células de Kupffer y hepatocitos, que puede inducir la respuesta proinflamatoria<sup>17</sup>. La microbiota intestinal disminuye la expresión de factor adiposo inducido por el ayuno, que suprime la lipoproteína lipasa, que es un regulador importante de la liberación de ácidos grasos de lipoproteínas ricas en triglicéridos en el músculo, con aumento de la captación intracelular de ácidos grasos y acumulación de triglicéridos por aumento de la actividad de esta enzima. Esta disfunción sostenida conlleva progresión de NAFLD, con progresión a fibrosis y a cirrosis hepática, lo cual



**Figura 1.** Diferencias en abundancia en diversas condiciones de salud-enfermedad.

posteriormente puede representar un factor de riesgo de hepatocarcinoma<sup>18</sup>.

Otros mecanismos que contribuyen son la disminución de la biodisponibilidad de la colina al ser metabolizada por la microbiota intestinal a productos metabólicos tóxicos como la trimetilamina. La colina es un fosfolípido esencial y parte de la membrana celular con importancia en el metabolismo lipídico en el hígado ayudando al transporte de estos. Su deficiencia se asocia a anomalías de fosfolípidos, lipoproteínas de muy baja densidad defectuosas y alteración en la circulación de ácidos biliares. La sobreproducción de ácidos grasos de cadena corta como el acético, el propiónico y el butírico puede promover además la lipogénesis en el hígado tras utilizarlos como sustratos<sup>19</sup>.

La microbiota intestinal se ha propuesto como objetivo terapéutico en pacientes con NAFLD con la administración de antibióticos, probióticos, prebióticos, simbióticos, regulación de ácidos biliares y trasplante de microbiota fecal. La modulación del microbioma intestinal promueve el crecimiento de la microbiota sana que puede mejorar la disbiosis y en consecuencia el pronóstico en pacientes con NAFLD<sup>20</sup>.

## INFORMACIÓN CLAVE

- La mayor composición de la microbiota intestinal contiene los filotipos de bacterias *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. La abundancia de microorganismos tienen diferencias en las diversas enfermedades crónicas. Se han descritos algunas características microbiota en obesidad, diabetes y NAFLD (Fig. 1).
- Los cambios en la estructura y el metabolismo de la microbiota intestinal afectarán los procesos fisiológicos del cuerpo, como la absorción de nutrientes y el metabolismo energético. La microbiota se modifica con la edad, los hábitos dietéticos y los factores ambientales como el uso de antibióticos.
- La inflamación secundaria a estas enfermedades metabólicas compromete la integridad de la pared intestinal y en consecuencia las toxinas derivadas de las bacterias se fugan y promueven la inflamación sistémica.
- La microbiota intestinal se ha propuesto como objetivo terapéutico en pacientes con estas enfermedades metabólicas con la administración de antibióticos, probióticos, prebióticos y simbióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fontané L, Benaiges D, Goday A, et al. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):271-9.
- Liu B-N, Liu X-T, Liang Z-H, et al. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-50.
- Tinahones FJ. Mesa Redonda Avances Fisiopatológicos en Obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8:15-20.
- Muñoz-Garach A, Díaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(10):560-8.
- Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690.
- Zhang S, Cai Y, Meng C, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108645.
- Lau WL, Tran T, Rhee CM, et al. Diabetes and the Gut Microbiome. *Semin Nephrol*. 2021;41(2):104-13.
- Zaky A, Glastras SJ, Wong MYW, et al. The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9641.
- Chen X, Devaraj S. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):129.
- Siljander H, Honkanen J, Kniip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. 2019;46:512-21.
- Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem [Internet]*. 2019;63:101-8.
- Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590.
- Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1):166.
- Bauer KC, Littlejohn PT, Ayala V, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Gut-Liver Axis: Exploring an Undernutrition Perspective. *Gastroenterology*. 2022;162(7):1858-75.e2.
- Lang S, Schnabl B. Microbiota and Fatty Liver Disease—the Known, the Unknown, and the Future. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):233-44.
- Ji Y, Yin Y, Li Z, et al. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712.
- Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(8):1541-58.
- Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol*. 2018;15:467-79.
- Khan A, Ding Z, Ishaq M, et al. Understanding the Effects of Gut Microbiota Dysbiosis on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Possible Probiotics Role: Recent Updates. *Int J Biol Sci*. 2021;17(3):818-33.
- Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(3):193-204.

## Cambios en la microbiota intestinal y su impacto en el paciente con hepatitis alcohólica

Carlos Alejandro Cortez Hernández y Raúl Alberto Jiménez Castillo

### INTRODUCCIÓN

La salud del individuo depende de la interacción de tres factores: su biología, el estilo de vida, medio ambiente y el servicio de salud en el cual se desarrolla. En los últimos años ha cobrado relevancia, en este delicado equilibrio de salud y enfermedad, el conocimiento de la colonización bacteriana intestinal. Sin embargo, aún nos falta comprender el equilibrio adecuado entre los diferentes componentes de la microbiota intestinal los cuales juegan un papel fundamental en el desarrollo inmunitario y la homeostasis del individuo<sup>1</sup>.

La hepatitis alcohólica es una complicación derivada del consumo excesivo de alcohol. Su importancia radica en la elevada mortalidad, la cual puede alcanzar hasta el 25% en casos severos, siendo escasas las opciones terapéuticas en el presente<sup>1</sup>.

Recientemente se ha estudiado la influencia que tiene la microbiota intestinal en el individuo y el diagnóstico de hepatitis alcohólica<sup>2-5</sup>. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica presentan una composición diferente en la microbiota intestinal comparado con pacientes con otros padecimiento asociados al consumo excesivo de alcohol<sup>5</sup>. Sin embargo, los mecanismos y el rol que desempeña la microbiota intestinal en el desarrollo de la hepatitis alcohólica no están del todo descritas. Los resultados de dichos estudios sugieren que el trasplante de microbiota fecal puede mejorar la disbiosis encontrada en este grupo de pacientes y mejorar su sobrevida, sobre todo de aquellos resistentes al tratamiento con corticosteroides<sup>6</sup>.

Por este motivo analizaremos los cambios que se presentan en la microbiota intestinal en los pacientes con hepatitis alcohólica, así como posibles mecanismos que pueden estar involucrados en dichos cambios y cómo estos influyen en el resultado de este grupo de pacientes.

### MICROBIOTA INTESTINAL Y SU FUNCIÓN

La microbiota intestinal consiste en un grupo de bacterias, hongos y virus<sup>7</sup>. En los últimos años ha crecido el

interés de su relación con diversas enfermedades, entre ellas las relacionadas con el consumo excesivo de alcohol<sup>8</sup>.

La composición de la microbiota intestinal varía significativamente desde el nacimiento hasta la edad adulta<sup>9</sup>. La mayor parte de los cambios están relacionados con factores ambientales como la dieta, la frecuencia del movimiento intestinal y factores genéticos propios del individuo<sup>10-13</sup>. Los cambios en la composición normal de la microbiota intestinal que puede tener un efecto desfavorable en el individuo se denomina disbiosis.

Las técnicas para la evaluación de la microbiota intestinal han presentado un desarrollo exponencial desde hace más de una década. La secuenciación del ADN ha permitido el conocimiento de la composición de la microbiota intestinal a partir de una muestra representativa<sup>14</sup>. Estos enfoques pueden determinar la diversidad y la estructura de la comunidad desde el nivel de filo hasta el de especie. La secuenciación del gen 16S del ARN ribosómico (ARNr) se utiliza ampliamente para obtener un censo de la comunidad humanos o ambientales y se filtran en función de la secuencia de la región variable elegida de una de las nueve regiones hipervariables (V1-V9) del gen 16S bacteriano<sup>15</sup>. Los taxones bacterianos específicos y sus abundancias relativas pueden evaluarse entonces consultando bases de datos públicas, y los datos resultantes se representan en última instancia como similitud de comunidades, curvas de abundancia, gráficos de biodiversidad y otros descriptores estadísticos de la composición de la microbiota<sup>7</sup>. Sin embargo, estas técnicas solo alcanzan el nivel de género y no permiten explorar las diferencias a nivel de especie o cepa.

Los enfoques metagenómicos de escopeta, que pueden secuenciar la microbiota y el ADN humano, proporcionan una mayor profundidad de interrogación que los métodos de secuenciación del ARNr 16S. Este enfoque corta el ADN al azar, varias secuencias cortas, y las construye en una secuencia de consenso. Con este método se obtienen todos los genes presentes en una muestra determinada, lo que permite predecir la abundancia de procesos metabólicos específicos<sup>16</sup>. Aunque la metagenómica



tiene una gran profundidad, no puede utilizarse para muestras de biopsia en las que la mayor parte del ADN es humano. Así, las muestras en las que la mayoría del ADN es bacteriano podrían ser objeto de ambas técnicas, mientras que las muestras en las que hay una mezcla de ADN eucariota y procariota podrían hacer de la secuenciación del ARNr 16S una mejor opción para el análisis.

## Eje intestino-hígado y barrera intestinal

El eje intestino-hígado es una vía importante para el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática por alcohol. Por medio de múltiples funciones, como la producción de ácidos biliares y la circulación enterohepática, así como la respuesta a los productos finales de las bacterias intestinales y los nutrientes recibidos por la vena porta, el hígado es un actor esencial en la modulación de la microbiota intestinal y sus efectos. Este eje intestino-hígado tiene implicaciones para la respuesta inmunitaria intestinal, la función de barrera intestinal y la inflamación hepática y sistémica, y se ve gravemente alterado durante la enfermedad hepática por alcohol<sup>17</sup>. Una parte integral del eje intestino-hígado es una barrera intestinal intacta, que comprende varias capas físicas e inmunológicas. En concreto, se trata de la capa mucosa, que contiene microorganismos comensales, inmunoglobulina A secretora y péptidos antimicrobianos; la capa epitelial intestinal, con uniones estrechas entre las células adyacentes; y, por último, la lámina propia, con su población residente de células inmunitarias innatas y adaptativas<sup>18</sup>. La barrera intestino-vascular también controla la translocación de antígenos y, en circunstancias normales, impide la translocación microbiana<sup>19</sup>. El intestino está conectado con la circulación sistémica, el cerebro y el hígado por medio de los ganglios linfáticos mesentéricos, las redes neuronales y la vena porta<sup>18</sup>. Los ácidos biliares, producidos por el hígado y liberados en el duodeno en forma conjugada, sufren amplias modificaciones microbianas y participan en el ciclo enterohepático por medio del eje receptor X farnesoide (FXR)-factor 19 de crecimiento de fibroblastos (FGF19), que también modula la barrera intestinal y es parte integrante del eje intestino-hígado<sup>20</sup>.

La relación entre los ácidos biliares y la microbiota intestinal es compleja. Los ácidos biliares tienen efectos directos frente a bacterias<sup>21</sup>, así como efectos indirectos por propiedades de señalización que inducen la producción de péptidos antimicrobianos<sup>22</sup>.

La diversidad de los ácidos biliares y su circulación enterohepática son dependientes de la composición de la microbiota intestinal. Los ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) son sintetizados en el

hígado y los ácidos biliares secundarios en el tracto digestivo. El complejo de ácidos biliares sintetizados se reabsorbe en la circulación portal por un complejo panel de transportadores. Asimismo, los ácidos biliares son moléculas de señalización que están involucradas en la regulación del metabolismo hepático, la inflamación y su propia síntesis mediante la activación de receptores nucleares como el FXR<sup>23</sup>.

El consumo crónico de alcohol afecta a la homeostasis de los ácidos biliares<sup>24,25</sup>. La concentración de los ácidos biliares en plasma correlaciona de manera positiva con la severidad histológica de la hepatitis alcohólica<sup>26</sup> y predice una sobrevida menor<sup>27</sup>. Además, los agonistas del FXR atenuaron el daño hepático crónico inducido por alcohol y la esteatosis en estudios experimentales con roedores<sup>28,29</sup>. En cambio, los roedores con deficiencia de FXR desarrollaron una lesión hepática más severa<sup>29</sup>. Estos resultados sugieren que dicha hepatotoxicidad dependiente de ácidos biliares puede ser en parte debido a la señalización inadecuada de FXR.

## EJE INTESTINO-HÍGADO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

Solo aproximadamente el 15-20% de los pacientes con consumo excesivo de alcohol desarrollan daño hepático<sup>30</sup>. Aunque se ha propuesto que los cambios en la microbiota intestinal contribuyen a esta heterogeneidad en el riesgo, las investigaciones han arrojado resultados contradictorios. Sin embargo hay pruebas emergentes de que la depresión coexistente y otros trastornos psiquiátricos, así como los cambios en los ritmos circadianos, pueden desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad hepática por alcohol, lo que podría alterar desfavorablemente la permeabilidad intestinal<sup>31,32</sup>. Mutlu et al.<sup>33</sup> estudiaron la microbiota fecal y colónica asociada a la mucosa en 18 individuos sanos (controles) y 48 pacientes con uso excesivo de alcohol con enfermedad hepática por alcohol (n = 19) y sin esta (n = 28). Encontraron niveles séricos de endotoxina más elevados en ambos grupos de consumo excesivo de alcohol que en el grupo control, pero no se hallaron diferencias entre los grupos con consumo excesivo de alcohol. Además, la distribución global de las diferencias microbianas mostró importantes solapamientos entre los pacientes con consumo excesivo de alcohol que tenían o no enfermedad hepática por alcohol. Cuando se examinaron las bacterias específicas, la abundancia relativa de *Bacteroidaceae* fue más baja en el grupo de consumo de alcohol con daño hepático por alcohol y más alta en el grupo de control sano. Sin embargo, en general, la disbiosis de la mucosa colónica

en los grupos consumidores de alcohol no estaba perfectamente correlacionada con la presencia de enfermedad hepática por alcohol.

Esta falta de diferencias entre los grupos de casos podría deberse al efecto predominante del alcohol y no de la enfermedad hepática y al reducido tamaño de la muestra. El mismo grupo también demostró cambios en el metaboloma de la materia fecal en pacientes con consumo excesivo de alcohol en comparación con individuos de control sanos, incluyendo diferentes niveles de productos del metabolismo microbiano como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y sulfuros y una disminución de ácidos grasos antioxidantes<sup>34</sup>. Sin embargo, este estudio no separó a los pacientes con consumo excesivo de alcohol en aquellos con y sin enfermedad hepática por alcohol. Lelercq et al. estudiaron la posible reversibilidad de la disbiosis asociada al alcohol en 60 pacientes<sup>35</sup>. Curiosamente, descubrieron que solo el 40% de los pacientes presentaban disbiosis, caracterizada por una menor abundancia de *Ruminococcaceae* y una elevada permeabilidad intestinal. La abundancia de *Ruminococcaceae* aumentó después de tres semanas de abstinencia de alcohol, y los niveles totales de bacterias utilizando la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, que eran más bajos al inicio, volvieron a los niveles de los individuos de control en esta población. Sin embargo, el aumento de la permeabilidad intestinal en estos pacientes se relacionó con mayores niveles de depresión, ansiedad y deseo de consumir alcohol, incluso después de la abstinencia. Estas características presagian una posible recaída si no se abordan adecuadamente, aunque se necesitan futuros estudios para evaluar esta asociación. Así pues, es importante caracterizar el eje intestino-cerebro en pacientes con consumo excesivo de alcohol y enfermedad hepática. Las interfaces entre el hígado, el intestino y el cerebro son el resultado de metabolitos sistémicos, citocinas inflamatorias y conexiones neuronales directas que pueden ser bidireccionales y contribuir en gran medida al pronóstico general.

## EJE INTESTINO-HÍGADO EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

La investigación del microbioma en pacientes con AH puede mejorar nuestra comprensión de la variabilidad de la presentación de la enfermedad.

En los pocos estudios en los que se ha examinado el microbioma de pacientes con hipertensión arterial (HTA), hay variaciones significativas en cuanto a tamaño y diseño, y la mayoría no controla la cirrosis subyacente (ya que estas entidades coexisten con mucha frecuencia). Todos

los estudios que evaluaron muestras fecales utilizaron la pirosecuenciación del ARNr 16s.

En la hepatitis alcohólica, que en la mayoría de los casos se produce en un contexto de cirrosis, la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal se ven aún más alteradas. Llopis et al.<sup>3</sup> realizaron un análisis traslacional de pacientes con hepatitis alcohólica utilizando 38 pacientes hospitalizados (16 sin hepatitis alcohólica, 12 pacientes con hepatitis alcohólica no grave y 10 pacientes con hepatitis alcohólica grave). La mayor abundancia de las familias potencialmente patógenas de *Enterobacteriaceae* y *Streptococcaceae* se correlacionó con la gravedad de la hepatitis alcohólica. Por el contrario, *Atopobium* y *Clostridium leptum* correlacionaron negativamente con la bilirrubina sérica y el grado de fibrosis.

Los ácidos biliares secundarios también aumentaron en este estudio con el incremento de la gravedad de la hepatitis alcohólica, de forma similar a lo observado en pacientes con cirrosis que beben activamente sin hepatitis alcohólica, como se ha informado anteriormente.

Dada la importancia de las interacciones entre la disfunción de la barrera intestinal, los ácidos biliares secundarios y la microbiota intestinal en la enfermedad hepática por alcohol, Grander et al. examinaron el comportamiento de una bacteria comensal asociada a la capa mucosa intestinal, *Akkermansia muciniphila*, en la hepatitis alcohólica<sup>36</sup>. En muestras fecales, la abundancia relativa de este microorganismo fue menor en pacientes con hepatitis alcohólica. En un modelo de roedores con enfermedad hepática por alcohol, la administración de *A. muciniphila* mejoró la lesión hepática asociada al alcohol y la función de barrera intestinal<sup>36</sup>. En otro estudio realizado en pacientes con hepatitis alcohólica, se redujo la producción hepática de ácidos biliares *de novo* y los niveles séricos de ácidos biliares fueron superiores a los de los individuos control<sup>25</sup>. Estos hallazgos fueron corroborados por otro estudio en el que se observó que los pacientes con cirrosis y hepatitis alcohólica presentaban niveles reducidos de *Bacteroidetes* y una mayor abundancia de actinobacterias, así como un metabolismo del glutatión regulado al alza y un metabolismo de la biotina regulado a la baja, en comparación con los pacientes cirróticos sin hepatitis alcohólica<sup>37</sup>. Subrayando la naturaleza generalizada de la respuesta inmunitaria alterada en la enfermedad hepática por alcohol, un estudio demostró alteraciones en los microorganismos circulantes en pacientes con hepatitis alcohólica en comparación con pacientes con cirrosis sin hepatitis alcohólica e individuos sanos de control<sup>38</sup>. La abundancia relativa de *Fusobacteria* era mayor en aquellos con ingesta de alcohol que en los individuos sanos, pero los niveles eran menores en aquellos con hepatitis alcohólica grave que en

aquellos con hepatitis alcohólica moderada o ausente. Curiosamente, estos hallazgos se invirtieron para los *Bacteroidetes*, encontrándose la mayor abundancia relativa en individuos sanos que no consumían alcohol. Como era de esperar, los pacientes con hepatitis alcohólica grave presentaban endotoxemia más elevada. Estos datos demuestran que en los pacientes con hepatitis alcohólica se producen cambios importantes en la composición y la función de la microbiota intestinal que pueden modificar la historia natural de la enfermedad hepática por alcohol.

En 2018, Ciocan et al. realizaron un estudio en el que compararon el microbioma de pacientes con hepatitis alcohólica grave con pacientes con pancreatitis alcohólica crónica y controles alcohólicos. Al comparar el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica con los controles alcohólicos, hubo numerosas expansiones de: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Haemophilus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Rothia* y *Aggregatibacter*<sup>5</sup>.

Los géneros *Ruminococcus*, *Parabacteroides*, *Bilophila*, *Odoribacter*, *Desulfovibrio* y *Oscillospira* disminuyeron en los pacientes con hepatitis alcohólica<sup>5</sup>. No hubo diferencias en la diversidad alfa entre los pacientes con hepatitis alcohólica y los controles alcohólicos<sup>5</sup>. Más recientemente, Smirnova et al. compararon el microbioma de los pacientes con hepatitis alcohólica moderada o grave con el de los controles que bebían en exceso y los que no bebían. No se especificó la presencia de cirrosis.

Al comparar a todos los pacientes con hepatitis alcohólica con los controles de consumo excesivo de alcohol, se observó un aumento de *Fusobacterium*, *Megasphaera* y *Veillonella*<sup>39</sup>. Al igual que Ciocan et al., también observaron una expansión de *Atopobium* en pacientes con HTA, aunque otros géneros de la familia *Coriobacteriaceae* se redujeron comparativamente<sup>5,39</sup>. En consonancia con la bibliografía anterior, los pacientes con hepatitis alcohólica presentaban una reducción en múltiples géneros de los productores de AGCC *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*<sup>5,39</sup>. La composición general del microbioma podía distinguir a los pacientes con hepatitis alcohólica de los controles que bebían en exceso, aunque los taxones más discriminantes se observaron a niveles diminutos<sup>39</sup>. Entre los 20 taxones principales que componían el modelo predictivo, *Veillonella* y *Bacteroides* eran los géneros más abundantes y enriquecidos en los pacientes con hepatitis alcohólica, mientras que *Lachnospiraceae incertae sedis* era más abundante en los bebedores empedernidos sin hepatitis<sup>39</sup>. Se produjo una reducción general de la diversidad alfa en los pacientes con hepatitis alcohólica en comparación con los controles sanos y bebedores empedernidos<sup>39</sup>. A continuación, los resultados se estratificaron según la gravedad de la hepatitis alcohólica, con una puntuación MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)

superior a 20 que caracterizaba la enfermedad grave. Una comparación directa entre los grupos de hepatitis alcohólica demostró que los pacientes con enfermedad grave tenían mayores cantidades de *Actinomyces* y *Fusobacterium*, mientras que aquellos con enfermedad moderada tenían comparativamente más *Blautia*, *Dorea*, *Sporacetigenium* e *Hydrogenoanaerobacterium*<sup>39</sup>.

Existen pruebas que sugieren que determinadas alteraciones del microbioma están asociadas a la gravedad de la enfermedad en pacientes con hepatitis alcohólica. Recientemente hemos completado un análisis de muestras fecales de 74 pacientes con hepatitis alcohólica procedentes de nueve centros internacionales, prestando especial atención a la asociación entre disbiosis y gravedad de la enfermedad.

Como sustituto de la gravedad de la enfermedad, la hiperbilirrubinemia grave se asoció a una reducción significativa de *Enterobacteriaceae* y *Akkermansia* sin clasificar<sup>40</sup>. Las expansiones más significativas se produjeron entre los taxones de muy baja abundancia, sin embargo hubo una expansión prominente de *Veillonella* en el grupo de bilirrubina alta (cuya abundancia relativa también correlacionó positivamente con el grado de hiperbilirrubinemia en un continuo)<sup>40</sup>. Una puntuación MELD superior a 21 se asoció con aumentos en *Neisseriaceae* sin clasificar y reducciones en *Clostridiales* sin clasificar, *Prevotellaceae* sin clasificar, *Anaerostipes* y *Morganella*<sup>40</sup>. Hubo una reducción significativa de la diversidad alfa en el grupo de MELD alto, y el aumento de las puntuaciones de MELD se correlacionó con una reducción de la diversidad (como variable continua)<sup>40</sup>. Los pacientes con cirrosis coexistente en la biopsia hepática tuvieron un aumento significativo de *Clostridium sensu stricto* y gammaproteobacterias no clasificadas en comparación con los pacientes no cirróticos con hepatitis alcohólica<sup>40</sup>. Hubo un aumento de *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Oribacterium*, *Desulfovibrio* y *Veillonella* en pacientes con esteatosis de alto grado<sup>40</sup>. *Veillonella* también fue más abundante en pacientes con una inflamación hepática más grave en la biopsia hepática<sup>40</sup>. *Akkermansia* se considera en gran medida un habitante beneficioso del microbioma, y su papel en el metabolismo de los ácidos grasos contribuye a la función de barrera del intestino humano<sup>36</sup>. La depleción de *Akkermansia* está implicada en la cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo cada vez hay más pruebas de su implicación en la disbiosis de enfermedad hepática por alcohol<sup>36,40</sup>. En 2018, Grandt et al. evaluaron específicamente los cambios en la abundancia de *Akkermansia* y encontraron una reducción significativa de *A. muciniphila* en pacientes con hepatitis alcohólica en comparación con controles sanos<sup>36</sup>. La abundancia de *A. muciniphila*

correlacionó significativamente de forma negativa con la gravedad histológica de la enfermedad y el grado de fibrosis<sup>36</sup>. Además, demostraron que la suplementación de *Akkermansia* era protectora contra el desarrollo de la enfermedad hepática mediada por etanol y podía reducir la enfermedad hepática ya establecida inducida por etanol en modelos de ratón<sup>36</sup>.

## CONCLUSIONES

La microbiota intestinal tiene un papel indispensable en la homeostasis del individuo, el conocimiento de su composición y cambios sufridos en la enfermedad, que es de suma importancia para establecer nuevos objetivos de tratamiento y obtener mejores resultados en enfermedades como la hepatitis alcohólica, la cual como hemos revisado a lo largo del capítulo, presenta cambios sustanciales para los cuales actualmente se ha propuesto el trasplante de microbiota fecal, buscando devolver la homeostasis al paciente y con esto obtener una mejor sobrevida global y libre de enfermedad de este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liver EAFTSOT. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:399-420.
2. Yan AW, E. Fouts D, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011;53:96-105.
3. Llopis M, Cassard A, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 2016;65:830-9.
4. Cassard A-M, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24:100.
5. Ciocan D, Rebours V, Voican CS, et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep*. 2018;8:1-12.
6. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:600-2.
7. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14.
8. Yang A-M, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *Journal Clin Invest*. 2017;127:2829-41.
9. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050.
10. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016;65:57-62.
11. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555:210-5.
12. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334:105-8.
13. Bajaj JS, Idilman R, Mabudian L, et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology*. 2018;68:234-47.
14. Gillevet P, Sikaroodi M, Keshavarzian A, et al. Quantitative assessment of the human gut microbiome using multitag pyrosequencing. *Chem Biodivers*. 2010;7:1065-75.
15. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220-30.
16. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-60.
17. Segal ZV, Bieling P, Young T, et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1256-64.
18. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:821-34.
19. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*. 2015;350:830-4.
20. Bajaj JS, Hylemon PB. Gut-liver axis alterations in alcoholic liver disease: Are bile acids the answer? *Hepatology*. 2018;67:2074-5.
21. Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev*. 2005;29:625-51.
22. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:3920-5.
23. Fickert P, Wagner M. Biliary bile acids in hepatobiliary injury-what is the link? *J Hepatol*. 2017;67:619-31.
24. Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, et al. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired gut-liver axis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41:1857-65.
25. Brandl K, Hartmann P, Jih LJ, et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2018;69:396-405.
26. Trinchet J-C, Gerhardt M-F, Balkau B, et al. Serum bile acids and cholestasis in alcoholic hepatitis. Relationship with usual liver tests and histological features. *J Hepatol*. 1994;21:235-40.
27. Nissenbaum M, Chedid A, Mendenhall C, et al. Prognostic significance of cholestatic alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1990;35:891-6.
28. Lívéro F, Stolf AM, Dreifuss AA, et al. The FXR agonist 6ECDCA reduces hepatic steatosis and oxidative stress induced by ethanol and low-protein diet in mice. *Chem Biol Interact*. 2014;217:19-27.
29. Wu W, Zhu B, Peng X, et al. Activation of farnesoid X receptor attenuates hepatic injury in a murine model of alcoholic liver disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443:68-73.
30. Mills SJ, Harrison SA. Comparison of the natural history of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:32-6.
31. de Timary P, Leclercq S, Stärkel P, et al. A dysbiotic subpopulation of alcohol-dependent subjects. *Gut Microbes*. 2015;6:388-91.
32. Forsyth CB, Voigt RM, Burgess HJ, et al. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol*. 2015;49:389-98.
33. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G966-G78.
34. Couch RD, Dailey A, Zaidi F, et al. Alcohol induced alterations to the human fecal VOC metabolome. *PLoS One*. 2015;10:e0119362.
35. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E4485-E93.
36. Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*. 2018;67:891-901.
37. Ciocan D, Voican CS, Wrzosek L, et al. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:961-74.
38. Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2018;67:1284-302.
39. Smirnova E, Puri P, Muthiah MD, et al. Fecal microbiome distinguishes alcohol consumption from alcoholic hepatitis but does not discriminate disease severity. *Hepatology*. 2020;72:271-86.
40. Lang S, Fairfield B, Gao B, et al. Changes in the fecal bacterial microbiota associated with disease severity in alcoholic hepatitis patients. *Gut Microbes*. 2020;12:1785251.

## La disbiosis en las complicaciones de cirrosis hepática

Grecia Carolina Celis Valenzuela y Francisco Javier Bosques-Padilla

La cirrosis hepática, etapa tardía de la enfermedad hepática crónica, conlleva una alta morbilidad y mortalidad asociada a complicaciones que afectan a múltiples órganos extrahepáticos. La microbiota intestinal y la translocación bacteriana (TB) juegan un papel importante en la patogénesis<sup>1</sup>. Se considera que el intestino delgado es el lugar ideal para la TB<sup>2</sup>. El tracto gastrointestinal representa el mayor porcentaje de superficie epitelial del cuerpo, aproximadamente 400 m<sup>2</sup>, la cual se encuentra en constante exposición a microbios<sup>3</sup>.

La microbiota intestinal es el reflejo de las propiedades fisiológicas, y su densidad y composición se ve determinada por gradientes químicos, nutricionales e inmunológicos en el intestino. Existen además factores extrínsecos que pueden contribuir, como el consumo de antibióticos, alcohol, disrupciones del ciclo circadiano, estrés psicosocial e incluso la edad<sup>1</sup>. La TB, que implica bacterias y/o productos bacterianos, liposacáridos, peptidoglicanos, muramil-dipéptidos y ADN bacteriano, entre otros, va desde el intestino hasta los ganglios linfáticos mesentéricos, es un proceso fisiológico, sin embargo, en pacientes con cirrosis representa un proceso patológico o aberrante, con un aumento de la tasa de TB<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis y sus complicaciones son una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo, aunque las causas subyacentes varían según su localización geográfica y características demográficas. Para el 2017 el GBD (*Global Burden of Disease Study*) reportó 1.32 millones de muertes en mujeres y 883,000 en hombres<sup>3</sup>. Las muertes secundarias a cirrosis constituyen el 2.4% de todas las muertes a nivel global<sup>4</sup>.

Las muertes secundarias a cirrosis en las regiones de América Latina se debieron principalmente a enfermedades hepáticas relacionadas al alcohol<sup>4</sup>.

En México, las principales etiologías se asocian a enfermedad hepática alcohólica y virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, el aumento de la prevalencia del síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes, ambas probablemente asociadas a alteraciones en el microbioma intestinal, han modificado la epidemiología nacional<sup>5</sup>.

### PATOGÉNESIS

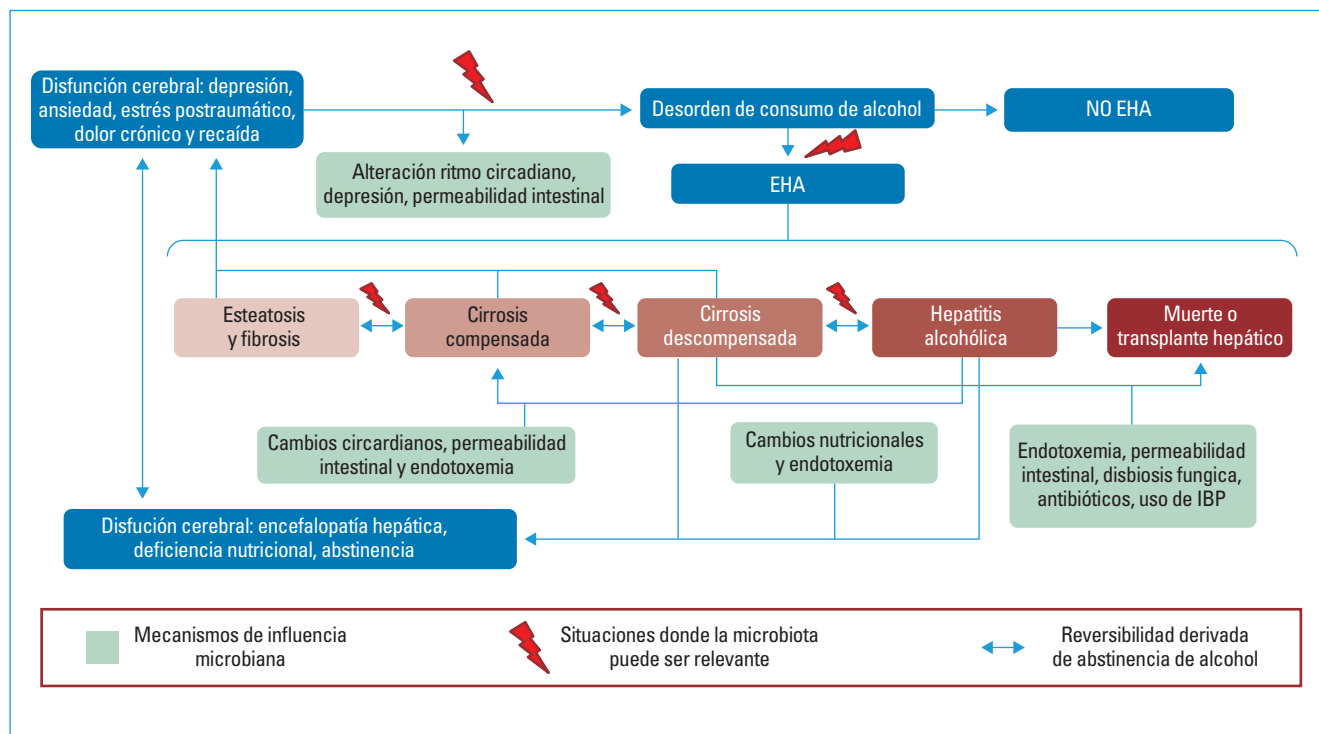
La microbiota intestinal se compone de bacterias, hongos, protozoos, arqueas y virus. Es un ecosistema complejo con una masa total de aproximadamente 1-2 kg por persona<sup>6</sup>.

Existen cofactores que interactúan en la patogénesis de la TB, entre ellos los mediadores que limitan el contacto directo entre las bacterias intestinales y la superficie de células epiteliales, así como la protección inmunitaria, que implica la rápida detección y eliminación de bacterias que logran penetrar la barrera. Y por último un conjunto de respuestas inmunitarias que finalmente minimizan la exposición de las bacterias al sistema inmunitario sistémico. En los pacientes con cirrosis hepática cada uno de estos presenta marcadas alteraciones a lo largo del trascurso de la enfermedad.

La forma clínica más evidente de la TB patológica es la peritonitis bacteriana espontánea, la cual comúnmente se origina de bacterias en el intestino que pertenecen a la microbiota intestinal normal<sup>3</sup>.

Alrededor del 70% del suministro de sangre del hígado proviene del intestino, por la vena porta. Además de llevar nutrientes por la vena porta, también existe la posibilidad de que la microbiota intestinal y sus productos ingresen al hígado, especialmente con una mayor permeabilidad intestinal. La inflamación del hígado causada por los patrones moleculares asociados a patógenos translocados desde el intestino es el factor de progresión<sup>7</sup>.





**Figura 1.** Espectro de enfermedad hepática alcohólica (EHA). Comprende desde esteatosis asintomática y fibrosis hasta el desarrollo de cirrosis, descompensación asociada y hepatitis alcohólica. La aparición y progresión de EHA están asociadas a múltiples factores como permeabilidad intestinal, cambios en la microbiota, factores genéticos y cambios circadianos. El eje intestino-cerebro alterado puede incluso modular la progresión de la enfermedad en cada etapa del espectro. La abstinencia de alcohol es necesaria para lograr la reversión significativa y mejorar el pronóstico, incluso en las últimas etapas de la enfermedad (*adaptada de Bajaj, 2019*<sup>9</sup>). IBP: inhibidores de la bomba de protones.

## Compartimentos implicados en la translocación bacteriana patológica

El tejido linfóide asociado a intestino es el órgano inmunitario más grande del cuerpo. La respuesta inmunitaria innata se considera la primera línea de defensa en contra de infecciones bacteriana o sus productos asociados.

Las bacterias que invaden son reconocidas mediante patrones bacterianos moleculares asociadas a microbios, mediante receptores de reconocimiento de patrones, los cuales se encuentran en la superficie celular, en los compartimentos endosómicos y se pueden dividir en receptores tipo *toll* (TLR) y proteínas citoplasmáticas NLR (dominio de unión a nucleótidos).

Los antígenos bacterianos son continuamente evaluados por varias rutas:

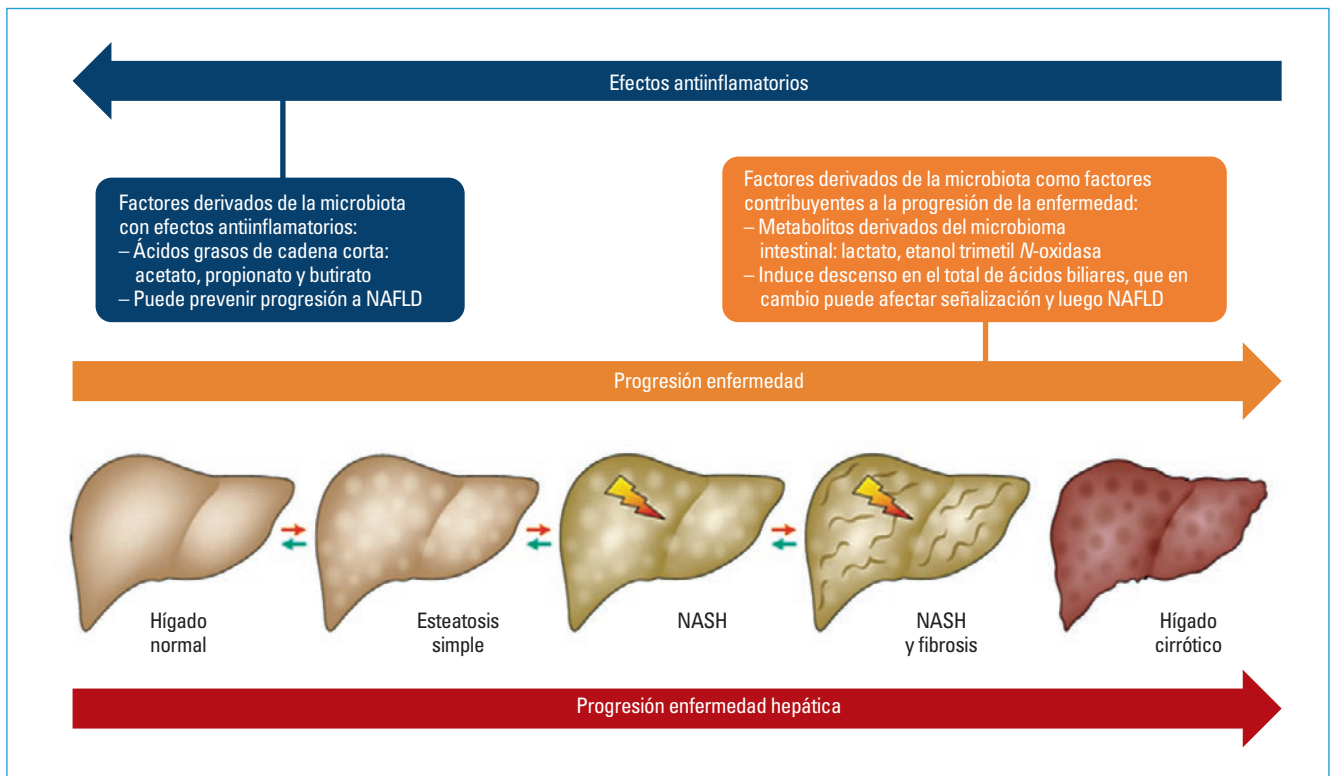
- Células dendríticas, abren uniones estrechas entre células epiteliales y envían señales al lumen que muestrean directamente microbios.
- Interacción con material antigénico en el tejido subyacente, cuando la actividad epitelial se encuentra comprometida.
- Muestreo de células M especializadas en epitelio vellosos o epitelio asociado al folículo que recubre

las placas de Peyer. Sin embargo, las alteraciones en el mecanismo de muestreo en presencia de TB patológica en cirrosis aún no se encuentran bien dilucidadas<sup>2</sup>.

## Eje intestino-hígado y barrera intestinal

El eje descrito como intestino-hígado presenta una importante vía de desarrollo y progresión de enfermedad hepática, principalmente asociada al consumo de alcohol. Esto por medio de múltiples funciones, como la producción de ácidos biliares, su circulación enterohepática y la capacidad de respuesta a los productos finales bacterianos a nivel intestinal, además de los nutrientes recibidos por la vena porta, el hígado tiene un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmunitaria intestinal, la función de barrera y viceversa la inflamación hepática y sistémica que se altera gravemente (Fig. 1).

Una barrera intestinal intacta permite su funcionalidad tanto física como inmunológica. Principalmente a nivel de la capa mucosa, que contiene además de la inmunoglobulina A secretora (IgA), péptidos antimicrobianos, y luego a nivel de la capa intestinal epitelial se encuentran las



**Figura 2.** Metabolitos derivados del intestino y factores que podrían impulsar la progresión de la NAFLD. El lactato, el etanol el N-óxido de trimetilo (TMAO) pueden impulsar la progresión de NAFLD (TMAO induce una disminución en el tamaño total de la reserva de ácidos biliares, lo que a su vez puede afectar la señalización de FXR y NAFLD), al igual que los lipopolisacáridos (LPS). Por otro lado, los ácidos grasos de cadena corta pueden tener propiedades antiinflamatorias, lo que podría prevenir la progresión de NAFLD. EHNA, esteatohepatitis no alcohólica. Modificado de Nat Rev GastroenterolHepatol. 2020 May;17(5):279-297 (adaptada de Aron-Wisniewsky et al., 2020<sup>6</sup>). FXR: receptor X farnesoide; NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; TMAO: N-óxido de trimetilo.

uniones estrechas mencionadas previamente a nivel de las células adyacentes superficiales.

Los ácidos biliares, además, al ser liberados en el duodeno en forma conjugada experimentan modificación microbiana y posteriormente participan en el ciclo enterohepático a través del eje receptor X farnesoide (FXR)-factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), el cual también modula la barrera intestinal<sup>8</sup>.

## ALTERACIONES DEL MICROBIOMA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

La integridad de la barrera intestinal tiene un rol clave para evitar que materiales intestinales nocivos se trasladen al torrente sanguíneo. Los pacientes con enfermedad hepática asociada a alcohol (EHA) tienen diversos grados de alteración de esta.

Los metabolitos oxidativos y no oxidativos del etanol producidos por las bacterias intestinales y células epiteliales alteran la barrera intestinal al degradar las proteínas de

la unión estrecha o la destrucción de la interacción de claudina 1 y ZO-1<sup>7</sup>. En estudios con ratones con ingesta crónica de alcohol, la respuesta inflamatoria intestinal relacionada con la disbiosis entérica provoca lesiones en la barrera intestinal, sin embargo se ha observado la restauración de la eubiosis con antibióticos no absorbibles que inhiben la inflamación intestinal y la disfunción de la barrera.

En los ratones alimentados con dieta alcohólica se evidenció aumento relativo de *Bacteroides* y *Verrucomicrobia* en comparación con los ratones con la dieta control que tenían predominio relativo de *Firmicutes*, lo que lleva a considerar que la microbiota comensal se agota en pacientes con EHA con y sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis alcohólica tienen 27 veces más *Enterobacteriaceae* en heces que los individuos sanos, esta misma es la bacteria traslocada al hígado más común en pacientes con cirrosis<sup>7</sup>. La gravedad de EHA está estrechamente relacionada con el grado de alteración de la flora intestinal. La dependencia de alcohol además se relaciona negativamente con los niveles de especies productoras de ácido butírico<sup>7</sup> (Fig. 2).

Después de las bacterias, los siguientes microorganismos con mayor porcentaje a nivel intestinal son los hongos, arqueas y finalmente virus. El papel de los hongos a este nivel se ve reducido en pacientes con EHA en comparación con sujetos de control. Además, se ha observado crecimiento excesivo de *Candida*, especialmente *Candida albicans*, en pacientes con EHA, comparado con controles no alcohólicos donde *Penicillium* es dominante<sup>9</sup>. Sin embargo es importante que se observó que luego de dos semanas de abstinencia las especies de *C. albicans* disminuyen significativamente.

### ALTERACIONES DEL MICROBIOMA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Los estudios experimentales en trasplante fecal han apoyado con evidencia para identificar la microbiota intestinal como un factor causal en el desarrollo de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD). Dentro de ellos los estudios concluyeron la inclusión de un mayor contenido de triglicéridos hepáticos y una mayor expresión de genes hepáticos implicados en la captación de lípidos, lipogénesis, catabolismo de ácidos grasos y exportación de lipoproteínas de muy baja densidad. Dentro de los estudios experimentales, al evaluar ratones del mismo peso con y sin esteatosis se evidenció un aumento en dos especies bacterianas, *Lachnospiraceae bacteria* y *Barnesiella intestinihominis*, sin embargo dichos estudios presentan muchas limitaciones para extrapolar la información a humanos, en particular por la amplia diferencia entre la microbiota intestinal de ratones vs. humanos. Sin embargo, sí se ha logrado valorar que en ratones en los que se ha trasplantado microbiota fecal a ratones libres de gérmenes, esto conduce a la transmisión de algunas características de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), incluidas la esteatosis hepática y la inflamación, que se exacerba durante la alimentación con dieta alta en grasa, por ello se considera que la microbiota juega un papel importante en el desarrollo de la NAFLD.

### Enfermedad hepática no alcohólica como trastorno del eje intestino-hígado

Respecto a los hábitos dietéticos, el aumento del número de bacterias gramnegativas productoras de endotoxinas intestinales puede acelerar la fibrosis hepática, introduciendo la disbiosis como cofactor que empeora la lesión hepática crónica en pacientes con NAFLD.

Recientemente los mecanismos patogénéticos de NASH se han intentado dilucidar implicando la vía del eje intestino-hígado. Inicialmente Rivera et al. informaron la importancia de la señalización del TLR4, la cual ha sido confirmada por estudios en animales, que muestran que los ratones con pérdida de función con mutaciones en el TLR4 están protegidos contra el desarrollo de obesidad inducida por dieta<sup>9</sup>.

### SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DE INTESTINO DELGADO Y DISBIOSIS INTESTINAL

El SIBO (sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado) se ha llegado a diagnosticar en hasta el 59% de los pacientes cirróticos por medio de cultivo de aspiración de yeyuno proximal, el cual se encuentra asociado a endotoxemia sistémica. Se ha observado que la prueba de aliento, usando el hidrógeno de la glucosa, presenta una sensibilidad limitada en pacientes cirróticos, que varía del 30 al 38%. Una de las hipótesis es que el retraso en el tiempo de tránsito intestinal puede estar asociado a SIBO; en pacientes cirróticos se ha observado que el tiempo de residencia en intestino delgado ha sido significativamente más largo que en individuos sanos. En estudios con el procinético cisaprida se evidenció que la aceleración del tránsito orocecal abolió el sobrecrecimiento bacteriano. Aún se desconoce el mecanismo exacto de dicho retraso, sin embargo se asocia a múltiples factores como neuropatía autonómica, trastornos metabólicos y estados hipoglucémicos que podrían estar implicados, además de que el mismo SIBO en sí mismo puede conducir a retraso del tránsito intestinal, ya que se ha observado que el uso de antibióticos puede reducirlo en pacientes cirróticos<sup>9</sup>.

### DISBIOSIS FECAL Y MUCOSA ASOCIADA A COMPLICACIONES DE CIRROSIS

Existen varios estudios que buscan evidenciar los cambios en el microbioma intestinal en pacientes con cirrosis hepática. Por ejemplo se ha documentado el aumento excesivo de *Escherichia coli* potencialmente patógena y *Staphylococcus* spp en las heces de pacientes con hepatopatía crónica secundaria principalmente a infección virus de hepatitis B y C (VHB y VHC), reportando particularmente el aumento de ureasa ausente en sujetos normales, seronegativos, y que a su vez se encuentra presente también en pacientes con encefalopatía hepática leve, ya que además de la cantidad de bacteria se correlacionó positivamente con los niveles de amonio séricos

en pacientes cirróticos. Con respecto a la patogenia de la encefalopatía hepática, la evidencia acumulada ha indicado que la hiperamonemia, la inflamación sistémica y central relacionada con la endotoxemia y disbiosis intestinal juegan roles cardinales.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica caracterizada por estenosis de los conductos biliares intrahepáticos y/o extrahepáticos. Como es bien conocido, aproximadamente el 70% de los pacientes cursan además con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), principalmente colitis ulcerosa, sin embargo, únicamente el 2-8% de los pacientes con EII tienen CEP, y la EII asociada a CEP se asocia a un mayor riesgo de cáncer colorrectal<sup>9</sup>.

Los pacientes con CEP han demostrado tener una diversidad bacteriana marcadamente reducida en comparación con controles sanos, independientemente de la presencia o no de EII<sup>10</sup>.

Se ha informado la sobrerrepresentación de *Enterococcus*, *Fusobacterium* y *Lactobacillus* en las heces de pacientes con CEP, ya sea con o sin EII. El aumento de *Fusobacterium* podría ser significativo al considerar el vínculo conocido con el cáncer colorrectal en pacientes con CEP<sup>10</sup>.

## COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria (CBP) es un trastorno hepatobiliar inmunomediado caracterizado por la destrucción progresiva no supurativa de los conductos biliares pequeños que resulta en colestasis hepática, fibrosis, cirrosis y por último en insuficiencia hepática terminal. Actualmente el tratamiento estándar es el ácido ursodesoxicólico, que retrasa la progresión de la fibrosis hepática e incluso se considera que alivia la fibrosis en pacientes cirróticos. Algunos estudios japoneses revelaron que los pacientes con CBP presentan aumento significativo de *Eubacterium*, *Veillonella* y disminución significativa de *Fusobacterium* en la microbiota oral en comparación con controles sanos<sup>10</sup>.

Por su parte, otros estudios chinos en pacientes con CBP sin tratamiento previo en comparación con controles sanos demostró que los pacientes con CBP se asociaron con una composición y función alteradas de la microbiota intestinal, así como con un moderado nivel menor de diversidad, y reportan disminución en *Bacteroidetes* spp., mientras que *Fusobacteria* y *Proteobacteria* spp. se enriquecieron en los pacientes con CBP<sup>10</sup>.

## CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO

Existen varios estudios que han demostrado que los biomarcadores dirigidos a la microbiota pueden ser útiles en el diagnóstico de diversas enfermedades, incluyendo la cirrosis hepática, con base en esto se han administrado antibióticos, probióticos, prebióticos y simbióticos para suprimir la progresión de la fibrosis hepática por la modulación del microbioma intestinal.

### Cirrosis y antibióticos

La cirrosis, y en particular la cirrosis descompensada, presenta un mayor riesgo de infección bacteriana, lo que promueve aún más otras descompensaciones hepáticas. En teoría, los antibióticos pueden eliminar bacterias nocivas, sin embargo los antibióticos tradicionales pueden no ser efectivos para controlar la microbiota debido a los efectos secundarios y la aparición de resistencia a estos. No obstante, el tratamiento con rifaximina, un derivado bactericida de la rifamicina que es mal absorbido, que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse irreversiblemente a RpoB (la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente de ADN bacteriano), ha demostrado en modelos experimentales resultados alentadores mediante la disminución de progresión de la cirrosis y modulación de la microbiota intestinal. Los antibióticos tienen un efecto directo e indirecto sobre la microbiota intestinal, y algunos de ellos desaparecen inmediatamente después de suspender la ingesta, otros permanecen de forma indefinida<sup>6</sup>. Para prevenir la aparición de la resistencia a los antibióticos se debe considerar la estrategia *step down* tras el inicio de antibióticos empíricos y considerar la farmacocinética y farmacodinámica de estos<sup>6</sup>.

### Cirrosis y probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos, que pueden ser bacterias o levaduras de origen humano que proporcionan beneficios a la salud de quien lo consume. En estudios recientes se ha demostrado que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas a nivel gastrointestinal. En un estudio con humanos a quienes se les dio probióticos durante seis meses, se evidenció que quienes recibieron dicho tratamiento disminuyó la incidencia de encefalopatía hepática y redujo el *score* de Child-Pugh y su MELD (*Model for End-stage Liver Disease*). Sin embargo, aún se requiere de estudios clínicos a largo plazo para valorar su efecto en la progresión y/o regresión de la enfermedad hepática y la fibrosis<sup>6</sup>.

## Cirrosis y prebióticos

Los prebióticos se consideran un ingrediente alimentario no digerible que tiene efecto beneficioso en el huésped al estimular selectivamente el crecimiento o actividad de ciertas bacterias. Las fuentes principales se encuentran en la leche materna, soya, inulina, avena cruda, trigo sin refinar, carbohidratos y oligosacáridos no digeribles. Los disacáridos no absorbibles forman parte de las indicaciones de manejo en pacientes con encefalopatía hepática, ya que facilitan la eliminación de amonio y disminución de su producción<sup>6</sup>.

La disbiosis representa una amplia gama de alteraciones en el microbioma gastrointestinal. En pacientes cirróticos se han demostrado cambios significativos en este que pueden relacionarse directamente tanto con la progresión de la enfermedad como con el nivel de severidad. Sin embargo, cada una de las etiologías de la enfermedad hepática avanzada conlleva cambios sustanciales y específicos de los microorganismos que componen su microbioma. Es aún un campo de estudio importante en el cual se pueden tener a futuro modalidades terapéuticas que se encuentran en periodos de validación en este momento, pero se deben reconocer los cambios a nivel de estilo de vida y alimentación como parte primordial de dicho tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Ji F, Guo J, Shi D, Fang D, Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Sci Rep*. 2016 Sep 30;6:34055. doi: 10.1038/srep34055. PMID: 27687977; PMCID: PMC5043180.
2. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23993913.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510. PMID: 28512250; PMCID: PMC5433529.
4. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.
5. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, Purón-González E, Coronado-Alejandro EU, Cortez-Hernández CA, Higuera de la Tijera F, Pérez-Hernández JL, Cerda-Reyes E, Rodríguez-Hernández H, Cruz-Ramón VC, Ramírez-Pérez OL, Aguilar-Olivos NE, Rodríguez-Martínez OF, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018 Dec 6;6(15):922-930. doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.922. PMID: 30568947; PMCID: PMC6288506.
6. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;22(1):199. doi: 10.3390/ijms22010199. PMID: 33379148; PMCID: PMC7796381.
7. Chen L, Zhu Y, Hou X, Yang L, Chu H. The Role of Gut Bacteria and Fungi in Alcohol-Associated Liver Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 3;9:840752. doi: 10.3389/fmed.2022.840752. PMID: 35308525; PMCID: PMC8927088.
8. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;16(4):235-46. doi: 10.1038/s41575-018-0099-1. PMID: 30643227.
9. Lang S, Duan Y, Liu J, Torralba MG, Kuelbs C, Ventura-Cots M, et al. Intestinal fungal dysbiosis and systemic immune response to fungi in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. (2020) 71:522–38. doi: 10.1002/hep.30832
10. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases*. 2019 Nov 12;7(4):58. doi: 10.3390/diseases7040058. PMID: 31726747; PMCID: PMC6956030.



# Abordaje diagnóstico y terapéutico práctico del paciente con sobrecrecimiento bacteriano

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez y Enrique Coss-Adame

## INTRODUCCIÓN

### Definición

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) se define como una enfermedad en la que el intestino delgado está anormalmente colonizado por un mayor número y tipos anormales de bacterias<sup>1,2</sup>.

Se han descrito dos potenciales manifestaciones clínicas de este fenómeno:

- SIBO una como causa de mala digestión y malabsorción.
- SIBO asociado a síntomas o entidades clínicas en ausencia de mala digestión y malabsorción (p. ej., síndrome de intestino irritable).

En este capítulo nos enfocaremos en la primera debido que, en este caso, la presentación clínica puede estar relacionada con los efectos de los organismos contaminantes sobre la morfología o la función del huésped que, a su vez, dan lugar a las consecuencias clínicas típicamente asociadas al SIBO, como esteatorrea, diarrea, enteropatía perdedora de proteínas y/o estados carenciales específicos.

### Epidemiología

La prevalencia exacta del SIBO se desconoce en la población general. Las tasas reportadas se encuentran entre el 5.9 y 66% de las poblaciones estudiadas, con grandes variaciones de acuerdo con el método diagnóstico, la edad de los pacientes y el contexto clínico. El SIBO es más frecuente en los ancianos, entre los que parece ser una causa relativamente frecuente de diarrea y malnutrición.

### Factores predisponentes

El intestino delgado saludable posee diferentes mecanismos para evitar la colonización y mantener una

cantidad relativamente baja de bacterias en su luz. El ácido gástrico, la bilis y las secreciones pancreáticas inhiben la proliferación y migración de bacterias ingeridas o que descienden desde la orofaringe. La peristalsis y la fase III del complejo motor migratorio reducen la estasis y la proliferación bacteriana. La mucosa intestinal cuenta con una capa de moco, defensinas e inmunoglobulinas, en conjunto con la microbiota comensal, modulan la reproducción bacteriana. Finalmente, la válvula ileocecal limita el movimiento retrógrado de las bacterias anaerobias del colon.

La perturbación de estos mecanismos puede ser secundaria a múltiples etiologías (Tabla 1).

### Motilidad anormal del intestino delgado

En los pacientes con diabetes de larga evolución y diarrea el SIBO se debe considerar como una etiología tratable. En el caso de esclerodermia, el SIBO se ha documentado en el 43 a 56% de los pacientes. Los divertículos yeyunales ocurren en el 0.07 a 2% de la población, y son dos veces más frecuentes en los hombres con predominio entre aquellos mayores de 60 años.

### Anormalidades anatómicas

La mayoría de las primeras descripciones del SIBO se realizaron en pacientes posgastrectomía, en los cuales entran en juego múltiples factores como hipoclorhidria, formación de asa ciega, falta de contacto del quimo y las enzimas digestivas y alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Además, el estancamiento o recirculación del contenido intestinal resultado de estenosis, fístulas, enterostomías y anastomosis predisponen al SIBO, todas estas condiciones frecuentes en la enfermedad de Crohn y la enteropatía por radiación.

**Tabla 1. Trastornos asociados al sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO)**

Motilidad anormal del intestino delgado	Neuropatía diabética autonómica Esclerosis sistémica/esclerodermia Amiloidosis Hipotiroidismo Pseudoobstrucción intestinal idiopática Acromegalia Gastroparesia Distrofia miotónica muscular Consumo crónico de opiáceos Uso prolongado de fármacos supresores de la motilidad
Anormalidades anatómicas	Diverticulosis del intestino delgado Alteraciones anatómicas inducidas quirúrgicamente (gastrectomía Billroth II, anastomosis término-lateral) Estenosis (enfermedad de Crohn, radioterapia, posquirúrgica) Asas ciegas Fístula gastro-cólica o yeyuno-cólica Resección de la válvula ileocecal Hipoclorhidria Posquirúrgica Supresión ácida a largo plazo
Inmunodeficiencia	Inmunodeficiencias hereditarias Inmunodeficiencia adquirida (p. ej., SIDA, desnutrición grave)
Multifactorial	Pancreatitis crónica Enfermedad celíaca Esprúe tropical Enfermedad de Crohn Fibrosis quística Falla intestinal Enteropatía por radiación Enfermedad hepática Enfermedad renal terminal

## Hipoclorhidria

Se ha sugerido que el uso crónico de inhibidores de bomba de protones está asociado al SIBO, sin embargo la evidencia es contradictoria y esta asociación solo se ha demostrado en estudios en el que el SIBO se diagnosticó por cultivo intestinal. La evidencia parece sugerir que la hipoclorhidria es un importante cofactor en el desarrollo del SIBO cuando coexiste con otros factores predisponentes.

## Inmunodeficiencia

La hipogammaglobulinemia hereditaria y adquirida se ha asociado a la presencia de SIBO. De la misma manera los trastornos de la inmunidad celular como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas del SIBO son poco específicos. Habitualmente hasta dos terceras partes de los pacientes con SIBO reportan dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea y flatulencia<sup>3</sup>.

La diarrea típicamente puede tener características malabsortivas, como lentería y esteatorrea, lo que lleva a pérdida de peso y desnutrición. La malabsorción puede incluir a vitaminas liposolubles (A, D y E), vitamina B12 y hierro, con las subsecuentes anemia microcítica o macrocítica, polineuropatía y desórdenes del metabolismo óseo<sup>4</sup>. El ácido fólico producido por las bacterias puede ser asimilado por el huésped y dar lugar a la característica combinación de niveles elevados de ácido fólico y niveles deprimidos de B12 en la sangre. También se ha identificado con algunas especies de bacterias la producción de vitamina K (menaquinonas) que, de manera independiente o combinada con la absorción aumentada por mayor permeabilidad intestinal, pueden llevar a la necesidad de ajustes de las dosis de los anticoagulantes anticumarínicos<sup>2</sup>.

## DIAGNÓSTICO DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

Se han descrito varios métodos para el diagnóstico del SIBO, cada uno con fortalezas y limitaciones. Los métodos actuales incluyen aspiración de líquido del intestino delgado para cultivo cuantitativo, y las pruebas de hidrógeno en aire espirado con glucosa y lactulosa. La elección de la

mejor prueba dependerá del contexto la atención (clínica o de investigación) y recursos disponibles.

### Aspiración de líquido del intestino delgado para cultivo cuantitativo

Cuando se aspira líquido del intestino delgado de sujetos sanos el recuento bacteriano suele ser inferior ( $10^3$ ) en el duodeno y ( $10^4$ ) en yeyuno. El microbioma pasa de bacterias aerobias en las regiones proximales a bacterias anaerobias en el intestino delgado distal y el colon. Estos son los fundamentos fisiológicos de la aspiración de líquido del intestino delgado para el cultivo cuantitativo. La adecuada realización de esta prueba resulta costosa, requiere entrenamiento, la infraestructura adecuada y no está exenta de riesgos.

En los estudios iniciales se definió el SIBO como la presencia de más de  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) de líquido aspirado. Estas observaciones se realizaron principalmente en pacientes con Y de Roux o una anatomía en asa ciega. En la actualidad este corte solo sería válido en pacientes sometidos a enteroscopia con intubación y aspiración de líquido yeyunal.

En la clínica es mucho más común la aspiración de líquido de duodeno proximal mediante una esofagogastroscopia o la colocación de una sonda enteral con guía por fluoroscopia, con un corte de diagnóstico de más de  $10^3$  UFC/ml de líquido aspirado.

El método más popular y práctico es la técnica de Rao<sup>5</sup>, la cual consiste en la intubación por esófago y paso del endoscopio directamente a la segunda porción del duodeno, una insuflación mínima de aire y sin aspiración de líquido. En este punto, se coloca un catéter estéril en el canal de trabajo del endoscopio y se aspiran de 3 ml de líquido. Una vez recogido el fluido, la muestra se coloca en un recipiente estéril y se transporta inmediatamente al laboratorio de microbiología para someterla a un cultivo cuantitativo.

Independientemente de cómo se obtenga un aspirado, existe un gran riesgo de contaminación, error de muestreo o manipulación incorrecta de la muestra. También existe la posibilidad de que el intestino delgado no contenga una cantidad suficiente de líquido para la recolección, exponiendo al paciente a los riesgos del procedimiento sin el beneficio de obtener un diagnóstico. Aunque la aspiración de líquido del intestino delgado proporciona una evaluación directa del sobrecrecimiento bacteriano y todavía se considera el estándar de oro para el diagnóstico, sus múltiples limitaciones hacen que no se utilice en la práctica clínica. La principal utilidad de esta prueba está en el diagnóstico diferencial de casos complejos y con propósitos de investigación.

### Pruebas de hidrógeno en aire espirado

Las pruebas del aire espirado miden la concentración de gases como el hidrógeno, el metano o el sulfuro de hidrógeno en el aire exhalado tras la administración oral de lactulosa o glucosa. Estas pruebas se basan en el hecho de que las células del cuerpo humano no producen los gases que se miden, y el aumento de los niveles de esos gases en el aire exhalado indica un aumento del metabolismo de los carbohidratos no digeridos que sufren fermentación por parte de los microorganismos presentes en el intestino delgado.

La prueba de aire espirado para el diagnóstico de la SIBO es no invasiva y es menos costosa, aunque su sensibilidad y especificidad son limitadas. La concordancia diagnóstica entre el cultivo de aspirado del intestino delgado y las pruebas de aire espirado es de aproximadamente el 65%<sup>6</sup>.

La prueba de hidrógeno en el aliento utiliza actualmente 1 de 2 sustratos para la prueba, 75 g de glucosa o 10 g de lactulosa, los cuales son disueltos en 240 ml de agua. La glucosa es un monosacárido que se absorbe ávidamente en el intestino delgado proximal. En pacientes con una capacidad de absorción y un tránsito intestinal normales, la glucosa ingerida por vía oral se absorbe por completo en el duodeno y el yeyuno, sin llegar sustrato al íleon o al colon. Por lo tanto, un aumento de la excreción de hidrógeno en el aire espirado debería representar una fermentación que se produce en algún lugar del estómago o del intestino delgado proximal. En cambio, la lactulosa es un disacárido sintético no digerible y no absorbible por el intestino delgado humano normal. Con este sustrato se realiza un muestro de todo el intestino delgado y al llegar al colon es fermentado por las bacterias del colon, lo que ofrece la posibilidad de mejorar la sensibilidad, pero reduce la especificidad<sup>7</sup>.

El consenso de Norteamérica<sup>8</sup> ofrece recomendaciones sobre las indicaciones, la preparación, la metodología y la interpretación de las pruebas de aire espirado. Previo a la realización de una prueba de aire espirado es crucial seguir las guías de preparación del paciente:

1. Evitar el uso de antibióticos cuatro semanas antes de la prueba.
2. Los procinéticos y laxantes se deberán suspender al menos una semana antes.
3. Se deben suspender alimentos fermentables como carbohidratos complejos (fibra) el día previo a la realización de la prueba.
4. La prueba se debe realizar tras un ayuno de 8 a 12 horas.
5. Se deberá evitar fumar el día de la prueba.

**Tabla 2. Esquemas antibióticos en el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)**

Antibiótico	Dosis	Duración (días)
Amoxicilina/ácido clavulánico	875 mg cada 12 horas	10-14
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 horas	10-14
Doxiciclina	100 mg cada 12 horas	10-14
Metronidazol	150 mg cada 8 horas	10-14
Norfloxacino	400 mg cada 12 horas	10-14
Rifaximina	550 mg cada 8 horas	14
Tetraciclina	250 mg cada 6 horas	10-14
Trimetoprima/sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 horas	10-14

6. Durante la prueba se debe limitar la actividad física.

7. No es necesario suspender los inhibidores de bomba de protones antes de la prueba.

Se considera una prueba positiva si se observa un aumento de la concentración de hidrógeno exhalado de al menos 20 partes por millón (ppm) con respecto al valor basal en los 90 min siguientes a la medición inicial tras la administración oral del sustrato. Cualquier aumento en la concentración de hidrógeno después de 90 min refleja fermentación colónica del sustrato administrado.

## TRATAMIENTO DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

El objetivo del tratamiento del SIBO debe ser eliminar o disminuir la carga bacteriana en el intestino delgado y prevenir la recurrencia del síndrome. Los antibióticos representan una elección obvia para la eliminación bacteriana inicial del intestino delgado. La segunda faceta de la terapia se centra en el tratamiento de la causa subyacente y la patogénesis del sobrecrecimiento bacteriano recurrente.

### Terapia antibiótica

Dado el riesgo creciente de resistencia bacteriana, infecciones oportunistas, como *Clostridioides difficile*, y los efectos adversos de los antibióticos, es prudente recomendar que el SIBO se diagnostique mediante pruebas objetivas antes de iniciar una terapia antibiótica. Sin embargo esto no siempre es posible y puede emplearse la prueba terapéutica. Por lo tanto los síntomas del paciente, los factores predisponentes y el juicio clínico son importantes para tomar la decisión de iniciar tratamiento.

Afortunadamente la mayor evidencia de tratamiento antibiótico disponible pertenece a la rifaximina. Este fármaco tiene un buen perfil de seguridad, no se absorbe en el tracto gastrointestinal, se disuelve bien en la bilis, tiene

efectos antibacterianos de amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas, y sus efectos secundarios son comparables a los del placebo<sup>4</sup>. La dosis recomendada de rifaximina es 550 mg tres veces al día por dos semanas, con una eficacia de tratamiento de hasta el 87%.

El segundo grupo de antibióticos más estudiados para el tratamiento del SIBO son las quinolonas. Se ha reportado una tasa de éxito entre el 71 y el 100% con ciprofloxacino, sin embargo es importante destacar que los ensayos en los cuales se ha evaluado tiene un pequeño número de sujetos con patologías específicas (enfermedad de Crohn, esteatosis hepática no alcohólica y pacientes pediátricos con fibrosis quística), por lo que es difícil poder generalizar estos hallazgos a la población general.

Otros antibióticos han sido aún menos estudiados, e incluyen la amoxicilina en combinación con ácido clavulánico, metronidazol, tetraciclina, doxiciclina y trimetoprima/sulfametoxazol. En la tabla 2 se resumen la dosis y duración recomendadas de los antibióticos.

La recurrencia del SIBO después del tratamiento antibiótico es más la regla que una excepción. En un estudio que evaluó la frecuencia de recidiva de SIBO en 80 adultos tras un tratamiento antibiótico se observó una tasa de recidiva del 12.6% a los tres meses, del 27.5% a los seis meses y del 43.7% a los nueve meses.

La práctica ampliamente aceptada y recomendada del retratamiento antibiótico tras la recurrencia del SIBO se basa únicamente en pruebas anecdóticas y opiniones de expertos. En consecuencia, no existen enfoques de tratamiento universalmente aceptados.

Los autores ofrecemos las siguientes recomendaciones: la frecuencia del tratamiento deberá basarse en los síntomas del paciente para evitar en lo posible el uso repetido de antibióticos y la conducta de establecer periodos de tiempo predeterminados para el retratamiento deberá evitarse; en situaciones en las que el retratamiento sea necesario en un plazo corto (< 3 meses), se recomienda utilizar un régimen antibiótico distinto al tratamiento anterior.

## Estrategias dietéticas

Aunque las intervenciones dietéticas para el tratamiento del SIBO parecen prometedoras, los estudios siguen siendo escasos y de baja calidad, lo que limita su aplicación clínica. Por lo tanto, es importante evitar la prescripción de dietas restrictivas, ya que en conjunto a los casos más graves del SIBO con malabsorción pueden conllevar un alto riesgo nutricional. Se necesitan más estudios bien diseñados para respaldar la aplicabilidad clínica de las dietas como tratamiento del SIBO<sup>10</sup>.

## Otras intervenciones

Actualmente no hay datos concluyentes que apoyen el papel de los probióticos en el tratamiento del SIBO y la mayoría de los estudios publicados evalúan a pacientes con síndrome de intestino irritable en los que se diagnosticó SIBO. Además, se ha observado que el uso de probióticos puede causar SIBO y acidosis d-láctica, por lo que los autores desaconsejamos su uso.

Existe la creencia generalizada de que el restablecimiento de la motilidad gastrointestinal normal puede reducir el riesgo de SIBO, sin embargo los datos publicados que apoyan esta hipótesis son escasos. El uso de procinéticos debe obedecer a otras indicaciones que el paciente tenga y no se recomienda como una terapia dirigida para el SIBO.

Se encuentran en estudio diferentes terapias herbales para el tratamiento del SIBO, ya que se ha observado un efecto antimicrobiano en un gran número de plantas. La evidencia acumulada hasta el momento no es suficiente para recomendar su uso.

## Estrategias para la prevención del sobrecrecimiento bacteriano

Es importante destacar que el tratamiento de la causa subyacente representa el principal modo de prevención. La evaluación del paciente con sospecha de SIBO debe incluir la identificación de factores predisponentes potencialmente corregibles, como un asa ciega, una estenosis del intestino delgado o una fístula coloentérica. Estos datos muchas veces pueden obtenerse en la historia clínica con el antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, radioterapia de abdomen o pelvis, cirugías previas del tubo digestivo y sus complicaciones, enfermedades metabólicas mal controladas, antecedente de pancreatitis de repetición o enfermedad celíaca, por nombrar algunas. Cuando la causa no resulta evidente, es prudente buscar los trastornos enumerados en la tabla 1 y realizar el tratamiento dirigido.

## CONCLUSIONES

El SIBO es una enfermedad en la que el intestino delgado está anormalmente colonizado por un mayor número y tipos anormales de bacterias que puede llevar a mala digestión y malabsorción de nutrientes.

La mayoría de los pacientes con SIBO presentan distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal o diarrea.

Existen múltiples trastornos que predisponen a SIBO al alterar los mecanismos de defensas de la mucosa del intestino delgado que previenen su colonización anormal por bacterias. Es importante identificar los factores predisponentes para poder incidir de forma efectiva y evitar recurrencias.

El cultivo del líquido aspirado duodenal se considera el estándar de oro, sin embargo es una prueba impráctica, costosa y con riesgos. Se recomienda realizar el diagnóstico mediante una elevación > 20 ppm de la basal en la prueba de hidrógeno espirado, tras la administración glucosa o lactulosa. Cuando estos métodos no están disponibles y se cuenta con una alta sospecha clínica, se puede utilizar una estrategia de prueba terapéutica.

El tratamiento recomendado es rifaximina 550 mg tres veces al día por dos semanas. De forma simultánea se deberán corregir las deficiencias nutricionales que presente el paciente y corregir dentro de lo posible los factores predisponentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020; 159(4):1526-32.
2. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022;163(3):593-607.
3. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroen*. 2019;10(10):e00078.
4. Skrzydło-Radomańska B, Cukrowska B. How to Recognize and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth? *J Clin Medicine*. 2022;11(20):6017.
5. Karunaratne TB, Sharma A, Rao SSC. Small-bowel aspiration during upper esophagogastroduodenoscopy: Rao technique. *Videogic*. 2021;6(4):152-4.
6. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol*. 2020;26(1):16-28.
7. Ginnebaugh B, Chey WD, Saad R. Small Intestinal Bacterial Overgrowth How to Diagnose and Treat (and Then Treat Again). *Gastroenterol Clin N*. 2020;49(3): 571-87.
8. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterology*. 2017;112(5):775-84.
9. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Recurrence After Antibiotic Therapy. *Am J Gastroenterology*. 2008;103(8):2031-5.
10. Souza C, Rocha R, Cotrim HP. Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence? *World J Clin Cases*. 2022;10(15):4713-6.



## Intestino irritable y sobrecrecimiento bacteriano

María Celina Rodríguez Leal y Juan Ramón Ortiz Martínez

### SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

#### Definición

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal caracterizado por dolor abdominal y crónico y hábitos intestinales alterados en ausencia de causa orgánica; es la afección gastrointestinal más común y aproximadamente representa el del 25 al 50% de las referencias a gastroenterólogos.

#### Epidemiología

La prevalencia del SII es aproximadamente del 10 al 15%, con una amplia variación por región geográfica. La prevalencia es menor en pacientes de 50 años y mayor en mujeres en comparación con los hombres, además las mujeres son más propensas a padecer SII con estreñimiento en comparación con los hombres.

El SII está asociado a otras condiciones como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, dolor torácico no cardíaco, depresión mayor, ansiedad y somatización.

#### Etiología

En cuanto a la fisiopatología del SII se ve como el resultado de la interacción de diferentes factores como la motilidad gastrointestinal, hipersensibilidad visceral, inflamación intestinal, las causas postinfecciosas, alteración en la microflora fecal, el sobrecrecimiento bacteriano, la sensibilidad a los alimentos, causas genéticas y disfunción psicossocial.

#### Manifestaciones clínicas

El SII se caracteriza por dolor abdominal crónico y hábito intestinales alterados. El dolor se describe como

calambres con intensidad variable y exacerbaciones periódicas, y se relaciona frecuentemente con la defecación. En algunos pacientes el dolor se alivia con la defecación, pero en algunos otros hay un empeoramiento del dolor con esta. También los pacientes informan que el estrés o las comidas aumentan el dolor y con frecuencia experimentan hinchazón abdominal, flatulencias y eructos.

La diarrea generalmente se caracteriza por heces blandas de pequeña a moderada cantidad con mayor frecuencia por las mañanas o después de las comidas. La sintomatología de la diarrea está precedida por calambres abdominales inferiores, urgencia y sensación de evacuación incompleta o tenesmo. Un porcentaje elevado de pacientes informan secreción de moco en las heces. El sangrado en las heces, heces de gran volumen, diarrea nocturna o heces grasosas no están asociadas a SII.

El estreñimiento es descrito por la mayoría de los pacientes como heces en forma de gránulo y refieren tenesmo incluso cuando el resto está vacío.

#### Diagnóstico

Se debe de sospechar de SII en pacientes con dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados tomando en cuenta criterios basados en los síntomas para estandarizar el diagnóstico de SII. Los más utilizados son los criterios de Roma IV, como se describe en la tabla 1.

Los subtipos de SII se reconocen en función del hábito intestinal predominantemente del paciente en días con evacuaciones intestinales anormales y para establecerse con confianza el paciente debe de ser evaluado sin uso de medicamentos para tratar anomalías del hábito intestinal. Los subtipos de SII comprenden SII con estreñimiento predominante, SII con diarrea predominante, SII con hábitos intestinales mixtos o SII no clasificado.

En general ante la sospecha de SII en los pacientes se deben identificar otras posibles causas de síntomas similares. Se debe utilizar la escala de forma de las heces de

Tabla 1. Criterios de Roma IV para diagnóstico de síndrome inflamatorio intestinal
<b>Presencia de dolor abdominal recurrente, presente al menos 1 día a la semana, con 2 o más de las siguientes características:</b>
1. Se asocia a la defecación 2. Está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones 3. Está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico
<i>Adaptada de Lacy et al., 2021<sup>9</sup>.</i>

Bristol (Fig. 1) para registrar la consistencia de estas. Investigar sobre antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colorrectal y enfermedad celíaca.








No existen pruebas de laboratorio confiables, pero se utilizan pruebas de laboratorio para excluir un diagnóstico alternativo. Estos exámenes de laboratorios incluyen biometría hemática completa, calprotectina fecal o lactoferrina fecal, prueba de heces para giardiasis, pruebas serológicas para enfermedad celíaca, niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

Otras pruebas de acuerdo con la presentación clínica son exámenes para la detección de cáncer colorrectal, radiografía abdominal para evaluar la acumulación de heces, manometría anorrectal y prueba de expulsión con balón para descartar defecación disinérgica. No se recomienda realizar pruebas de alergias alimentarias y sensibilidad alimentaria en todos los pacientes con SII, a no ser que existan síntomas relacionados con una alergia alimentaria.

Se debe realizar evaluación adicional basada en la presencia de características de alarma como inicio de los síntomas en pacientes mayores de 50 años, sangrado rectal o melena, diarrea nocturna, dolor abdominal progresivo, pérdida de peso inexplicable, anemia por deficiencia de hierro, antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer colorrectal.

## Tratamiento

El pilar de la terapia en pacientes con SII es una buena relación médico-paciente. En pacientes con síntomas leves que no afectan la calidad de vida la recomendación inicial son cambios en el estilo de vida y modificaciones en la dieta. Aconsejar a los pacientes que su padecimiento no

Escala de Bristol	
Tipo 1	 Pedazos duros separados. Como nueces (difícil excreción)
Tipo 2	 Con forma de salchicha, pero grumosa (compuesta de fragmentos)
Tipo 3	 Con forma de salchicha, pero con grietas en la superficie
Tipo 4	 Con forma de salchicha (o serpiente) pero lisa y suave
Tipo 5	 Trozos pastosos con bordes bien definidos
Tipo 6	 Pedazos blandos y esponjosos con bordes irregulares
Tipo 7	 Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

**Figura 1.** Interpretación de la consistencia de las heces de acuerdo con la fundación Roma

aumenta el riesgo de malignidad y el médico debe involucrar al paciente en las decisiones de tratamiento.

La dieta con eliminación de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables de la dieta (FODMAP) se recomienda para mejorar los síntomas globales.

La fibra dietética soluble se utiliza para tratar los síntomas globales del SII, además ofrece una variedad de beneficios generales para la salud siempre y cuando la ingesta sea de 25 a 35 gramos por día.

El aceite de menta se ha utilizado para aliviar los síntomas globales del SII, dado que relaja el músculo liso mediante el bloqueo de los canales de calcio por parte del l-mentol.

El polietilenglicol es un laxante osmótico utilizado para mejorar la frecuencia y consistencia de las heces en pacientes con estreñimiento, sin embargo en pacientes con SII de predominio estreñimiento no se ha logrado demostrar el beneficio en los síntomas generales.

La lubiprostona, linaclotida y plecanatida tienen una recomendación fuerte para tratar los síntomas generales del SII de predominio estreñimiento. En caso de no presentar respuesta favorable a los medicamentos mencionados previamente se recomienda tegaserod para SII de predominio estreñimiento en mujeres menores de 65 años con uno o menos factores de riesgo cardiovascular.

La rifaximina es un antibiótico no absorbible aprobado para el SII predominio de diarrea dada la hipótesis de que una parte de estos pacientes tienen microbioma anormal. Mejora tanto el dolor abdominal como la

consistencia de las heces con un perfil de seguridad adecuado y eficaz para los pacientes con síntomas de SII de predominio diarrea.

La eluxadolina está aprobada para el tratamiento de hombres y mujeres con SII de predominio diarrea. Está contraindicado en pacientes con antecedente de pancreatitis, colecistectomía, alcoholismo activo y en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C.

Los antidepresivos tricíclicos incluyen amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina. Estos agentes mejoran los síntomas generales del SII de estreñimiento, diarrea o ambos.

Se recomienda la psicoterapia dirigidas al intestino combinado con terapia médica en paciente con estabilidad emocional o no y con cualquier subtipo de SII, dado que no se han informado efectos adversos y hay un beneficio a largo plazo aun después de interrumpidas.

El uso de antiespasmódicos, secuestradores de ácidos biliares y trasplante fecal no son una recomendación fuerte para los síntomas globales del SII, dado que no hay estudios que establezcan una definición estándar para su utilización y los efectos adversos son comunes, por lo tanto el uso de estas terapias queda a discreción del médico.

## SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO

### Definición

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) hace referencia a la colonización por microorganismos aeróbicos y anaeróbicos excesivamente en el intestino delgado que causan dolor abdominal, hinchazón y cambio en el hábito intestinal.

### Epidemiología

No existe epidemiología clara sobre el SIBO, pero su incidencia aumenta con la edad.

### Etiología

En el intestino delgado existen relativamente pocas bacterias en comparación con el colon debido a la acción del ácido gástrico, las secreciones pancreático-biliares, las células inmunitarias locales, la estructura y la peristalsis anterógrada del intestino delgado atrapan y barren las bacterias hacia el colon, pero las alteraciones de

cualquiera de los procesos antes mencionados pueden predisponer a los pacientes a desarrollar SIBO y se deben de tomar en cuenta cuatro mecanismos principales: a) dismotilidad intestinal; b) cambios anatómicos; c) secreciones gastrointestinales alteradas, y d) deterioro de la inmunidad intestinal.

### Manifestaciones clínicas

La manera de presentación clínica de SIBO es una variedad de síntomas inespecíficos que incluyen pérdida de peso, hinchazón, flatulencias, diarrea, dolor y distensión abdominal que imita otros trastornos gastrointestinales. La diarrea crónica e hinchazón son los síntomas más comunes, pero la frecuencia de cada uno de los síntomas varía entre los pacientes.

### Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de SIBO con frecuencia se considera al aspirado de duodeno o yeyuno como estándar de oro. En un cultivo de aspirado de intestino delgado una concentración  $> 10^3$  UFC/ml (unidades formadoras de colonias/mililitro) es diagnóstico de SIBO. Las especies más comunes identificadas son *Bacteroides*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*. Este método diagnóstico normalmente no se utiliza por ser un procedimiento invasivo, difícil, con tiempo y costo elevados.

Las pruebas de aliento se consideran la investigación de primera línea, dado que no son invasivas, son seguras y fáciles de realizar. La prueba de aliento funciona con el metabolismo de un sustrato (lactulosa, fructosa o glucosa) por la flora bacteriana que producirá hidrógeno o metano que se absorbe y posteriormente se excreta en la respiración para luego ser medido, pero no existe un criterio diagnóstico universalmente aceptado para SIBO en pruebas de aliento, aunque el consenso norteamericano y la Asociación de Fisiólogos Gastrointestinales del Reino Unido hacen algunas recomendaciones, como se muestra en la tabla 2.

### Tratamiento

El punto clave en el manejo del SIBO es identificar el factor predisponente para tratarlo objetivamente utilizando una combinación de medidas dietéticas, estilo de vida, y medidas quirúrgicas, como se muestran en la tabla 2. Los antibióticos son el pilar del tratamiento, pero no se ha establecido un protocolo universal claro.

**Tabla 2. Interpretación de las pruebas de aliento**

1. Un aumento  $\geq 20$  ppm desde el inicio en hidrógeno durante la prueba de aliento debe considerarse positivo para las pruebas con fructosa y lactosa
  2. Un aumento  $\geq 20$  ppm desde el inicio en hidrógeno en 90 minutos debe considerarse como positiva para SIBO
  3. Un nivel  $\geq 10$  ppm positivo para metano en una prueba de aliento
- La prueba de aliento tiene una sensibilidad más baja (con glucosa 44%, con lactulosa 31%), pero mayor sensibilidad (con glucosa 80%, con lactulosa 86%) en comparación con el aspirado del intestino delgado mediante endoscopia

SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.  
Adaptada de Ahmed et al., 2022<sup>10</sup>.

## SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO

### Prevalencia y predictores de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con síndrome inflamatorio intestinal

De acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Chen et al.<sup>11</sup> en donde incluyeron 50 estudios para estimar la prevalencia e identificar los predictores de SIBO y SII, se documentó que la prevalencia general de SIBO en SII es del 38% y los pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino tienen 4.7 veces más probabilidad de padecer de SIBO en comparación con los controles sanos; la prevalencia agrupada fue mayor (40%) en los pacientes a los cuales se les diagnóstico SIBO mediante pruebas de aliento en comparación con los que el diagnóstico fue por cultivos (19%). De los pacientes que tenían SII, el sexo femenino, mayor edad (3.1 años) y tener SII predominio de diarrea tienen mayor probabilidad de padecer SIBO de 1.5 a 1.7 veces más, respectivamente; el uso de inhibidores de bomba de protones no se asoció con SIBO<sup>1</sup>.

### Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en diferentes subtipos de síndrome inflamatorio intestinal

Ghoshal et al. realizaron un metaanálisis para identificar SIBO en diferentes subtipos de SII. Obtuvieron un total de 37 estudios con 6,975 pacientes de hospitales de tercer nivel de atención. El diagnóstico de SIBO se realizó mediante pruebas de aliento de hidrógeno con lactosa, con glucosa y por cultivo de aspirado de yeyuno. Para el diagnóstico de SII se utilizaron los criterios de Roma II y

III. Encontraron una prevalencia de entre el 4.3 y el 83.7% de SIBO en pacientes que cumplen los criterios de SII. Los pacientes con diagnóstico de SII con predominio de diarrea tenían SIBO 1.4 veces más que los otros subtipos de SII. No hubo diferencias estadísticamente significativas para SIBO en otros subtipos de SII<sup>2</sup>.

### Diferencias de microbioma fecal en sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y síndrome inflamatorio intestinal predominio de diarrea

Wu et al. realizaron un estudio de casos y controles donde se correlacionó la presencia de SIBO en pacientes con diagnóstico de SII predominio de diarrea por los criterios de Roma IV. El diagnóstico de SIBO se realizó por prueba de aliento con lactosa. Los pacientes con diagnóstico de SII predominio de diarrea se asignaron a un subgrupo SIBO negativo y SIBO positivo para evaluar los síntomas y la microbiota fecal. El resultado fue una prevalencia de SIBO en pacientes con SII predominio de diarrea del 51.7 frente al 16.7% de los controles sanos. Las diferencias de la microbiota fecal fue un aumento significativo de *Prevotella*, *Bacteroides* y *Faecalibacterium* en pacientes con SII predominio de diarrea, mientras que en los pacientes con SII predominio de diarrea sin SIBO predominaban *Bacteroides*, *Escherichia/Shigella* y *Faecalibacterium*. La sintomatología de los pacientes con SII predominio de diarrea con SIBO es más severa y tiene una calidad de vida más deteriorada. Estos resultados indican que un nivel alto de *Prevotella* podría ser un factor esencial para empeorar las molestias gastrointestinales de los pacientes con SII predominio de diarrea<sup>3</sup>.

### Nivel de bilirrubina total asociado con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en síndrome inflamatorio intestinal

Se realizó una revisión retrospectiva por parte de Kim et al. para determinar si la bilirrubina total está asociada o no con SIBO en los subtipos de SII tomando en cuenta que la bilirrubina es un marcador de estrés oxidativo. Los datos de pacientes que se analizaron tenían diagnóstico de SII y SIBO, se incluyeron en total 529 sujetos. Los resultados fueron SIBO positivo en SII predominio de diarrea en el 53%, en SII predominio de estreñimiento del 30.9% y SII predominio mixto un 15.9%, respectivamente. La bilirrubina total en promedio fue de 1.14 y 0.76

mg/dl en pacientes con SII predominio de diarrea con o sin SIBO, 0.86 y 0.81 mg/dl en pacientes con SII predominio de estreñimiento con o sin SIBO y 0.82 y 0.93 mg/dl en pacientes con SII predominio mixto con o sin SIBO; sin embargo los valores de ambos se mantuvieron dentro de la normalidad. Se documentó que después del tratamiento para SIBO los niveles de bilirrubina total y sintomatología general disminuyeron. Se demostró una asociación entre la concentración elevada de bilirrubina, SIBO y los subtipos de SII<sup>4</sup>.

Yang et al. estudiaron la mucosa duodenal y rectal para identificar el patrón microbiano intestinal potencial en pacientes con SII predominio de diarrea con SIBO. Las muestras de mucosa duodenal y rectal se obtuvieron endoscópicamente. Las muestras de heces frescas se tomaron inmediatamente después de la defecación y se tomaron muestras de las heces internas para evitar contaminación. En los resultados la diversidad microbiana aumentó en la mucosa duodenal y disminuyó en la mucosa rectal, mientras que no hubo cambios en el líquido duodenal ni en las heces frescas. La mucosa rectal mostró una abundancia reducida de bacterias aerobias y gramnegativas, pero aumentó la abundancia de bacterias anaerobias facultativas y grampositivas en pacientes con SII predominio de diarrea con SIBO. En general, la microbiota asociada a la mucosa duodenal y rectal tuvo una disbiosis distinta en pacientes con SII predominio de diarrea con SIBO en comparación con los pacientes sin SIBO<sup>5</sup>.

### Dieta en síndrome inflamatorio intestinal con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

En cuanto al tratamiento de SII y SIBO, debemos de tomar en cuenta la dieta tal y como lo documentaron Wielgosz-Grochowska et al. en un estudio en el que evaluaron la eficacia no solo de la terapia antibiótica, sino también de mejorar los factores del estilo de vida, especialmente los patrones dietéticos, que si bien lo recomendado para SII es una dieta baja en FODMAP, puede promover un cambio negativo en la microbiota intestinal y profundizar en estado existente de disbiosis en pacientes con SIBO. Encontraron diferentes resultados en cuanto a la dieta baja en FODMAP; como ejemplo, la mayoría de las publicaciones compara dieta baja en FODMAP, dietas tradicionales o una dieta alta en FODMAP, pero ninguno de los estudios evaluó el impacto de estas dietas en los pacientes con SII y SIBO. Documentaron que un 42% de los pacientes con diagnóstico de SII que recibieron dieta baja en FODMAP tuvieron puntajes más altos en el índice de disbiosis después de cuatro semanas, por lo que sigue

siendo incierto si una dieta baja en FODMAP es útil o necesaria en pacientes con SIBO, especialmente durante periodos prolongados de tiempo. Encontraron que la administración durante cuatro semanas de *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) disminuyó significativamente la producción de metano, con la desaparición completa del metano a menos de 5 partes por millón (ppm) en la prueba de aliento con lactulosa en un 55% de los pacientes, con la consiguiente disminución de los síntomas generales. Resultados similares ocurrieron con otros monoprobióticos como *Sacharomyces boulardii* (CNCM I 745), *Bacillus coagulans Unique* (IS) y *Saccharomyces cerevisiae* (CMCM I). Los monoprobióticos con cepas bien caracterizadas pueden tener una función favorable en la prevención de la progresión de los síntomas en SII y SIBO. Encontraron que la fibra dietética soluble debe considerarse un nutriente esencial para el crecimiento de los microorganismos beneficiosos. De manera similar documentaron que la alimentación consciente, incluido el consumo más lento, la regularidad en las comidas y la masticación suficiente, podría ayudar a disminuir el porcentaje de síntomas gastrointestinales<sup>6</sup>.

### Probióticos en síndrome inflamatorio intestinal y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

El efecto de los probióticos en pacientes con SII y SIBO se estudió por parte de Leventogiannis et al., quienes evaluaron como criterio de valoración primario la mejoría de los síntomas tras la administración de *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus plantarum* cada 12 horas por 30 días en pacientes con SII y SIBO en comparación de pacientes con SII sin SIBO. Los criterios de valoración secundarios fueron cambios en los diferentes síntomas de SII y cambio en la forma de las heces. Obtuvieron un éxito en el criterio de valoración primario, con una disminución de los síntomas en un 71.3% después de 30 días de terminado el tratamiento en comparación con el 10.6% de pacientes con SII sin SIBO. En cuanto a los resultados entre los subtipos de SII con SIBO, se beneficiaron más los pacientes con SII predominio de estreñimiento y SIBO con una disminución de los síntomas hasta en un 62.7% en comparación con el aumento del 5.6% de los síntomas en pacientes con SII sin estreñimiento y SIBO. Entre los pacientes con SII predominio de estreñimiento con SIBO hubo disminución de los síntomas en más del 50% en comparación con la disminución de los síntomas del 25% en pacientes con SII predominio de estreñimiento sin SIBO. Para el criterio de valoración de mejora en la calidad de vida las



puntuaciones más satisfactorias las obtuvieron los pacientes con SII y SIBO. De manera similar, la tasa de pacientes que lograron una defecación normal y menos días de pérdida de trabajo fue mayor entre los pacientes con SII predominio de estreñimiento y mixto con o sin SIBO<sup>7</sup>.

Yu et al. realizaron un estudio en el cual correlacionaron el SII con SIBO y el pronóstico del tratamiento. Se correlacionaron 127 pacientes con SII que según el resultado de la prueba de aliento se dividieron en grupos SII SIBO positivo y SIBO negativo contra 90 pacientes sanos. Los pacientes con SIBO positivo se subdividieron en grupo con antibióticos, grupo con probióticos y grupo placebo, además se comparó la tasa de conversión negativa de SIBO, la mejoría de los síntomas, el nivel sérico de interleucina [IL] 1b e IL-10 en este grupo de pacientes. El diagnóstico de SII se basó en los criterios de Roma III, mientras que el diagnóstico de SIBO fue con prueba de aliento con lactulosa, los niveles de IL-1b (factor proinflamatorio) e IL-10 (factor antiinflamatorio) se realizaron por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; los síntomas se midieron por cuántas veces por semana aparecía dolor abdominal, cuántas horas al día aparecía el dolor abdominal, presencia o ausencia de distensión abdominal y dolor abdominal durante la defecación, anormalidad en la frecuencia de defecación, características anormales y presencia de moco en esta. Los resultados en cuanto al nivel de IL-1b fue mayor en el grupo de SII en comparación con el grupo control, pero el nivel de IL-10 fue menor que en el grupo control. La incidencia de SIBO en los pacientes con SII fue del 79.53% y la incidencia de SIBO en el grupo control fue del 16.67%. Del grupo de pacientes con SIBO positivo y SIBO negativo el nivel de IL-1b fue mayor en el grupo SIBO positivo, mientras que el nivel de IL-10 fue menor en comparación con el grupo SIBO negativo. Las puntuaciones de los síntomas de los tres subgrupos de pacientes con SII con SIBO antes del tratamiento no fueron estadísticamente diferentes, las puntuaciones de los síntomas en los grupos de antibióticos y probióticos fueron significativamente más bajas posterior al tratamiento en comparación con el grupo

placebo, pero las puntuaciones antes y después del tratamiento con placebo no fueron diferentes. Respecto a los niveles de IL-1b e IL-10, tuvieron un resultado similar con mejoría en los grupos de antibióticos y probióticos con nivel más bajo de IL-1b y más alto de IL-10. La tasa de conversión negativa en pacientes con SII con SIBO en el grupo de pacientes que utilizaron antibióticos y probióticos fue mayor que en el grupo placebo, pero sin significancia estadística entre los grupos de antibióticos y probióticos para la mejoría clínica. Los síntomas mejoraron en los pacientes en el grupo de SII con conversión negativa a SIBO en comparación con el grupo conversión no negativa<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201.
2. Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, et al. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(6):922-31.
3. Wu KQ, Sun WJ, Li N, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing mainly Prevotella abundance. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(12):1419-25.
4. Kim SY, Seo YS, Lee ES, et al. Total Bilirubin Is Associated with Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(3):344-52.
5. Yang M, Zhang L, Hong G, et al. Duodenal and rectal mucosal microbiota related to small intestinal bacterial overgrowth in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):795-805.
6. Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(16):3382.
7. Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G, et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11(2):627-34.
8. Yu X, Li Y, Xiang F, et al. Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome and the prognosis of treatment. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):3364-70.
9. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44.
10. Ahmed JF, Padam P, Ruban A. Aetiology, diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Frontline Gastroenterol*. 2022;14(2):149-54.
11. Chen B, Jae-Woo K, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(7):807.

# Papel de la disbiosis en la patogénesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica

Miguel Ángel Valdovinos

## INTRODUCCIÓN

Una gran variedad de comunidades microbianas (microbiota) y sus genes (microbioma) se encuentran presentes en el cuerpo humano con funciones fundamentales en la salud y con un rol significativo en diversas patologías<sup>1</sup>. Los microorganismos del cuerpo humano incluyen bacterias, virus, hongos y arqueas. Las bacterias son las más estudiadas y se estima que su número supera en 10 veces el número de células del cuerpo humano y contiene 150 veces más genes que el genoma humano<sup>2</sup>. La composición bacteriana de la microbiota del tracto gastrointestinal (GI) ha sido tema importante de estudio e investigación durante la última década. Ahora conocemos la importancia del papel fundamental de los microorganismos intestinales y sus metabolitos en nutrición y metabolismo<sup>3</sup>, mecanismos de inmunidad<sup>4</sup>, protección contra agentes patógenos y otras funciones fisiológicas. Por otro lado, la disbiosis, o la alteración en la composición de la microbiota intestinal, se ha asociado con diferentes patologías GI, tales como enfermedad inflamatoria intestinal<sup>5</sup>, síndrome de intestino irritable<sup>6</sup>, infección por *Clostridium difficile*<sup>7</sup> y cáncer GI<sup>8</sup>.

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 140 especies de bacterias en el tercio distal del esófago<sup>9,10</sup>. Diversos estudios han demostrado que el microbioma de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esófago de Barret (EB) y adenocarcinoma esofágico (ACE)<sup>11,12</sup> y esofagitis eosinofílica (EEO)<sup>13</sup> es diferente del microbioma de sujetos sanos. Estos hallazgos sugieren un rol de la disbiosis en cuanto a inflamación y carcinogénesis del esófago.

## MICROBIOMA NORMAL DEL ESÓFAGO

Los estudios iniciales que usaron muestras de lavados, cepillados y biopsias esofágicas sugirieron que el esófago normal tenía microorganismos transitorios provenientes de la orofaringe por la deglución o del estómago debido al reflujo gastroesofágico<sup>14</sup>.

En estos estudios se encontró que la bacteria más numerosa en el esófago y orofaringe de sujetos sanos fue *Streptococcus viridans*. Otras bacterias frecuentemente encontradas fueron *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. y *Prevotella* spp.<sup>9,15</sup>. Estos hallazgos sugieren que el esófago humano puede estar colonizado por flora residente propia del esófago aunque presenta similitudes con la microbiota presente en la cavidad oral. Estudios recientes han demostrado que el esófago tiene una microbiota compleja. En los últimos años se ha empleado tecnología libre de cultivos para la identificación de microorganismos y caracterizar la microbiota esofágica de sujetos sanos y enfermos<sup>16</sup>. Los estudios llevados a cabo con técnicas moleculares para caracterizar la microbiota esofágica han demostrado que la mayoría de las bacterias esofágicas son conocidas y cultivables. Pei et al.<sup>10</sup>, utilizando reacción en cadena de polimerasa (PCR) de ácido ribonucleico ribosomal (ADNr) 16S de amplio espectro, encontraron que miembros de seis filos (*Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *TM7*) estaban representados en el esófago de sujetos sanos. *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonellaceae* fueron los géneros más prevalentes en biopsias esofágicas. Fillon et al.<sup>17</sup> caracterizaron el microbioma esofágico en niños con mucosa normal con un dispositivo novedoso que consiste en una

cápsula atada a una cuerda llamado Enterotest™ (EST). Los autores encontraron que la diversidad de la microbiota a nivel de filos era similar tanto en las biopsias como con EST. *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonellaceae* fueron los géneros predominantes en las muestras de esófago, corroborando hallazgos similares al estudio previo.

## MICROBIOMA DEL ESÓFAGO EN ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO, ESÓFAGO DE BARRETT Y ADENOCARCINOMA

Varios estudios han analizado y comparado la composición de la microbiota esofágica de sujetos sanos con la microbiota de pacientes con ERGE, EB y ACE.

En el estudio de Yang et al.<sup>18</sup> se analizó la diversidad de la microbiota en biopsias de esófago distal en sujetos con esófago normal y en pacientes con esofagitis y EB utilizando secuenciaciones de ADNr 16S. Encontraron que el microbioma esofágico se puede clasificar en dos diferentes grupos o tipos de microbiota. El tipo I tenía mayor asociación con el esófago normal, mientras que el tipo II estaba asociado con fenotipos de ERGE, incluyendo esofagitis y EB. El tipo I estaba dominado principalmente por bacterias grampositivas. El tipo II estaba compuesto por bacterias gramnegativas, incluyendo *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Spirochaetes*. La abundancia relativa de *Streptococcus*, el género dominante en el microbioma esofágico, era significativamente mayor en el microbioma tipo I (78.8%) que en el tipo II (30%). En el tipo II, el incremento relativo en la cantidad de anaerobios gramnegativos o microaerofílicos compensaba la disminución de *Streptococcus*. Los géneros predominantes fueron *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Actinomyces*. Las bacterias gramnegativas comprendían el 53.4% del microbioma del tipo II, pero solo el 14.9% del tipo I.

Liu et al.<sup>12</sup> encontraron que el total del ADN bacteriano extraído de biopsias esofágicas no fue diferente entre sujetos sanos, pacientes con esofagitis por reflujo y EB. Sin embargo, un análisis de los filos demostró que la composición esofágica era diferente. Cada grupo tenía diferente número de filos, cuatro filos en pacientes con esófago normal, seis en aquellos con esofagitis y cinco en pacientes con EB. La composición de los filos era diferente en estos pacientes. *Fusobacteria* se encontró en pacientes con esofagitis por reflujo o EB, no así en sujetos sanos.

Blackett et al.<sup>11</sup> identificaron la microbiota del esófago mediante análisis de cultivos y técnicas moleculares en biopsias esofágicas de cuatro grupos de pacientes: sujetos

con esófago normal, pacientes con esofagitis por reflujo, EB y ACE. Aislaron 111 especies pertenecientes a 26 géneros y encontraron que había una reducción significativa en el número de bacterias de pacientes con esofagitis y EB para todos los géneros, con excepción de *Campylobacter*. La especie dominante fue *Campylobacter concisus*. Estos hallazgos no se observaron en sujetos sanos o en aquellos con ACE. Es interesante que el análisis molecular de expresión de citocinas en biopsias esofágicas no mostró diferencias significativas entre paciente con ERGE y ACE y en controles sanos para citocinas proinflamatorias. Sin embargo hubo un aumento significativo en la expresión de interleucina [IL] 18 en aquellos pacientes colonizados con *Campylobacter*, comparados con aquellos no colonizados. En un estudio reciente realizado por Elliot et al.<sup>19</sup> se utilizó una técnica de muestreo microbiano mínimamente invasiva (Cytosponge) y un análisis de la microbiota con secuenciación de ARNr 16S en un grupo de 19 pacientes con ACE comparado con EB (n = 24) y controles sanos (n = 19). Encontraron que los pacientes con ACE mostraron una diversidad disminuida en tejido esofágico y tenían mayor proporción de especies ácido-resistentes y productoras de lactato como *Lactobacillus fermentum* en comparación con el grupo control. Tanto las bacterias grampositivas como gramnegativas estaban disminuidas en forma proporcional. Un dato interesante es que esta disminución en los pacientes con ACE fue independiente al tejido obtenido (tumor vs. tejido sano).

En resumen, estos cuatro estudios demostraron hallazgos importantes: a) el microbioma esofágico de pacientes con esofagitis por reflujo, EB y ACE es diferente del de sujetos con esófago normal; b) los pacientes con ACE tiene una diversidad bacteriana disminuida de forma proporcional; c) un cambio en el microbioma de abundancia relativa de grampositivos por abundancia relativa de gramnegativos en el esófago distal está probablemente asociado a fenotipos de ERGE y progresión de la enfermedad, y d) algunas especies de bacterias que colonizan el esófago de pacientes con ERGE, EB y ACE pueden inducir expresión de IL proinflamatorias. Sin embargo el efecto de posibles confusores como edad, sexo, dieta y uso de inhibidores de bomba de protones (IBP), y su relación con la microbiota esofágica aún es motivo de estudio. En un intento de establecer el papel de estos factores Desphande et al.<sup>20</sup> encontraron que la edad correlacionó positivamente con abundancia de *Streptococcus* spp. como *Streptococcus parasanguinis* e inversamente con *Prevotella melaninogenica*.

En cuanto al uso de IBP y el cambio en la microbiota esofágica, Amir et al.<sup>21</sup> compararon la microbiota en un grupo de pacientes (n = 34) antes y después de estar expuestos al IBP. La exposición demostró una disminución

de *Comamonadaceae* y aumento de especies *Clostridiales*. El grupo de Desphande encontró que el uso de IBP disminuyó la diversidad bacteriana, principalmente en pacientes con ERGE.

Algo interesante del estudio de Desphande es que identificaron tres polimorfismos genéticos relacionados con un cambio en la composición de la microbiota (NOTCH2, STEAP2-AS1 y NREP) y estos polimorfismos se han visto implicados en la carcinogénesis de ACE.

## MICROBIOMA DEL ESÓFAGO EN ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Existen pocos estudios del microbioma esofágico en pacientes con EEO. Harris et al.<sup>13</sup> analizaron la carga bacteriana y comunidades bacterianas en secreciones de la mucosa esofágica mediante PCR cuantitativa y amplificación genética de la subunidad 16S del ARNr y pirosecuenciación en niños y adultos con EEO o ERGE, con y sin tratamiento y en mucosa normal utilizando EST. Los hallazgos de este estudio fueron: a) la carga bacteriana detectada en pacientes con EEO fue significativamente mayor que en sujetos sanos y estos resultados no se vieron influenciados por el tratamiento o actividad de la enfermedad; b) la carga bacteriana identificada en pacientes con ERGE fue también significativamente mayor comparada con sujetos sanos; c) *Haemophilus* fue el género dominante en pacientes no tratados con EEO en comparación con sujetos sanos, y d) *Streptococcus* disminuyó en pacientes con ERGE y con tratamiento a base de IBP en comparación con controles. Adicionalmente Benítez et al.<sup>22</sup> caracterizaron el microbioma oral y esofágico niños con EEO y en niños controles. Los pacientes con EEO se estudiaron de forma prospectiva, antes y después de eliminación alimenticia y reintroducción dietética de comida alergénica. La composición microbiana se determinó en hisopados orales y biopsias esofágicas utilizando secuenciación de ARNr 16S. Este estudio demostró que las proporciones de comunidades bacterianas esofágicas fueron significativamente diferentes en pacientes con EEO comparado con controles sin EEO. La microbiota esofágica de EEO estaba enriquecida por *Proteobacteria*, incluyendo *Neisseria* y *Corynebacterium*, en contraste con el predominio de *Firmicutes* en el grupo control. No hubo diferencias significativas entre muestras de EEO inactiva y controles sanos. La eliminación de alimentos no produjo diferencias significativas ni en la microbiota oral ni esofágica de pacientes con EEO, mientras que la reintroducción dietética de alimentos alergénicos resultó en la abundancia de *Ganulicatella* y *Campylobacter* en el esófago.

Un estudio reciente comparó la microbiota en pacientes con EEO y pacientes con ERGE. Los resultados mostraron que los dos grupos tenían un predominio de *S. viridans*, sin embargo, el grupo de ERGE tuvo una menor diversidad bacteriana<sup>23</sup>.

De tal forma, estos estudios iniciales sugieren que el microbioma esofágico de pacientes con EEO es diferente de aquellos con esófago sano. Es posible que la actividad inflamatoria de esta enfermedad más que la EEO por sí misma sea el factor determinante en la composición de la microbiota esofágica en este grupo de pacientes. Se requieren más estudios para determinar la influencia de intervenciones dietéticas en el microbioma esofágico de pacientes con EEO.

## POSIBLE ROL DE LA DISBIOSIS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO, ESÓFAGO DE BARRET Y ADENOCARCINOMA

La fisiopatología de la ERGE es compleja y se han propuesto varios mecanismos para explicar la enfermedad. Estos incluyen la relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), alteraciones en la motilidad esofágica, retraso en el vaciamiento gástrico, pérdida de barrera antirreflujo y una reducción de la resistencia epitelial<sup>24</sup>. El EB es una complicación del reflujo gastroesofágico crónico y se define como la presencia de epitelio metaplásico columnar en el esófago que predispone a ACE. El riesgo de desarrollar ACE en pacientes con EB se ha estimado en el 0.12 a 0.4% por paciente-año. Además de reflujo gastroesofágico crónico, otros factores tales como tabaquismo, obesidad y disminución en el consumo de vegetales se han asociado con ACE<sup>26</sup>. Estudios recientes sugieren un posible papel de una alteración en el microbioma esofágico en la fisiopatología de ERGE, BE y ACE.

## VÍAS DE LIPOPOLISACÁRIDO, RECEPTORES TIPO TOLL, FACTOR NUCLEAR KAPPA B

El predominio de bacterias gramnegativas en la composición microbiana de la microbiota esofágica recientemente identificada en el espectro de ERGE, sugiere una hipótesis que pudiera explicar la patogénesis de estas enfermedades esofágicas.

Los componentes de la pared celular de las bacterias gramnegativas como lipopolisacáridos (LPS), flagelina y lipopéptidos tienen la capacidad de inducir una respuesta inflamatoria mediante la activación de receptores tipo

*toll* (TLR), que a su vez induce una activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) a nivel nuclear para la producción de diferentes citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL-6.

Diversos estudios han demostrado una expresión de TLR en la mucosa esofágica de pacientes con esofagitis, EB y ACE, particularmente TLR3, TLR4, TLR5 y TLR9<sup>27-29</sup>. La activación de NF- $\kappa$ B regula a la alza la expresión de genes involucrados en inflamación, respuesta inmunitaria innata y adaptativa, inhibición de apoptosis, proliferación y diferenciación celular, entre los que destacan IL-1 $\beta$ , IL-8<sup>30</sup> y ciclooxigenasa 2 (COX-2)<sup>31</sup>. Algunos estudios han encontrado que existe un gradiente en los niveles de IL-1 $\beta$  e IL-8 que aumentan progresivamente en pacientes con esofagitis, EB y EC<sup>30</sup>. Otros estudios han demostrado que la proteína COX-2 esté expresada en BE y que su nivel de expresión se eleva en ACE<sup>32</sup>. También se ha observado un incremento en la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en ACE. Con estos hallazgos Yang et al.<sup>34,35</sup> han propuesto que una interacción del hospedero con un microbioma esofágico alterado puede favorecer la cascada inflamatoria que sucede en el espectro de la ERGE y contribuir a la carcinogénesis. Estos efectos son atribuibles a la activación de la vía de señalización LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B.

## LIPOPOLISACÁRIDOS Y MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Algunos efectos de los LPS en la función motora del tracto GI se han reportado en modelos animales experimentales de endotoxemia<sup>36</sup> como retraso en vaciamiento gástrico y aceleración del tránsito intestinal<sup>37</sup>. Calatayud et al.<sup>38</sup> demostraron que una inyección intraperitoneal de una endotoxina en ratones normales retrasa significativamente el vaciamiento gástrico de un alimento sólido. Este retraso inducido por la endotoxina es prevenible con indometacina, un inhibidor selectivo de COX-2. Así mismo, Fan et al. han demostrado que los LPS ocasionan una reducción dependiente de la dosis del tono basal del EEI en zarigüeyas, lo que permite especular que un microbioma con predominio de bacterias gramnegativas y sus derivados como los LPS pueden reducir la presión basal de EEI y retrasar el vaciamiento gástrico, favoreciendo el desarrollo de ERGE<sup>35</sup>. Se requieren investigaciones en humanos para definir si realmente la disbiosis esofágica es causante de incompetencia de EEI, alteración en el vaciamiento gástrico y si favorece la aparición de ERGE por medio de mediadores como los LPS.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La disbiosis identificada en trastornos esofágicos consistente en una abundancia relativa de bacterias gramnegativas y la activación de la vía de señalización LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B es un blanco terapéutico, tal como sugieren Yang et al.<sup>35</sup>.

Una posibilidad es el uso de probióticos o antibióticos para revertir el cambio en la microbiota esofágica hacia un predominio de bacterias grampositivas con el potencial de generar una reducción de la cascada proinflamatoria y carcinogénesis esofágica. La otra posibilidad es el uso de fármacos inhibidores de NF- $\kappa$ B, COX-2 e iNOS. Diversos estudios experimentales han demostrado que estos inhibidores tienen un potencial terapéutico en el espectro de patologías de la ERGE. La cúrcuma, un inhibidor de NF- $\kappa$ B y l-canavanina, un inhibidor selectivo de iNOS, han mostrado un incremento en la apoptosis y quimiosensibilidad de líneas celulares de ACE y bloquea las relaciones inducidas por LPS en ratones<sup>39,40</sup>. Los inhibidores de COX-2 y los antiinflamatorios no esteroideos reducen la inflamación y pueden disminuir el riesgo de progresión de EB a ACE<sup>41</sup>. Se requieren más estudios experimentales y humanos para establecer el potencial terapéutico de estos agentes.

En un estudio de Nobel et al.<sup>42</sup> con 47 pacientes sometidos a endoscopia con biopsia se encontró que un incremento en la fibra dietética se asoció con un aumento en la proporción de *Firmicutes* y una disminución de proteobacterias en el esófago. Existe poca evidencia en el efecto directo de la dieta en el microbioma esofágico.

## CONCLUSIÓN

Existe evidencia reciente de que el esófago normal tiene un microbioma complejo, tal y como sucede en otros sitios del tubo digestivo. El microbioma esofágico de pacientes con ERGE, EB, ACE y EEO es diferente al de los sujetos sanos. El predominio de bacterias gramnegativas en el microbioma de pacientes con trastornos del espectro de la ERGE tiene implicación fundamental en la patogénesis de la inflamación en la esofagitis por reflujo y EB, y probablemente en el desarrollo de ACE mediante la activación de la vía de señalización de LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B. Estos hallazgos sugieren que el uso de probióticos y antibióticos, así como inhibidores de NF- $\kappa$ B, COX-2 e iNOS pudieran tener un efecto terapéutico, mediante la modificación del microbioma alterado y subsecuentemente de la inflamación y carcinogénesis asociadas. Se necesita un mayor número de estudios para establecer si los cambios



en el microbioma esofágico son los responsables y promotores del inicio y progresión de la enfermedad o si la presencia del reflujo u otros factores son los que inducen los cambios en el microbioma esofágico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Krishnan S, Alden N, Lee K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;36:137-45.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
- Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):577-89.
- Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol.* 2015;159(2):122-7.
- Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37(1):47-55.
- Ohman L, Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(5):323.
- Wilcox MH. Preface: Clostridium difficile Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(1):xiii-xiv.
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800-12.
- Gagliardi D, Makihara S, Corsi PR, et al. Microbial flora of the normal esophagus. *Dis Esophagus.* 1998;11(4):248-50.
- Pei Z, Bini EJ, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(12):4250-5.
- Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(11):1084-92.
- Liu N, Ando T, Ishiguro K, et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013;13:130.
- Harris J, Fang R, Wagner B, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128346.
- Corning B, Copland AP, Frye JW. The microbiome in health and disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(8):39.
- Norder Grusell E, Dahlén G, Ruth M, et al. Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):84-90.
- Di Pilato V, Freschi G, Ringressi MN, et al. The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1381(1):21-33.
- Fillon SA, Harris JK, Wagner BD, et al. Novel device to sample the esophageal microbiome-the esophageal string test. *PLoS One.* 2012;7(9):e42938.
- Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009;137(2):588-97.
- Elliott DRF, Walker AW, O'Donovan M, et al. A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: a case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(1):32-42.
- Deshpande NP, Riordan SM, Castaño-Rodríguez N, et al. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome.* 2018;6(1):227.
- Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, et al. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol.* 2014;16(9):2905-14.
- Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome.* 2015;3:23.
- Norder Grusell E, Dahlén G, Ruth M, et al. The cultivable bacterial flora of the esophagus in subjects with esophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(6):650-6.
- Boeckxstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(1):15-25.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *New Engl J Med.* 2011;365(15):1375-83.
- Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149(2):302-17.e1.
- Sheyhidin I, Nabi G, Hasim A, et al. Overexpression of TLR3, TLR4, TLR7 and TLR9 in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17(32):3745-51.
- Mulder DJ, Lobo D, Mak N, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 3 on esophageal epithelial cell lines and on eosinophils during esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):630-42.
- Zaidi AH, Kelly LA, Kreft RE, et al. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2016;16:52.
- O'Riordan JM, Abdel-latif MM, Ravi N, et al. Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1257-64.
- Verbeek R, Siersema P, Ten Kate F, et al. Toll-like receptor 4 activation in Barrett's esophagus results in a strong increase in COX-2 expression. *J Gastroenterol.* 2014;49:1121-34.
- Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology.* 2000;118(3):487-96.
- Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res.* 1998;58(14):2929-34.
- Yang L, Chaudhary N, Baghdadi J, et al. Microbiome in reflux disorders and esophageal adenocarcinoma. *Cancer J.* 2014;20:207-10.
- Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2138-44.
- Fan YP, Chakder S, Gao F, et al. Inducible and neuronal nitric oxide synthase involvement in lipopolysaccharide-induced sphincteric dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(1):G32-42.
- Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS. Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. *J Surg Res.* 1995;58(1):90-5.
- Calatayud S, Garcia-Zaragoza E, Hernandez C, et al. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(6):G1360-7.
- Hartoyo W, Silvers AL, Thomas DG, et al. Curcumin promotes apoptosis, increases chemosensitivity, and inhibits nuclear factor kappaB in esophageal adenocarcinoma. *Transl Oncol.* 2010;3(2):99-108.
- Akaoji J, Barker T, Kuroda Y, et al. Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5(6):429-35.
- Kastelein F, Spaander M, Biermann K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;141:2000-8.
- Nobel YR, Snider EJ, Compres G, et al. Increasing Dietary Fiber Intake Is Associated with a Distinct Esophageal Microbiome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(10).

## CAPÍTULO 51

# Pólipos colónicos, cáncer y disbiosis

Ángel Ricardo Flores Rendón, Claudia Patricia Jaén Villanueva y Luis Fernando Ochoa Meza

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte en el mundo, con más de 900,000 muertes en 2021. Si bien las etiologías son diversas, únicamente el 5-10% de los casos son atribuibles a las mutaciones hereditarias de la línea germinal<sup>1</sup>. Los factores de riesgo significativos incluyen: dieta baja en fibra y altas en carne roja, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, no realización de tamizaje para CCR. Cada uno de estos factores está íntimamente ligado a cambios en la composición del microbioma intestinal, comúnmente conocido como microbiota intestinal<sup>2</sup>.

Recientemente, el CCR de inicio temprano (CCRT), definido como CCR antes de los 50 años, ha incrementado, estimándose que para el 2030 su incidencia aumentará hasta el 140%<sup>3</sup>.

Se ha categorizado a las condiciones familiares y hereditarias como factor de riesgo importante para CCRT. Sin embargo otros factores como la interacción de externos como obesidad en edad temprana, exposición a agentes cancerígenos y la dieta de mala calidad, son suficientes para generar alteración en la composición de la microbiota, generar inflamación que se asocia a la aparición de CCRT<sup>3</sup>.

En este capítulo se hace referencia a los principales mecanismos y factores de virulencia desencadenados por la disbiosis intestinal que promueven la aparición y progresión de la secuencia adenoma-carcinoma.

## MICROBIOTA INTESTINAL

El colon humano contiene microbiota muy diversa y compleja, se ha estimado que existen cerca de 100 billones de bacterias y más de 1,000 taxones (especies, géneros y familias) en la microbiota intestinal. Todos estos taxones tienen un papel importante en mantener la salud.

Generalmente el microbioma humano está dominado por cinco filos bacterianos principales: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*<sup>4</sup>.

Los metabolitos producidos por el genoma están implicados en la generación de inflamación/daño o beneficios para la mucosa colónica. Depende de qué predomine, se manifiesta el cambio en la mucosa colónica<sup>4</sup>.

## GENOMA BACTERIANO

Se define genoma bacteriano al colectivo o taxones que componen el microbiota. Dicho genoma alberga más de 150 veces los genes que el genoma humano, superando el número de células bacterianas del colon hasta 10 veces a las células del cuerpo humano<sup>5</sup>.

En condiciones fisiológicas normales las bacterias intestinales y el huésped coexisten en un estado de equilibrio llamado «estado de homeostasis». La preservación de este estado natural de equilibrio hace que se dé el desarrollo de mecanismos especialmente importantes para un estado de adecuada salud humana, dentro de los cuales se destacan:

- Absorción de carbohidratos poco digeribles.
- Producción de vitaminas B y K.
- Promoción, maduración y desarrollo de la inmunidad innata, así como la mediada por células.
- Preservar la función de barrera intestinal.
- Mantener adecuada respuesta inmunitaria ante patógenos.

Sin embargo, cuando se rompe la homeostasis se generan modificaciones en el número de bacterias promotoras de beneficios y en las promotoras de daño, esto llevando a un estado de «disbiosis intestinal», que se ve involucrado en la generación de inflamación generada al inicio del desarrollo de un tumor<sup>5</sup>.

## MICROBIOTA: ¿HAY RELACIÓN CON ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL?

A lo largo de la historia se han hecho esfuerzos por comprender las vías implicadas en el desarrollo de la carcinogénesis del cáncer de colon; si bien se han logrado avances importantes que vinieron a modificar las terapias disponibles, actualmente se conoce el importante papel de la microbiota en la aparición de adenomas y la progresión de estos a carcinoma. Sin embargo, este papel no se llega a comprender por completo<sup>5</sup>.

Basándose en la hipótesis fundamentalmente aceptada «secuencia adenoma- carcinoma», conocemos que los pólipos adenomatosos son las lesiones premalignas más comunes en el CCR. El 40% de los adultos mayores de 60 años desarrollan pólipos adenomatosos, y tienen el 2.5% de probabilidad de transformarse en cáncer por año<sup>6</sup>.

Esta transformación de adenoma a carcinoma está principalmente causada por la acumulación de mutaciones somáticas y germinales, siendo el principal desencadenante la inactivación del gen de la poliposis adenomatosa (APC)<sup>6</sup>.

Estudios realizados con métodos moleculares y de secuenciación de clones para caracterizar la composición bacteriana en biopsias de mucosa colónica normal y mucosa de sujetos con adenomas, han demostrado que los pacientes con adenomas tienen menor número de proteínas, menor número de bacterias del género *Bacteroides* y sobrecrecimiento de patógenos como: *Pseudomonas*, *Helicobacter*, *Acinetobacter* y otros géneros pertenecientes al filo *Proteobacteria*; mientras que en pacientes con adenomas de recto, la disbiosis asociada fue sobrecrecimiento de *Ruminococcus obeum* y *Allobaculum spp.*<sup>6</sup>.

Koliarakis et al., en 2019,<sup>7</sup> reportan que la microbiota de la cavidad oral migra fácilmente al colon y puede contribuir a disbiosis y generar inflamación relacionada a la aparición de adenomas serrados. Algunos representantes de esta microbiota implicada son: *Paraprevotella*, *Barnesiella*, *Fusobacterium*, *Aggregatibacter* y *Megasphaera*<sup>7</sup>.

En 2018, Peters et al.<sup>10</sup> evaluaron la microbiota de 540 adultos sometidos a colonoscopia y a los que se les extrajo muestra de heces para secuenciación de genes de ARNr 16S. Los pacientes con adenomas serrados tenían microbiota particularmente parecida compuesta por incremento de población de la familia *Lactobacillus zae*, y disminución en la familia *Lachnospiraceae*. Los pólipos hiperplásicos demostraron disminución de *Gammaproteobacteria*, *Enterobacteriales* y el género *Coprobacillus*<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que cuando hay disbiosis establecida, los conductores bacterianos pueden ser

reemplazados lentamente por bacterias pasajeras que tienen la ventaja competitiva en el desarrollo inicial del tumor, identificando que hay microbiota intestinal asociada a la mutación génica de CCR.

De hecho, la relación entre el cambio de la microbiota y la activación de las mutaciones de APC muestran la asociación potencialmente explicable de la microbiota y el CCR<sup>4</sup>.

A continuación se describen los mecanismos actualmente aceptados implicados en la relación entre disbiosis, adenomas y su progresión a CCR:

- Promoción de inflamación crónica.
- Daño directo en ADN.
- Producción de metabolitos bioactivos.
- Combinación de expansión de bacterias procancerígenas con reducción de telerógenos o grupos formadores de esporas<sup>4</sup>.

## Principales patógenos implicados en el desarrollo del daño

### *Fusobacterium nucleatum*

Forma parte de las especies más encontradas en mucosas colónicas con CCR y lesiones serradas; se ha descrito que posee una molécula de adhesión FadA (más de 10 a 100 veces), a la que E-cadherina conduce a la activación de la señalización  $\beta$ -caterina para inducir vías prooncogénicas e inflamatorias<sup>3</sup>.

Así mismo, *F. nucleatum* es capaz de modular el microambiente inmunitario del tumor para promover la inflamación y la tumorigénesis. Aumenta la infiltración de células mieloides como las células T CD11b positivas, macrófagos y células dendríticas para inducir una respuesta inflamatoria mediada por el factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), lo que perpetúa la aparición del CCR.

*F. nucleatum* se ha encontrado en la mucosa colónica de pacientes con adenomas serrados hasta en el 87% de los casos, en comparación con controles sanos, donde las colonias de este patógeno fueron significativamente bajas<sup>7</sup>.

Komiya et al., en su análisis de las cepas de *F. nucleatum* en el tejido tumoral y la saliva de pacientes con CCR, encontraron gran similitud de la composición bacteriana entre estas muestras, con casi el 40% de los pacientes presentando cepas idénticas de *F. nucleatum*. Esto indica que *F. nucleatum* en la microbiota intestinal en sujetos de CCR se origina en la cavidad oral, lo que fortalece la hipótesis sobre una disbiosis intestinal impulsada por la vía oral en el CCR<sup>8</sup>.

**Tabla 1. Principales mecanismos de virulencia relacionados a daño de la mucosa y desarrollo de adenomas colónicos y cáncer colorrectal (CCR)**

Patógeno	Mecanismo de virulencia implicado	Efecto
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Inducción de actividad inmunosupresora por células T en la carcinogénesis	Progresión de adenoma a CCR
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Promueve la invasión de la barrera epitelial por células proinflamatorias Promueve la carcinogénesis	CCR
<i>Bacteroides fragilis</i> enteroxígenos	Toxina B Activación de vía Wnt/ $\beta$ -caterina y TNF- $\beta$ Daño directo en ADN celular	CCR
<i>Enterococcus faecalis</i>	Liberación de superóxido Daño ADN celular Inestabilidad cromosómica	CCR CCR en EEI
<i>Escherichia coli</i> genotóxica	Producción de policétido sintasa	CCR CCR en EEI
<i>Acidovarax</i>	Metabolitos de compuestos nitroacrómicos Inducción de inflamación directa en mucosa colónica	Adenomas serrados Progresión de adenoma a CCR
<i>Clostridioides</i> spp.	Producción de metabolitos proinflamatorios: butirato y ácidos grasos secundarios	Progresión de adenoma a CCR

EEI: enfermedad inflamatoria intestinal; TNF: factor de necrosis tumoral.

### *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*)

El ADN de *S. gallolyticus* está presente en alrededor del 50% de los tumores de colon y solo en el 3% de los pacientes sanos.

La presencia de *S. gallolyticus* se ha asociado al aumento de colonización de superficies ricas en colágeno, como son los adenomas y tumores colorrectales; por lo que se ha postulado que *S. gallolyticus* puede promover la transformación neoplásica por medio de la invasión de la barrera epitelial con factores de virulencia que incrementan la inflamación y la generación del tumor<sup>5</sup>.

### *Bacteroides fragilis* enteroxígenos

*B. fragilis* produce una toxina que activa la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -caterina para aumentar la proliferación celular.

A la vez, activa el TNF- $\beta$  para inducir a la producción de mediadores proinflamatorios y perpetuar inflamación de la mucosa y en última instancia la carcinogénesis colorrectal<sup>5</sup>. Peters<sup>10</sup>, en su estudio de casos y controles demostraron que *B. fragilis* enteroxígenos se encuentra presentes en lesiones serradas en hasta el 54.3% de los casos y el 67% de adenomas avanzados<sup>10</sup>.

### *Enterococcus faecalis*

Varias cepas de *E. faecalis* se han relacionado con la aparición de CCR. *E. faecalis* es capaz de producir superóxido extracelular que invade las células del huésped. El superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno que produce daño directo en el ADN, generando inestabilidad cromosómica.

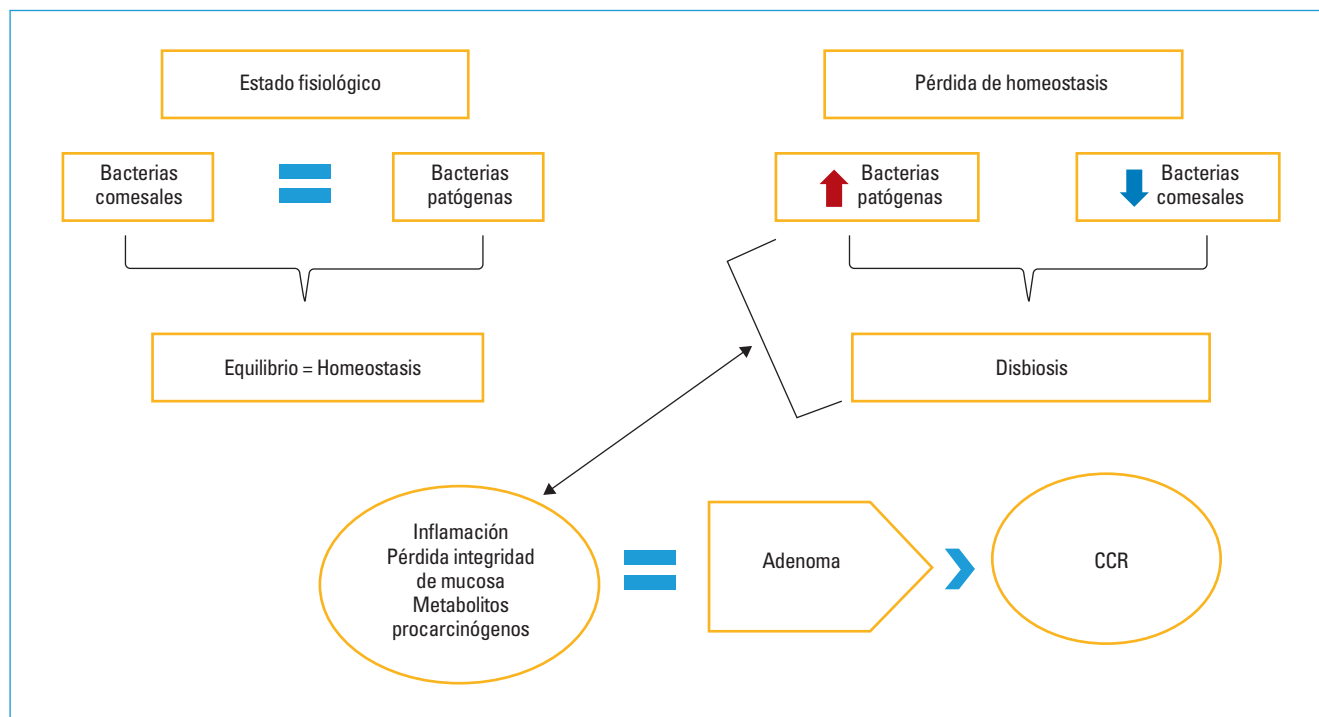
### *Escherichia coli*

Cepas genotóxicas de *E. coli* poseen particularmente a la policétido sintetasa (pks), isla genotóxica que codifica la maquinaria enzimática para hacer colibactina y promover el CCR<sup>5</sup>.

De la delección de la pks resulta en disminución del daño en el ADN, del número de tumores y el avance de la invasión tumoral, pero no se reduce la inflamación mediada por interleucina 10 (IL-10)<sup>6</sup>. El 92% de los pacientes con adenocarcinoma tienen *E. coli* genotóxica en la mucosa colónica, el 70% de los pacientes con adenomas y solo el 3% de los controles sanos<sup>7</sup>.

### *Acidovarax*

*Acidovarax* spp., filo *Proteobacteria*, se asocia al aumento de riesgo para CCR. Tiene la capacidad de



**Figura 1.** Relación entre disbiosis, adenomas y cáncer colorrectal (CCR). Representación de los principales mecanismos puestos en marcha por patógenos que dan como resultado: respuesta inflamatoria, inflamación de la mucosa colónica, pérdida de la integridad de la mucosa, producción de metabolitos bacterianos procarcinógenos que incrementan la inflamación, formación de adenomas y finalmente, en perpetuación de daños, CCR.

promover la neoplasia de colon por medio de un mayor metabolismo de los compuestos nitroaromáticos en el colon, así como la inducción de la inflamación local por sus proteínas flagelares.

### Metabolitos bacterianos, adenomas y cáncer colorrectal

Como anteriormente mencionamos, los metabolitos producidos por la microbiota colónica pueden desempeñar un papel importante en la progresión de adenomas a CCR<sup>6</sup>.

#### Butirato

Sirve como fuente de energía para las células epiteliales del colon. En pacientes con CCR, se ve que hay reducción significativa de bacterias productoras de butirato<sup>4</sup>.

#### Ácidos biliares de cadena corta

Bacterias como *Clostridioides* son capaces de metabolizar los ácidos biliares primarios en secundarios. Los ácidos biliares secundarios como el ácido desoxicólico

pueden contribuir a la progresión del CCR, interactuando con el metabolismo y la inmunidad del huésped<sup>4</sup>.

### FACTORES DETERMINANTES INVOLUCRADOS EN DISBIOSIS INTESTINAL Y DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL

Se reconocen cuatro factores involucrados en la disbiosis del microbiota y el desarrollo de CCR:

- El huésped.
- Estilo de vida del huésped.
- Disbiosis.
- Medio ambiente.

Condiciones propias del huésped, como la raza, se han establecido como un riesgo adicional para CCR, por ejemplo, los afroamericanos tienen hasta 20% mayor incidencia de CCR que los caucásicos<sup>3</sup>.

El sedentarismo y la dieta poco saludable coexistiendo con factores intrínsecos son capaces de generar IL que pueden perdurar e interactuar con agentes externos procarcinógenos como el alcohol y el tabaco y generar inflamación.

Se ha descrito que el estrés puede generar cambios genéticos, epigenéticos y microbianos en el individuo, así como en la descendencia de un individuo estresado<sup>3</sup>.



Un descubrimiento reciente de científicos de Múnich mostró que el crecimiento tumoral en el colon también puede ser desencadenado por una combinación de microbiota intestinal alterada y estrés celular<sup>9</sup>.

Por lo tanto, todo lo que contribuye al desequilibrio entre las bacterias generadoras de inflamación y las bacterias que modulan inflamación genera disbiosis<sup>9</sup>.

## CONCLUSIONES

La disbiosis, la generación de inflamación en la mucosa y la sobreproducción de metabolitos prooncogénicos son algunos fenómenos que pueden ocurrir en la progresión de la secuencia adenoma-carcinoma; sin embargo se deben hacer más esfuerzos en lograr estudios reproducibles que demuestren que dichos cambios pueden ser empleados como marcadores sensibles de riesgo de CCR, CCRT y lesiones serradas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dulal S, Keku T. Gut Microbiome and Colorectal Adenomas. *Cancer J.* 2014;20(3):225-31.
2. Pop OL, Vodnar DC, Diaconeasa Z, et al. An Overview of Gut Microbiome and Colon Diseases with a Focus on Adenomatous Colon Polyps. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7359.
3. Yang Y, Du L, Shi D, et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun.* 2021;12(1):6757.
4. Avelar-Barragan J, DeDecker L, Lu ZN, et al. Distinct colon mucosa microbiomes associated with tubular adenomas and serrated polyps. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2022;8(1):69.
5. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;1766:17.
6. Mangifesta M, Mancabelli L, Milani C, et al. Mucosal microbiota of intestinal polyps reveal putative biomarkers of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2018;8:13974.
7. Koliarakis I, Messaritakis I, Nikolouzakis TK, et al. Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4146.
8. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2019;68:1335-37.
9. Artemev A, Naik S, Pougno A, et al. The Association of Microbiome Dysbiosis With Colorectal Cancer. *Cureus.* 2022;14(2):e22156.
10. Peters, B, Dominianni, C, Shapiro, J. et al. The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer. *Microbiome* (2016) 4:69 DOI 10.1186/s40168-016-0218-6

## Microbioma en enfermedades alérgicas

Enrique Gerardo Villarreal Noyola y Sergio Javier Fernández Ortiz

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró los trastornos alérgicos una de las «tres principales enfermedades del siglo xxi»<sup>1,2</sup>. Los trastornos de atopía han presentado un aumento a nivel mundial en los últimos años, principalmente en los países industrializados. Se estima que para el 2050 más de 4 billones de personas padecerán de algún tipo de enfermedad alérgica<sup>3</sup>. Sigue en disputa la razón por la cual algunos individuos reaccionan a alérgenos que son generalmente inofensivos<sup>4</sup>. Los factores genéticos tienen un importante rol en el desarrollo de las enfermedades alérgicas, sin embargo por sí solos no explican el rápido incremento de casos en las últimas décadas<sup>5</sup>.

Uno de los más grandes descubrimientos científicos de las últimas décadas fue el entender como las bacterias del tracto gastrointestinal se relacionan con otros sistemas del cuerpo<sup>6</sup>. Este ecosistema, conocido como microbioma, tiene una carga bacteriana de más de  $10^{14}$  (100 billones) de bacterias y un genoma de más de 100 veces al tamaño del genoma humano<sup>7,8</sup>. Se ha estipulado que el genoma del microbioma tiene la capacidad de dotarnos características funcionales y metabólicas, las cuales no son parte del genoma humano<sup>9</sup>. Sin embargo existen factores externos e internos que son capaces de modificar estructural y funcionalmente este microbioma<sup>10</sup>.

Recientemente se ha identificado el impacto del microbioma en la respuesta inmunitaria del hospedero, el cual se cree que es debido al contacto estrecho que existe entre las bacterias del tracto gastrointestinal y la amplia superficie de su mucosa<sup>11</sup>. Entre las formas en que impacta en la respuesta inmunitaria del hospedero se han estudiado las siguientes: regulación de la inmunidad tipo 2, principalmente mediante los linfocitos T cooperadores 2 (Th2) y las citocinas de inmunidad tipo 2 involucradas (interleucinas [IL] 4, IL-5, IL-9 e IL-13), modulan la hematopoyesis de basófilos, ayudan en el mantenimiento de la barrera intestinal, y en la maduración y desarrollo del sistema inmunitario por metabolitos derivados de las bacterias intestinales<sup>12</sup>.

Esta compleja relación entre el tracto gastrointestinal y el sistema inmunitario nos demuestra la importancia de mantener el equilibrio del microbioma para obtener una respuesta inmunitaria óptima. La disbiosis, o alteración del microbioma, está implicada en las alteraciones de la inmunidad y la patogénesis de las enfermedades alérgicas.

### ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y EL MICROBIOMA INTESTINAL

#### Generalidades de las enfermedades alérgicas

La década pasada se descubrieron los linfocitos Th2 y se estudió su relación con las reacciones alérgicas<sup>13</sup>. Un grupo de investigadores, liderados por William Kwok y Erik Wambre, fueron los primeros en descubrir estas células; y posteriormente se relacionaron con la sensibilización de alérgenos<sup>14,15</sup>. Los avances en los estudios de genómica, específicamente los análisis de asociación genómica amplia, han permitido identificar genes asociados a las enfermedades alérgicas, entre los cuales figura el gen de la filagrina<sup>16</sup>. Este gen en particular es el que más se ha estudiado y se ha asociado a múltiples enfermedades de atopía, tales como: dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma; sin embargo la relación genotipo-fenotipo no siempre está presente<sup>17</sup>. Existen estudios que han demostrado que el daño del epitelio respiratorio permite la penetración de alérgenos ocasionando reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos Th2<sup>18</sup>. Si bien existe mayor evidencia científica de todas estas teorías sobre el origen y progresión de las enfermedades alérgicas, no se ha logrado entender el mecanismo por completo. En los últimos años han tomado relevancia las alteraciones del microbioma en individuos alérgicos. A continuación se sintetizará la evidencia más reciente sobre el impacto que tiene el microbioma intestinal con las enfermedades alérgicas alimenticias, dermatológicas y respiratorias.

**Tabla 1. Estudios que describen la relación entre el microbioma intestinal y las alergias alimenticias**

Autor	Año	País	Hallazgos más importantes
Atarashi et al. <sup>24</sup>	2011	Japón	Inoculación oral de <i>Clostridium</i> en la edad temprana de ratones resultó en resistencia respuestas sistémicas medidas por IgE. Esto sugiere un nuevo enfoque terapéutico en enfermedades alérgicas y autoinmunidad
Cahenzli et al. <sup>25</sup>	2013	Suiza	Se demostró que los ratones sin ( <i>germ-free</i> ) o con una baja diversidad de bacterias en el microbioma intestinal desarrollan niveles altos de IgE séricos. El estado hiper-IgE ocasionó anafilaxis alimenticia en los ratones sin bacterias ( <i>germ-free</i> )
Noval Rivas et al. <sup>26</sup>	2013	EE.UU.	Ratones con alergia alimenticia a ovoalbúmina tenían un microbioma distinto al de los ratones sanos. Al transmitir los patógenos del microbioma de los ratones alérgicos a los sanos, estos también presentaron la alergia alimenticia
Stefka et al. <sup>27</sup>	2014	EE.UU.	Pacientes con microbioma intestinal ricos en bacterias de la clase <i>Clostridia</i> se encontraban protegidos contra las alergias alimenticias mediante mecanismos de inmunidad innata y permeabilidad del epitelio intestinal
Azad et al. <sup>28</sup>	2015	Canadá	Niños con microbioma intestinal escasa y un índice elevado de <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Bacteroidaceae</i> en la edad temprana, se asocian a sensibilización alimenticia
Bunyavanich et al. <sup>29</sup>	2016	EE.UU.	La primera infancia es una etapa durante la cual el microbioma intestinal puede modificar resultados de alergias alimentarias. Las taxonomías bacterianas dentro de <i>Clostridia</i> y <i>Firmicutes</i> podrían estudiarse como candidatos probióticos para la terapia de alergia a la leche
Berni Canani, et al. <sup>30</sup>	2016	EE.UU.	Se demostró que los niños con alergia a la proteína de leche de vaca presentaron un microbioma con dominio de las bacterias de la familia <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Ruminococcaceae</i>
Savage et al. <sup>20</sup>	2018	EE.UU.	Se recolectaron muestras fecales en niños de 3-6 meses. Pacientes con bacterias de los géneros <i>Dialister</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Oscillospira</i> y <i>Dorea</i> estaban reducidas en pacientes con alergia alimenticia
Fazlollahi et al. <sup>31</sup>	2018	EE.UU.	Niños con alergia al huevo presentaron alteración del microbioma intestinal con aumento en la cantidad de bacterias del género <i>Streptococcaceae</i> y <i>Lachnospiraceae</i> ; así mismo, presentaban una disminución de bacterias del género <i>Leuconostocaceae</i>
Feehley et al. <sup>32</sup>	2019	EE.UU.	Se colonizó el microbioma intestinal de ratones sin bacterias ( <i>germ-free</i> ) con heces de niños sanos y con otros con alergia de la proteína de leche de vaca. Los ratones colonizados con la flora de niños sanos tenían protección contra alérgenos de las proteínas de la leche de vaca. Se logró identificar que el aumento de la bacteria <i>Anaerostipes caccae</i> (clase <i>Clostridia</i> ) protege contra alergias alimenticias

Ig: inmunoglobulina.

## Relación de las alergias alimenticias y el microbioma intestinal

Las alergias alimenticias han aumentado significativamente en los últimos 30 años<sup>19</sup>. Esta entidad, que puede llegar a ser fatal, se caracteriza por montar una reacción inmunitaria descontrolada contra proteínas de ciertos alimentos<sup>20</sup>. Actualmente se considera un problema de salud pública, ya que afecta al 10% de la población de países desarrollados y el 7% de los niños menores de cinco años<sup>21</sup>. Si bien cualquier alimento puede ocasionar alergias alimenticias, los más alérgicos y que figuran son: nuez (es el más común y que más muertes ocasiona en el mundo), leche de vaca y huevo (afecta principalmente en la edad pediátrica), mariscos y semillas (suelen afectar en la edad pediátrica y persistir hasta la edad adulta)<sup>22,23</sup>. La fisiopatología de las alergias alimenticias continúa en debate, sin embargo ha tomado fuerza la teoría de que las alteraciones en la cantidad y diversidad de los patógenos de la flora bacteriana intestinal juegan un rol importante en las alergias a los alimentos. En la tabla 1 se presenta

un resumen de los estudios más importantes que demuestran la relación a las alergias alimenticias y el microbioma intestinal.

## Relación de las alergias dermatológicas y el microbioma intestinal

La dermatitis atópica es el principal motivo de consulta de dermatología. La dermatitis atópica es de las principales causas mundiales de enfermedad no fatal y ocasiona altos costos de salud pública<sup>33,34</sup>. Se estima que en países de nivel socioeconómico alto afecta al 20% de los niños y suele iniciar en los primeros dos años de vida<sup>35</sup>. Anteriormente se creía que era una enfermedad propia del niño, sin embargo estudios recientes han estimado que afecta al 3% de la población adulta mundial<sup>34</sup>. Esta enfermedad de la piel se caracteriza por presentar de forma crónica, lesiones eccematosas de repetición, prurito y comúnmente se encuentra asociada a otras enfermedades alérgicas<sup>36</sup>.

**Tabla 2. Estudios que describen la relación entre el microbioma intestinal y dermatitis atópica**

Autor	Año	País	Hallazgos más importantes
Abrahamsson et al. <sup>5</sup>	2012	Suecia	Pacientes con dermatitis atópica presentaban menor diversidad del microbioma al mes de vida ( $p = 0.004$ ), menor diversidad del filo <i>Bacteroidetes</i> ( $p = 0.02$ ) y del género <i>Bacteroides</i> ( $p = 0.01$ ) al mes de vida, y menor diversidad del filo <i>Proteobacteria</i> ( $p = 0.02$ ) al año de vida
Penders et al. <sup>40</sup>	2013	Holanda	Ensayo clínico aleatorizado que demostró que un microbioma rico en <i>Clostridia</i> en las semanas 5 y 13 de vida se asoció a presentar dermatitis atópica en los meses siguientes de vida (OR: 2.35 y 2.51, respectivamente)
Nylund et al. <sup>41</sup>	2015	Finlandia	La alta diversidad del microbioma intestinal y la alta cantidad de bacterias productoras de butirato (como <i>Coprococcus eutactus</i> ) se asocia a dermatitis atópicas más leves
Randazzo et al. <sup>42</sup>	2015	Italia	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego que demostró que la administración del probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> puede reducir los síntomas gastrointestinales y cutáneos de la alergia al níquel
Fujimura et al. <sup>43</sup>	2016	EE.UU.	Pacientes con mayor riesgo de presentar dermatitis atópica en algún punto de sus vidas presentaban disminución relativa de la cantidad de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Akkermansia</i> y <i>Faecalibacterium</i> en la flora intestinal
Song et al. <sup>44</sup>	2016	Corea del Sur	Este estudio sugiere que las interacciones entre la disbiosis de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y la desregulación de la inflamación epitelial intestinal podrían subyacer en la progresión crónica de la dermatitis atópica al resultar en el deterioro de la barrera epitelial intestinal, lo que finalmente conduce a respuestas inmunitarias anormales de tipo Th2 a los alérgenos en la piel
Fieten et al. <sup>45</sup>	2018	Holanda	Seis especies bacterianas del microbioma fecal que, cuando se combinaron, distinguieron entre niños con y sin alergia alimentaria: <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium pseudocatenuatum</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i> (ROC-AUC 0.83, sensibilidad 0.77, especificidad 0.80)
Fang et al. <sup>46</sup>	2019	China	Este ensayo clínico aleatorizado demostró que <i>Lactobacillus plantarum</i> altera la diversidad de la flora intestinal y tiene efectos protectores de los síntomas en la dermatitis atópica
Lombardi et al. <sup>47</sup>	2020	Italia	Probióticos con <i>Lactobacillus</i> o <i>Bifidobacteria</i> disminuyen la sensibilidad al níquel y reestablecen la flora intestinal en las disbiosis

OR: odds ratio.

La dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial en la cual juegan un rol importante los factores genéticos, ambientales, inmunológicos y de barrera<sup>37</sup>. El gen más estudiado es el de la filigrana, cuya mutación ocasiona una presentación grave de la enfermedad<sup>38</sup>. Recientemente se ha identificado una correlación entre el microbioma intestinal y la inflamación de la piel<sup>39</sup>. Múltiples estudios han validado este eje intestino-piel, en donde una disminución en la diversidad de la flora intestinal se asocia a dermatitis atópica en la edad temprana. La tabla 2 presenta un resumen de los estudios más importantes que demuestran la relación de la dermatitis atópica y el microbioma intestinal.

## Relación de las alergias respiratorias y el microbioma intestinal

Las alergias del aparato respiratorio más estudiadas son rinitis alérgica y asma. La rinitis alérgica es una enfermedad que ocasiona inflamación de la vía aérea superior y que puede aparecer en cualquier momento de la vida. El 25% de la población adulta y el 40% de los niños han presentado algún evento de rinitis alérgica<sup>48</sup>. Si bien no es una enfermedad grave, puede afectar la calidad de

vida de los pacientes y tiene un alto costo de salud pública<sup>49</sup>. En su contraparte, el asma es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de la vía aérea inferior, puede estar o no asociada a rinitis alérgica y es una entidad que puede poner en peligro la vida<sup>50</sup>. Actualmente afecta a 300-400 millones de niños a en el mundo, lo cual la convierte en uno de los principales problemas de salud pública en la edad pediátrica<sup>51</sup>. Varios estudios han demostrado que el microbioma intestinal tiene un rol importante en la aparición y la gravedad de estas enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. La tabla 3 presenta un resumen de los estudios más importantes que demuestran la relación de las enfermedades respiratorias atópicas y el microbioma intestinal.

## FACTORES QUE AFECTAN EL MICROBIOMA INTESTINAL

### Factores genéticos

Recientemente se ha establecido que existen factores genéticos que definen la composición del microbioma intestinal. Un grupo de investigadores del Reino Unido demostró esto al encontrar mayor similitud en

**Tabla 3. Estudios que describen la relación entre el microbioma intestinal y alergias respiratorias (rinitis alérgica y asma)**

Autor	Año	País	Hallazgos más importantes
Herbst et al. <sup>52</sup>	2011	Suiza	En este estudio se evaluaron ratones sin bacterias ( <i>germ-free</i> ) y se encontró un componente de atopía en donde presentaban inflamación de la vía aérea con elevación de eosinófilos y linfocitos. Así mismo, se encontró que la presencia de bacterias comensales en el tracto digestivo es crucial para garantizar la maduración celular normal, el reclutamiento y el control de la inflamación alérgica de las vías respiratorias
Ege et al. <sup>53</sup>	2012	Alemania	Se comparó el microbioma de niños escolares y se identificó que <i>Acinetobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Staphylococcus</i> estuvieron inversamente relacionado con el asma
Abrahamsson et al. <sup>54</sup>	2014	Suiza	En este estudio se encontró que los niños con asma poseían una menor diversidad de bacterias en el microbioma intestinal, cuando se comparaban con pacientes sin asma. Los factores que influyen en la colonización microbiana del lactante durante el primer mes de vida pueden tener un impacto en el desarrollo del asma en la infancia
Sagar et al. <sup>55</sup>	2014	Holanda	Una combinación de <i>Bifidobacterium breve</i> con oligosacáridos no digeribles tiene fuertes propiedades antiinflamatorias, posiblemente por medio de la inducción de una respuesta de células T reguladoras, lo que resulta en una reducción en la remodelación de las vías respiratorias y, por lo tanto, puede ser beneficiosa en el tratamiento de la inflamación crónica en el asma
Bonnegarde-Bernard et al. <sup>56</sup>	2014	France	Este estudio realizado en modelos murinos demostró que las células epiteliales del intestino son capaces de modificar el microbioma intestinal y puede influenciar la respuesta inmunitaria de la vía aérea. Deleción de la señalización del inhibidor- $\kappa$ B cinasa puede aumentar significativamente el porcentaje de especies de <i>Clostridium</i> . Esta bacteria tiene influencia en las respuestas mediadas por Th17 y de anticuerpo IgA
Seo et al. <sup>57</sup>	2015	Corea del Sur	Ratones tratados con <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Lactobacillus plantarum</i> reducen los niveles séricos de IgE, así como la respuesta de IL-4 e IL-5 inducida por ovoalbúmina en el tejido nasal
Zhang et al. <sup>58</sup>	2016	China	Dieta alta en fibra genera niveles elevados de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Actinobacteria</i> . Estas bacterias tienen un efecto protector contra la rinitis alérgica inducida por ovoalbúmina. Así mismo, la suplementación de fibra promueve de manera efectiva el equilibrio de la inmunidad Th1/Th2, lo cual atenúa significativamente las respuestas inflamatorias alérgicas
Mulder et al. <sup>59</sup>	2016	Holanda	El uso de antibióticos entre el 7.º y 9.º mes del embarazo puede aumentar la probabilidad de asma en la edad pediátrica. Esto respalda aún más el importante papel del microbioma intestinal en el desarrollo del asma infantil
Demirci et al. <sup>60</sup>	2019	Turquía	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i> inducen la citocina antiinflamatoria IL-10 y previenen la secreción de citocinas proinflamatorias IL-12. Estos hallazgos sugieren que <i>A. muciniphila</i> y <i>F. prausnitzii</i> pueden suprimir la inflamación en enfermedades alérgicas (como asma), por medio de sus metabolitos secretados
Ni et al. <sup>61</sup>	2019	EE.UU.	La administración de antibióticos durante el primer año de vida y a lo largo de toda la vida está significativamente asociada con el desarrollo de asma y rinitis alérgica. Estos resultados recomiendan un enfoque conservador en cuanto al uso de antibióticos en la primera infancia

Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina.

las bacterias del intestino en hermanos gemelos mono-cigóticos en comparación de los dicigóticos<sup>62</sup>. En este mismo estudio se encontró que bacterias de la familia *Christensenellaceae* eran las que mayormente se identificaban como hereditarias. Posteriormente se definió que aproximadamente 60 genes se correlacionan con los niveles relativos de 33 bacterias de la flora intestinal<sup>63</sup>. Utilizando análisis de genoma amplio se logró verificar esta relación<sup>64</sup>.

## Factores perinatales

La creencia de que el tracto gastrointestinal es estéril durante la vida fetal ha sido desmitificada. Recientemente se realizaron múltiples estudios que describieron

microorganismos en el meconio, placenta y líquido amniótico<sup>65,66</sup>. Las características de estas bacterias presentes en el ambiente fetal se definieron como pocas en cantidad y diversidad<sup>67</sup>. Entre estas, las que en mayor cantidad fueron encontradas son del filo de las *Proteobacteria*, seguido por *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*<sup>68</sup>. Durante el embarazo, la nutrición materna es un factor clave en la composición del microbioma fetal<sup>69</sup>. Estudios han demostrado que las madres que tomaron probióticos durante el embarazo tuvieron hijos con mayor diversidad de microorganismos intestinales<sup>70</sup>.

El momento y el tipo de nacimiento también tiene un impacto en el microbioma del bebé. En varios estudios se demostró que los bebés pretérmino tienen menor diversidad del microbioma cuando se compara con los de término<sup>71,72</sup>. Así mismo, el método de nacimiento tiene un



**Tabla 4. La asociación de diferentes dietas y su relación con el microbioma intestinal**

Tipo de dieta	Relación con el microbioma intestinal
Dieta basada en verduras	El microbioma intestinal en este tipo de dieta presentó niveles altos de <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Lachnospira</i> . Esto es importante, ya que estas bacterias se encuentran involucradas en el proceso de degradación de polisacáridos a ácidos grasos de cadena corta <sup>84</sup>
Dieta mediterránea (dieta alta en granos, aceite de oliva, frutas, verduras y nueces)	Personas en esta dieta presentan niveles altos de <i>Candida albicans</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i> ; así como niveles bajos de <i>Escherichia coli</i> <sup>85,86</sup> . Estudios han demostrado que esta dieta disminuye niveles de obesidad e inflamación; y se cree que estos beneficios están mediados por estas bacterias <sup>87</sup>
Dieta occidental (dieta alta en grasa de origen animal, carbohidratos y baja en fibra)	Estudios en modelos murinos han demostrado el sobrecrecimiento de <i>Clostridium</i> , <i>Marvinbryantia</i> y <i>Alistipes</i> en esta dieta <sup>88</sup> . Esta también se ha caracterizado por presentar un estado basal de inflamación ocasionado por el sobrecrecimiento de <i>Escherichia coli</i> e inhibición de otras bacterias antiinflamatorias <sup>89</sup>
Dieta alta en fibra	Esta dieta tiene efectos benéficos en el microbioma intestinal y tiene la capacidad de manipular la diversidad de las bacterias <sup>90</sup> . Se ha descrito que puede estimular la reproducción de <i>Eubacterium rectate</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> o especies de <i>Prevotella</i> <sup>91,92</sup>

impacto en la composición bacteriana en los bebés. Los bebés que nacen por operación cesárea no presentan la exposición vertical madre-hijo a las bacterias del canal vaginal<sup>73</sup>. Los cambios en el microbioma, por el tipo de nacimiento, han sido relacionados con desórdenes metabólicos e inmunitarios en el primer año de vida<sup>74</sup>. Las principales bacterias afectadas por el tipo de nacimiento son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bacteroides*<sup>75,76</sup>.

La OMS recomienda lactancia materna exclusiva por los primeros seis meses de vida, el cual provee innumerables beneficios para los infantes<sup>77</sup>. Entre estos beneficios se encuentran la colonización del intestino del bebé con el microbioma de la leche materna<sup>78</sup>. La leche materna es rica en *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Streptococcus spp*, lo cual otorga el suplemento ideal de bacterias comensales para el intestino del infante. Además, la leche materna otorga IgA y oligosacáridos, que promueven un microbioma sano y evitan el crecimiento de patógenos oportunistas<sup>79,80</sup>.

## Hábitos alimenticios

Los hábitos dietéticos también determinan la diversidad del microbioma humano, llegando a contribuir hasta en un 60% de las variaciones bacterianas<sup>81</sup>. Se ha definido que el microbioma humano responde rápidamente a los cambios de dietas, con estudios demostrando cambios de diversidad bacteriana en tan solo 24-48 horas después del inicio o cese de algún tipo de dieta<sup>82,83</sup>. Ciertos tipos de dietas están asociados a la existencia o ausencia de ciertas bacterias intestinales específicas. En la tabla 4 se resumen algunas de las dietas más utilizadas y su asociación con el microbioma.

## Exposición a esquemas de antibióticos

El uso de antibióticos puede reducir la diversidad del microbioma, tanto en las embarazadas (modificando la colonización de los bebés) como en la edad adulta<sup>93,94</sup>. Utilizando técnicas de metagenómica, un estudio en Finlandia demostró que los macrólidos pueden impactar de forma crónica en la composición y metabolismo del microbioma. Así mismo, en este estudio se demostró que el uso de macrólidos causa inhibición del crecimiento de *Bifidobacteria*, *Bacteroides* y *Lactobacillus*, y se encontró asociación entre el uso de este antibiótico y el asma<sup>95</sup>.

## Exposición a mascotas

En la última década se ha estudiado el impacto que tienen las mascotas con el microbioma intestinal. Se ha logrado demostrar que aumenta la cantidad y diversidad de las bacterias intestinales, en las que figuran *Ruminococcus* y *Oscillospira*<sup>96</sup>. La diversidad bacteriana es dependiente de la especie de mascota y del país de residencia<sup>97</sup>. Así mismo, el contacto en la edad temprana con mascotas es un factor protector contra enfermedades alérgicas<sup>96</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. WAO white book on allergy [Internet]. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2011. Disponible en: [https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy\\_web.pdf](https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf)
2. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):3-13.
3. Lötval J, Pawankar R, Wallace DV, et al. We Call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *World Allergy Organ J*. 2012;5(3):39-40.

4. Kubo T, Morita H, Sugita K, et al. Chapter 1 - Introduction to Mechanisms of Allergic Diseases. En: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, editores. *Middleton's Allergy Essentials*. Elsevier; 2017. pp. 1-27.
5. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434-40.
6. Ballet C, Correia MSP, Conway LP, et al. New enzymatic and mass spectrometric methodology for the selective investigation of gut microbiota-derived metabolites. *Chem Sci*. 2018;9(29):6233-9.
7. Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-35.
8. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
9. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
10. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, et al. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.
11. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, et al. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(2):177-88.
12. Montecchiani V, Fanos V. Human microbiome and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S26):5-7.
13. Wambre E, Bajzik V, DeLong JH, et al. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med*. 2017;9(401):eaam9171.
14. Wambre E, Bajzik V, DeLong JH, et al. A phenotypically and functionally distinct human T(H)2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med*. 2017;9(401).
15. Iinuma T, Okamoto Y, Morimoto Y, et al. Pathogenicity of memory Th2 cells is linked to stage of allergic rhinitis. *Allergy*. 2018;73(2):479-89.
16. Ferreira MAR, Vonk JM, Baurecht H, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):691-9.
17. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 9):1285-94.
18. Bernard A, Nickmilder M, Dumont X. Airway epithelium defects and risks of allergic diseases: multiple associations revealed by a biomarker study among adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(6):714-7.
19. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(36):13145-50.
20. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018;73(1):145-52.
21. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45-59.
22. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
23. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-203; quiz 204.
24. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. *Science*. 2011;331(6015):337-41.
25. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, et al. Intestinal Microbial Diversity during Early-Life Colonization Shapes Long-Term IgE Levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14(5):559-70.
26. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):201-12.
27. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(36):13145-50.
28. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632-43.
29. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122-30.
30. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742-50.
31. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018;73(7):1515-24.
32. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med*. 2019;25(3):448-53.
33. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527-34.
34. Lopez Carrera YI, Al Hammadi A, Huang Y-H, et al. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Atopic Dermatitis in the Developing Countries of Asia, Africa, Latin America, and the Middle East: A Review. *Dermatol Ther*. 2019;9(4):685-705.
35. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18-24.
36. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
37. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. En: Fortson EA, Feldman SR, Strowd LC, editores. *Management of Atopic Dermatitis: Methods and Challenges*. Cham: Springer International Publishing; 2017. pp. 21-37.
38. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-91.
39. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog*. 2011;3(1):1.
40. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601-7.e608.
41. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241-4.
42. Randazzo CL, Pino A, Ricciardi L, et al. Probiotic supplementation in systemic nickel allergy syndrome patients: study of its effects on lactic acid bacteria population and on clinical symptoms. *J Appl Microbiol*. 2015;118(1):202-11.
43. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-91.
44. Song H, Yoo Y, Hwang J, et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):852-60.
45. Fieten KB, Tótté JEE, Levin E, et al. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):77-84.
46. Fang Z, Lu W, Zhao J, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):2119-30.
47. Lombardi F, Fiasca F, Minelli M, et al. The Effects of Low-Nickel Diet Combined with Oral Administration of Selected Probiotics on Patients with Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) and Gut Dysbiosis. *Nutrients*. 2020;12(4):1040.
48. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-22.
49. Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis. *Prim Care*. 2016;43(3):465-75.
50. Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ J*. 2019;12(3):100021.
51. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
52. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):198-205.
53. Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K, et al. Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy*. 2012;67(12):1565-71.
54. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):842-50.
55. Sagar S, Vos AP, Morgan ME, et al. The combination of Bifidobacterium breve with non-digestible oligosaccharides suppresses airway inflammation in a murine model for chronic asthma. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(4):573-83.
56. Bonnégarde-Bernard A, Jee J, Fial MJ, et al. IKKβ in intestinal epithelial cells regulates allergen-specific IgA and allergic inflammation at distant mucosal sites. *Mucosal Immunol*. 2014;7(2):257-67.
57. Seo JH, Kim HY, Jung YH, et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):241-8.
58. Zhang Z, Shi L, Pang W, et al. Dietary Fiber Intake Regulates Intestinal Microflora and Inhibits Ovalbumin-Induced Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147778.
59. Mulder B, Pouwels KB, Schuiling-Veninga CC, et al. Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1214-26.
60. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, et al. Reduced Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(4):365-71.

61. Ni J, Friedman H, Boyd BC, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):225.
62. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789-99.
63. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet.* 2016;48(11):1413-17.
64. Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 2015;16(1):191.
65. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
66. Nyangah DD, Lennard KS, Brown BP, et al. Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity. *Microbiome.* 2018;6(1):124.
67. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48.
68. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237-65.
69. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014;5:406.
70. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):2000s-2005s.
71. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16(4):362-70.
72. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun.* 2019;10(1):1517.
73. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109-17.
74. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, et al. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):22.
75. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158498.
76. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
77. North K, Gao M, Allen G, et al. Breastfeeding in a Global Context: Epidemiology, Impact, and Future Directions. *Clin Ther.* 2022;44(2):228-44.
78. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313.
79. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(8):3074-9.
80. Walker AW, Martin JC, Scott P, et al. 16S rRNA gene-based profiling of the human infant gut microbiota is strongly influenced by sample processing and PCR primer choice. *Microbiome.* 2015;3:26.
81. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J.* 2010;4(2):232-41.
82. Dong TS, Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):231-42.
83. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63.
84. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812-21.
85. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr.* 2017;117(12):1645-55.
86. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, et al. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890.
87. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
88. Siddharth J, Holway N, Parkinson SJ. A Western diet ecological module identified from the 'humanized' mouse microbiota predicts diet in adults and formula feeding in children. *PLoS One.* 2013;8(12):e83689.
89. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2016;6:19032.
90. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-66.
91. Benítez-Páez A, Kjølbæk L, Gómez Del Pulgar EM, et al. A Multi-omics Approach to Unraveling the Microbiome-Mediated Effects of Arabinoxylan Oligosaccharides in Overweight Humans. *mSystems.* 2019;4(4).
92. Deehan EC, Yang C, Perez-Muñoz ME, et al. Precision Microbiome Modulation with Discrete Dietary Fiber Structures Directs Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):389-404.e386.
93. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4212-8.
94. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One.* 2014;9(4):e95476.
95. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
96. Tun HM, Konya T, Takaro TK, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome.* 2017;5(1):40.
97. Konya T, Koster B, Maughan H, et al. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. *Environ Res.* 2014;131:25-30.

# CAPÍTULO 53

## Actualización en el abordaje diagnóstico de las gastroenteritis infecciosas: claves diagnósticas

Genaro Vázquez Elizondo

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades diarreicas son una de las principales causas mundiales de morbilidad, siendo principalmente problemáticas en grupos vulnerables, como son los niños menores de cinco años o los adultos mayores<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de los casos de diarrea son causados por agentes infecciosos, la mayor parte requieren tratamiento sintomático y rehidratación, sin que esto implique el uso de antibióticos o de internamiento en medio hospitalario. En el presente capítulo se abordarán los principios diagnósticos de la gastroenteritis infecciosa, con principal énfasis en el diagnóstico y algunos principios terapéuticos.

### DEFINICIONES

Los síndromes diarreicos se definen como el paso de heces disminuidas en consistencia o acuosas, típicamente al menos tres veces en un periodo de 24 horas<sup>2</sup>. Si se considera la duración de los síntomas en la definición, se puede considerar la presencia de tres síndromes (Tabla 1)<sup>3</sup>. Por otra parte, la presencia de diarrea con sangre visible o moco se considera disentería (diarrea invasiva), mientras que otro síndrome relevante en los cuadros diarreicos agudos es la denominada diarrea del viajero, que aparece hasta 10 días posteriores al viaje a regiones endémicas.

### ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La fisiología normal intestinal en lo que corresponde al manejo de fluido se ilustra en la figura 1. En condiciones normales, el promedio de ingesta vía oral es aproximadamente 1.5 l al día y en un día normal el movimiento en el intestino delgado proximal puede alcanzar los 7 l de secreción que son vertidos hacia el intestino delgado distal<sup>4</sup>. Sin embargo, el sistema digestivo de secreción y absorción es bidireccional e isotónico, y se estima que puede alcanzarse

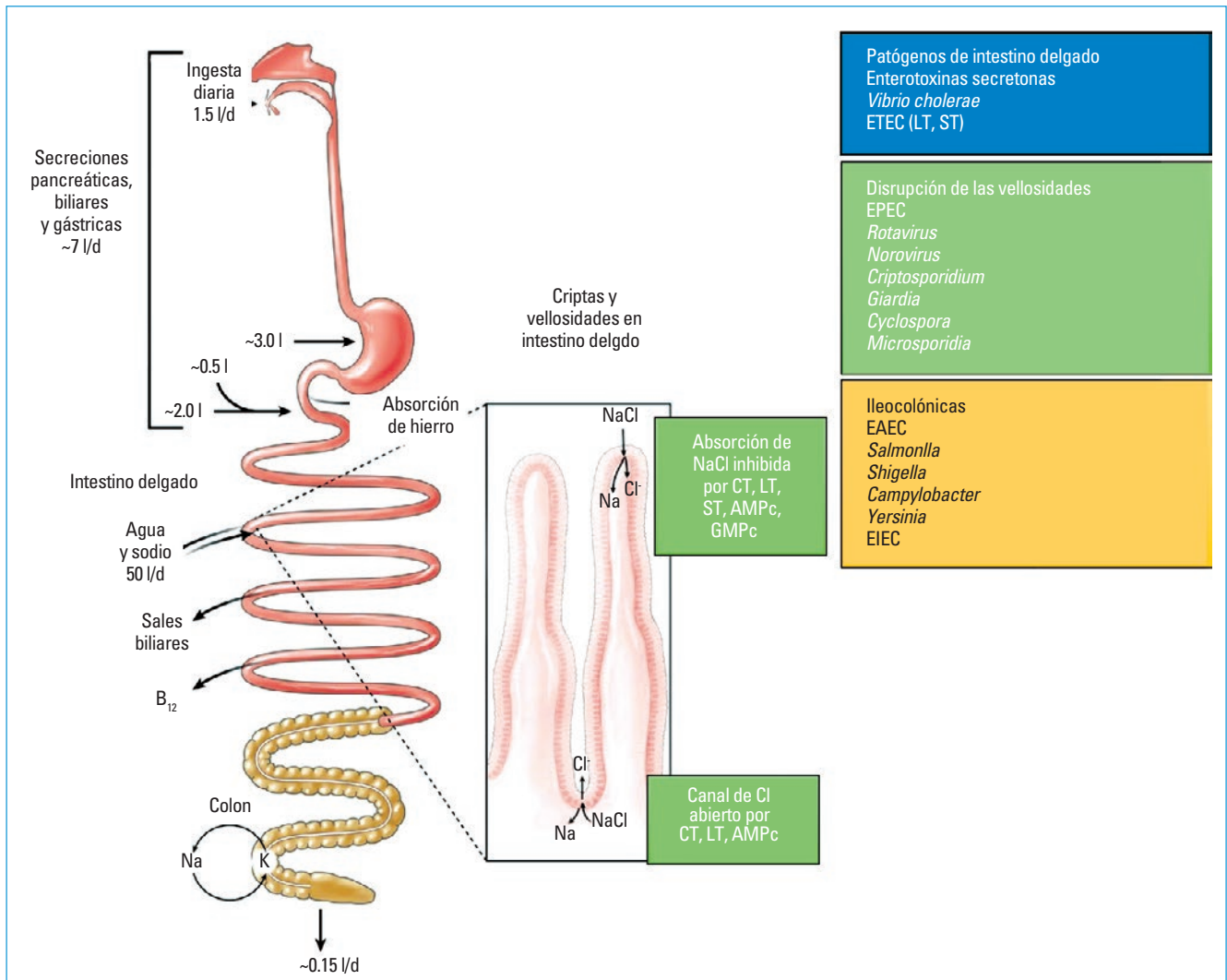
Tabla 1. Definición operativa de los síndromes diarreicos

Clínica	Duración	Síndrome
Evacuación disminuida en consistencia o acuosa, al menos tres veces al día	14 o menos días	Diarrea aguda
	Más de 14 pero menos de 30 días	Diarrea persistente
	Más de 30 días	Diarrea crónica

un intercambio que excede los 50 l al día<sup>5</sup>. Este gran proceso puede ser alterado por múltiples patógenos que pueden ser adquiridos por diversas fuentes de infección (Fig. 2), causando manifestaciones clínicas, que a su vez presentan tres mecanismos fisiopatológicos principales: a) la estimulación por toxinas (característica de *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*) en los canales de cloro (con la consecuente excreción de agua intraluminal en exceso, que de este modo el volumen secretado supera la capacidad de reabsorción del colon, que ronda los 2 a 3 l por día); b) la estimulación directa del monofosfato de guanilato ciclasa intracelular (lo que inhibe la absorción de NaCl y agua, característico de la toxina estable en calor de *E. coli*), y c) el daño directo a las vellosidades, que ocurre en procesos inflamatorios causados por virus, parásitos entre otros; el resultado de este daño directo es un desequilibrio en la funcionalidad de estas. En la figura 1, los patógenos que están en el cuadro azul producen toxinas, los del recuadro verde causan disrupción de las vellosidades, los del recuadro amarillo son patógenos que afectan el íleon y el colon por igual. En la tabla 2 podemos apreciar los patógenos más frecuentes por región afectada, así como el mecanismo fisiopatológico responsable del síndrome diarreico.

### EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Como en otras condiciones clínicas, la evaluación de pacientes con diarrea aguda debe ser clínica y



**Figura 1.** Fisiología de la absorción intestinal y factores etiológicos que inducen diarrea aguda (adaptada de Pawlowski et al., 2009<sup>4</sup>). AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; GMPc: monofosfato de guanilato ciclasa; Na: sodio; Cl: cloro; CT: toxina del cólera; LT: toxina lábil al calor de *Escherichia coli*; ST: toxina lábil al calor de *E. coli*; ETEC: *E. coli* enterotoxigénica; EPEC: *E. coli* enteropatógena.

**Figura 2.** Consideraciones y factores de riesgo implicados en la aparición de diarrea infecciosa (adaptada de Shane et al., 2017<sup>3</sup>).

considerando posibles factores de riesgo o exposición (Fig. 2). Otros factores que son relevantes son: el antecedente de viajes internacionales, uso previo de antibióticos, quimioterapia o inhibidores de bomba de protones, prácticas sexuales de alto riesgo, trabajo en guarderías y hospicios, así como la presencia de trastornos inmunosupresores<sup>6</sup>. La figura 3 muestra datos clínicos clave para evaluar pacientes con síndromes diarreicos. Es de especial consideración que aquellos pacientes mayores de 50 años o bien con datos de abdomen agudo (íleo o datos peritoneales) o con signos de enfermedad severa (Fig. 4) deben ser evaluados extensamente.





**Tabla 2. Patógenos más frecuentes por región intestinal**

Localización	Patógenos	Mecanismo Fisiopatológico
Intestino delgado proximal	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (toxina estable/lábil en calor, o ambas) <i>E. coli</i> enteropatógena <i>Rotavirus</i> <i>Norovirus</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium parvum/hominis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	Enterotoxigénico, daño a las vellosidades absortivas, usualmente no es inflamatorio
Ileocolónica (localización)	<i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Yersinia</i> <i>E. coli</i> enteroinvasiva <i>E. coli</i> enteroagregativa <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> enterotoxigénica	Con frecuencia es invasivo o citogénico; usualmente inflamatorio
Intestino delgado y grueso	<i>E. coli</i> enteroagregativa	Dispara respuestas inflamatorias en células del huésped que condiciona secreción

Adaptada de Pawlowski et al., 2009<sup>4</sup>

## GENERALIDADES DE TRATAMIENTO

Aunque el presente capítulo no tiene como objetivo discutir extensamente el tratamiento de los síndromes diarreicos, como parte de la evaluación clínica debe estar implícito el manejo, puesto que en ocasiones el control de los síntomas y la restitución del déficit de volumen guían la recuperación y la potencial etiología del síndrome (Figs. 4 y 5). Por ejemplo, cuando el vómito es un síntoma predominante se estima que las causas más probables son intoxicaciones alimentarias por virus o toxinas, mientras que la diarrea sanguinolenta usualmente implica una enfermedad invasiva o que cause daño a las vellosidades<sup>6</sup>. En la figura 6 puede apreciarse las generalidades del manejo en estos pacientes.

Con respecto a los estudios de sangre, excremento o imagen, se sugiere reservarlos para escenarios clínicos apropiados y/o en casos de enfermedad severa. En la tabla 3 se puede apreciar algunas recomendaciones de estos para su empleo en los síndromes diarreicos.

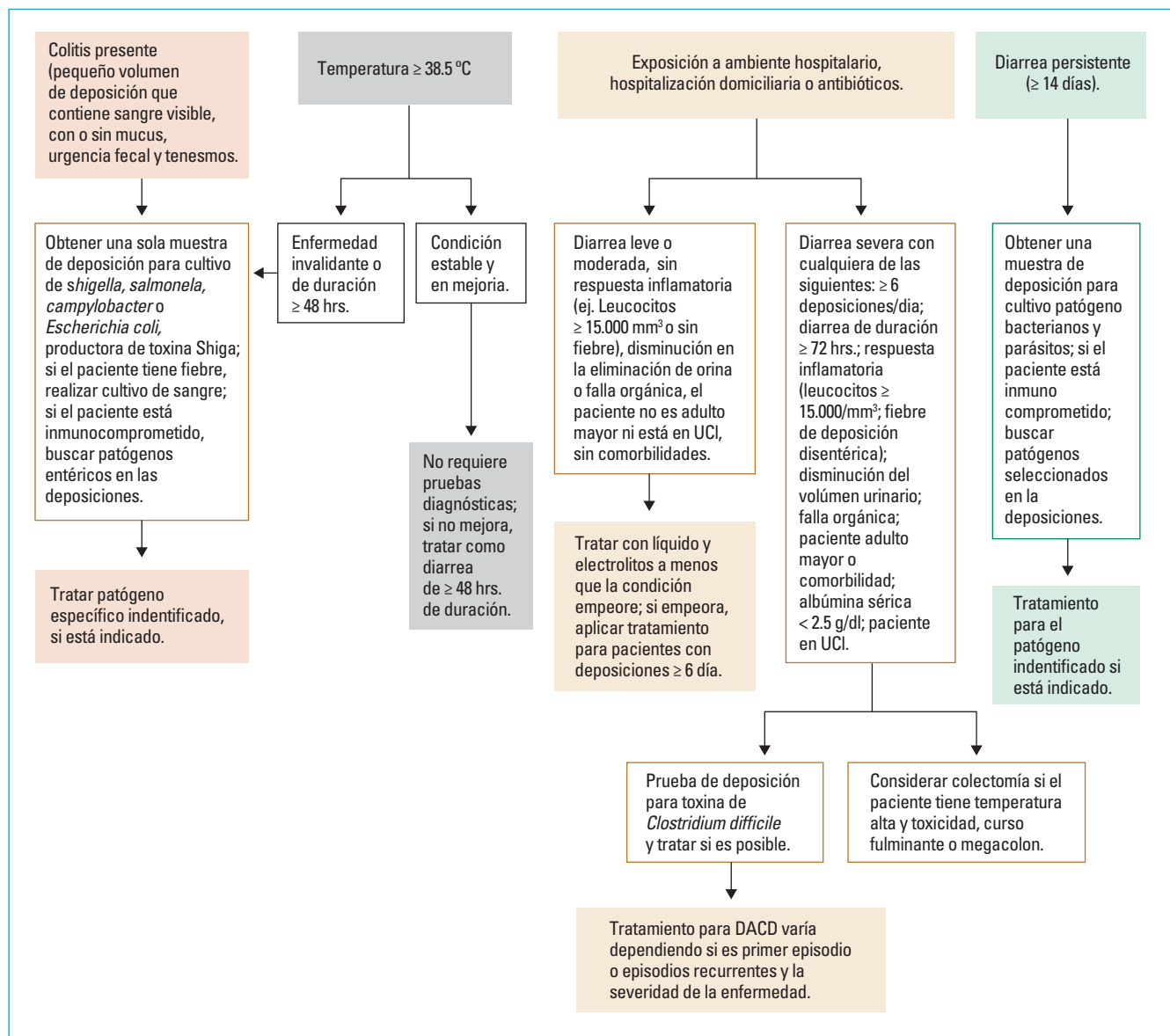
## CONCLUSIONES

Los síndromes diarreicos son una causa significativa de morbilidad en todos los ambientes de atención médica. Aunque la mayoría de los casos requiere manejo de soporte, la presencia de datos de alarma o signos de hipovolemia o enfermedad severa con frecuencia llevan

a la realización de estudios más extensos con el fin de evitar complicaciones. En general, los pacientes se benefician de tratamiento sintomático y, en algunos escenarios clínicos, de antimicrobianos, aunque su uso está condicionado a un escenario clínico en el cual se justifique su empleo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Collaborators GBDDD. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1211-28.
2. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331-51.
3. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):e45-e80.
4. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1874-86.
5. Brito GA, Alcantara C, Carneiro-Filho BA, et al. Pathophysiology and impact of enteric bacterial and protozoal infections: new approaches to therapy. *Chemotherapy.* 2005;51(Suppl 1):23-35.
6. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1532-40.
7. Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(2):236-46.
8. Acuña R. Diarrea aguda. *Rev Med Clin Las Condes.* 2015;26(5):676-86.
9. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, et al. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ.* 2000;78(10):1246-55.
10. LaRocque R, Harris J. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-rich-settings>



**Figura 3.** Aspectos clínicos relevantes en la evaluación de los síndromes diarreicos (tomado de Acuña, 2015<sup>8</sup> que a su vez está adaptado de Dupont, 2014<sup>9</sup>). UCI: unidad de cuidados intensivos; DACD: diarrea asociada a *Clostridioides difficile*.

	Datos clave	Consideraciones
<b>Evaluación inicial</b>	<b>Historia clínica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajes</li> <li>• Hospitalizaciones y uso de antibióticos</li> <li>• Comorbilidades</li> <li>• Contexto estacional/epidemiológico</li> </ul>	Colitis pseudomembranosa  <b>Diarrea del viajero</b>
<b>Evaluación de severidad</b>	Presencia de diarrea sanguinolenta  Número de evacuaciones y estado de volumen	Presencia enfermedad severa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre <math>\geq 38^\circ\text{C}</math></li> <li>• Hipovolemia</li> <li>• <math>\geq 6</math> evacuaciones malformadas/24 h</li> <li>• Dolor abdominal severo</li> <li>• Intolerancia a VO</li> </ul>
<b>Estudios y manejo</b>	<b>Estado de volumen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reposición de volumen IV/VO</li> <li>– Antidiarréicos (loperamida/bismuto)</li> <li>– Antibióticos</li> </ul> <b>Dieta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dieta astringente (no lácteos)</li> </ul>	Estudios de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coprológico</li> <li>– Toxina AB de <i>Clostridium difficile</i>/GDH</li> <li>– PCR/cultivos para bacterias</li> </ul>

Figura 4. Visión general de la evaluación de pacientes con diarrea IV: intravenoso; VO: vía oral.

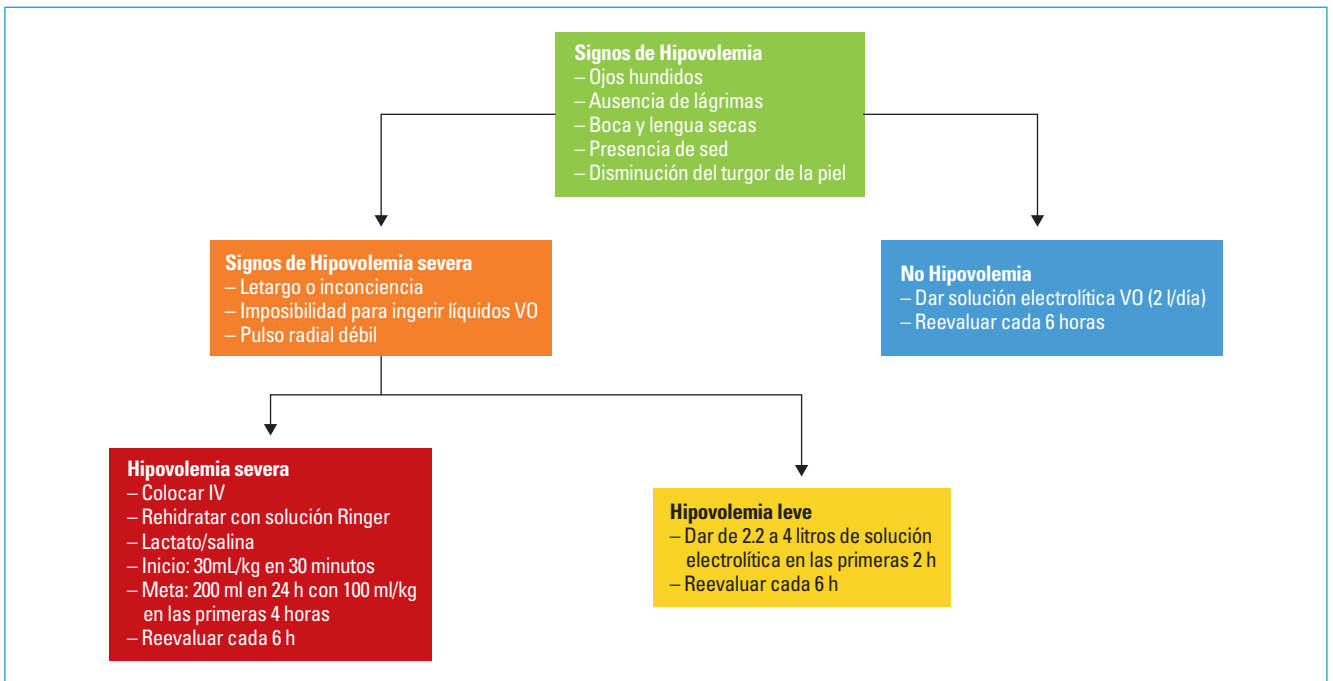
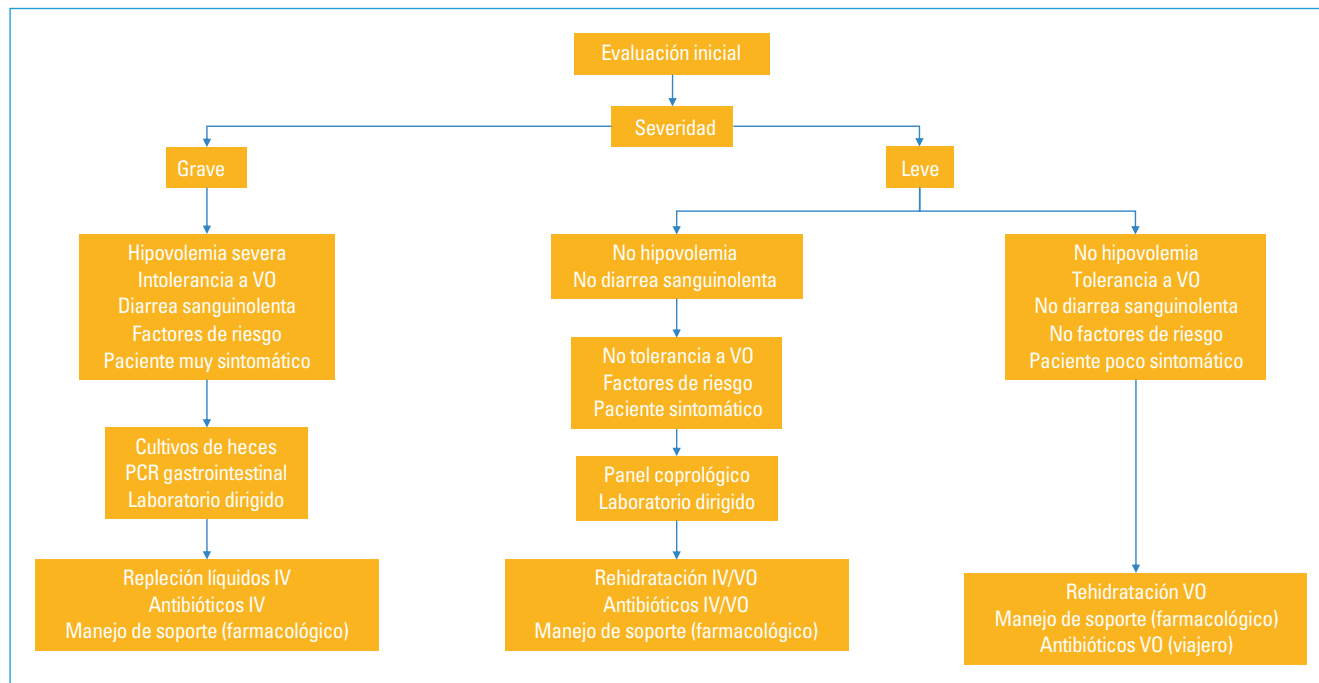


Figura 5. Evaluación y manejo del estado de volumen en pacientes con diarrea (adaptada de Victora et al., 2000<sup>9</sup>). IV: intravenosa; VO: vía oral.



**Figura 6.** Algoritmo de manejo de los síndromes diarreicos de acuerdo con su severidad (adaptada de LaRocque et al., 2023<sup>10</sup>). IV: intravenoso; PCR: proteína C reactiva; VO: vía oral.

**Tabla 3. Recomendaciones generales para el empleo de estudios de laboratorio e imagen en pacientes con diarrea**

Estudio	Escenario clínico	Datos clave
Sangre		
Electrolitos	Toxicidad sistémica o enfermedad severa	Guía para repleción de volumen
Creatinina	Toxicidad sistémica o enfermedad severa	Guía para repleción de volumen
Biometría hemática	Fiebre, toxicidad sistémica	Eosinofilia sugiere infección por parásitos
Heces		
Panel coprológico	Fiebre, antecedente de uso de antibióticos u hospitalización, disentería o diarrea acuosa en “agua de arroz”	No se recomienda en pacientes con síndromes leves Sospecha de infección por <i>C. difficile</i> o <i>V. cholerae</i>
Toxina de <i>C. difficile</i> con GDH	Antecedente de uso de antibióticos u hospitalización Uso de quimioterapia o antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal	Sospecha de infección por <i>C. difficile</i> . Se recomienda realizar ambos por incremento en la sensibilidad diagnóstica en el escenario clínico apropiado
PCR gastrointestinal	Enfermedad severa, toxicidad o grupos especiales inmunosuprimidos	Detección de múltiples patógenos en una muestra

PCR: reacción en cadena de polimerasa; GDH: glutamato deshidrogenasa.  
Adaptada de DuPont, 2014<sup>6</sup>.

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.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

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

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-19418-75-3

Ref.: 7384AX222

#### 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.



